

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20194228

· 论 著 ·

糖尿病足溃疡患者多重耐药菌感染危险因素的 Meta 分析

章毅¹, 张利峰¹, 陈丽燕¹, 谢文²

(1. 中山大学护理学院, 广东 广州 510080; 2. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析明确糖尿病足溃疡患者感染多重耐药菌(MDRO)的危险因素。**方法** 检索数据库有关糖尿病足溃疡患者感染 MDRO 危险因素的文献,按照纳入和排除标准筛选文献,由两名研究者独立进行资料提取和质量评价,采用 RevMan 5.3 统计分析软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入文献 20 篇,总样本量为 2 568 例。纳入分析的危险因素共 13 个,经 Meta 分析结果表明,足溃疡病程[WMD = 5.25, 95%CI(0.13 ~ 10.37), $P = 0.04$]、缺血性溃疡[OR = 2.84, 95%CI(2.25 ~ 3.60), $P < 0.001$]、溃疡面积[OR = 2.43, 95%CI(1.58 ~ 3.72), $P < 0.001$]、因同一溃疡住院次数 > 2 次[OR = 16.82, 95%CI(10.85 ~ 26.09), $P < 0.001$]、抗菌药物暴露史[OR = 5.86, 95%CI(3.79 ~ 9.07), $P < 0.001$]、曾经应用第三代头孢菌素[OR = 5.15, 95%CI(3.51 ~ 7.56), $P < 0.001$]、合并骨髓炎[OR = 7.22, 95%CI(4.45 ~ 11.69), $P < 0.001$]、糖尿病肾病[OR = 1.41, 95%CI(1.12 ~ 1.76), $P = 0.003$]以及贫血[OR = 3.18, 95%CI(2.04 ~ 4.95), $P < 0.001$]为 MDRO 感染的危险因素。**结论** 足溃疡病程越长、缺血性溃疡、溃疡面积越大、住院次数越多、有抗菌药物应用史以及合并骨髓炎、糖尿病肾病及贫血的患者 MDRO 感染的风险越高,医护人员应及时识别相关危险因素并积极采取措施预防 MDRO 感染的发生。

[关键词] 糖尿病; 足溃疡; 多重耐药; 危险因素; Meta 分析

[中图分类号] R587.1 R181.3⁺2

Meta-analysis on risk factors for multidrug-resistant organism infection in patients with diabetic foot ulcer

ZHANG Yi¹, ZHANG Li-feng¹, CHEN Li-yan¹, XIE Wen² (1. School of Nursing, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To identify risk factors for multidrug-resistant organism(MDRO) infection in patients with diabetic foot ulcer(DFU) by Meta-analysis. **Methods** Literatures on risk factors for MDRO infection in patients with DFU were retrieved and screened according to inclusion and exclusion criteria, data were extracted and performed quality assessment independently by two researchers, Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 statistical analysis software. **Results** A total of 20 articles were included, with a total samples of 2 568 cases. There were 13 risk factors were included in the analysis. Meta analysis showed that risk factors for MDRO infection were course of foot ulcer (WMD, 5.25[95%CI, 0.13 - 10.37], $P = 0.04$), ischemic ulcer (OR, 2.84 [95%CI, 2.25 - 3.60], $P < 0.001$), ulcer area (OR, 2.43 [95%CI, 1.58 - 3.72], $P < 0.001$), number of hospitalization due to the same ulcer > 2 times (OR, 16.82 [95%CI, 10.85 - 26.09], $P < 0.001$), history of antimicrobial exposure (OR, 5.86[95%CI, 3.79 - 9.07], $P < 0.001$), use of third generation cephalosporins (OR, 5.15 [95%CI, 3.51 - 7.56], $P < 0.001$), complicated osteomyelitis (OR, 7.22 [95%CI, 4.45 - 11.69], $P < 0.001$), diabetic nephropathy (OR, 1.41[95%CI, 1.12 - 1.76], $P = 0.003$), and anemia (OR, 3.18[95%CI, 2.04 - 4.95], $P < 0.001$). **Conclusion** Risk of MDRO infection is higher in DFU patients with long course of foot ulcer, ischemic ulcer, larger area of ulcer, the more times of hospitalization, history of antimicrobial use, combined osteomyelitis, diabetic nephropathy, and anemia, health care workers should identify relevant risk factors in time and take active measures to

[收稿日期] 2018-09-04

[作者简介] 章毅(1995-),男(汉族),安徽省芜湖市人,硕士研究生,主要从事糖尿病护理研究。

[通信作者] 谢文 E-mail:xiewengz@126.com

prevent the occurrence of MDRO infection.

[Key words] diabetes mellitus; foot ulcer; multidrug resistance; risk factor; Meta-analysis

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是指糖尿病患者由于下肢血管和神经病变引起的足部溃疡和深部组织的破坏^[1]。糖尿病足溃疡患者感染的发生率居高不下^[2]。研究^[3-4]表明,40%~80%的糖尿病足溃疡患者合并不同程度的感染,现已成为导致糖尿病足溃疡患者住院和下肢截肢的首要原因。近年来,随着广谱抗菌药物滥用的比例越来越高,细菌耐药性及感染类型也在不断发生变化。多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)定义为对临床上三类或三类以上抗菌药物同时耐药的病原菌^[5],常见的 MDRO 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌、多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)、耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌(CRE)等。由于 MDRO 感染发生的风险逐年上升,且菌株耐药性复杂多变,不仅增加了感染控制的难度和医疗成本,也导致患者的截肢率和病死率升高,严重降低了治疗效果和患者的生活质量^[3,6]。为减少耐药菌感染的发生,改善患者的预后,许多研究者针对 MDRO 感染的危险因素展开了研究。部分研究结果^[6-8]表明,既往抗菌药物使用史、住院次数的增加为 MDRO 感染的危险因素;研究^[9-11]也证实,足溃疡的病程、类型以及面积大小也会对 MDRO 的感染造成影响;此外,合并糖尿病肾病、低蛋白血症及贫血也是导致 MDRO 感染的可能原因^[12-14]。近年来,随着对糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染研究的不断深入,所涉及的危险因素也日益受到关注,但由于受到样本类型、样本量、研究对象及地域等因素的影响,得出的结果不尽相同,甚至相反,降低了研究的说服力。本研究旨在通过 Meta 分析综合既往的研究结果,明确糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染的危险因素,为针对性的病情观察及预防提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 已发表的中文文献检索通过中国生物医学数据库、中国科技期刊全文数据库、万方数据库及维普中文医学期刊数据库,英文文献检索通过 PubMed、Embase、Cochrane Library、Scopus 以及 Web of Science 等数据库。检索时间范围为建库至 2018 年 1 月。中文检索词为“糖尿病足/糖尿

病足溃疡/耐药/多药耐药/多重耐药”;英文检索词为“diabetic foot/diabetic foot ulcer/DF/DFU/multi-drug resistant/multidrug-resistant/multidrug*/MDROS/MDRMS/MRSA/MDRPA/ESBL/CRE”,检索策略为“(“diabetic foot” OR “diabetic foot ulcer” OR DF OR DFU) AND (“multi-drug resistant” OR multidrug-resistant OR multidrug* OR MDROS OR MDRMS OR MRSA OR MDRPA OR ESBL OR CRE)”。通过全文链接获取经筛选后所得文献的全文。如检索结果无全文、相关研究未提供研究数据或会议论文,则通过邮件与原作者联系获取。对于重复发表的文献仅保留发表年限较早、内容完整全面的 1 篇。同时对所纳入文献的参考文献进行二次追踪检索,以避免文献的遗漏。

1.2 文献的纳入与排除标准 文献的纳入标准为:

(1)病例组定义为 MDRO 感染的糖尿病足溃疡患者,包括单一类型 MDRO 感染(如 MRSA)的患者,对照组为非 MDRO 感染的糖尿病足溃疡患者;(2)研究设计类型为队列研究、病例对照研究或明确划分为病例组和对照组进行暴露因素比较的横断面研究;(3)提供明确的 MDRO 感染的确诊方法或标准;(4)语言类型为中文或英文。文献的排除标准:(1)病例报告、综述类、重复发表及来源不明的文献;(2)无法获取全文及原始数据的文献;(3)文中已报道的数据或所获及的原始数据无法进行转换与合并的文献。

1.3 文献资料提取与质量评价 由两名研究者独立进行文献的资料提取与质量评价,如评价者对纳入结果产生分歧时征求第三位研究者的意见后达成共识。文献资料提取的内容包括研究者、发表时间、研究对象、研究设计方法、MDRO 感染的发生率、种类及诊断方法、相关危险因素的种类及数据类型等。病例对照研究的文献质量评价参照纽卡斯卡~渥太华(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)质量评价量表^[15],分别围绕病例与对照的选择,病例组与对照组的可比性以及暴露对文献进行偏倚风险的整体评价,共 8 个条目,如满足“*”号标注的选项得 1 分,满分 9 分,得分越高表明文献的质量越高。横断面研究文献质量评价参照美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)推荐的对横断面研究的评判标准^[16],共 11 个

条目,每个条目分别回答“是”、“否”或“不清楚”,回答“是”得 1 分,得分越高代表文献的质量越高。

1.4 统计分析方法 应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。通过异质性检验评价纳入研究的异质性大小,如无异质性($P > 0.1$),采用固定效应模型合并效应值;如存在异质性($P < 0.1$),采用随机效应模型合并效应值,并根据研究对象特点、样本量大小、研究设计类型及数据类型等进行亚组分析或敏感性分析,寻找异质性来源。连续型变量如足溃疡病程、溃疡面积、糖化血红蛋白值(HbA1c)等采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)和 95%置信区间(CI),二分类变量如缺血性溃疡、抗菌药物暴露史、合并骨髓炎等采用比值比(odds ratio, OR)和 95%CI 进行综合效应值描述。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索文献 1 222 篇,其中中文文献 674 篇,英文文献 548 篇,排除重复文献 680 篇,通过阅读标题和摘要排除文献 466 篇。进一步阅读全文后,排除重复发表、综述、数据有误、研究对象与设计类型不符、研究内容为非危险因素或预测因素及来源不明的 53 篇文献,以及与原作者联系后未得到回复而无法获取全文或原始数据的 3 篇文献,最后保留 20 篇文献^[4, 6-14, 17-26]纳入本次 Meta 分析,纳入 MDRO 感染的危险因素共 13 个。

2.2 文献基本特征及质量评价 纳入文献的基本情况和质量评价结果见表 1。

表 1 糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染危险因素 Meta 分析纳入文献基本情况和质量评价结果

Table 1 Basic information and quality assessment of literatures in Meta-analysis on risk factors for MDRO infection in patients with DFU

| 研究者 | 发表年份(年) | 涉及的 MDRO | 研究设计类型 | 样本量(MDRO 感染/非 MDRO 感染)(例) | MDRO 感染发生率(%) | 危险因素的 数字 标识 | 质量 评价得分 (分) |
|-----------------------------|---------|-----------------------------|--------|---------------------------|---------------|-----------------------|-------------------|
| 黄德斌等 ^[4] | 2012 | MRSA、MDR-PA 等 | 病例对照研究 | 107(34/73) | 31.8 | 1、2、4、5、8、9、10、11 | 7 |
| 杨雪等 ^[6] | 2017 | MRSA、MDR-PA 等 | 病例对照研究 | 192(61/131) | 31.8 | 4、5、8、9、10、11、 | 5 |
| Kandemir 等 ^[7] | 2007 | MRSA、MRCNS、MDR-EC、MDR-PA 等 | 横断面研究 | 102(36/66) | 35.3 | 1、4、5、7、8、9 | 6 |
| 徐娜等 ^[8] | 2014 | MRSA、MDR-PA 等 | 病例对照研究 | 209(66/143) | 31.6 | 4、5、8、9、10、11 | 6 |
| Zubair 等 ^[9] | 2011 | ESBL、MRSA 等 | 横断面研究 | 102(46/56) | 45.1 | 1、3、4、5、6、9 | 6 |
| Noor 等 ^[10] | 2017 | ESBLs、MRSA 等 | 横断面研究 | 65(37/28) | 56.9 | 1、2、3、4、5、6、7 | 6 |
| 陆静尔等 ^[11] | 2017 | MRSA、MRSE、MDR-EC、MDR-PA 等 | 横断面研究 | 121(45/76) | 37.2 | 1、2、3、4、6、8 | 6 |
| 丁群等 ^[12] | 2012 | MRSA、MRSE | 病例对照研究 | 98(24/74) 68(18/50) | 24.5 26.5 | 1、3、4、5、6、7、8、9、12、13 | 6 |
| Richard 等 ^[13] | 2008 | MRSA、CRE、MDR-PA 等 | 横断面研究 | 188(45/143) | 23.9 | 1、7、8 | 7 |
| Feng 等 ^[14] | 2013 | MRSA | 病例对照研究 | 197(57/140) | 28.9 | 1、3、4、5、6、7、8、9、12、13 | 7 |
| Ji 等 ^[17] | 2014 | MRSA、MRSE、MDR-PA、MDR-EC 等 | 病例对照研究 | 118(64/54) | 54.2 | 1、2、3、4、7、8 | 7 |
| Lavery 等 ^[18] | 2014 | MRSA | 病例对照研究 | 57(17/40) | 29.8 | 1、7 | 5 |
| Wang 等 ^[19] | 2010 | MRSA | 病例对照研究 | 118(21/97) | 17.8 | 1、2、3、4、5、6、7 | 6 |
| Gadepalli 等 ^[20] | 2006 | ESBL、MRSA 等 | 横断面研究 | 80(58/22) | 72.5 | 1、2、3、4、5、6 | 6 |
| Hartemann 等 ^[21] | 2004 | MRSA、MDR-EF、MDR-PA、MDR-EC 等 | 横断面研究 | 180(32/148) | 17.8 | 1、2、4、5、7 | 7 |
| 吴旭红等 ^[22] | 2017 | MRSA、MRSE、MDR-PA、MDR-EC 等 | 病例对照研究 | 100(50/50) | 50.0 | 1、4、5、8、9 | 6 |
| 王涛等 ^[23] | 2015 | MRSA、MDR-PA 等 | 横断面研究 | 56(24/32) | 42.9 | 1、4、5、7、8、10 | 6 |
| 许蕾等 ^[24] | 2015 | MRSA | 横断面研究 | 127(65/62) | 51.2 | 1、7、9 | 6 |
| 张靖航等 ^[25] | 2014 | MDR-PA | 横断面研究 | 117(43/74) | 36.8 | 1、2、3、4、5、7、8、9、12、13 | 6 |
| 赵琪等 ^[26] | 2013 | MRSA、MRSE、MDR-PA、MDR-EC 等 | 病例对照研究 | 166(83/83) | 50.0 | 1、4、5、8、9、11、 | 6 |

注: MDR-EC 指多重耐药大肠埃希菌; MRCNS 指耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌; MDR-PA 指多重耐药铜绿假单胞菌; MDR-EF 指多重耐药粪肠球菌; 危险因素 1 = 年龄; 2 = 足溃疡病程; 3 = 足溃疡面积; 4 = 合并骨髓炎; 5 = 合并糖尿病肾病; 6 = 合并高血压; 7 = HbA1c; 8 = 缺血性溃疡; 9 = 抗菌药物暴露史; 10 = 因同一溃疡住院次数 > 2 次; 11 = 使用第三代头孢菌素; 12 = 合并低蛋白血症; 13 = 合并贫血

2.3 MDRO 感染危险因素的 Meta 分析

2.3.1 与患者年龄相关危险因素 18 篇文献^[4, 7, 9-14, 17-26]报道了患者年龄与 MDRO 感染间的关系。对数据类型为连续型变量的 15 篇文献^[4, 7, 10, 12-14, 17-19, 21-26]进行效应值合并,由于研究间存在异质性($I^2 = 35\%$, $P = 0.08$),故采用随机效应模型进行综合分析,结果显示无统计学意义[WMD = 0.58, 95%CI(-0.58~1.73), $P = 0.33$];对数据类型为分类变量的 3 篇文献^[9, 11, 20]进行效应值合并,异质性检验结果表明研究间不存在异质性

($I^2 = 0$, $P = 0.78$),故采用固定效应模型进行综合分析,结果显示无统计学意义[WMD = 0.86, 95%CI(0.51~1.43), $P = 0.55$]。

2.3.2 与足溃疡特征相关危险因素 8 篇文献^[4, 10, 11, 17, 19-21, 25]报道了足溃疡病程与 MDRO 感染间的关系,7 篇文献可提取数据进行合并,异质性检验结果表明,研究间不存在异质性($I^2 = 30\%$, $P = 0.20$),故采用固定效应模型进行综合分析,结果显示差异具有统计学意义[WMD = 5.25, 95%CI(0.13~10.37), $P = 0.04$]。见图 1。

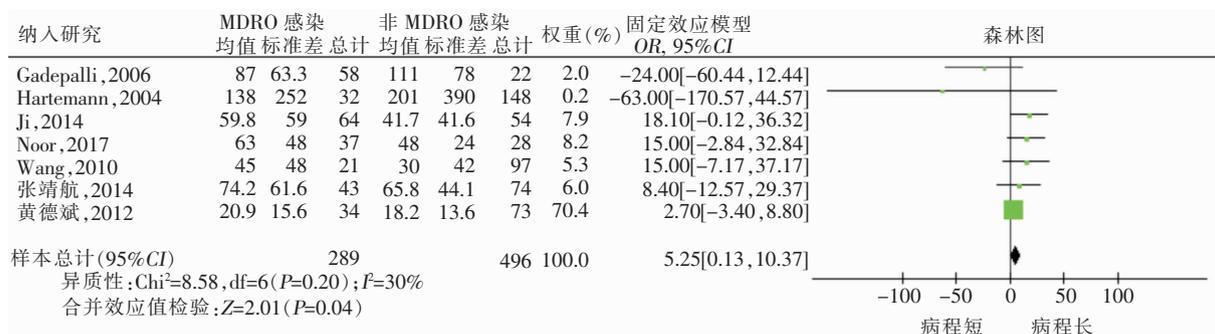


图 1 糖尿病患者足溃疡病程与 MDRO 感染间关系的 Meta 分析森林图

Figure 1 Forest plot for Meta-analysis on relationship between course of DFU and MDRO infection in diabetic patients

13 篇文献^[4, 6-8, 11-14, 17, 22-23, 25-26]报道了缺血性溃疡与 MDRO 感染之间的关系, 12 篇文献^[4, 6-8, 11-13, 17, 22-23, 25-26]可提取数据进行 Meta 分析, 由于研究间存在异质性($I^2 = 64\%$, $P < 0.001$), 敏感性分析表明吴旭红等^[22]的研究可能为异质性的

主要来源, 排除后对其余研究进行异质性检验, 结果表明无异质性($I^2 = 0$, $P = 0.61$), 故采用固定效应模型进行综合分析, 结果显示差异具有统计学意义[OR = 2.84, 95%CI(2.25~3.60), $P < 0.001$]。见图 2。

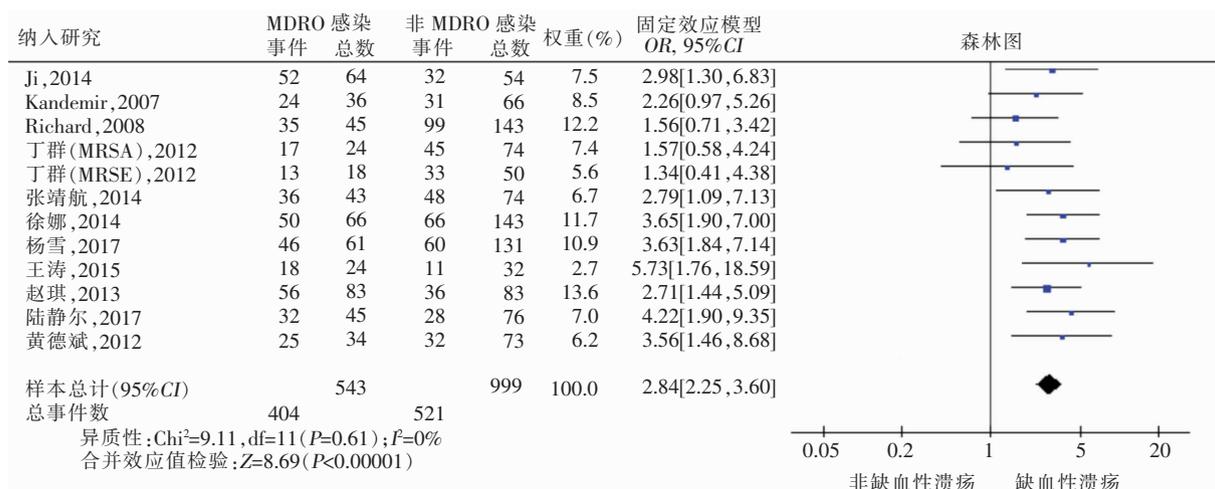


图 2 糖尿病患者足缺血性溃疡与 MDRO 感染间关系的 Meta 分析森林图

Figure 2 Forest plot for Meta-analysis on relationship between ischemic foot ulcer and MDRO infection in diabetic patients

9 篇文献^[9-12, 14, 17, 19, 20, 25]报道了溃疡面积与 MDRO 感染之间的关系,8 篇文献^[10-12, 14, 17, 19, 20, 25]可提取数据进行综合分析。对数据类型为分类变量的 4 篇文献^[11-12, 14, 20]进行效应值合并,由于存在异质性($I^2 = 53\%$, $P = 0.08$),经敏感性分析后发现 Gadepalli 等^[20]的研究地点为印度,排除后对其余研究地点在国内的文献进行异质性检验结果表明无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.39$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示差异具有统计学意义 [$OR = 2.43, 95\%CI(1.58 \sim 3.72), P < 0.001$]。对数据类型为连续型变量的 4 篇文献^[10, 17, 19, 25]进行效应值合并,由于研究间异质性较大 ($I^2 = 81\%$, $P = 0.001$),分别对 2 篇^[17, 25]糖尿病平均病程 > 10 年的文献和 2 篇^[10, 19] ≤ 10 年的文献进行亚组分析,异质性检验结果表明均无异质性 (I^2 分别为 0、54%,均 $P > 0.05$),分别采用固定效应模型进行综合分析,结果显示均具有统计学意义 [$WMD = 0.93, 95\%CI(0.24 \sim 1.62), P = 0.008$]和 [$WMD = 4.24, 95\%CI(2.60 \sim 5.87), P < 0.001$]。

2.3.3 与住院次数及抗菌药物使用相关危险因素
4 篇文献^[4, 6, 8, 23]报道了因同一溃疡住院次数 > 2 次与 MDRO 感染间的关系。异质性检验结果表明研究间无异质性 ($I^2 = 0, P = 0.66$),故采用固定效应模型进行综合分析,结果显示差异具有统计学意义 [$OR = 16.82, 95\%CI(10.85 \sim 26.09), P < 0.001$]。

11 篇文献^[4, 6-9, 12, 14, 22, 24-26]报道了抗菌药物暴露史与 MDRO 感染间的关系。由于研究间存在异质性 ($I^2 = 66\%$, $P < 0.001$),经敏感性分析后发现吴旭红等^[22]的研究可能为异质性来源,予排除后采用随机效应模型进行综合分析,结果显示差异具有统计学意义 [$OR = 5.86, 95\%CI(3.79 \sim 9.07), P < 0.001$]。根据研究对象特点划分为单类 MDRO 感染组和普通 MDRO 感染组 2 个亚组,分别进行异质性检验,结果表明无异质性 (I^2 分别为 18%、44%,均 $P > 0.05$),采用固定效应模型进行综合分析,结果显示差异均具有统计学意义 [$OR = 4.04, 95\%CI(2.67 \sim 6.09), P < 0.001$]和 [$OR = 8.90, 95\%CI(5.70 \sim 13.90), P < 0.001$]。见图 3。

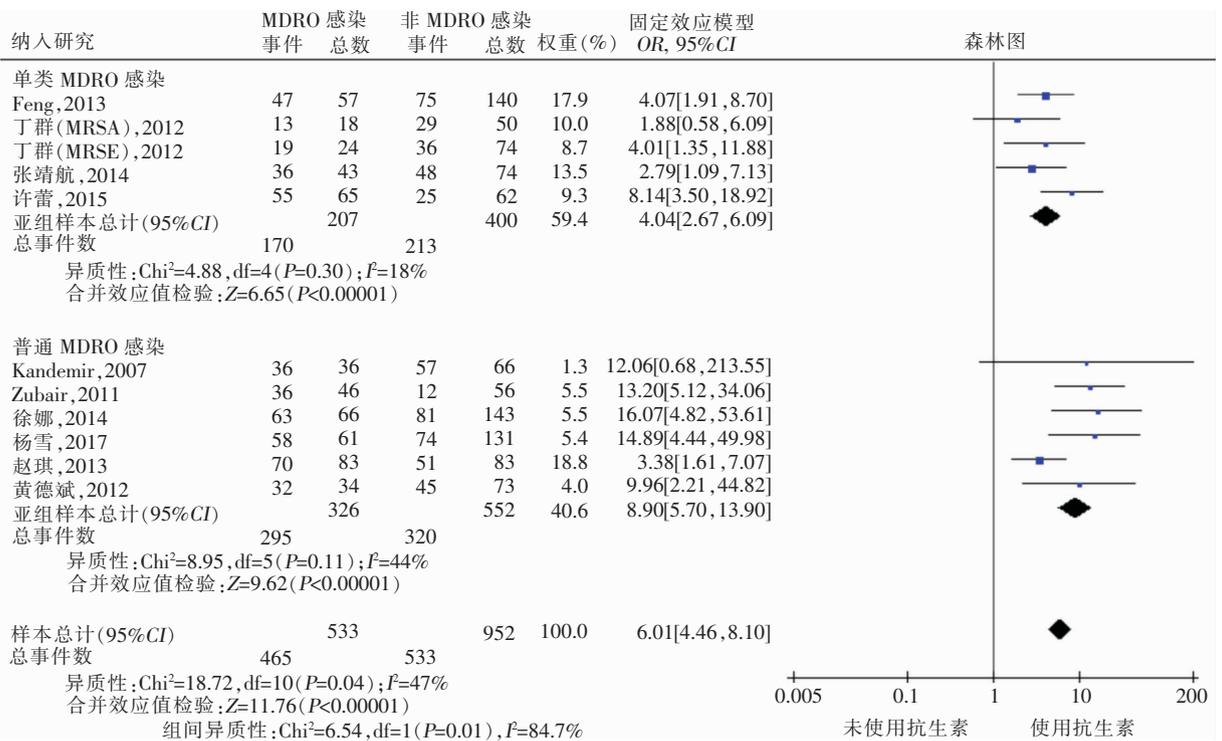


图 3 糖尿病足溃疡患者抗菌药物暴露史与 MDRO 感染间关系的 Meta 分析森林图

Figure 3 Forest plot for Meta-analysis on relationship between history of antimicrobial exposure and MDRO infection in DFU patients

4 篇文献^[4, 6, 8, 26]报道了使用三代头孢菌素与 MDRO 感染间的关系。异质性检验结果表明,研究

间无异质性 ($I^2 = 0, P = 0.83$),故采用固定效应模型进行综合分析,结果显示差异具有统计学意义

[OR = 5.15, 95% CI (3.51 ~ 7.56), P < 0.001]。

2.3.4 与并发症及合并症相关危险因素 17 篇文献^[4, 6-12, 14, 17, 19-23, 25-26]报道了合并骨髓炎与 MDRO 感染间的关系。由于研究间存在异质性 ($I^2 = 79\%$, $P < 0.001$), 根据研究对象病原菌感染类型、研究设

计类型、样本量及研究地点等进行亚组分析和敏感性分析后未找到异质性来源, 故采用随机效应模型进行综合分析, 结果显示差异具有统计学意义 [OR = 7.22, 95% CI (4.45 ~ 11.69), $P < 0.001$]。见图 4。

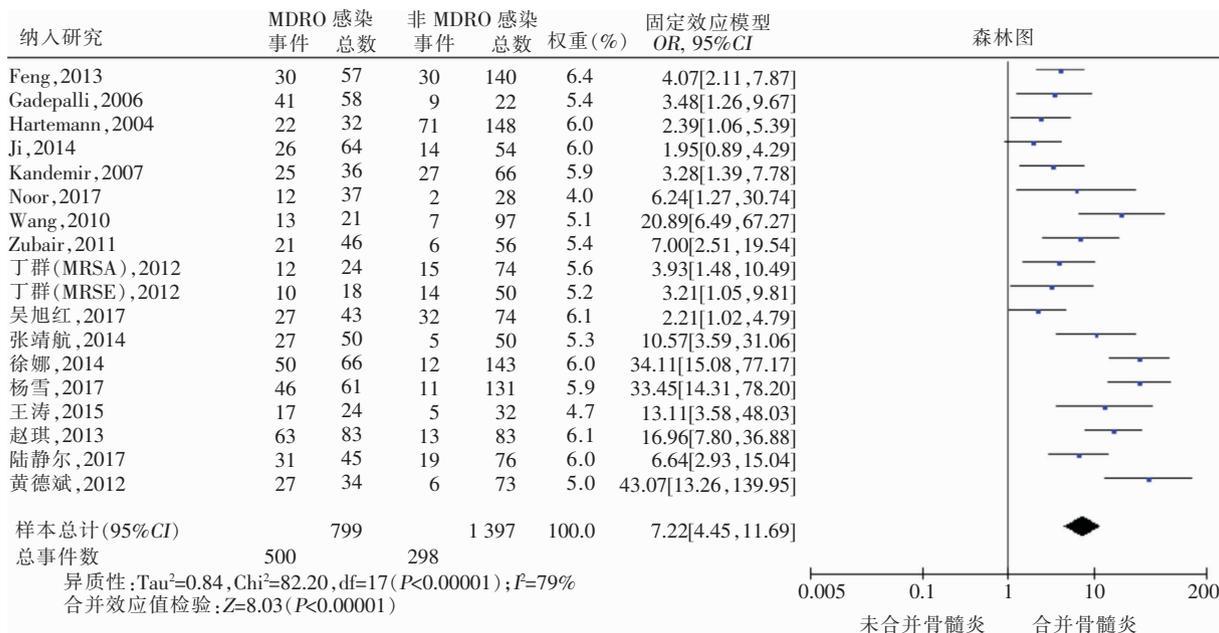


图 4 糖尿病足溃疡患者合并骨髓炎与 MDRO 感染间关系的 Meta 分析森林图

Figure 4 Forest plot for Meta-analysis on relationship between osteomyelitis and MDRO infection in DFU patients

15 篇文献^[4, 6-10, 12, 14, 19-23, 25-26]报道了合并糖尿病肾病与 MDRO 间的关系。异质性检验结果表明研究间无异质性 ($I^2 = 13\%$, $P = 0.31$), 故采用固定

效应模型进行综合分析, 结果显示差异具有统计学意义 [OR = 1.41, 95% CI (1.12 ~ 1.76), $P = 0.003$]。见图 5。

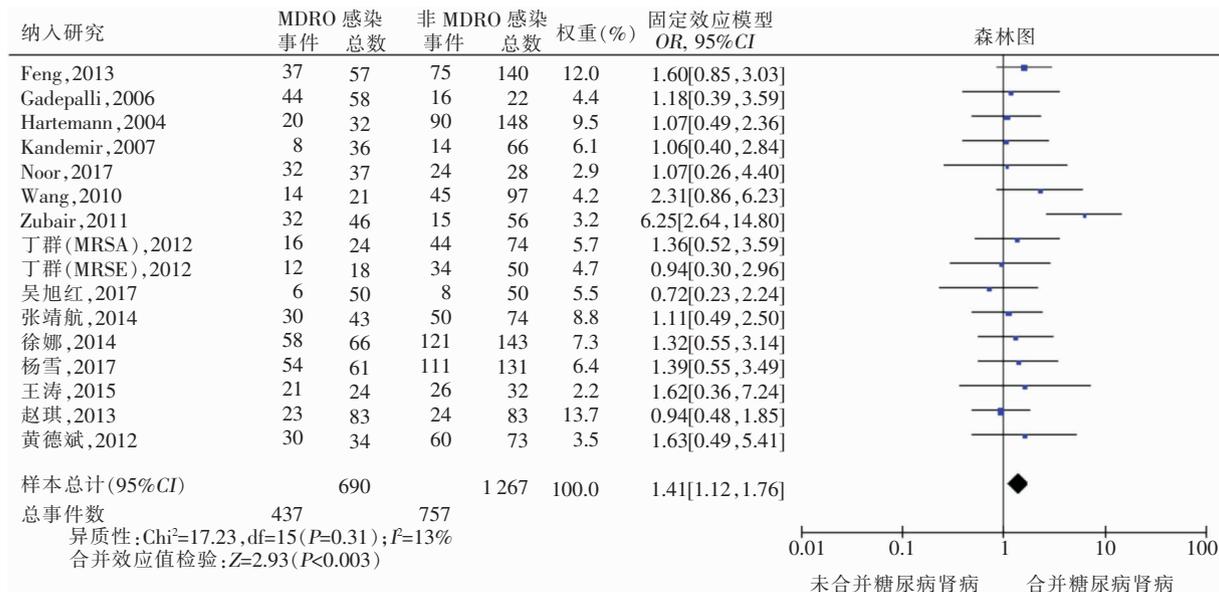


图 5 糖尿病足溃疡患者合并糖尿病肾病与 MDRO 感染间关系的 Meta 分析森林图

Figure 5 Forest plot for Meta-analysis on relationship between diabetic nephropathy and MDRO infection in DFU patients

7 篇文献^[9-12, 14, 19-20]报道了合并高血压与 MDRO 感染间的关系,但效应值合并结果无统计学意义,且研究间的异质性较大($I^2 = 71\%$, $P < 0.001$)。进一步经敏感性分析排除 3 篇^[9-10, 20]研究地点为印度的文献,对其余国内的文献进行异质性检验,结果表明无异质性($I^2 = 25\%$, $P = 0.26$),采用固定效应模型进行综合分析,结果显示差异具有统计学意义[$OR = 1.51, 95\% CI(1.03 \sim 2.21), P = 0.03$]。

3 篇文献^[12, 14, 25]报道了合并低蛋白血症与 MDRO 感染间的关系。由于研究间存在异质性($I^2 = 73\%$, $P = 0.01$),经敏感性分析后排除 1 篇^[25]研究对象为 MDR-PA 感染的文献,对其余研究对象为耐甲氧西林葡萄球菌的文献进行异质性检验,结果表明研究间无异质性($I^2 = 0, P = 0.92$),故采用固定效应模型进行综合分析,结果显示差异具有统计学意义[$OR = 8.98, 95\% CI(4.00 \sim 20.19), P < 0.001$]。

3 篇文献^[12, 14, 25]报道了合并贫血与 MDRO 感染间的关系。由于研究间存在异质性($I^2 = 60\%$, $P = 0.06$),敏感性分析结果发现丁群等^[12]针对 MRSE 感染的研究样本量最少,可能为异质性来源,予排除后其余研究进行异质性检验,结果表明无异质性($I^2 = 39\%$, $P = 0.19$),采用固定效应模型进行综合分析,结果显示具有统计学意义[$OR = 3.18, 95\% CI(2.04 \sim 4.95), P < 0.001$]。

2.3.5 与血糖控制水平相关危险因素 12 篇文献^[7, 10, 12-14, 17-19, 21, 23-25]报道了 HbA1c 值的高低与 MDRO 间的关系。由于研究间存在异质性($I^2 = 59\%$, $P = 0.004$),故采用随机效应模型进行综合分析,结果显示差异无统计学意义[$WMD = 0.23, 95\% CI(-0.33 \sim 1.33), P = 0.19$]。

3 讨论

3.1 纳入研究的方法学质量分析 本研究中纳入的 10 项病例对照研究中,8 项的质量评价得分 ≥ 6 分,仅有 2 项得分为 5 分,总体质量为中等。其中 8 项研究^[4, 6, 8, 14, 17, 19, 22, 26]明确阐明了病例及对照的定义,以及病例的代表性;8 项研究^[4, 8, 12, 14, 17, 18, 22, 26]控制了年龄及其他重要混杂因素对结果的影响;6 项研究^[4, 6, 12, 14, 17, 19]强调了暴露的确认方法。可能受研究地点及人员的限制,所有研究均未选择“社区对照”,且尚未描述病例组及对照组的无应答率是

否相同。纳入的 10 项横断面研究中,质量评价得分均 ≥ 6 分,总体质量为中等,所有研究均明确了资料的来源和时间段,说明了分组的标准,强调了研究对象的延续性以及研究者主观因素影响的控制方法。但均未说明数据的完整性和患者的应答率。其中 9 项研究^[7, 9-11, 13, 20-21, 24-25]提及了质量控制的评估措施,2 项研究^[13, 23]描述了控制混杂因素的方法。

3.2 足溃疡病程越长,缺血性溃疡及溃疡面积越大可导致 MDRO 感染 Zubair 等^[9]研究表明,足溃疡病程 >1 个月是 MDRO 感染的独立预测因素,与本次研究结果一致。溃疡病程较长会增加伤口感染的概率,延长抗菌药物使用周期及伤口的开放时间,增加 MDRO 感染的风险^[12, 17]。除溃疡病程外,溃疡的类型及自身特点也与 MDRO 感染密切相关。与普通伤口相比,缺血性溃疡神经病变与微循环障碍更为突出,伤口周围血运受阻,使得抗菌药物难以渗透至病变部位,因此抗菌药物作用效果减弱,治疗周期延长;再加上伤口缺血引起吞噬细胞功能下降和炎性因子的异常表达,导致伤口愈合缓慢,从而诱导了 MDRO 的产生^[4, 17],此点本 Meta 分析也得到了证实。

溃疡面积越大的糖尿病足溃疡患者复合感染发生率较高,MDRO 感染风险上升。本研究为消除糖尿病病程对溃疡面积与 MDRO 感染间关系的影响,分别对病程 >10 年的 2 篇文献和病程 ≤ 10 年的 2 篇文献进行亚组分析,发现两组 Meta 分析结果与综合效应相同,且病程 >10 年的患者溃疡面积越大,对 MDRO 感染的影响大于病程 ≤ 10 年的患者,可能是病程长的患者免疫力显著下降,足溃疡造成的感染控制不理想所致^[27]。因此,医护人员应特别关注溃疡病程长、面积大以及以缺血性病变为主的糖尿病足溃疡患者,及时采集细菌培养标本,并根据培养及药敏试验的结果针对性使用抗菌药物,预防 MDRO 产生。

3.3 住院次数越多、存在抗菌药物暴露史可导致 MDRO 感染 本组 Meta 分析结果发现,因同一溃疡住院次数 >2 次可使 MDRO 感染的风险增加 15.82 倍,提示 MDRO 感染多为医源性感染。研究^[19]证实,医院相关性 MRSA 感染的发生率可达 67%,且相比于社区相关性 MRSA 感染,医院相关性 MRSA 感染更不利于患者的预后和治疗结局。抗菌药物暴露史可以使 MDRO 感染的风险增加 4.86 倍,且经亚组分析后,单类 MDRO 感染及普通

MDRO 感染两组的综合效应与总体效应相同。曾应用过第三代头孢菌素也可使 MDRO 感染概率增加 4.15 倍。长期反复使用抗菌药物可诱导病原菌耐药基因的突变和多重耐药基因复合体的产生^[4, 8]。第三代头孢菌素作为一种广谱的抗菌药物,对革兰阴性杆菌发挥抗菌作用的同时也会降低其敏感性^[8],导致多重耐药的发生。临床上针对反复多次住院的糖尿病足溃疡患者,医护人员在进行换药等护理操作时应加强无菌操作和标准预防的观念,防止交叉感染。同时应向患者强调及时就诊的重要性,避免自行不规范使用抗菌药物导致耐药的风险增加。

3.4 合并骨髓炎及糖尿病肾病可增加 MDRO 感染的风险 合并骨髓炎是目前公认的 MDRO 感染的独立危险因素。本研究结果也表明,骨髓炎可使 MDRO 感染的风险增加 6.22 倍。原因主要在于:病原菌通过血液循环转移至骨组织,使得耐药基因发生水平转移,导致耐药性的扩散,同时病原菌以形成生物膜的方式黏附至骨组织表面,使得抗菌药物的杀菌作用减弱,而目前长期抗菌药物保守治疗仍作为骨髓炎的主要治疗方式,从而诱导产生 MDRO^[8, 28]。本次 Meta 分析与原始研究结果一致,但因各研究间异质性较大,通过亚组分析和敏感性分析后未找到异质性来源,还需进一步纳入高同质性研究验证。

合并糖尿病肾病 MDRO 感染的风险是对照组的 1.41 倍,且研究间的同质性较强,得出的结论较为可靠。合并糖尿病肾病可进一步加快足溃疡的病情进展,使患者感染的发生率上升,进而会对 MDRO 感染产生间接影响。

本次 Meta 分析结果证实,合并低蛋白血症可使 MDRO 感染的风险增加 7.98 倍。低蛋白血症使药物结合率下降,抗菌药物难以达到有效的血药浓度,从而增加耐药菌的易感性^[12]。但由于研究对象仅局限于耐甲氧西林葡萄球菌感染的糖尿病足患者,其他种类 MDRO 感染与低蛋白血症是否存在同样的关系还有待进一步证明。虽然本研究的综合效应显示合并高血压并非为 MDRO 感染的危险因素,但经亚组分析和敏感性分析后发现,研究地点在国内的 4 项研究结果证实合并高血压 MDRO 感染的风险是对照组的 1.51 倍,说明研究地点及人群的不同可能是导致结果出现差异的主要原因,因此高血压与 MDRO 感染间的关系还需通过国外的同类研究进一步证实。合并贫血可使 MDRO 感染的

风险增加 2.18 倍,但所涉及病理机制及发病原因尚不明确,需进一步研究。

国外研究^[9]表明,MDRO 感染糖尿病足患者的血糖控制水平更差,相比非 MDRO 感染患者,其病死率更高,国内研究^[12]也得出同样的结论,但本次 Meta 分析结果不同,原因可能为本次研究以 HbA1c 值作为血糖控制水平的评价标准,而多数的病例对照研究将 HbA1c 值作为混杂因素进行了匹配,故组间比较无意义,因此,应增加血糖水平评价指标,进一步探索血糖控制水平与 MDRO 感染间的关系。

3.5 研究的局限性 本研究仅纳入横断面研究和病例对照研究,患者伤口分泌物的采集以及相关临床资料的收集时间节点均为入院当日,无法判断患者是否在入院前就已经感染 MDRO,从而无法明确部分因素究竟是导致 MDRO 感染的原因,或是由于 MDRO 感染而产生的结局,且横断面研究存在对变量间因果关系论证强度不足的问题,因此需要相关前瞻性队列研究进一步证明。由于受其他混杂因素等的影响,合并骨髓炎各研究间尚未明确异质性来源,可能会降低研究结果的可信度。目前,国内外对单一类型 MDRO 感染危险因素的探究不够深入,今后需要开展更多设计严谨、有效控制混杂因素、针对单一类型 MDRO 感染的前瞻性队列研究,更全面科学地评价糖尿病足 MDRO 感染的相关危险因素。

本次 Meta 分析结果发现,足溃疡病程、缺血性溃疡、溃疡面积、因同一溃疡住院次数 > 2 次、抗菌药物暴露史、曾经应用第三代头孢菌素、合并骨髓炎、合并糖尿病肾病及贫血为糖尿病足溃疡患者感染 MDRO 的危险因素。合并低蛋白血症及高血压对 MDRO 感染的影响仍需纳入更多同类研究进一步证明。临床医护人员可参照本 Meta 分析结果,及时准确识别糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染的危险因素,并积极采取预防措施,从而有效降低 MDRO 感染发生率,改善患者的预后和结局。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [2] Rastogi A, Sukumar S, Hajela A, et al. The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(2): 407-412.

- [3] Armstrong DG. An overview of foot infections in diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(9): 951-957.
- [4] 黄德斌, 李晓行, 邵芬, 等. 糖尿病足发生多重耐药菌感染的危险因素分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(15C): 1689-1692.
- [5] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(1): 1-9.
- [6] 杨雪, 孙晓菲, 范慧洁, 等. 糖尿病足患者多重耐药菌感染的危险因素 logistic 回归分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(4): 815-818.
- [7] Kandemir O, Akbay E, Sahin E, et al. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms[J]. *J Infect*, 2007, 54(5): 439-445.
- [8] 徐娜, 苏雅琳, 金文波. 糖尿病足发生多重耐药菌感染的相关影响因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(12): 2995-2997.
- [9] Zubair M, Malik A, Ahmad J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India[J]. *Foot (Edinb)*, 2011, 21(1): 6-14.
- [10] Noor S, Borse AG, Ozair M, et al. Inflammatory markers as risk factors for infection with multidrug-resistant microbes in diabetic foot subjects[J]. *Foot (Edinb)*, 2017, 32: 44-48.
- [11] 陆静尔, 杨迪, 张波, 等. 糖尿病足患者多重耐药菌感染的危险因素及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(7): 1531-1534.
- [12] 丁群, 李代清, 王鹏华, 等. 糖尿病足患者感染耐甲氧西林葡萄球菌的危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(4): 228-231.
- [13] Richard JL, Sotto A, Jourdan N, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34(4 Pt 1): 363-369.
- [14] Feng SH, Chu YJ, Wang PH, et al. Risk factors and gene type for infections of MRSA in diabetic foot patients in Tianjin, China[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(2): 106-112.
- [15] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [16] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4): 297-299.
- [17] Ji X, Jin P, Chu Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of diabetic foot ulcer with multidrug-resistant organism infection[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(1): 64-71.
- [18] Lavery LA, Fontaine JL, Bhavan K, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2014, 5. doi: 10.3402/dfa.v5.23575.
- [19] Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from foot ulcers in diabetic patients in a Chinese care hospital: risk factors for infection and prevalence[J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59(Pt 10): 1219-1224.
- [20] Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, et al. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(8): 1727-1732.
- [21] Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(7): 710-715.
- [22] 吴旭红, 王峰峰, 廖立新, 等. 糖尿病足患者多重耐药菌谱变迁的危险因素分析[J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(17): 14-17.
- [23] 王涛, 曹萌, 李拉克, 等. 糖尿病足感染多重耐药菌的分布及耐药性与危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(2): 327-329.
- [24] 许蕾, 何洪, 钱浩洁, 等. 糖尿病足溃疡中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染情况与相应病情和预后[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(1): 28-32.
- [25] 张靖航, 王鹏华, 褚月颖, 等. 糖尿病足溃疡感染多重耐药铜绿假单胞菌的危险因素及预后分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(12): 1095-1097.
- [26] 赵琪, 郑永波, 胡增祥, 等. 糖尿病足患者多重耐药菌感染的相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(14): 3374-3376.
- [27] Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations [J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(10): doi: 10.1111/ijcp.13006.
- [28] Fisher TK, Wolcott, Wolk DM, et al. Diabetic foot infections: A need for innovative assessments[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2010, 9(1): 31-36.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:章毅, 张利峰, 陈丽燕, 等. 糖尿病足溃疡患者多重耐药菌感染危险因素的 Meta 分析 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(5): 430-438. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194228.

Cite this article as: ZHANG Yi, ZHANG Li-feng, CHEN Li-yan, et al. Meta-analysis on risk factors for multidrug-resistant organism infection in patients with diabetic foot ulcer [J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(5): 430-438. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194228.