

· 论 著 ·

产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染的危险因素研究

张兵¹, 钟礼立¹, 蔡瑞云², 李云¹, 曾赛珍¹, 黄寒¹, 邹润英¹, 王涛¹

(湖南省人民医院 1. 儿科; 2. 检验科, 湖南 长沙 410002)

[摘要] 目的 探讨产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)细菌引起小儿感染的危险因素。方法 用回顾性研究方法, 对该院儿科住院的 29 例 ESBLs 阳性细菌感染病例和同期住院的 89 例 ESBLs 阴性细菌感染的对照病例进行调查, 并应用非条件 Logistic 回归分析对其危险因素进行分析。结果 年龄、联合应用抗生素的天数、插管、免疫抑制剂的使用和住院前 3 月内住院次数是产 ESBLs 阳性细菌感染的独立危险因素。结论 产 ESBLs 阳性细菌感染与多种因素有关, 需加强对易感因素的认识, 采取避免滥用抗生素及免疫抑制剂, 避免不必要的插管, 强调无菌操作等防治措施, 以降低 ESBLs 阳性细菌感染的发生。 [中国当代儿科杂志, 2003, 5(2): 130-132]

[关键词] 超广谱 β -内酰胺酶; 细菌感染; 危险因素; Logistic 回归分析; 儿童

[中图分类号] R378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2003)02-0130-03

Risk Factors for Infection by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Bacteria in Children

Bing ZHANG, Li-Li ZHONG, Rui-Yun CAI, Yun LI, Sai-Zhen ZENG, Han HUANG, et al. Department of Pediatrics, People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410008, China

Abstract: **Objective** To study the risk factors associated with infection by extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBLs) bacteria in children. **Methods** Clinical data of 29 cases of infection by positive-ESBLs bacteria was studied retrospectively. Eighty-nine cases of negative-ESBLs bacteria served as the controls. Non-conditional logistic regression analysis was used to analyze potential risk factors. **Results** Multiple-factors non-conditional logistic regression analysis showed that age, combined application of antibiotics, intubation, use of immuno-suppressive drugs and the times of hospitalization in the three months preceding the infection were the independent risk factors for infection by positive-ESBLs bacteria. **Conclusions** Risk for infection by positive-ESBLs bacteria is multifactorial. It is important to reasonably use antibiotics and immuno-suppressive drugs, reduce invasive intubation, and stress the asepsis principle so as to decrease the incidence of infection by positive-ESBLs bacteria. [Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(2): 130-132]

Key words: Extended-spectrum β -lactamase; Bacterial infection; Risk factor; Logistic regression analysis; Child

近年来, 世界各地产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)细菌引起的感染率逐年升高, 已成为目前世界医药界的关注热点之一。ESBLs 阳性细菌已在大多数医院儿科存在, 尤其是在新生儿科及 PICU^[1-3]。但目前国内对小儿 ESBLs 阳性细菌感染的危险因素鲜有报道。为此, 我们采用回顾性研究对我院儿科 2000 年 4 月至 2002 年 8 月 ESBLs 阳性菌株引起的感染病例和 ESBLs 阴性菌株引起的感染病例进行调查, 探讨 ESBLs 阳性细菌感染的危险因素。

1 对象和方法

1.1 研究对象的来源及选择标准

ESBLs 阳性菌株病例 29 例, 均为 2000 年 4 月至 2002 年 8 月我院儿科住院病例。其中肺炎克雷伯菌 15 例、大肠埃希菌 7 例、阴沟杆菌 1 例、鲍曼不动杆菌 2 例、产气肠杆菌 2 例及枸橼酸杆菌 2 例。占同期儿科培养菌株总数(118 株)的 24.5%。男

[收稿日期] 2002-12-13; [修回日期] 2003-01-29

[作者简介] 张兵(1959-), 男, 大学, 副主任医师。主攻方向: 小儿急诊医学。

[通讯作者] 张兵, 湖南省长沙市解放中路 253 号, 邮编: 410002。

性12例,女性17例。

对照组为同期住院的89例ESBLs阴性菌株病例,其中肺炎克雷伯菌27例、大肠埃希菌29例、阴沟杆菌16例、鲍曼不动杆菌9例、产气肠杆菌5例及枸橼酸杆菌3例。男性46例,女性43例。

1.2 方法

1.2.1 流行病学调查 对所有研究对象,均按统一调查表记分,由特定调查员进行调查,并有专人及时核对调查表记录资料。有人口学和临床资料包括性别、年龄、呼吸机的应用、插管、给氧,以及联合使用抗生素、免疫抑制剂的使用和住院时间等16个项目。

1.2.2 菌株鉴定 用法国生物梅里埃公司生产的ATB Expression细菌鉴定系统鉴定菌种。标本取自所有病例的血液、痰、咽拭子、尿或分泌物。

1.2.3 ESBLs检测 严格按美国临床实验室国家标准化委员会(NCCLS)推荐的表型确证试验^[4],将筛选的可疑菌株用头孢他啶、头孢他啶/克拉维甲酸(CAZ、CAZ/Clav)、头孢噻肟、头孢噻肟/克拉维甲酸(CTX、CTX/Clav)两组抗生素纸片做纸片扩散法药敏试验,任一组中含Clav的纸片和不含Clav的纸片间抑菌圈直径相差 ≥ 5 mm即可证实为ESBLs阳性。纸片为英国Oxoid公司产品;质控用ATCC25922大肠埃希菌及ATCC27853铜绿假单胞菌做药敏质控。

1.3 统计分析

单因素分析采用卡方检验,多因素非条件Lo-

gistic回归分析在SPSS10.0统计软件包上运行^[5]。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

ESBLs阳性菌株病例组和ESBLs阴性菌株对照组年龄、性别差异无显著性($P > 0.05$)。说明两组研究对象具有可比性。

1岁以下年龄组ESBLs阳性菌株感染率较1岁以上年龄组显著增高(33% vs 9% $P < 0.01$)。

2.2 ESBLs细菌感染的主要危险因素

年龄、病程、住院天数、联合应用抗生素种数、头孢三代的使用天数、联合应用抗生素天数、给氧、插管、免疫抑制剂的使用、静脉留置针、呼吸机、住院前3月内住院次数、住院前3月内住院天数、反复感染是引起ESBLs阳性菌株感染的主要危险因素,其相对危险度(OR)值分别为0.678、1.186、2.227、1.742、1.175、24.700、3.981、29.768、10.938、1.071、2.834、2.430、1.066、3.543。性别及本次患病在外院住院的天数的作用均无统计学意义。

2.3 ESBLs感染的独立危险因素

在单因素分析的基础上,选择 $P < 0.01$ 的变量,进行多因素非条件Logistic回归分析,发现独立的危险因素有5项:年龄、联合应用抗生素天数、插管、免疫抑制剂的应用以及住院前3月住院次数,回归系数分别为-0.732、3.385、3.266、1.560、1.407(见表1)。

表1 产超广谱 β -内酰胺酶细菌危险因素的非条件Logist回归分析

Table 1 Non-conditional logistic regression analysis of the risk factors resulting in ESBLs bacteria infection

相关因素	回归系数	相对危险度	95%可信区间		χ^2	P值
年龄	-0.732	0.481	0.269	0.861	135.403	0.01
联合应用抗生素天数	3.385	29.517	9.813	88.787	83.930	0.01
插管	3.266	26.207	2.924	234.887	127.090	0.01
免疫抑制剂的使用	1.560	4.758	1.839	12.310	105.250	0.01
住院前3月的住院次数	1.407	4.085	1.610	10.365	118.013	0.01

3 讨论

近年来,细菌耐药问题正日益成为全球医药界关注的焦点,通过大量的研究,人们发现各种 β -内酰胺酶,特别是超广谱 β -内酰胺酶是细菌耐药的最重要机制。ESBLs是革兰阴性杆菌(特别是肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、阴沟杆菌等)产生的,能水解青霉素类、头孢菌素类和单环 β -内酰胺类抗生素,但能

被酶抑制剂(克拉维甲酸、舒巴坦和他唑巴坦)抑制。大多数ESBLs为质粒编码,能通过结合、转化及转导等形式在同一种属或不同种属的细菌间迁移播散^[1,2]。自1983年在欧洲首次发现ESBLs以来,世界各地均有产ESBLs阳性细菌流行的报道^[9]。小儿产ESBLs阳性细菌的感染并不少见^[2,3],本组资料ESBLs阳性菌株的阳性率也较高,达24.5%,因而研究小儿产ESBLs阳性细菌感染的危险因素并探讨其对策是必要的。

本研究采用非条件 Logistic 回归分析选出的危险因素提示以下几点为小儿 ESBLs 阳性细菌感染的危险因素。

抗生素的不合理使用:近年来由于抗生素的广泛使用,且临床医师为规避风险多选用三代头孢菌素或联合使用抗生素,促进了由质粒介导的产 ESBLs 菌的扩散,敏感菌因抗生素的选择性压力而被大量杀灭后,耐药菌得以大量繁殖而成为优势菌,同时抗生素的选择性压力也加快了细菌突变的速度,产生相应耐药菌株甚至新的耐药菌种^[6~8]。因而合理使用抗生素,选药尽量根据药敏,避免盲目联合应用抗生素、滥用三代头孢菌素是控制 ESBLs 阳性菌株产生,避免其感染发生的重要环节。

插管操作:插管如导尿管、气管插管、胃管等不同程度增加 ESBLs 阳性菌株感染的机会,这可能与侵袭性医疗操作过程中,损害了机体的正常防御机能,同时也使一些条件致病菌与分泌物粘附于导管内壁,并被一层生物膜或粘糖复合物所覆盖,难以清除和被抗生素杀灭,也可能与消毒隔离措施、无菌操作规程和屏障护理未严格执行有关。因而尽量避免不必要的插管,强调无菌操作原则是避免 ESBLs 阳性菌株感染发生的重要措施。

免疫抑制剂:免疫抑制剂的使用除在治疗疾病的同时也导致免疫功能低下使机体防御功能削弱,为外来或内在的 ESBLs 阳性菌株感染创造了机会^[9],因而掌握好使用免疫抑制剂的适应证,同时注意给予患者支持治疗,可提高患者抗 ESBLs 阳性菌感染的能力。

年龄:与成人不同,作者发现低年龄组的 ESBLs 阳性菌株感染的发生率明显高于高年龄组。这可能与年龄小其特异性、非特异性免疫功能发育均不完善,抵抗力低有关。而且小年龄组往往自身疾病较严重,侵袭性操作相对较多,住院时间相对较长,故易发生 ESBLs 阳性菌株感染。因此应加强小婴儿的护理,强调无菌操作与隔离措施,对其多进行菌群监测,加强支持治疗,以达到降低 ESBLs 阳性菌株感染的目的。

住院前3月内的住院情况:作者发现住院前3月内的住院次数及天数越多,ESBLs 阳性菌株感染的发生率越高。医院作为一个特殊的生态环境,患者接触 ESBLs 阳性菌株的机会增加。ESBLs 阳性菌株可通过手在医院内传播,经手传播可能发生在

使用未经消毒的设备进行侵袭性操作的过程中^[3,9]。分子流行病学研究也提示存在交叉传播或通过某一尚未识别的共同传染源传播的可能^[10]。加之本身患有的疾病,抵抗力相对下降,易发生院内感染。且有些患儿使用抗生素的时间较长,种数较多,甚至有些患儿疾病未完全痊愈即出院,更易导致耐药菌株的产生。故加强对患儿的监控、严格消毒、注意隔离、切断传播途径对控制 ESBLs 阳性菌株医院内传播是很有必要的^[1,9]。

总之,ESBLs 阳性菌株的感染问题给临床工作者提出了很大的挑战,我们必需加强对其易感因素的认识,采取积极的、必要的防治措施降低 ESBLs 阳性细菌感染的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Rahal JJ. Extended-spectrum beta-lactamases: how big is the problem? [J]. Clin Microbiol Infect, 2000, 6 (Suppl 2): 2-6.
- [2] Patterson JE. Extended spectrum beta-lactamases: a therapeutic dilemma [J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(10): 957-959.
- [3] Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(5): 1481-1491.
- [4] National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance. Standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement [M]. NCCLS Documents M100-S9. Pennsylvania: NCCLS, 1999, 72-75.
- [5] 黄正南. 医用多因素分析 [M]. 第3版. 长沙:湖南科技出版社, 1995, 299-320.
- [6] Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes [J]. [see comments]. JAMA, 1999, 281(6): 517-523.
- [7] Pitout JD, Thomson KS, Hanson ND, et al. Plasmid-mediated resistance to expanded-spectrum cephalosporins among *Enterobacter aerogenes* strains [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(3): 596-600.
- [8] Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(1): 53-58.
- [9] Lautenbach E, Patel JB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(8): 1162-1171.
- [10] 周清德, 缪克智, 张秀珍. 产 ESBL 肺炎克雷伯菌医院感染分子流行病学研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2000, 4(1): 10-12.

(本文编辑: 吉耕中)