

儿童产超广谱 β-内酰胺酶菌株感染危险因素分析

刘建华 刘新锋 帅金凤 武芳 胡皓夫

(河北省儿童医院呼吸心内科,河北 石家庄 050031)

[摘要] 目的 研究儿童产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株感染的危险因素。方法 回顾性分析 2009 年 2 月至 2011 年 1 月 242 例下呼吸道感染住院患儿的临床资料,应用单因素分析和非条件 logistic 回归分析进行产 ESBLs 菌株感染的危险因素调查。结果 单因素分析显示 6 个因素与产 ESBLs 菌株感染有关:反复口鼻腔吸痰 (OR=2.279,P<0.01)、气管插管(OR=3.101,P<0.01)、应用第三代头孢菌素大于 3 d(OR=3.628,P<0.01)、入住儿科重症监护病房(PICU)(OR=2.378,P<0.01)、留置鼻饲管(OR=2.460,P<0.01)、预防应用抗生素(OR=1.747,P<0.05)。非条件 logistic 多元回归分析显示,应用第三代头孢菌素大于 3 d(OR=5.672,P<0.01)、反复口鼻腔吸痰(OR=3.917,P<0.01)、气管插管(OR=3.717,P<0.01)、留置鼻饲管(OR=2.961,P<0.01)、入住 PICU(OR=3.237,P<0.01)为产 ESBLs 感染菌的独立危险因素。结论 产 ESBLs 菌株感染为多因素所致,其中主要与第三代头孢菌素的使用、侵袭性操作、入住 PICU 密切相关。 [中国当代儿科杂志,2011,13(12):959-961]

[关键词] 超广谱 β-内酰胺酶;危险因素;儿童  
[中图分类号] R181.3<sup>+</sup>2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)12-0959-03

Risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing strains in children

LIU Jian-Hua, LIU Xin-Feng, SHUAI Jin-Feng, WU Fang, HU Hao-Fu. Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Email: liujianhua@sina.com)

**Abstract: Objective** To study the risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains in children. **Methods** The clinical data of 242 pediatric in-patients with lower respiratory tract infections from February 2009 to January 2011 were retrospectively analyzed. The risk factors of ESBL-producing strain infections were investigated using univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed that six factors were related with ESBL-producing strain infections: repeated sucking of phlegm (OR: 2.279, P<0.01), tracheal intubation(OR: 3.101, P<0.01), administration of the third generation cephalosporin for more than three days (OR: 3.628, P<0.01), admission to the pediatric intensive care unit (PICU) (OR: 2.378, P<0.01), indwelling of nasogastric tube (OR: 2.460, P<0.01), prophylactic use of antibiotics (OR: 1.747, P<0.05). Multivariate logistic regression showed that the application of the third-generation cephalosporin for more than three days (OR: 5.672, P<0.01), repeated sucking of phlegm (OR:3.917, P<0.01), tracheal intubation (OR: 3.717, P<0.01), indwelling of nasogastric tube (OR: 2.961, P<0.01), and admission to PICU (OR: 3.237, P<0.01) were the independent risk factors for the infections. **Conclusions** The infections of ESBL-producing strains are caused by many factors, among which the application of the third-generation cephalosporin for more than three days, invasive operations, and admission to PICU are the independent risk factors. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (12):959-961]

**Key words:** Extended-spectrum beta-lactamase; Risk factor; Child

近年,由于抗生素,尤其是第三代头孢菌素的滥用及各种侵袭操作的引入等原因使感染性疾病,特别是医院内感染逐年增加。自 1983 年产超广谱 β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌在德国首次报道后<sup>[1]</sup>,全世界许多地区不断有新的 ESBLs 检出报道,而在国家、地区间有所差异<sup>[2]</sup>。由产 ESBLs 菌株感染引起的肺炎发生率也在不断升高,尤其在儿科重症监护病房(PICU)发生率更高<sup>[3]</sup>。为加强对 ESBLs 菌株引起的肺炎的防治,减少其在医院内的流行,本研究收集了河北省儿童医院呼吸科及 PICU 住院患儿病

[收稿日期]2011-08-23;[修回日期]2011-10-01  
[基金项目]河北省科技厅计划内项目(项目编号:09276102D-50)。  
[作者简介]刘建华,女,硕士,主任医师。

历资料,进行儿童产 ESBLs 菌株感染的危险因素分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

抽取我院 2009 年 2 月至 2011 年 1 月 242 例下呼吸道感染住院患儿痰液进行菌株分析,试验方法严格按照美国国家临床试验室标准委员会(NCCLS/CLSI)最新标准进行。最后鉴定出产 ESBLs 菌株感染患儿 94 例,其中男 72 例 女 22 例;年龄 <1 岁 76 例,1~3 岁 12 例,3 岁以上 6 例;非产 ESBLs 菌株感染患儿 148 例,其中男 104 例,女 44 例;年龄 <1 岁 110 例,1~3 岁 28 例,3 岁以上 10 例。

1.2 统计学分析

选择年龄、性别、基础疾病、住院时间、气管插管、吸氧、静脉留置针、应用第三代头孢菌素大于 3 d,入住 PICU、留置鼻饲管、应用糖皮质激素、反复

口鼻腔吸痰及预防应用抗生素 13 项因素作为可能的危险因素,采用单因素和多因素分析法调查导致产 ESBLs 细菌感染的危险因素。所有数据采用 SPSS 10.0 统计软件处理,其中单因素分析应用卡方检验计算 OR 值,选择 OR 值显著性检验  $P < 0.05$  的因素进行多因素非条件 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 产 ESBLs 细菌感染单因素分析结果

对 13 种变量应用卡方检验进行单因素分析,发现有 6 个因素与产 ESBLs 菌感染显著相关,分别是:气管插管( $OR = 3.101, P < 0.01$ )、应用第三代头孢菌素大于 3 d( $OR = 3.628, P < 0.01$ )、入住 PICU( $OR = 2.378, P < 0.01$ )、留置鼻饲管( $OR = 2.460, P < 0.01$ )、反复口鼻腔吸痰( $OR = 2.279, P < 0.01$ )、预防应用抗生素( $OR = 1.747, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 产 ESBLs 细菌感染的单因素分析 [例(%)]

| 危险因素            | 产 ESBLs<br>( <i>n</i> = 94) | 非产 ESBLs<br>( <i>n</i> = 148) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | OR    | 95% CI      |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|------------|-------|-------------|
| 年龄(<1 岁)        | 76(80.9)                    | 110(74.3)                     | 1.377      | 0.241      | 1.459 | 0.275~2.745 |
| 性别(男)           | 72(76.6)                    | 104(70.3)                     | 1.160      | 0.282      | 1.385 | 0.765~2.507 |
| 基础疾病            | 55(58.5)                    | 89(60.1)                      | 0.063      | 0.802      | 0.935 | 0.553~1.582 |
| 反复口鼻腔吸痰         | 62(66.0)                    | 68(45.9)                      | 9.260      | 0.002      | 2.279 | 1.335~3.893 |
| 气管插管            | 23(24.5)                    | 14(9.5)                       | 9.998      | 0.002      | 3.101 | 1.503~6.396 |
| 吸氧              | 64(68.1)                    | 92(62.2)                      | 0.880      | 0.348      | 1.299 | 0.752~2.242 |
| 静脉留置针           | 51(54.3)                    | 62(41.9)                      | 3.530      | 0.060      | 1.645 | 0.977~2.770 |
| 应用第三代头孢菌素大于 3 d | 68(72.3)                    | 62(41.9)                      | 21.438     | <0.001     | 3.628 | 2.077~6.336 |
| 入住 PICU         | 39(41.5)                    | 34(23.0)                      | 9.356      | 0.002      | 2.378 | 1.356~4.168 |
| 预防应用抗生素         | 45(47.9)                    | 51(34.5)                      | 4.321      | 0.038      | 1.747 | 1.030~2.961 |
| 应用糖皮质激素         | 35(37.2)                    | 69(46.6)                      | 2.067      | 0.150      | 0.679 | 0.400~1.152 |
| 留置鼻饲管           | 38(40.4)                    | 32(21.6)                      | 9.887      | 0.002      | 2.460 | 1.394~4.342 |
| 住院天数(>2 周)      | 33(35.1)                    | 35(23.6)                      | 3.735      | 0.053      | 1.747 | 0.989~3.084 |

2.2 产 ESBLs 细菌感染多因素分析结果

在单因素分析的基础上,选择  $P < 0.05$  的变量,进行多因素非条件 logistic 回归分析,结果显示应用第三代头孢菌素大于 3 d( $OR = 5.672, P < 0.01$ )、入住 PICU( $OR = 3.237, P < 0.01$ )、气管插管( $OR = 3.717, P < 0.01$ )、反复口鼻腔吸痰( $OR = 3.917, P < 0.01$ )及留置鼻饲管( $OR = 2.961, P < 0.01$ )是产 ESBLs 细菌感染的独立危险因素。其中以应用第三代头孢菌素大于 3 d 的危险性最大。见表 2。

表 2 产 ESBLs 细菌感染的多因素分析

| 危险因素            | <i>B</i> | <i>S.E.</i> | <i>Wald</i> | <i>P</i> 值 | OR    | 95% CI       |
|-----------------|----------|-------------|-------------|------------|-------|--------------|
| 常数              | -3.149   | 0.427       | 54.340      | 0.001      |       |              |
| 反复口鼻腔吸痰         | 1.365    | 0.331       | 16.969      | <0.001     | 3.917 | 2.046~7.500  |
| 气管插管            | 1.313    | 0.435       | 9.108       | 0.003      | 3.717 | 1.584~8.718  |
| 应用第三代头孢菌素大于 3 d | 1.736    | 0.335       | 26.807      | <0.001     | 5.672 | 2.940~10.942 |
| 入住 PICU         | 1.175    | 0.340       | 11.948      | 0.001      | 3.237 | 1.663~6.302  |
| 留置鼻饲管           | 1.086    | 0.354       | 9.401       | 0.002      | 2.961 | 1.479~5.927  |

3 讨论

ESBLs 主要由肠杆菌科的细菌产生,是丝氨酸酶蛋白的衍生物,是由质粒介导的,由  $\beta$ -内酰胺酶(TEM、SHV)个别氨基酸的点突变形成的,可水解广谱头孢菌素如头孢噻肟、头孢他啶、氨曲南及青霉素类,但水解活性低于广谱酶<sup>[4]</sup>。近年,产 ESBLs 菌株感染逐渐增多,国内外多次报道暴发流行,因耐药率高,治疗相当困难,且病死率高,因此,预防产 ESBLs 菌感染的发生就显得极为重要。本研究通过单因素分析提示气管插管、应用第三代头孢菌素大于 3 d、入住 PICU、留置鼻饲管、反复口鼻腔吸痰及预防应用抗生素与产 ESBLs 菌感染的发生有显著关系。多因素非条件 logistic 回归分析显示,应用第三代头孢菌素大于 3 d、侵袭性操作(反复口鼻腔吸痰、气管插管、留置鼻饲管)及入住 PICU 为产 ESBLs 菌感染的独立危险因素。这与韩晓华等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。

本研究结果显示,产 ESBLs 菌感染的独立危险因素中应用第三代头孢菌素大于 3 d 的相对危险性最高( $OR=5.672, P<0.01$ ),与国内外研究结果一致<sup>[6-7]</sup>。长期大量应用广谱抗生素,可抑制敏感细菌,引起菌群失调<sup>[8]</sup>,容易诱发细菌产生 ESBLs,该酶可破坏  $\beta$ -内酰胺类抗生素的活性基团即  $\beta$ -内酰胺环,灭活抗生素以及外膜孔蛋白表达下降或缺失导致抗生素通透性降低<sup>[9]</sup>,从而使耐药菌大量繁殖,同时抗生素的选择性压力也加快了细菌突变的速度,促进了产 ESBLs 细菌的感染。

本研究结果显示,对于小儿反复口鼻腔吸痰、气管插管及留置鼻饲管均为产 ESBLs 菌感染的独立危险因素。这些侵袭性操作使机体受到不同程度的机械性损伤,破坏了机体的正常屏障,降低了机体的保护防御功能,使一些条件致病菌粘附于插管内壁,并被一层生物膜或粘糖复合物覆盖,难以清除或被抗生素杀灭,从而促进了产 ESBLs 细菌的滋生。

有报道称,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株检出率为 31.4% 和 36.1%<sup>[10]</sup>。PICU 作为一个特殊的环境,耐药菌集中,患儿病情重,侵袭性操作多,机体的防御能力差,抗生素选择压力大,且入住 PICU 的小儿大多数处于昏迷状态,咳嗽反射能力弱,痰液不易咳出,且卧床时间长,肺泡通气功能下降,气道分泌物排出困难,这些都为细菌繁殖提供了有利条件,易出现产 ESBLs 细菌的感染。

综上所述,儿童产 ESBLs 感染为多因素所致,其中应用第三代头孢菌素大于 3 d、侵袭性操作(反复口鼻腔吸痰、气管插管及留置鼻饲管)及入住 PICU 为产 ESBLs 菌感染的独立危险因素。为防止产 ESBLs 细菌的广泛传播,减少医院感染的危险因素,降低发病率、病死率,防止暴发流行,应注意以下方面:(1)患儿入院时及早做细菌培养及药敏检测,根据药敏试验结果合理应用抗生素,尽量避免第三代头孢菌素的使用,对医院高危险区进行针对性细菌耐药监测;(2)在病情允许的情况下尽量减少侵袭性操作,正确使用医疗器械,加强医疗器械的消毒隔离;(3)减少入住 PICU 的时间;(4)加强医务工作者的无菌观念,防止交叉感染。

[参 考 文 献]

[1] Knothe H, Shah P, Krenery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*[J]. Infection, 1983, 11(6):315-317.

[2] Grover SS, Sharma M, Chattopadhyaya D, Kapoor H, Pasha ST, Singh G. Phenotypic and genotypic detection of ESBL mediated cephalosporin resistance in *Klebsiella pneumoniae*; emergence of high resistance against cefepime, the fourth generation cephalosporin[J]. J Infect, 2006, 53(4): 279-288.

[3] Naumovski L, Quinn JP, Miyashiro D, Patel M, Bush K, Singer SB, et al. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum beta-lactamase in isolates from cancer patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1992, 36(9):1991-1996.

[4] 陶勇,姚杰,贾建安,吕晴. 856 株下呼吸道感染肠杆菌科细菌的 ESBLs 检测及相关分析[J]. 临床肺科杂志,2009,14(5): 614-615.

[5] 韩晓华,杜悦,刘勇,刘春峰,尚云晓,袁壮. 小儿院内获得性肺炎产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌的耐药性及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(1):34-38.

[6] Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes[J]. JAMA, 1999, 281(6): 517-523.

[7] 金嵘,李向阳,孔海深,李国雄,王伟. 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌致医院内感染危险因素的病例对照研究[J]. 中华预防医学杂志,2003,37(1):41-44.

[8] 李永祥,宋秀兰,丁曙光,张黎霞. 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌产 ESBLs 及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(6):734-736.

[9] Chang FY, Siu LK, Fung CP, Huang MH, Ho M. Diversity of SHV and TEM  $\beta$ -lactamases in *Klebsiella pneumoniae*; gene evolution in northern Taiwan and two novel  $\beta$ -lactamases, SHV-25 and SHV-26[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(9): 2407-2413.

[10] 杨善浦,董虹. 小儿下呼吸道感染病原菌产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的检测分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(23):3806-3808.

(本文编辑:邓芳明)