

世界肺炎日专题

新生儿发生肺炎克雷伯碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌定植的危险因素分析

马明圣 王丹华 孙秀静 李正红 王晨

(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院儿科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 探讨新生儿重症监护室(NICU)新生儿发生肺炎克雷伯碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌(KPC-Kp)定植的危险因素。**方法** 采用病例对照研究方法, 病例组为NICU住院新生儿中有KPC-Kp定植的新生儿9例, 随机选取同期NICU无该菌定植的新生儿18例作为对照组。对两组行单因素及logistic多因素回归分析了解定植KPC-Kp的危险因素。**结果** 单因素分析显示有统计学意义的因素有: 出生胎龄、出生体重、住院天数、呼吸机使用时间、先天性心脏病、经外周静脉穿刺中心静脉插管、外科手术、静脉营养时间、使用碳青霉烯类抗生素及使用时间、使用糖肽类抗生素。Logistic多因素回归分析显示碳青霉烯类抗生素使用时间(>4 d)是NICU新生儿定植KPC-Kp的独立危险因素($OR=18.7$, 95% CI : 1.98~175.5, $P=0.01$)。控制该菌定植方法包括对定植KPC-Kp新生儿的隔离、监测以及抗生素的合理使用。**结论** 较长时间使用碳青霉烯类抗生素是NICU新生儿发生KPC-Kp定植的独立危险因素。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 970-974]

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 定植; 碳青霉烯类; 新生儿

Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization in neonates

MA Ming-Sheng, WANG Dan-Hua, SUN Xiu-Jing, LI Zheng-Hong, WANG Chen. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China (Wang D-H, Email: danhuawang10@126.com)

Abstract: Objective To identify risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) colonization in neonates hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** A case-control study was conducted. The case group included nine patients colonized with KPC-Kp between 1 August 2012 and 31 April 2013 and the controls were selected randomly from patients without KPC-Kp colonization during the same period. Univariable analysis and multivariable logistic regression analysis were conducted to identify risk factors for KPC-Kp colonization. **Results** The univariable analysis showed 11 factors associated with KPC-Kp colonization: gestational age, birth weight, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation, congenital heart disease, peripherally inserted central catheter, surgical operation, duration of intravenous nutrition, carbapenems use, duration of carbapenems use and glycopeptides use. The multivariable logistic regression analysis showed that exposure to more than 4 days of carbapenems use ($OR=18.7$, 95% CI : 1.98-175.5, $P=0.01$) was an independent risk factor for KPC-Kp colonization. The intervention to control KPC-Kp colonization included contact isolation, active surveillance, and rational use of antibiotics. **Conclusions** Exposure to prolonged use of carbapenems is an independent risk factor for the development of KPC-Kp colonization in neonates hospitalized in the NICU.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 970-974]

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; Colonization; Carbapenems; Neonate

[收稿日期] 2014-06-16; [接受日期] 2014-08-01

[作者简介] 马明圣, 男, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 王丹华, 女, 教授。

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, Kp) 是新生儿重症监护室 (NICU) 新生儿定植和感染的最常见的病原菌之一^[1-2]。近年来出现了泛耐药的产肺炎克雷伯碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC) 的肺炎克雷伯菌 (KPC-Kp)^[3]。2012年8月我院NICU出现第1株KPC-Kp定植, 引起了我们的高度重视。由于KPC-Kp的定植是引起其感染的先决条件^[4], 其广泛耐药也为临床治疗带来极大困难, 因此我们设计了该病例对照研究, 对NICU定植KPC-Kp的新生儿的特点进行分析, 了解定植KPC-Kp的危险因素, 以减少该病原体相关感染的发生。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年8月至2013年4月北京协和医院NICU住院新生儿中有KPC-Kp定植的新生儿9例, 组成病例组。对同期NICU无KPC-Kp定植的新生儿编号, 以单纯随机抽样方式选取18例作为对照组。

1.2 临床资料收集

收集研究对象的临床资料, 包括性别、胎龄、出生体重、住院天数、呼吸机使用天数、新生儿期疾病、有创操作情况、抗生素使用情况、喂养情况等。

1.3 标本采集

于新生儿入院即刻及住院期间每周2次, 严格无菌操作下采集咽、直肠拭子。

1.4 细菌培养、药敏测定

对咽、直肠拭子细菌培养阳性标本进行常规鉴定及抗菌药物敏感性试验。抗菌药物纸片为OXOID公司产品, 药敏试验培养基用MH琼脂为OXOID公司产品。菌株鉴定和药敏试验采用法国生物梅里埃公司的VITEK系统或API系统鉴定, 采用美国临床实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 推荐的纸片扩散法做药敏试验^[5]。产KPC的鉴定方法为改良霍奇试验 (Modified Hodge Test)^[5-6], 阳性质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC BAA 1705, 阴性质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC BAA 1706, 同时检测金属

酶以及超广谱 β -内酰胺酶。

1.5 KPC-Kp 定植和感染的判断标准

KPC-Kp 定植: 咽拭子或肛门拭子培养出KPC-Kp, 但无相应的临床症状。KPC-Kp 感染: 在无菌部位 (如血液、尿液、脑脊液等) 培养出KPC-Kp 或有感染的临床表现同时咽拭子或肛门拭子培养出KPC-Kp, 并且按照拭子培养细菌的药敏结果治疗有效。

1.6 统计学分析

正态分布的连续变量以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的连续变量以中位数 (四分位间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示。应用成组 t 检验比较正态分布的连续变量, 应用Spearsman秩相关检验比较非正态分布的连续变量, 应用卡方检验及Fisher精确检验比较分类变量。通过logistic回归行多因素分析, 并计算优势比 (OR) 以及95%置信区间 (CI)。所用统计学软件为SPSS (version 19; SPSS Inc., Chicago, IL), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2012年8月至2013年4月我院NICU住院新生儿共474例, 其中有KPC-Kp定植的新生儿 (即病例组) 共9例, 其中男6例, 女3例, 平均出生胎龄为 29.0 ± 3.8 周, 最小出生胎龄为25周, 平均出生体重为 1337 ± 548 g, 最小出生体重为700 g。对照组18例, 其中男11例, 女7例, 平均出生胎龄为 32.4 ± 2.7 周, 最小出生胎龄为26周, 平均出生体重为 1822 ± 425 g, 最小出生体重为910 g。病例组中2例新生儿定植KPC-Kp部位为咽部, 7例定植KPC-Kp的部位为直肠。9例定植菌按月份分布为2012年8月1例, 2012年10月1例, 2013年1月2例, 2013年2月2例, 2013年3月2例, 2013年4月1例。病例组9例定植的Kp改良霍奇试验阳性, 同时检测金属酶以及超广谱 β -内酰胺酶均阴性。KPC-Kp抗菌药物敏感性试验提示对头孢菌素类、碳青霉烯类、 β 内酰胺类/ β 内酰胺抑制剂均耐药, 仅对氨基糖苷类抗生素、替加环素敏感。

2.2 危险因素分析

对病例组和对照组比较单因素分析有统计学意义的因素有：出生胎龄 ($P=0.01$)、出生体重 ($P=0.02$)、住院天数 ($P=0.02$)、呼吸机使用时间 ($P=0.01$)、合并先天性心脏病 ($P=0.03$)、经外周静脉穿刺中心静脉插管 ($P=0.04$)、外科手术 ($P=0.007$)、静脉营养时间 ($P=0.01$)、使用碳青霉烯类抗生素 ($P=0.03$)、碳青霉烯类抗生素使用时间 ($P=0.0006$)、使用糖肽类抗生素 ($P=0.02$) (表1)。将单因素分析中有统计学意义的变量进行 logistic 多因素回归分析, 结果显示碳青霉烯类抗生素使用时间 (>4 d) 是 NICU 新生儿定植 KPC-Kp 的独立危险因素 ($OR=18.7$, $95\%CI$ 1.98~175.5, $P=0.01$)。

2.3 控制措施与转归

对出现 KPC-Kp 定植的新生儿立即单独房间

隔离, 专人护理, 接触时穿隔离衣、戴手套, 听诊器、软尺、温度计等物品专用, 其使用过的暖箱、呼吸机严格消毒。每天对 NICU 物品表面清洁消毒, 特别是医务人员经常接触的生命监护仪、输液泵、呼吸机、计算机键盘和鼠标、电话等。强化医务人员对耐药菌的感染控制的意识, 严格执行手卫生, 且定期对 NICU 物品表面及医护人员的手部进行细菌培养。加强抗生素使用的管理, 减少碳青霉烯类抗生素使用。持续对定植 KPC-Kp 的新生儿每周 2 次监测, 直到耐药菌消失, 从发现 KPC-Kp 定植到该菌消失的时间最短 10 d, 最长 42 d。定植 KPC-Kp 的新生儿中 1 例发生了该定植菌的感染, 按照药敏选用阿米卡星治疗后痊愈。病例组和对照组均无死亡病例。2013 年 5 月至 2014 年 6 月间对 NICU 的住院患儿连续进行定植菌监测未再出现 KPC-Kp。

表 1 NICU 新生儿定植 KPC-Kp 的单因素分析

因素	对照组 (n=18)	病例组 (n=9)	$t(\chi^2)[Z]$ 值	P 值
性别 (男) [n(%)]	12(67)	6(67)	—	1.00 ^a
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	32.4 $\pm$ 2.7	29.0 $\pm$ 3.8	2.70	0.01
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 822 $\pm$ 425	1 337 $\pm$ 548	2.54	0.02
多胎 [n(%)]	7(39)	4(44)	—	1.00 ^a
住院天数 ($\bar{x} \pm s$, d)	23 $\pm$ 10	50 $\pm$ 28	2.80	0.02
呼吸机使用时间 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, h]	0(0, 9)	546(0, 1417)	[2.54]	0.01
合并疾病情况 [n(%)]				
新生儿呼吸窘迫综合征	10(56)	8(89)	—	0.19 ^a
坏死性小肠结肠炎	0(0)	1(1)	—	0.33 ^a
先天性心脏病	1(6)	4(44)	—	0.03 ^a
有创操作 [n(%)]				
经外周静脉穿刺中心静脉置管	4(22)	6(67)	—	0.04 ^a
脐静脉插管	5(28)	6(67)	—	0.10 ^a
气管插管	9(50)	7(78)	—	0.23 ^a
外科手术	0(0)	4(44)	—	0.007 ^a
喂养方式 [n(%)]				
母乳喂养	7(39)	3(33)	(0.1125)	0.95
人工喂养	6(33)	3(33)	—	1.00 ^a
混合喂养	5(28)	3(33)	—	1.00 ^a
静脉营养时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	16 $\pm$ 11	30 $\pm$ 17	2.69	0.01
抗生素使用 [n(%)]				
第 2 代头孢	4(22)	2(22)	—	1.00 ^a
第 4 代头孢	3(16.7)	5(56)	—	0.07 ^a
碳青霉烯类	3(17)	6(67)	—	0.03 ^a
β 内酰胺类 / β 内酰胺抑制剂	12(67)	6(67)	—	1.00 ^a
糖肽类	2(11)	5(56)	—	0.02 ^a
恶唑烷酮类	2(11)	2(22)	—	0.58 ^a
碳青霉烯类使用时间 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, d]	0(0, 0)	7(5, 10)	[3.42]	0.0006

注: a 示所用统计方法为 Fisher 精确检验。

3 讨论

碳青霉烯类抗生素是治疗对头孢菌素类、 β 内酰胺类抗生素耐药的肠杆菌的重要抗生素。近年来随着该类药物在临床应用的增多,在全球范围内耐碳青霉烯类抗生素的Kp的报道激增,尤其是在重症监护室的病人更易定植或感染该菌^[7]。此病原菌引起的相关感染有很高的病死率,而可供选择的抗生素非常有限,仅部分对甘氨酸四环素类抗生素(替加环素)、氨基糖苷类抗生素(如阿米卡星)、多粘菌素敏感^[8],但这些抗生素在新生儿特别是早产儿的应用受限,因此对NICU医师是巨大的挑战。尽管由定植到感染的触发因素以及机制尚不明确,但KPC-Kp的定植是引起其感染的先决条件^[4]。因此对KPC-Kp的定植的新生儿的特点进行分析,了解其定植的危险因素,对NICU感染控制非常重要。

Kp对耐碳青霉烯类抗生素耐药的机制包括:碳青霉烯酶的产生(主要包括KPC、金属酶)、超广谱 β 内酰胺酶合并外膜蛋白的丢失、细菌主动泵出系统的活跃,其中KPC是Kp对耐碳青霉烯类抗生素耐药最主要的机制,该酶具有水解碳青霉烯类、头孢菌素类、 β 内酰胺类抗生素的能力^[7]。病例组9株Kp均为改良霍奇试验阳性,金属酶阴性,超广谱 β 内酰胺酶阴性,即病例组定植的Kp耐药的机制为产生了KPC,药敏试验提示对头孢菌素类、碳青霉烯类、 β 内酰胺类/ β 内酰胺抑制剂均耐药。

目前有关NICU定植KPC-Kp的危险因素的报道甚少,既往有关成人定植或感染KPC-Kp危险因素分析的报道认为:抗生素的使用特别是碳青霉烯类抗生素、广谱头孢类抗生素、喹诺酮类抗生素是引起该病原体定植或感染的主要危险因素,其他因素包括手术、肿瘤、器官移植、机械通气、静脉导管、脏器功能不全或严重疾病^[4,9-13]。目前未见有关NICU新生儿定植KPC-Kp的危险因素的报道,本研究显示碳青霉烯类抗生素使用 >4 d是新生儿定植KPC-Kp的独立危险因素,而使用碳青霉烯类抗生素并非独立危险因素。病例组中新生儿胎龄小、住院时间长、有创操作多可能会增加了使用碳青霉烯类抗生素的时间。尽管病例对照研究只能确定关联强度,不能进行因果推断,但

我们推测随着碳青霉烯类抗生素使用时间的延长会促进细菌内在生成耐药机制激活或导致非敏感菌株过度生长。

产KPC的质粒介导的blaKPC基因可以在Kp繁殖时水平传播,甚至通过其他传播给其他菌属,如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等^[14],有引起严重医院感染的潜在危险。因此预防KPC-Kp的传播至关重要,须加强对早产儿的主动监测。KPC-Kp定植或感染在新生儿中是一个少见但严重的问题,目前国内相关报道较少见,也缺乏有效防治相关资料。结合相关文献以及我们的经验,一旦发现定植或感染KPC-Kp的新生儿应立即隔离,使用过的暖箱、呼吸机等需严格消毒,对NICU物品表面清洁消毒,强化医务人员对耐药菌的感染控制的认识,严格执行手卫生,加强抗生素使用的管理,减少碳青霉烯类抗生素使用^[15-16]。

本研究尚有不足之处,病例组病例数相对偏少,这可能会对分析危险因素的信度受限。另外,与其他关于抗生素耐药的危险因素分析研究一样,对照组和病例组是频数匹配,这样的好处是尽可能发现危险因素,但病例组的病人可能会比对照组的病情更重^[17]。

较长时间使用碳青霉烯类抗生素是KPC-Kp定植的危险因素,因此应严格执行抗菌药物合理使用的管理规定,将碳青霉烯类按照特殊使用类抗菌药物进行管理,尽量减少其在NICU不必要的使用。

[参 考 文 献]

- [1] 徐焱,王丹华,徐英春. 新生儿重症监护病房中部分定植细菌定植特点及变化规律[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(3): 209-212.
- [2] 麦菁芸,朱敏丽,陈春,等. 新生儿肺炎克雷伯菌败血症临床特点和药敏分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(9): 700-703.
- [3] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4): 1151-1161.
- [4] Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae* [J]. Am J Infect Control, 2012, 40(5): 421-425.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S20—Performance standards for antimicrobial

- susceptibility testing[S]. 2010.
- [6] Carvalhaes CG, Picão RC, Nicoletti AG, et al. Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(2): 249-251.
- [7] Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(11): 996-1011.
- [8] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria [J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(4): 228-236.
- [9] Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3): 1028-1033.
- [10] Orsi GB, García-Fernández A, Giordano A, et al. Risk factors and clinical significance of ertapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients[J]. J Hosp Infect, 2011, 78(1): 54-58.
- [11] Shilo S, Assous MV, Lachish T, et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case-control study[J]. Infection, 2013, 41(2): 503-509.
- [12] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 77(2): 169-173.
- [13] Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-case-control study[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(5): 293-297.
- [14] Munoz-Price LS, Quinn JP. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: a tale of strains, plasmids, and transposons[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(11): 1739-1741.
- [15] Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(5): 565-580.
- [16] 徐英春, 肖永红, 卓超, 等. 中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略 [J]. 中国执业药师, 2013, 10(4): 3-8.
- [17] Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, et al. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(7): 1055-1061.

(本文编辑: 邓芳明)