

论著·临床研究

儿童多重耐药肺炎克雷伯杆菌脓毒症感染的危险因素分析

程超¹ 林业鑫¹ 李玖军¹ 张智洁²

(中国医科大学附属盛京医院 1. PICU; 2. 检验科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨多重耐药肺炎克雷伯杆菌(MDR-KP)脓毒症感染的危险因素, 为防止和减少MDR-KP脓毒症的发生以及合理使用抗生素提供参考依据。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法, 选取2010年3月至2014年2月41例MDR-KP脓毒症患者作为病例组, 选择同期53例非MDR-KP脓毒症患者作为对照组。采用多元logistic回归分析对肺炎克雷伯杆菌脓毒症感染的独立危险因素进行评价。**结果** 病例组感染前PICU住院天数、感染前机械通气天数、机械通气总天数及感染前抗生素使用天数均明显长于对照组($P<0.05$), 感染前抗生素使用种类及病死率均明显高于对照组($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示感染前抗生素使用种类及使用三代头孢、碳青霉烯类抗生素是MDR-KP感染的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 合理使用抗生素是防止MDR-KP感染发生的有效措施。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 932-936]**

[关键词] 多重耐药肺炎克雷伯杆菌; 脓毒症; 危险因素; 儿童

Risk factors for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* sepsis in children

CHENG Chao, LIN Ye-Xin, LI Jiu-Jun, ZHANG Zhi-Jie. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Li J-J, Email: lij@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To explore the risk factors for sepsis caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP) and to provide a reference for the prevention of MDR-KP sepsis and rational use of antibiotics. **Methods** A retrospective case-control study of 41 children with MDR-KP sepsis (case group) and 53 pediatric patients without MDR-KP sepsis (control group) between March 2010 and February 2014 was conducted. Multiple logistic regression analysis was performed to estimate the independent risk factors for MDR-KP sepsis. **Results** Compared with the control group, the case group had a longer length of stay in the PICU before infection ($P<0.05$), more prolonged duration of mechanical ventilation before infection ($P<0.05$), a larger total number of days of mechanical ventilation ($P<0.05$), more days of antibiotic use before infection ($P<0.05$), more types of antibiotics used before infection ($P<0.05$), and a higher mortality ($P<0.05$). The logistic regression analysis showed that more types of antibiotics used before infection and use of third-generation cephalosporin and carbapenems were independent risk factors for MDR-KP sepsis ($P<0.05$). **Conclusions** Rational use of antibiotics is an effective measure to prevent MDR-KP sepsis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 932-936]

Key words: Multidrug resistant *Klebsiella Pneumoniae*; Sepsis; Risk factor; Child

肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella Pneumoniae*)是儿童脓毒症常见的致病菌之一,也是重要的条件致病菌与医院感染病原。常引起呼吸道感染,也可引发菌血症、泌尿系感染、继发性脑膜炎、手术部位感染等^[1-3],甚至致死。近年来随着广谱抗

生素的广泛使用,肺炎克雷伯杆菌的耐药性也呈逐年上升的趋势,加之该菌能产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)等抗生素灭活酶,使其耐药性不断增加,给临床选择抗生素带来了巨大挑战。肺炎克雷伯杆菌感染的危险因素有基础疾病及病程、抗

[收稿日期] 2015-01-30; **[接受日期]** 2015-03-16

[作者简介] 程超,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 李玖军,男,副主任医师。

生素使用、侵入性操作等^[4-8]。尤其是病程、联合应用抗生素种类、三代头孢菌素应用3 d以上、联合使用抗生素天数、免疫抑制剂的使用、既往住院的次数、反复呼吸道感染等是小儿肺炎克雷伯杆菌感染的主要危险因素^[9]。为探讨儿童肺炎克雷伯杆菌感染导致脓毒症的高危因素,避免或减少儿童肺炎克雷伯杆菌感染脓毒症的发生,为临床正确选用抗生素提供依据,本文对2010年3月至2014年2月我院PICU收治的94例儿童肺炎克雷伯杆菌感染导致脓毒症的危险因素进行分析,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2010年3月至2014年2月间于我院PICU收治的41例多重耐药肺炎克雷伯杆菌(multidrug resistant *Klebsiella Pneumoniae*, MDR-KP)脓毒症患者作为病例组,其中男23例,女18例,男女比例为1.3:1,年龄范围1个月至9岁,中位年龄15个月;所有患儿诊断均符合2005年国际儿科脓毒症会议提出的小儿脓毒症诊断标准^[10],其血培养及痰培养均为肺炎克雷伯杆菌阳性,并对3类或3类以上抗生素同时耐药,符合细菌多重耐药的定义标准。另选取同期于我院PICU收治的53例非MDR-KP脓毒症患者为对照组,其中男38例,女15例,男女比例为2.5:1,年龄范围1个月至10岁,中位年龄16个月;所有患儿诊断亦符合小儿脓毒症诊断标准^[10],且血培养及痰培养均为肺炎克雷伯杆菌阳性并对多种抗生素保持敏感。病例组基础疾病包括重症肺炎30例,颅内感染8例,先天性心脏病术后5例,心肺复苏术后4例;对照组基础疾病包括重症肺炎30例,颅内感染16例,先天性心脏病术后8例,心肺复苏术后8例。

1.2 标本采集

两组患儿均在入院时采集血培养及深部痰培养标本。气管插管机械通气的患儿每周采集血培养标本1次,深部痰培养标本2次,其中痰液标本培养前需行细胞学筛查:分泌物直接涂片镜检每低倍视野鳞状上皮细胞<10个、白细胞>25个为合格痰标本。中心静脉置管患儿每周采集血培养标本1次。未行气管插管机械通气及中心静脉置管

患儿每周采集血培养及深部痰培养标本各1次。标本采集均严格按照无菌操作流程。

1.3 细菌培养及药敏分析

将痰培养及血培养标本密封保存立即送检,对细菌培养阳性标本进行药敏分析,所有操作均按照《全国临床检验操作规程》进行。药敏结果:R为耐药,I为中介,S为敏感。

1.4 MDR-KP耐药危险因素分析

诊断为肺炎克雷伯杆菌脓毒症患儿的药敏结果按照多重耐药及非多重耐药进行归类,对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、碳青霉烯类、四环素类和磺胺类7种常用抗生素中3种耐药的为MDR-KP,少于3种为非MDR-KP。分别记录两组患儿的基础疾病、PICU住院时间、不合理使用抗生素(未根据标本药敏结果长期使用高级广谱抗生素)、是否气管插管机械通气及其时间,并将上述5个方面作为高危因素进行分析。

1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析。呈正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,偏态资料以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用多元logistic回归分析对MDR-KP耐药的危险因素进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床特征和危险因素的单因素分析

病例组患儿治愈率明显低于对照组,病死率高于对照组($P<0.05$)。病例组感染前PICU住院天数、感染前机械通气天数、机械通气总天数及感染前抗生素使用天数均明显长于对照组($P<0.05$)。抗生素使用中,病例组三代头孢、碳氢酶烯类抗生素和三种及以上抗生素应用比例高于对照组($P<0.05$)。见表1。

经过单因素分析发现:患儿肺炎克雷伯杆菌感染前PICU住院天数、感染前机械通气天数、感染前抗生素使用天数和种类(≥ 3 种)以及是否使用三代头孢、碳青霉烯类抗生素是导致MDR-KP医院内感染的危险因素(均 $P<0.05$)。见表1。

表 1 两组患儿临床特征和危险因素的单因素分析

项目	病例组 (n=41)	对照组 (n=53)	$t(\chi^2)[Z]$ 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	11(6,24)	12(3,24)	[-0.142]	0.887
性别 (男 / 女, 例)	23/18	38/15	(2.470)	0.088
感染前 PICU 住院天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	10.0(7.5, 23.0)	9.0(5.0, 17.5)	[-2.001]	0.045
总住院天数 ($\bar{x} \pm s$, d)	34 $\pm$ 23	31 $\pm$ 23	0.580	0.702
机械通气总天数 ($\bar{x} \pm s$, d)	12 $\pm$ 11	10 $\pm$ 9	1.040	0.029
感染前机械通气天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7(4, 15)	3(5, 11)	[-2.202]	0.028
基础疾病 [例 (%)]	40(98)	49(92)	(1.198)	0.271
感染前药物使用 [例 (%)]				
三代头孢	11(27)	6(11)	(3.750)	0.048
内酰胺类	11(27)	14(26)	(0.002)	0.573
碳青霉烯类	10(24)	5(9)	(3.856)	0.047
三种及以上抗生素	14(34)	7(13)	(5.840)	0.015
联合应用	20(49)	27(51)	(0.043)	0.500
感染前抗生素使用天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	9.0(5.5, 15.0)	7.0(5.0, 11.5)	[-2.048]	0.041
预后 [例 (%)]				
治愈	13(32)	30(57)	(4.950)	0.021
好转	22(54)	22(42)	(1.370)	0.168
死亡	6(15)	1(2)	(5.450)	0.025

2.2 Logistic 多因素回归分析

将单因素分析中具有意义的上述 6 个变量进行 logistic 多因素回归分析, 各项赋值如下: 感染前机械通气天数 ≤ 5 d=0, >5 d=1; 感染前住院天数 ≤ 5 d=0, >5 d=1; 感染前抗生素使用种类 ≤ 2 种=0, ≥ 3 种=1; 感染前抗生素使用天数 ≤ 5 d=0, >5 d=1; 感染前使用三代头孢 ≤ 3 d=0,

>3 d=1; 感染前使用碳青霉烯类抗生素 ≤ 3 d=0, >3 d=1。结果显示: 感染肺炎克雷伯杆菌前机械通气天数、PICU 住院天数、抗生素使用天数均不是 MDR-KP 感染的独立危险因素 ($P>0.05$); 感染前抗生素使用种类及使用三代头孢、碳青霉烯类抗生素是 MDR-KP 感染的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 MDR-KP 感染的 logistic 多因素回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
感染前机械通气天数	-0.006	0.011	2.035	0.994	0.928~1.065	0.870
感染前 PICU 住院天数	0.004	0.048	0.005	1.004	0.914~1.102	0.941
感染前抗生素使用种类	1.581	0.753	4.415	4.86	1.112~21.241	0.036
感染前抗生素使用天数	0.010	0.046	0.049	1.01	0.922~1.107	0.825
感染前使用三代头孢	1.972	0.827	5.688	7.184	1.421~36.319	0.017
感染前使用碳青霉烯类	2.384	1.002	5.660	10.851	1.522~77.359	0.017

3 讨论

肺炎克雷伯杆菌属于肠杆菌科克雷伯菌属, 也是重要的条件致病菌与医院内感染的病原菌, 可以引起严重或致死性感染。肺炎克雷伯杆菌院内感染比例逐渐增加, 其对多种抗生素耐药, 并

且其耐药性在变迁。临床耐药株包括耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌、MDR-KP、广泛耐药肺炎克雷伯杆菌和全耐药肺炎克雷伯杆菌。MDR-KP 的耐药机制较为复杂, 可能与其产生的各种灭活酶或钝化酶有关, 如常规 β -内酰胺酶、耐酶抑制剂的 β -内酰胺酶、质粒介导的 AmpC 酶、碳青霉烯酶、

氨基糖苷钝化酶等,使其对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗生素表现出多重耐药性,甚至对碳青霉烯类抗生素也具有一定的耐药性。许景峰等^[11]对281株肺炎克雷伯杆菌感染中产ESBLs菌感染危险因素进行单因素分析及多因素分析,结果显示 β -内酰胺类药物的使用,第三、四代头孢菌素的使用是产ESBLs菌感染的危险因素,其中第三代头孢菌素使用的危险性最大。有报道:抗生素特别是第三代头孢菌素使用的增加与产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌感染有关系^[12],而肺炎克雷伯菌属对第三代头孢菌素的耐药率随20世纪90年代以后第三代头孢菌素临床用量的大幅度增加而相应升高^[13]。Borer等^[14]在对获得性耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌感染的患者分析中得出抗铜绿假单胞菌青霉素类药物的治疗应用,尤其是碳青霉烯类药物的应用是危险因素。本组资料中病例组及对照组患儿使用三代头孢菌素及碳青霉烯类比例分别为27% vs 11%和24% vs 9%,且差异有统计学意义,证明了是否使用广谱抗生素与MDR-KP感染明显相关,特别是三代头孢菌素和碳青霉烯类等广谱抗生素的应用。三种以上抗生素的应用及感染前抗生素使用天数也是危险因素,感染前使用抗生素时间越长、使用抗生素种类越多,MDR-KP感染发生率越大。本研究进行logistic多因素回归分析显示感染前抗生素使用数量及使用三代头孢、碳青霉烯类抗生素是MDR-KP感染的独立危险因素。不合理使用抗生素如不合理选择抗生素、抗生素使用时间长、不合理联合应用抗生素,可能诱导并加强了细菌的耐药性,从而导致MDR-KP医院内感染的发生。近些年肺炎克雷白杆菌的耐药性逐渐变迁,在培养出肺炎克雷白杆菌后抗生素应用应根据药敏结果使用敏感药物,必要时可联合应用,尽量减少耐药菌的产生。

感染前PICU住院时间、感染前机械通气时间、感染前抗生素使用时间是MDR-KP感染的危险因素。本研究中病例组患儿感染前PICU住院时间较对照组患儿明显延长,病死率亦显著增加。住院天数的长短常常被认为与医院感染有关,二者可能是互为因果的关系。PICU住院时间越长,发生医院感染的危险性越大;反之,医院感染又可使住院时间延长。国外很多文献报道基础疾病、住

院时间长、入住ICU是医院获得性耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌感染的危险因素^[14-17]。Schechner等^[18]在对ICU内耐碳青霉烯类肠科杆菌感染的独立危险因素进行分析时发现中心静脉置管是危险因素,而本研究显示病例组患儿感染前机械通气时间明显较对照组患儿延长。故应尽量减少住院患儿PICU住院时间,避免气管插管机械通气等有创操作,如病情需要应尽量减少有创操作时间。

为防止和减少MDR-KP重度脓毒症的发生,欧洲的疾病预防控制中心已发表了感染控制条例及准则减少医院内感染,也有专家总结出减少肺炎克雷伯杆菌在医院流行的方法及步骤^[5],结合本次研究结果,在临床工作中应当做到:(1)标识系统:①严格的入院标准系统;②严格的接触隔离预备系统。(2)肺炎克雷伯杆菌阳性应单独隔离。(3)加强对高危病房及患者的监督,尽量减少PICU住院时间。(4)流行病学调查。(5)医务人员培训教育。(6)抗生素使用严格限制,包括抗生素选择、使用时间及数量。(7)注意避免感染的高危因素。(8)其他干预措施,如予免疫功能差的患者(化疗、胃肠道手术)口服庆大霉素或者多黏菌素可减少肺炎克雷伯杆菌感染。国外很多文献^[19-22]显示这种干预降低了肺炎克雷伯杆菌的感染率。

儿童免疫力低,易感肺炎克雷伯杆菌,作为临床医生,应规避肺炎克雷伯杆菌的高危因素;重视防治,良好的手卫生习惯、适当的隔离、器械和环境的清洁和消毒、适当限制对抗生素的使用都会减少肺炎克雷伯杆菌的院内感染。

[参 考 文 献]

- [1] 邱令法,裴碧娜.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检测和耐药性分析[J].检验医学,2012,27(5):421-423.
- [2] Dass R, Deak NM, Barman H, et al. Empyema thoracis: analysis of 150 cases from a tertiary care centre in North East India[J]. Indian J Pediatr, 2011, 78(11): 1371.
- [3] 陆国健.细菌性肺炎患儿肺炎克雷伯菌的检出率及其耐药性[J].中国医药指南,2013,11(13):657-658.
- [4] Chen LF, Anderson DJ, Paterson DL. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance[J]. Infect Drug Resist, 2012, 5: 133-141.
- [5] Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Infect Drug Resist, 2014, 7:

- 9-14.
- [6] Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(12): 1430-1435.
- [7] Woodford N, Tierno PM, Young K, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A betalactamase, KPC-3, in a New York Medical Center[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(12): 4793-4799.
- [8] Chia JH, Su LH, Lee MH, et al. Development of high-level carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* among patients with prolonged hospitalization and carbapenem exposure[J]. *Microb Drug Resist*, 2010, 16(4): 317-325.
- [9] 贺湘玲, 张先华, 张兵, 等. 小儿肺炎克雷伯杆菌感染危险因素 logistic 回归分析[J]. *医学临床研究*, 2003, 20(12): 892-894.
- [10] 樊寻梅, 武志远. 国际儿科脓毒症定义会议介绍[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 42(8): 618-620.
- [11] 许景峰, 徐琳, 樊卫红. 肺炎克雷伯菌对抗生素的耐药性研究[J]. *中华现代临床医学杂志*, 2007, 5(1): 4-7.
- [12] Bouza E, Cercenado E. *Klebsiella* and enterobacter antibiotic resistance and treatment implications[J]. *Semin Res Pir Infect*, 2002, 17(3): 215-230.
- [13] 章惠彬, 应益人, 童其田. 婴儿下呼吸道感染的肺炎克雷伯菌耐药性分析[J]. *上海预防医学杂志*, 2009, 21(12): 599-600.
- [14] 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.
- [15] Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *South Med J*, 2011, 104(2): 106-110.
- [16] Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Hosp Infect*, 2013, 83(4): 307-313.
- [17] Chia JH, Su LH, Lee MH, et al. Development of high-level carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* among patients with prolonged hospitalization and carbapenem exposure[J]. *Microb Drug Resist*, 2010, 16(4): 317-325.
- [18] Schechner V, Kotlovsky T, Kasma M, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(5): 451-456.
- [19] Borer A, Eskira S, Nativ R, et al. A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011, 32(12): 1158-1165.
- [20] Ciobotaro P, Oved M, Nadir E, et al. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an acute care setting: from theory to practice[J]. *Am J Infect Control*, 2011, 39(8): 671-677.
- [21] Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al. Successful control of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* at a long-term acute care hospital[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31(4): 341-347.
- [22] Kochar S, Sheard T, Sharma R, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009, 30(5): 447-452.
- (本文编辑: 万静)