

## 新生儿 CRKP 院内感染性肺炎的危险因素分析

刘媛<sup>1</sup>, 王婉霞<sup>2</sup>榆林市第二医院新生儿科<sup>1</sup>、质量控制科<sup>2</sup>, 陕西 榆林 719000

**【摘要】** 目的 探讨新生儿获得耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)院内感染性肺炎(HAP)的相关危险因素。方法 选取2016年1月至2019年6月间在榆林市第二医院出生并接受治疗的110例肺炎克雷伯菌感染的HAP新生儿作为研究对象,根据患儿耐药情况进行分组,其中45例CRKP患儿纳入观察组,65例碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)患儿纳入对照组。收集两组患儿的临床资料,并进行单因素和多因素 Logistic 回归分析,研究HAP新生儿出现CRKP的相关危险因素。结果 单因素分析结果显示,观察组患儿感染前入住NICU比例为31.11%,感染前应用碳青霉烯类抗生素比例为46.67%,明显高于对照组的3.01%和1.54%,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患儿母亲产前妊娠期高血压综合征(PIH)比例为33.33%,胎盘早剥比例为15.56%,明显高于对照组的1.54%和0,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组早产比例为8.89%,明显高于对照组的1.54%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组母亲产前碳青霉烯类抗生素应用史比例为31.11%,明显高于对照组的4.62%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );多元回归分析结果显示,患儿感染前入住NICU、患儿感染前应用碳青霉烯类抗生素、患儿母亲产前应用碳青霉烯类抗生素、患儿母亲产前存在PIH为新生儿感染CRKP的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 患儿入住NICU、患儿母亲产前存在PIH、碳青霉烯类抗生素滥用是HAP新生儿发生CRKP的独立危险因素;对于PIH产妇应当及早应用药物控制血压,并采取措施预防胎膜早破、减少抗生素滥用;对出现HAP的新生儿应当合理使用抗生素药物,加强对NICU的细菌检测和控制,防止CRKP感染进一步扩散。

**【关键词】** 新生儿;肺炎克雷伯菌;碳青霉烯类抗生素;院内感染性肺炎;危险因素

**【中图分类号】** R722.13\*5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)01-0062-04

**Risk factors for nosocomial pneumonia in neonates with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*.** LIU Yuan<sup>1</sup>, WANG Wan-xia<sup>2</sup>. Department of Neonatology<sup>1</sup>, Department of Quality Control<sup>2</sup>, the Second Hospital of Yulin City, Yulin 719000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】** **Objective** To investigate the risk factors associated with the acquisition of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) hospital-acquired pneumonia (HAP) in Neonatal Intensive Care Unit patients (NICU). **Methods** A total of 110 HAP neonates infected with *Klebsiella pneumoniae* who were born and treated in the Second Hospital of Yulin City from January 2016 to June 2019 were selected as subjects. According to the drug resistance of the children, 45 children with CRKP were included in the study group, and 65 children with CSKP were included in the control group. The clinical data of the two groups were collected and analyzed, and single factor analysis and multivariate logistic regression analysis were performed to study the risk factors of CRKP in HAP neonates. **Results** The results of single factor analysis showed that the proportion of NICU and application proportion of carbapenem antibiotics in the observation group before infection were 31.11% and 46.67%, which were significantly higher than corresponding 3.01% and 1.54% in the control group (all  $P<0.05$ ); the proportion of pregnancy-induced hypertension (PIH) and placental abruption in the observation group were 33.33% and 15.56%, respectively, which were significantly higher than corresponding 1.54% and 0 in the control group ( $P<0.05$ ); the premature birth rate in the observation group was 8.89%, which was significantly higher than 1.54% in the control group ( $P<0.05$ ); the application history of carbapenem antibiotics in the observation group was 31.11%, which was significantly higher than 4.62% in the control group ( $P<0.05$ ). Multiple regression analysis showed that the independent risk factors of neonatal CRKP infection were admission to NICU before infection, application of carbapenem antibiotics before infection, application of carbapenem antibiotics before delivery, and PIH before delivery ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The independent risk factors of CRKP in HAP neonates were the children's admission to NICU, the presence of PIH and carbapenem antibiotics abuse in their mothers before delivery. For PIH pregnant women, drugs should be used to control blood pressure as early as possible, and measures should be taken to prevent premature rupture of membranes and reduce antibiotic abuse. For newborns with HAP, antibiotics should be used reasonably, and bacterial detection and control of NICU should be strengthened to prevent further spread of CRKP infection.

**【Key words】** Neonates; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenem antibiotics; Nosocomial pneumonia; Risk factors

随着现代广谱类抗菌药物的应用和普及,因细菌感染导致的多种疾病致死率显著下降,但同时细菌耐药的问题在临床实践中也愈加严重<sup>[1-2]</sup>。耐受碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)是目前较为常见的一种医院内条件致病菌,其能够在不同的医院和其他医疗机构间传播,也是院内感染性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)的主要致病菌之一<sup>[3-4]</sup>。相较于碳青霉烯类抗生素敏感肺炎克雷伯菌(carbapenem-sensitive *klebsiella pneumoniae*, CSKP),CRKP 对于碳青霉烯类抗生素和头孢菌素类抗生素都具有较强的耐受性,给 HAP 患者的用药和治疗都带来一定的障碍和风险<sup>[5]</sup>。新生儿由于器官发育不完全,机体抵抗力较弱,极易在出生后的院内环境遭受细菌感染从而出现 HAP,而感染 CRKP 的患儿则更加难以进行用药选择,给临床治疗带来困难<sup>[6]</sup>。本研究通过对比感染 CRKP 和 CSKP 的 HAP 患儿各项危险因素,以分析新生儿在出生后感染 CRKP 的独立危险因素,为临床治疗和护理提供指导。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 6 月间在榆林市第二医院出生并接受治疗且符合以下纳入和排除标准的 110 例肺炎克雷伯菌感染的 HAP 新生儿作为研究对象。纳入标准:①所有新生儿均于本院出生,同时新生儿母亲产前检查资料齐全;②患儿经主治医师诊断符合新生儿获得性肺炎诊断标准<sup>[7]</sup>;③患儿经检查无明显肝肾功能缺损。排除标准:①母亲产前检查资料缺失或不全者;②出生时合并呼吸窘迫综合征、肺不张或其他早期肺部疾病者;③入院前存在二次转院或二次入院等情形者。根据患儿的临床诊断资料和后续诊断情况,按照患儿所感染肺炎克雷伯菌的耐药情况分为观察组和对照组,观察组为耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌患儿 45 例,对照组为碳青霉烯类抗生素敏感肺炎克雷伯菌患儿 65 例。本研究所有内容均经院内自然伦理医学委员会审核通过,患者及其家属对研究内容知情且签署研究详情告知书。观察组患儿中男性 23 例,女性 22 例;早期新生儿(日龄 $\leq 7$  d) 24 例,晚期新生儿(7 d $<$ 日龄 $\leq 28$  d) 21 例。对照组患儿中男性 31 例,女性 34 例;早期新生儿(日龄 $\leq 7$  d) 30 例,晚期新生儿(7 d $<$ 日龄 $\leq 28$  d) 35 例。两组患儿在性别比、日龄方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

1.2.1 药敏检测方法 转入科室诊疗后当天对患儿进行咽拭子采集,同时于入院后每日清晨继续对患儿进行咽拭子采集,利用美国临床和实验室标准化协会(CLSI)所推荐的 K-B 纸片扩散法对细菌耐药性进行检测,检测仪器采用法国梅里埃 VITEK 2-compact

全自动微生物鉴定及药敏分析系统,检测时以最小抑菌浓度法(minimal inhibit concentration, MIC)为检测标准,CRKP 的诊断参考细菌培养检测结果,定义为细菌培养液对亚胺培南和美罗培南中的至少一种耐药(MIC $\geq 4$  mg/L)。敏感菌种检出时间定义为患儿在入院后检测首次出现 CRKP 或 CSKP 的时间为准。

1.2.2 危险因素分析方法 主要对患儿下列各项基本资料进行收集并进行单因素分析:(1)患儿胎龄、分娩方式、性别、住院天数及感染前是否入住新生儿重症监护病房(NICU)等一般资料;(2)患儿出生后 10 min 内 Apgar 评分;(3)患儿入院时肺炎克雷伯菌的检出数量;(4)患儿出现肺炎克雷伯菌感染前是否使用碳青霉烯类抗生素(含头孢西丁、头孢呋辛、头孢哌酮、利奈唑胺、美罗培南等药物);(5)患儿出现肺炎克雷伯菌感染前其喉部是否进行过入侵性操作(鼻饲、插管吸痰、胃肠减压等);(6)CRKP 或 CSKP 检出前的累计培养次数;(7)患儿母亲年龄;(8)患儿母亲产前是否存在妊娠期高血压综合征(PIH)、早产、胎盘早剥等情况;(9)患儿母亲妊娠期间是否应用抗生素。并将单因素分析中有意义的变量纳入 Logistic 多元回归分析模型,以研究新生儿出现 CRKP 的独立危险因素。

1.3 肺炎克雷伯菌感染诊断标准 当患儿在常规体液检验(唾液、血液、尿液)中出现肺炎克雷伯菌,且咽拭子培养结果显示肺炎克雷伯菌时或患儿出现相应感染症状时(肺不张、心衰、显著肺损伤及呼吸窘迫综合征),认为患儿存在肺炎克雷伯菌感染。

1.4 统计学方法 应用统计学软件包 SPSS21.00 对本研究中患者的测定数据进行分析,计量资料呈正态分布以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间独立样本比较采用  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准 $\alpha=0.05$ ;将单因素分析有意义的因素纳入 Logistic 进行多元回归分析;以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 新生儿发生 CRKP 感染的单因素分析 单因素分析结果显示,患儿感染前入住 NICU、患儿感染前应用碳青霉烯类抗生素、患儿母亲产前存在 PIH、产前应用碳青霉烯类抗生素、早产、胎盘早剥等因素为新生儿感染 CRKP 的危险因素,与对照组相比差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 新生儿发生 CRKP 感染的多因素分析 将单因素分析中存在差异的 6 个变量纳入 Logistic 模型进行多元回归分析,分析结果显示,患儿感染前入住 NICU、患儿感染前及患儿母亲产前应用碳青霉烯类抗生素、患儿母亲产前存在 PIH 为新生儿感染 CRKP 的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 新生儿发生 CRKP 感染的单因素分析结果[ $\bar{x}\pm s$ , 例(%)]

项目	分类	观察组(n=45)	对照组(n=65)	$\chi^2/t$ 值	P 值
患儿日龄(d)		10.86±1.24	11.05±1.21	0.801 6	0.424 6
男/女(例)		23/22	31/34	0.124 4	0.724 4
Apgar 评分	≥7	42 (93.33)	60 (92.31)	0.041 5	0.838 6
	<7	3 (6.67)	5 (7.69)		
入院时肺炎克雷伯菌检出量(mg/L)	>2	1 (2.22)	2 (3.08)	0.073 2	0.786 7
	≤2	44 (97.78)	63 (96.92)		
顺产/剖宫产(例)		27/18	33/32	0.913 8	0.339 1
患儿胎龄(周)		37.23±0.91	37.52±1.04	1.511 9	0.133 5
患儿总住院天数(d)		12.59±2.50	12.87±2.41	0.590 0	0.556 4
患儿感染前入住 NICU		14 (31.11)	2 (3.08)	16.813 1	<0.05
患儿感染前存在碳青霉烯类抗生素应用史		21 (46.67)	1 (1.54)	33.846 2	<0.05
患儿感染前存在喉部侵入性操作		1 (2.22)	2 (3.08)	0.073 2	0.786 7
CRKP 或 CSKP 累计培养次数		3.55±0.69	3.41±0.80	0.953 5	0.342 5
患儿母亲平均年龄(岁)		27.39±1.48	27.61±1.55	0.745 4	0.457 6
患儿母亲产前存在 PIH		15 (33.33)	1 (1.54)	21.626 4	<0.05
患儿母亲出现胎盘早剥		7 (15.56)	0 (0)	10.798 3	0.001 0
患儿早产		4 (8.89)	1 (1.54)	4.684 8	0.030 4
患儿母亲产前存在碳青霉烯类抗生素应用史		14 (31.11)	3 (4.62)	14.286 9	0.000 2

表 2 新生儿发生 CRKP 感染的多因素分析结果

因素	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR	95%CI
患儿感染前入住 NICU	0.953	0.245	15.131	<0.05	2.593	1.604~4.192
患儿感染前应用碳青霉烯类抗生素	0.765	0.414	5.936	0.015	2.149	1.161~3.977
患儿母亲产前应用碳青霉烯类抗生素	0.568	0.737	5.744	0.017	1.765	1.109~2.808
患儿母亲产前存在 PIH	0.676	0.468	16.191	<0.05	1.966	1.414~2.733

### 3 讨论

肺炎克雷伯菌是目前临床上 HAP 常见的病原菌之一,从病原学研究角度来看,肺炎克雷伯菌属于多重耐药的肠杆菌科细菌,在细菌的增殖过程中,会伴随大量 ESBLs 和 AmpC 酶的表达,因此其对常用药物包括第三代头孢菌素和氨基糖苷类药物都表现出较为明显的多重耐药性<sup>[8-9]</sup>。在国内一些较早的药敏试验文献中指出,肺炎克雷伯菌不但对所有头孢菌素和氨基糖苷类,对喹诺酮类、氨基糖苷类也可耐药,但同时也可被克拉维酸、舒巴坦及三唑巴坦抑制,但其对 $\beta$ 内酰胺类/ $\beta$ 内酰胺酶抑制剂类和碳青霉烯类敏感<sup>[10-11]</sup>;因此临床上对于因肺炎克雷伯菌感染引起的 HAP 多采用碳青霉烯类抗生素进行治疗,同时出于治疗效率和安全性考虑,碳青霉烯类抗生素也常常被应用到新生儿 HAP 感染的治疗当中<sup>[12-13]</sup>。

但随着目前临床上抗生素滥用的情况愈发严重,许多原本对碳青霉烯类抗生素敏感的细菌种类开始演变出明显的耐药性。在国外一些关于 CRKP 的研究中发现,碳青霉烯类与 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物对于 CRKP 均无明显效果,在碳青霉烯类抗生素广泛应用的地区,CRKP 的感染率和耐药率甚至呈现爆发式增长,感染形势严峻且传染率高<sup>[14-16]</sup>。

目前 CRKP 对于阿米卡星、庆大霉素、环丙沙星和

四环素等药物仍然具有较强的敏感性,因此在临床治疗中配合及时的病原体检测即可针对病原菌进行有效的治疗<sup>[17]</sup>。新生儿相较于成人缺乏完善的免疫系统和身体机能,其对于很多细菌的抵抗力较弱,所以也往往是 HAP 的主要感染群体,且同时许多 CRKP 敏感的抗生素药物均较少用于新生儿的治疗当中,因此在临床实践中应加大对新生儿 CRKP 感染的预防和控制,这对于减少新生儿因 HAP 感染及 CRKP 导致身体损伤的概率具有重要意义<sup>[18-20]</sup>。

从本研究的单因素分析结果来看,患儿感染前入住 NICU、患儿感染前应用碳青霉烯类抗生素、患儿母亲产前存在 PIH、产前应用碳青霉烯类抗生素、早产、胎盘早剥等因素为新生儿感染 CRKP 的危险因素。由结果分析机制来看,入住 NICU 的患儿往往身体指标较差、症状表现和感染情况更严重,病房内交叉感染的可能较未入住 NICU 的患儿更高;同时 NICU 较普通病房更多使用广谱类抗生素,更有可能直接导致患儿体内的病原菌产生耐药性,从而引发患儿感染 CRKP。而早产、胎盘早剥、产前存在 PIH、产前应用碳青霉烯类抗生素等因素都与患儿感染 CRKP 具有一定关系;从病理机制上来看,早产、胎盘早剥等会显著增加胎儿在出生后出现抵抗力弱、呼吸暂停、生理性黄疸等不良反应的可能,较弱的抵抗力往往会使患儿感

染更多种类的病原菌;而产妇产前 PIH 和应用碳青霉烯类抗生素则使得产妇在分娩前后出现免疫适应不良和氧化应激反应,从而使得胎儿在出生后抵抗力较其他新生儿更低,同时也诱发了体内病原菌对碳青霉烯类抗生素耐药的可能。从多因素分析的结果来看,入住 NICU、碳青霉烯类抗生素应用史、产前存在 PIH 是新生儿感染 CRKP 的独立危险因素,这些因素都会对胎儿免疫力带来不良影响,促使病原菌产生耐药性,从而直接增大患儿感染 CRKP 的可能。

综上所述,产妇产前疾病、碳青霉烯类抗生素滥用及患儿入住 NICU 为新生儿产生 CRKP 感染的主要风险来源,因此在分娩前应当对 PIH 产妇及时采取治疗措施,合理应用碳青霉烯类抗生素,同时加强对 NICU 的细菌检测和消毒检查,以有效减少新生儿 CRKP 感染和 HAP 的发生。

#### 参考文献

- [1] 孙丹,姜飞,樊慧丽,等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌泌尿系统医院感染的特点及耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3041-3044.
- [2] 谭莉,涂敏,彭威军,等. 新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(18): 2811-2814.
- [3] 王健,潘亚萍,徐元宏,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌药物敏感性和耐药基因研究[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(8): 1231-1235.
- [4] 孔子艳,沈俊,李心愿,等. 患儿分离的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药基因分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3124-3127, 3131.
- [5] 张思兵,杜明梅,闫中强,等. 基于信息化手段多学科防控耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1569-1573.
- [6] 苏珊珊,宫雪,张吉生,等. 重症监护室流行耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制及同源性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(5): 508-514.
- [7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 401-405.
- [8] 薛娟,谢敏,周婷. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的全因死亡率分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18): 2220-2223.
- [9] 张志军,鹿麟,牛法霞,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制与分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(9): 759-763.
- [10] 陈鸿羽,邓春. 新生儿社区和院内获得性肺炎的病原学特点及药敏分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(7): 510-514.
- [11] 白艳玲,杜明梅,刘伯伟,等. 感染/定植耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌住院患者周围环境中分离 CRKP 菌株的流行特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(8): 1131-1134.
- [12] 周开矿,邹杨,毕茹茹,等. 徐州地区耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学及耐药机制分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3695-3699, 3704.
- [13] 王娜,阎彦,杨文明,等. 2012-2017 年某院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌变迁及耐药性[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 467-470.
- [14] ASAI S, OHSHIMA T, IWASHITA H, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a febrile neutropenia patient with acute myelogenous leukemia after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Infect Dis Clin Pract (Baltim Md), 2018, 26(5): e38-e39.
- [15] TRECARCHI EM, PAGANO L, MARTINO B, et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey [J]. Am J Hematol, 2016, 91(11): 1076-1081.
- [16] VARDAKAS KZ, MATTHAIUO DK, FALAGAS ME, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit [J]. J Infect, 2015, 70(6): 592-599.
- [17] 陈娅,陈鸿,刘瑶,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(8): 1131-1135.
- [18] 邹翠美,马瑞林,胡付品,等. 住院患儿临床分离碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌分子流行病学特征[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(5): 503-507.
- [19] 陈娅,邱隆敏. CRKP 碳青霉烯酶基因检测及同源性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 481-488.
- [20] 刘婷婷,杜鸿,周惠琴,等. 临床耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学特征研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(11): 1436-1442.

(收稿日期:2019-07-26)