

# 新生儿 CRKP 院内感染性肺炎的治疗效果及危险因素分析

刘媛<sup>1</sup>, 刘增芳<sup>1</sup>, 贺兆平<sup>2</sup>, 宋彩虹<sup>1</sup>榆林市第二医院新生儿科<sup>1</sup>、儿科<sup>2</sup>, 陕西 榆林 719000

**【摘要】** 目的 研究新生儿患耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)院内感染性肺炎(HAP)的危险因素及临床治疗效果。方法 选择2017年2月至2020年8月在榆林市第二医院就诊的92例分离出肺炎克雷伯菌(KP)病株的HAP患儿作为研究对象,据药敏情况将36例CRKP患儿作为观察组,56例碳青霉烯类敏感性肺炎克雷伯菌(CSKP)患儿作为对照组。收集患儿相关临床资料并行常规经验治疗1周,比较两组患儿的相关临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析探索HAP患儿感染CRKP发生的危险因素;同时比较两组患儿的临床治疗效果。结果 观察组和对照组患儿对米诺环素耐药率最低,分别为2.78%、0,对 $\beta$ -内酰胺类抗生素(氨苄西林)耐药率最高,分别为97.22%、80.36%;观察组患儿对氨苄西林、阿莫西林、头孢哌酮、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星的耐药率明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );单因素分析结果显示,观察组患儿住院 $\geq 7$  d、机械通气 $\geq 5$  d、伴置管史、伴碳青霉烯酶类用药史比例明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析结果显示,住院 $\geq 7$  d、机械通气 $\geq 5$  d、既往伴置管史、碳青霉烯酶类用药史是促进HAP患儿感染CRKP发生的危险因子( $P<0.05$ );接受同等经验性治疗后,观察组患儿的总有效率为72.22%,明显低于对照组为89.29%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 HAP患儿感染CRKP的危险因素包括住院及机械通气时间、伴置管史及碳青霉烯酶类用药史,感染后治疗效果相对较差。

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

**【中图分类号】** R722.13 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1806-04

**Analysis of therapeutic effect and risk factors of hospital-acquired pneumonia in neonates with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*.** LIU Yuan<sup>1</sup>, LIU Zeng-fang<sup>1</sup>, HE Zhao-ping<sup>2</sup>, SONG Cai-hong<sup>1</sup>. Neonatal Department<sup>1</sup>, Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Yulin Second Hospital, Yulin 719000, Shannxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the risk factors and clinical treatment effect of hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in neonates. **Methods** A total of 92 HAP children with *Klebsiella pneumoniae* (KP) isolated from the Yulin Second Hospital from February 2017 to August 2020 were selected as research objects. According to the drug sensitivity, 36 children with CRKP were taken as observation group, and 56 children with carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP) were selected as control group. Clinical data of children were collected, which were treated by routine experience for 1 week. The clinical data between the two groups of children were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the risk factors of CRKP infection in HAP children. The clinical therapeutic effects between the two groups of children were compared. **Results** The resistance rates of observation group and control group to minocycline were the lowest (2.78%, 0), respectively, and the resistance rates to  $\beta$ -lactam antibiotics (ampicillin) were the highest (97.22%, 80.36%). The resistance rates of children in observation group to ampicillin, amoxicillin, cefoperazone, cefepime, imipenem, meropenem, gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin and levofloxacin were significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). Univariate results showed that the proportion of hospitalized children  $\geq 7$  days, mechanical ventilation  $\geq 5$  days, history of indwelling catheter, and history of carbapenemases in observation group was significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that hospitalization  $\geq 7$  days, mechanical ventilation  $\geq 5$  days, previous history of indwelling catheter, and history of carbapenemases medication were risk factors for CRKP infection in HAP children ( $P<0.05$ ). After receiving the same empirical treatment, the total effective rate in the observation group was 72.22%, which was significantly lower than 89.29% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Risk factors of CRKP infection in HAP children include hospitalization and mechanical ventilation time, the history of accompanying tube, and the history of carbapenemases. The treatment effect after infection is relatively poor.

**【Key words】** Newborn; Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP); Hospital-acquired pneumonia (HAP); Risk factors; Curative effect

新生儿指出生日龄不满28 d的婴儿,由于肺泡发育不全、免疫系统尚未成熟,手术室及病房内卫生消毒不完善极易引发院内感染性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)<sup>[1]</sup>。随生物科学技术发展,抗生素种类日益增多,广谱抗生素可有效改善新生儿细菌感染性疾病疗效,与此同时耐药性增强问题更加普遍。肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)为新生儿肺炎常见致病菌,由于院内碳青霉烯类药物应用较为多见,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)已成为新生儿HAP常见致病菌<sup>[2]</sup>。CRKP具有多重耐药性,研究表明其对头孢类、青霉素等抗生素也具有较高耐药性,这对临床治疗新生儿HAP用药产生一定限制,故临床获CRKP感染的HAP患儿死亡率较高<sup>[3]</sup>。世界卫生组织在2017年将CRKP列为威胁最大、急需开展新药研发的三类细菌之一<sup>[4]</sup>。我国细菌耐药监测网在2018年公布数据显示KP在临床分离菌株中占比排名第二;碳青霉烯类药物耐药率从2005—2018年上升超过8.0倍<sup>[5]</sup>。目前有关CRKP耐药机制研究不断深入,但仍未研制出有效抗CRKP感染新药,如不及时解决CRKP感染,很可能发展成为严重公共卫生事件。鉴于此,研究HAP患儿伴CRKP感染发生的危险因素可有效采取针对性措施规避感染风险。既往围绕新生儿CRKP感染疾病危险因素研究较多,但针对HAP新生儿伴CRKP感染危险因素研究较少,故本研究将围绕这一重点开展研究,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择2017年2月至2020年8月在榆林市第二医院就诊的92例分离出KP菌株的HAP患儿作为研究对象。纳入标准:出生时间 $\leq 28$  d;初次感染;患儿及产妇相关临床资料完整;参照有关标准<sup>[6]</sup>确诊为院内感染性肺炎,KP咽拭子培养阳性伴相应感染表现;患儿生命体征波动性小;研究获患儿家属同意。排除标准:病情危重;社区感染性肺炎;单纯细菌定植;于外院感染转诊我院;伴先天性心脏病;伴其他炎症或感染;临床资料不全;患儿家属不配合调查。根据药敏性结果将患儿分为观察组(CRKP)36例和对照组[碳青霉烯类敏感性肺炎克雷伯菌(carbapenem-sensitivet *Klebsiella pneumoniae*, CSKP)]56例。观察组中产妇年龄 $<35$ 岁27例, $\geq 35$ 岁9例;患儿性别:男性20例,女性16例;分娩方式:顺产25例,剖宫产11例;早产8例,足月产28例;住院 $<7$  d 10例, $\geq 7$  d 26例;机械通气 $<5$  d 8例, $\geq 5$  d 28例;伴置管史29例;伴碳青霉烯酶类用药史26例。对照组中产妇年龄 $<35$ 岁36例, $\geq 35$ 岁20例;患儿性别:男性30例,女性26例;分娩方式:顺产36例,剖宫产20例;

早产7例,足月产49例;住院 $<7$  d 29例, $\geq 7$  d 27例;机械通气 $<5$  d 26例, $\geq 5$  d 30例;伴置管史32例;伴碳青霉烯酶类用药史16例。本研究获得我院医学伦理委员会批准同意。

1.2 药敏性实验 将咽拭子分离出的KP菌株采用纸片扩散法(K-B法)进行药敏试验,包括氨苄西林、阿莫西林、头孢哌酮、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星、磺胺甲噁唑、米诺环素。对于出现亚胺培南和(或)美罗培南不敏感菌株,再采用E试验条检测其最小抑菌浓度(minimal inhibit concentration, MIC),以亚胺培南或美罗培南MIC $\geq 4.0$   $\mu\text{g/L}$ 为CRKP, MIC $\leq 1$   $\mu\text{g/L}$ 为CSKP。质控菌株为KP ATCC 700603;K-B纸片、E试验条以及质控菌株均来自于法国生物梅里埃公司。药敏试验、结果判断及质量控制参照相关实验室标准<sup>[7]</sup>。

1.3 治疗方法 两组患儿均接受常规经验性治疗,应用阿莫西林(香港澳美制药厂,HC20160005)20.0~50.0 mg/(kg·d)抗感染,并予以吸氧、雾化排痰、调节内环境、保护脏器功能等对症支持治疗,注意保证患儿营养供给,对于出现呼吸急促、三凹征等危重症状患儿则予机械通气辅助支持。待细菌培养及药敏结果出来后及时更换敏感性抗菌药物。

1.4 观察指标 (1)记录两组患儿药敏试验结果;(2)记录两组患儿相关临床资料,包括产妇年龄、新生儿性别、分娩方式、是否早产、住院时间、机械通气时间、是否伴置管史及碳青霉烯酶类用药史;(3)记录两组患儿临床疗效。

1.5 疗效评定标准<sup>[8]</sup> 治愈:指临床症状及体征完全消失,感染性指标恢复正常,细菌培养阴性;显效:指大部分临床症状及体征消失,感染性指标部分恢复正常,细菌培养未完全阴性;无效:指用药后临床表现无好转甚至加重。总有效率=(治愈+显效)/总病例 $\times 100.00\%$ 。

1.6 统计学方法 应用SPSS18.0统计学软件进行数据分析,计数资料用率表示,采用 $\chi^2$ 检验,通过单因素分析初步得出CRKP院内感染性肺炎发病相关因素,将 $P<0.05$ 变量纳入多因素Logistic回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿的药敏性结果比较 观察组和对照组患儿对米诺环素耐药率最低,分别为2.78%、0,对 $\beta$ -内酰胺类抗生素(氨苄西林)耐药率最高,分别为97.22%、80.36%;观察组患儿对氨苄西林、阿莫西林、头孢哌酮、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星耐药率均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表 1 两组患儿的药敏性比较

药品名称	观察组(n=36)		对照组(n=56)		$\chi^2$ 值	P值
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)		
氨苄西林	35	97.22	45	80.36	5.495	0.019
阿莫西林	34	94.44	42	75.00	5.767	0.016
头孢哌酮	34	94.44	36	64.29	10.954	0.001
头孢吡肟	36	100.00	39	69.64	13.406	0.000
亚胺培南	36	100.00	0	0	92.00	0.000
美罗培南	36	100.00	0	0	92.00	0.000
庆大霉素	25	69.44	23	41.07	7.070	0.008
妥布霉素	27	75.00	29	51.79	4.958	0.026
环丙沙星	28	77.78	29	51.79	6.281	0.012
左旋氧氟沙星	28	77.78	25	44.64	9.852	0.002
磺胺甲噁唑	4	11.11	2	3.57	1.974	0.160
米诺环素	1	2.78	0	0	1.573	0.210

2.2 两组患儿的临床资料比较 观察组患儿的住院 $\geq 7$  d、机械通气 $\geq 5$  d、伴置管史(引流管、胃管等)比例、伴碳青霉烯酶类用药史比例明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 影响 CRKP 院内感染肺炎的危险因素 选择单因素中  $P < 0.05$  变量纳入多因素回归模型,结果显示,住院 $\geq 7$  d、机械通气 $\geq 5$  d、既往伴置管史、碳青霉烯酶类用药史是促进 CRKP 院内感染肺炎发生的危险因子( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 CRKP 院内感染肺炎危险因素的多因素分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR	95%CI	P值
住院时间	1.544	0.747	4.272	4.683	1.083~20.249	0.039
机械通气时间	1.774	0.593	8.949	5.894	1.844~18.846	0.003
置管史	1.951	0.682	8.184	7.036	1.848~26.782	0.004
碳青霉烯酶类用药史	2.110	0.645	10.702	8.248	2.330~29.201	0.001

2.4 两组患儿的治疗效果比较 接受同等治疗后,观察组患儿的治疗总有效率为 72.22%,明显低于对照组的 89.29%,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.441$ ,  $P = 0.035 < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患儿的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	36	12	14	10	72.22
对照组	56	23	27	6	89.29

### 3 讨论

新生儿肺泡、免疫功能尚未完全成熟,抗生素、免疫抑制剂及激素应用不当会令病原菌感染风险增加,HAP 为新生儿科常见感染性疾病。KP 属 HAP 常见致病菌之一,可引发肺以外多部位感染,如肠道、尿路等,严重者可引发败血症、感染性休克<sup>[9-10]</sup>。KP 可产生碳青霉烯酶,随碳青霉烯类抗生素在临床上应用日益广泛,CRKP 随之产生且耐药率逐年增加<sup>[11]</sup>。鉴于 CRKP 多重耐药,HAP 患儿伴 CRKP 感染目前尚未研发出特效药物,故临床应重视疾病危险因素探索并及时采取针对性措施以防治其发生。

表 2 两组患儿的临床资料比较[例(%)]

变量	例数	观察组(n=36)	对照组(n=56)	$\chi^2$ 值	P值
产妇年龄(岁)				1.165	0.280
<35	63	27 (75.00)	36 (64.29)		
$\geq 35$	29	9 (25.00)	20 (35.71)		
新生儿性别				0.035	0.852
男	50	20 (55.56)	30 (53.57)		
女	42	16 (44.44)	26 (46.43)		
分娩方式				0.261	0.269
顺产	61	25 (69.44)	36 (64.29)		
剖宫产	31	11 (30.56)	20 (35.71)		
早产				1.518	0.218
是	15	8 (22.22)	7 (12.50)		
否	77	28 (77.78)	49 (87.50)		
住院时间(d)				5.172	0.023
<7	39	10 (27.78)	29 (51.79)		
$\geq 7$	63	26 (72.22)	27 (48.21)		
机械通气(d)				8.883	0.003
<5	34	8 (22.22)	26 (46.43)		
$\geq 5$	58	28 (77.78)	30 (53.57)		
置管史				5.376	0.020
是	61	29 (80.56)	32 (57.14)		
否	31	7 (19.44)	24 (42.86)		
碳青霉烯酶类用药史				16.828	0.000
是	42	26 (72.22)	16 (28.57)		
否	50	10 (27.78)	40 (71.43)		

本研究结果显示,两组患儿对米诺环素耐药率最低,对 $\beta$ -内酰胺类抗生素(氨苄西林)耐药率最高;观察组 $\beta$ -内酰胺类(氨苄西林、阿莫西林)、头孢类(头孢哌酮、头孢吡肟)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)、氨基糖苷类(庆大霉素、妥布霉素)、喹诺酮类(环丙沙星、左旋氧氟沙星)耐药率均显著高于对照组高,这与曹阳等<sup>[12]</sup>研究结果相似,可能原因是近年来 $\beta$ -内酰胺类抗生素广谱且经济,故出现严重滥用现象进而引起耐药,CRKP 为多重耐药性菌,对多种抗生素呈高耐药,故耐药率较高<sup>[13]</sup>。单因素结果显示观察组住院 $\geq 7$  d、机械通气 $\geq 5$  d、伴置管史(引流管、胃管等)比例、伴碳青霉烯酶类用药史比例明显高于对照组;多因素结果显示住院 $\geq 7$  d、机械通气 $\geq 5$  d、既往伴置管史、碳青霉烯酶类用药史是促进 CRKP 院内感染肺炎发生的危险因子,这与谭莉等<sup>[14]</sup>和刘媛等<sup>[15]</sup>研究结果相似。新生儿免疫力低下,肺泡发育全,住院时间越久,呼吸系统对院内复杂病原体抵抗能力弱易患 HAP,感染后应用抗生素较多,故住院 $\geq 7$  d 时,CRKP 感染风险更高。另外,研究结果提示患儿机械通气 $\geq 5$  d、既往



伴置管史更易患病。机械通气时间延长,肺部感染患儿释放病原菌较多令病房污染,患儿易感染应用大量抗生素产生耐药<sup>[15]</sup>。机械通气令气道与外界环境相通,破坏黏膜、影响呼吸道内纤毛运动功能,导致痰液积聚,细菌易结合下呼吸道进而加剧感染、降低气管黏膜保护屏障作用,临床在机械通气同时为预防此类情况发生常注入抗生素抗感染,令机体产生耐药性,CRKP感染风险增加<sup>[16]</sup>。当因病情需要置管时,患儿常因这类侵入性操作应激反应较大、炎症感染风险较高,机械性损伤令患儿黏膜等保护屏障损伤,防御力下降且导管内壁易滋生细菌,不易被抗生素清除可引起过度用药而易导致滥用耐药抗生素,故更易发生CRKP感染<sup>[17]</sup>。同时,本研究表明碳青霉烯类用药史会增加HAP患儿CRKP感染风险,KP分泌碳青霉烯酶,此类抗生素属于靶向高效用药,新生儿过度滥用会直接促进CRKP耐药性增强,故CRKP感染风险较大。

本研究还发现接受同等治疗后,观察组总有效率明显低于对照组,提示新生儿CRKP院内感染性肺炎预后相对较差,这与姚恩凤等<sup>[18]</sup>研究结果相似,CRKP多重耐药且可引起肺外多部位感染,故感染后治疗难度大、因无特效药可能导致细菌蔓延,影响HAP患儿转归,故疗效较差。

综上所述,感染CRKP的HAP患儿采用常规治疗预后相对较差,诱发其感染的危险因素较多,住院时间、机械通气时间、伴置管史及碳青霉烯类用药史均是其感染的独立危险因素。

#### 参考文献

- [1] MATHUR S, FUCHS A, BIELICKI J, et al. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review [J]. Paediatr Int Child Health, 2018, 38(1): 66-75.
- [2] 刘伟, 赖晓全, 谭昆, 等. 新生儿肺炎克雷伯菌医院感染预后相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2024-2028.
- [3] 冯小艳, 李军, 杨莉莉. 儿童血流感染患者病原菌及流行病学分析[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(3): 380-384.
- [4] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and develop-

ment of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327.

- [5] HU F, GUO Y, YANG Y, et al. China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [6] 周锦桃, 刘朝晖. 医院获得性肺炎的病原学及诊断标准研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(12): 936-939.
- [7] 黄维真, 梁军荣, 王双杰, 等. 新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及耐药基因研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(15): 2100-2102.
- [8] 黄建军, 江文辉, 童志杰, 等. 头孢哌酮/舒巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗儿童肺炎克雷伯菌肺炎的效果比较[J]. 广东医学, 2016, 37(1): 187-189.
- [9] CHRISTODOULOU S, KYRIAZOPOULOU E, CHRYSANTHAKOPOULOU M, et al. Lipid peroxidation in Gram-negative bacteremia modulates the risk for septic shock and infections by resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(11): 2171-2177.
- [10] JENSEN TS, OPSTRUP KV, CHRISTIANSEN G, et al. Complement mediated *Klebsiella pneumoniae* capsule changes [J]. Microbes Infect, 2020, 22(1): 19-30.
- [11] 杨柳, 张智洁, 秦晓松. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药机制与危险因素[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(2): 163-168.
- [12] 曹阳, 毛静秋, 魏殿军, 等. 新生儿碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的耐药性及其定植的危险因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5): 407-412.
- [13] 刘洁, 杨晶, 高立芳, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药性及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(8): 113-117.
- [14] 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.
- [15] 刘媛, 王婉霞. 新生儿CRKP院内感染性肺炎的危险因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(1): 62-65.
- [16] 牛洪敏, 董青, 张慧慧. 新生儿病房肺炎克雷伯菌医院感染的危险因素及防控分析[J]. 安徽医学, 2016, 37(3): 309-311.
- [17] 孟庆娟, 杨凡. 新生儿不同置管方式并发感染风险因素的分析及置管时间对感染的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(8): 565-568.
- [18] 姚恩凤, 孙玄, 姜丽, 等. 新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌败血症临床分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(2): 119-124.

(收稿日期:2021-01-07)