

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 02. 007

# 儿童检出耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的影响因素分析\*

陈虹宇<sup>1</sup>, 黄双双<sup>2</sup>, 孙丽芳<sup>1</sup>, 赖建威<sup>1</sup>, 叶炳均<sup>1</sup>, 刘亚丽<sup>1</sup>, 姜含芳<sup>1△</sup>

1. 广东省深圳市儿童医院检验科, 广东深圳 518026; 2. 嘉应学院医学院基础部医学检验技术, 广东梅州 541000

**摘要:**目的 探讨儿童检出耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的影响因素, 以进一步指导临床医生对 CRKP 的感染进行有效预防和治疗。方法 选择深圳市儿童医院 2013 年 1 月至 2018 年 12 月检出 CRKP 的住院患儿(病例组)以及同期检出对碳青霉烯类药物敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)感染患儿(对照组)为研究对象, 每组 60 例。比较两组的相关资料, 采用多因素 Logistic 回归分析儿童检出 CRKP 的影响因素。结果 病例组与对照组入住 ICU 情况, 检出前住院天数[9.00(5.00, 20.25)d vs. 3.00(2.00, 10.25)d], 气管插管、胃管插管、引流管使用情况, 检出前一联、二联、三联及以上抗菌药物使用情况, 第三代头孢菌素、舒巴坦/他唑巴坦制剂、糖肽类、碳青霉烯类抗菌药物的使用情况, 检出前使用抗菌药物时间>1 周, 伴随心血管疾病情况比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析发现, 检出前住院天数是儿童检出 CRKP 感染的独立危险因素, 而检出前使用一联抗菌药物是儿童检出 CRKP 感染的保护因素。结论 对于 CRKP 感染的患儿, 临床应采取减少侵入性操作, 规范广谱抗菌药物的使用, 加强医院感染监控等措施, 从而预防与减少 CRKP 医院感染的发生和传播。

**关键词:**耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 危险因素; 预防

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)02-0168-04

## Influenced factors analysis for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children\*

CHEN Hongyu<sup>1</sup>, HUANG Shuangshuang<sup>2</sup>, SUN Lifang<sup>1</sup>, LAI Jianwei<sup>1</sup>,  
YE Bingjun<sup>1</sup>, LIU Yali<sup>1</sup>, JIANG Hanfang<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China; 2. Medical Laboratory Technology, Basic Department of Medical College, Jiaying University, Meizhou, Guangdong 514000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in children so as to further guide clinicians to effectively prevent and treat CRKP infection.

**Methods** A retrospective study was conducted to collect the medical records of 60 in-patients with CRKP (case group) detected in Shenzhen Children's Hospital from January 2013 to December 2018 and 60 in-patients with carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP, control group) detected in the same period. Multivariate Logistic regression model were used to analyze the risk factors of CRKP. **Results** Condition of ICU stay, hospitalization days [9.00(5.00, 20.25)d vs. 3.00(2.00, 10.25)d], endotracheal intubation, gastric intubation, use of drainage tube, use of antibiotics (single antimicrobial usage, two antimicrobial combined and three and above combined antimicrobial usage), third generation cephalosporins, sulbactam/tazobactam preparations, glycopeptides and carbapenems, time of usage of antibacterial agents higher than one week, accompanied by cardiovascular diseases between the two groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the length of hospitalization was an independent risk factor for CRKP detection in children. However, single antimicrobial usage before detection was the protective factor of children infected with CRKP. **Conclusion** In order to prevent and reduce the occurrence and spread of CRKP nosocomial infection, we should take measures to reduce invasive operation, standardize the use of broad-spectrum antibiotics and strengthen nosocomial infection surveillance in view of the possible risk factors of CRKP detection in children.

**Key words:** carbapenems-resistant *Klebsiella pneumoniae*; risk factors; prevention

\* 基金项目:广东省深圳市科技计划项目(JCYJ20160429181145972)。

作者简介:陈虹宇,女,主管技师,主要从事微生物检验及耐药机制方面的研究。△ 通信作者, E-mail: hanfang923@163.com。

本文引用格式:陈虹宇,黄双双,孙丽芳,等. 儿童检出耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的影响因素分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 168-171.

肺炎克雷伯菌(KP)是临床上检出率仅次于大肠埃希菌的革兰阴性菌,是重要的条件致病菌之一,机体免疫力低下时,造成呼吸道、泌尿道、血流等各种医院获得性感染,在医院重症监护病房(ICU)中最为常见<sup>[1-2]</sup>。自 1996 年报道产 KPC 型碳青霉烯酶的 KP 以来,全球的耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的检出率逐年上升,并相继发现不同型别的 CRE,其中编码碳青霉烯酶的基因常位于质粒上,使得碳青霉烯酶基因更易在细菌间转导传播,最终可能导致耐药性广泛传播<sup>[3-4]</sup>。

而在 CRE 中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的占比最高,CRKP 对大多数种类的抗菌药物耐药,这使得能够治疗 CRKP 感染的抗菌药物有限,其中仅包括替加环素、多粘菌素类、少数氨基糖苷类和磷霉素<sup>[5]</sup>。由于 CRKP 感染具有易扩散、难治疗的特性,预防感染具有重要的临床意义,因此本研究就 CRKP 检出的危险因素进行了探讨,为医院的 CRKP 防控提供一定的参考。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取深圳市儿童医院 2013 年 1 月至 2018 年 12 月检出 KP 的住院患儿为研究对象,对其病例资料进行收集,包括性别、年龄、标本类型等基础资料,入院原因、出入院时间、入院治疗情况的全过程记录。剔除临床资料不全、抗菌药物使用情况不明、疑似污染菌感染的病例。将检出 CRKP 感染的 60 例患儿纳入病例组,选取同期检出对碳青霉烯类药物敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)感染患儿 60 例纳入对照组。

### 1.2 方法

**1.2.1 细菌鉴定和药敏试验** 应用血平板和麦康凯平板分离细菌,通过梅里埃 VITEK-MS 细菌质谱鉴定仪对细菌进行鉴定,应用 VITEK 2 Compact 全自动药敏分析仪的 GN13 药敏卡进行药敏试验。参照美国疾病预防控制中心(CDC)对 CRE 的定义,对厄他培南、多利培南、亚胺培南、美罗培南耐药或产碳青霉烯酶的菌株,即判断为 CRKP。药敏质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922。

**1.2.2 回顾性调查** 回顾性调查和分析病例组与对照组的临床资料,包括住院号、姓名、性别、年龄、科室、标本类型、检出时间、检出部位、是否入住 ICU、住院时间、检出前侵入性医疗操作、检出前抗菌药物使

用情况、合并其他感染、伴随疾病、转归等。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS24.0 软件对进行统计分析。计数资料采用例数或百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法。采用多因素 Logistic 回归分析 CRKP 感染的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 科室分布和检出部位分布** 病例组和对照组的病例科室分布为 ICU、呼吸科、泌尿外科、血液科、普外科、神经内科、风湿免疫科、新生儿科、心内科等。见表 1。病例组和对照组病原菌的检出部位分别为下呼吸道、泌尿道、胃肠道、静脉血等。见表 2。

表 1 患儿科室分布(n)

科室	病例组	对照组	科室	病例组	对照组
ICU	20	5	普外科	3	7
泌尿外科	8	12	风湿免疫科	3	1
心内科	7	2	神经内科	2	2
血液科	6	5	骨科	1	1
呼吸科	5	13	其他	1	9
新生儿科	4	3			

表 2 病原菌检出部位分布(%)

检出部位	病例组	对照组
下呼吸道	43.33	48.33
泌尿道	28.33	33.33
胃肠道	16.67	3.33
静脉血	6.67	8.33
其他	5.00	6.67
合计	100.00	100.00

**2.2 两组患儿临床资料的比较** 结果显示,病例组与对照组入住 ICU 情况,检出前住院天数[9.00(5.00,20.25)d vs. 3.00(2.00,10.25)d],气管插管、胃管插管、引流管使用情况,检出前一联、二联、三联及以上抗菌药物使用情况,第三代头孢菌素、舒巴坦/他唑巴坦制剂、糖肽类、碳青霉烯类抗菌药物的使用情况,检出前使用抗菌药物时间 > 1 周,伴随心血管疾病情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 多因素 Logistic 回归分析** 将结果 2.2 中差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,检出前住院天数是儿童 CRKP 感染的独立危险因素,而检出前使用一联抗菌药物是儿童 CRKP 感染的保护因素。见表 4。

表 3 两组患儿临床资料的比较[n(%)]

组别	n	男性	入住 ICU	侵入性操作						检出前使用抗菌药物		
				气管插管	深静脉置管	导尿管	胃管插管	引流管	手术	一联	二联	三联及以上
病例组	60	39(65.00)	10(16.67)	21(35.00)	9(15.00)	6(10.00)	16(26.67)	11(18.33)	21(35.00)	55(91.67)	18(30.00)	4(6.67)
对照组	60	39(65.00)	2(3.33)	3(5.00)	4(6.67)	2(3.33)	1(1.67)	3(5.00)	13(21.67)	40(66.67)	5(8.33)	1(1.67)
$\chi^2$		0.000	5.926	16.875	2.157	2.143	15.420	5.175	2.627	11.368	9.090	18.072
P		1.000	0.015	<0.001	0.142	0.143	<0.001	0.023	0.105	0.001	0.003	<0.001

续表 3 两组患儿临床资料的比较[n(%)]

组别	n	检出前使用抗菌药物										
		青霉素类	第二代 头孢菌素	第三代 头孢菌素	第四代 头孢菌素	舒巴坦/他唑 巴坦制剂	氨基 糖苷类	大环 内酯类	糖肽类	磺胺类	抗真菌类	碳青 霉烯类
病例组	60	3(5.00)	9(15.00)	26(43.33)	1(1.67)	27(45.00)	1(1.67)	5(8.33)	12(20.00)	1(1.67)	8(13.33)	18(30.00)
对照组	60	0(0.00)	6(10.00)	11(18.33)	3(5.00)	15(25.00)	1(1.67)	7(11.67)	1(1.67)	0(0.00)	6(10.00)	7(11.67)
$\chi^2$		—	0.686	8.792	0.259	5.275	0.000	0.370	10.439	—	0.323	6.114
P		0.244*	0.408	0.003	0.611	0.022	1.000	0.543	0.001	1.000*	0.57	0.013

  

组别	n	检出前使用抗菌药物				早产	伴随疾病					伴随其他 病原体检出
		检出前使用 抗菌药物 种类≤2种	检出前使用 抗菌药物 种类>2种	检出前使用 抗菌药物 时间≤1周	检出前使用 抗菌药物 时间>1周		心血管疾病	血液疾病	脑部疾病	肺部疾病	泌尿系统 疾病	
病例组	60	45(75.00)	15(25.00)	35(58.33)	25(41.67)	16(26.67)	16(26.67)	8(13.33)	7(11.67)	9(15.00)	10(16.67)	29(48.33)
对照组	60	35(58.33)	7(11.67)	28(46.67)	12(20.00)	1(1.67)	5(8.33)	5(8.33)	3(5.00)	3(5.00)	12(20.00)	22(36.67)
$\chi^2$		3.750	3.562	1.637	6.604	15.420	6.984	0.776	1.745	3.333	0.223	1.671
P		0.053	0.059	0.201	0.010	<0.001	0.008	0.378	0.186	0.068	0.637	0.196

注：\* Fisher's 确切概率法，—为无数据。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	S.E.	Walds	P	OR	95%CI
检出前住院天数	0.047	0.019	5.851	0.016	1.048	1.009~1.089
检出前使用一联 抗菌药物	-1.161	0.590	3.870	0.049	0.313	0.099~0.996

### 3 讨 论

本研究显示,病例组的主要检出科室为 ICU,且入住 ICU 患者所占比例高于对照组, HUSSEIN 等<sup>[6]</sup>报道,高达 72.6% 的患者在入住 ICU 期间检出 CRKP。这可能是因为入住 ICU 的患儿病情较重, 身体机能、抵抗力下降,给 CRKP 的定植和感染提供了机会。而对照组检出的主要科室为呼吸科和泌尿外科。

病例组和对照组 CRKP 检出部位位于前两位的均为下呼吸道、泌尿道,这表明在患儿中,CRKP 更容易在呼吸系统和泌尿系统中定植或引起呼吸系统和泌尿系统感染。

本研究结果显示,两组检出前住院天数比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中检出前住院天数为 CRKP 感染的独立危险因素,这与文献<sup>[7]</sup>和<sup>[8]</sup>的研究结果一致。患儿的住院时间越长,接触到耐药病原菌的机会越多,同时,抗菌药物的长期使用,使患儿体内的正常菌群平衡被打破,这些都为 CRKP 的感染和定植提供了机会。根据回归系数  $\beta = -1.161$ ,提示检出前使用一联抗菌药物则儿童检出 CRKP 的概率较小,而检出前使用多联抗菌药物就有可能增加 CRKP 检出的可能性,在陈科帆等<sup>[9]</sup>的研究中表明,多种抗菌药物联用均为影响患者 CRKP 感染的独立危险因素。

本研究显示病例组气管插管、胃管插管、引流管使用率均高于对照组( $P < 0.05$ )。侵入性操作往往会造患儿不同程度的皮肤黏膜损伤,而皮肤黏膜作为人体第一道防线,常起到阻拦病原微生物侵入体内,

充当保护膜的作用。当皮肤黏膜损伤时,其正常的屏障功能会下降或丧失,这为致病菌的侵入打开门户。因此,尽量减少侵入性操作,缩短侵入性操作的时间,加强侵入性操作的护理,以及加强医务人员操作的规范性可以有效降低 CRKP 的检出率。

抗菌药物的使用与 CRKP 的检出情况有密切关系。多项研究提出 CRKP 感染的独立危险因素都与抗菌药物的使用情况有关<sup>[10-11]</sup>。本研究显示,两组检出前一联、二联、三联及以上抗菌药物使用情况,第三代头孢菌素、舒巴坦/他唑巴坦制剂、糖肽类、碳青霉烯类抗菌药物的使用情况,检出前使用抗菌药物时间>1 周比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中检出前碳青霉烯类抗菌药物的使用在国内外的研究都被证实为 CRKP 感染的独立危险因素<sup>[12-15]</sup>。杜霄凌<sup>[8]</sup>研究认为亚胺培南属高耐药潜能药物,在长期使用碳青霉烯类药物下,容易诱导 KPC 酶的产生,导致 CSKP 转化为多重耐药的 CRKP。

患者自身的健康状况也和 CRKP 的检出情况有一定关联。本研究结果表明,病例组中为早产儿的比例明显高于对照组( $P < 0.05$ )。由于早产儿在母体中的发育时间较短,可能导致早产儿体质较弱,故对于早产儿的防护和用药应该更加谨慎,以防止多重耐药的细菌感染。此外,病例组伴随心血管疾病发生率高于对照组( $P < 0.05$ )。曾凌等<sup>[16]</sup>研究中也提到患者的基础性疾病较多时,多种疾病的相互作用与影响下,较难评估基础性疾病与检出 CRKP 的关系,因此需进一步的分层研究。

综上所述,检出前使用一联抗菌药物及住院天数是儿童检出 CRKP 的影响因素。为减少 CRKP 的感染,应建立合理的医院感染预防与控制制度,并严格遵守,同时,减少碳青霉烯类抗菌药物的使用。

### 参考文献

[1] 陈秀花,祝进,陆军.肺炎克雷伯菌致肺癌患者术后肺部

感染的病因与耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(4):467-470.

[2] 李玲霞. 肺炎克雷伯菌的临床分离及耐药性分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2016.

[3] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(2): 809.

[4] MATHERS A J, PEIRANO G, PITOUT J D D. The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae[J]. *Clin Microbio Rev*, 2015, 28(3): 565-591.

[5] 曲芬, 汤一苇, 毛远丽. 多重耐药菌的抗菌治疗[J]. 传染病信息, 2011, 24(2): 72-74.

[6] HUSSEIN K, SPRECHER H, MASHIACH T, et al. Carbapenem Resistance Among *Klebsiella pneumoniae* Isolates: Risk Factors, Molecular Characteristics, and Susceptibility Patterns [J]. *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 2009, 30(7): 666-671.

[7] DA SILVA K E, MACIEL W G, SACCHI F P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(6): 547-553.

[8] 杜霄凌. 2004—2013 年华山医院脑脊液分离革兰阴性菌的耐药性变迁及其感染的病例对照研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.

[9] 陈科帆, 熊域皎, 罗飞, 等. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌感染的特征及易感因素分析[J]. 中国药业, 2018, 27(9): 69-71.

[10] 张陆岩, 舒春晖, 曹国梅, 等. 耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(6): 750-752.

[11] 方清永, 李迎丽, 邱景富. ICU 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院获得性肺炎危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19): 2663-2665.

[12] MILLS J P, TALATI N J, ALBY K, et al. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization and Infection among Long-Term Acute Care Hospital Residents [J]. *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 2016, 37(1): 55-60.

[13] RUEDA V G, TOBÓN J J Z. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study[J]. *Colomb Med*, 2014, 45(2): 54-60.

[14] 马红映, 汪丽, 虞亦鸣, 等. 院内获得耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1456-1458.

[15] 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(1): 2811-2814.

[16] 曾凌, 邓琼, 刘鹏, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素的 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4093-4097.

(收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-08-10)

(上接第 167 页)

在结肠癌诊断及术前分期中的临床价值分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(23): 103-105.

[4] 韩刚, 龚航军, 曹羽, 等. 结肠癌患者血清 MACC1、CEA 表达水平与腹腔镜术后复发转移的相关性[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(10): 757-760.

[5] 李东言, 杜斌, 郑燕君, 等. 结肠癌经肠镜诊断及病理结果与 CEA、CA199 水平的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1744-1746.

[6] 张永智, 王安, 王光辉, 等. 病变部位和病理分期对直结肠根治性切除术的治疗效果影响[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(4): 400-402.

[7] AZUMA K, HIRASHIMA T, YAMAMOTO N, et al. Phase II study of erlotinib plus tivantinib (ARQ 197) in patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer just after progression on EGFR-TKI, gefitinib or erlotinib [J]. *ESMO Open*, 2018, 14(4): 345-349.

[8] 谭兴颖, 唐翠萍, 陈杜可, 等. 局部晚期直结肠癌术前新辅助治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 892-895.

[9] 杨爽. MRC 联合 DCE-MRI 定量参数在结肠癌分期及分级中的应用价值[D]. 张家口: 河北北方学院, 2019.

[10] 李胜开, 李林蔚, 代海洋, 等. 结肠癌 CT 诊断临床价值研究及展望[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(5): 978-979.

[11] 于伟, 赵娜. PG I、PG II、CEA、CA242、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 2017-2019.

[12] 马景训, 白玉洁, 丁向飞, 等. 新辅助化疗治疗结肠癌肝转移对患者血清 VEGF、CEA、CA199、CYFRA21-1 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 8(28): 44-45.

[13] 张海业, 冯荣波, 陈雄发, 等. CEA、CA125、CA199 联合 CA72-4 在胃癌患者中诊断效果的临床分析[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6): 1149-1151.

[14] 吴龙祥, 吴金东, 江晓辉, 等. 检测血清 CEA、CA199 和 CA125 在判断结肠癌患者病情方面的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(22): 178-179.

[15] 李娜, 李宏斌, 朱蕾, 等. 血清 CEA、CA199 和 CA153 检测对判定结肠癌发生发展的价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3): 396-398.

[16] 汪赛, 梁朝朝, 周骏, 等. 中性-淋巴细胞比和预后营养指数在膀胱癌根治术患者预后评估中的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 640-646.

[17] 孙磊, 王会平, 熊术道, 等. 多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与预后的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5): 721-724.

[18] 王云华, 黄灵坚. 血小板与淋巴细胞比值在上皮性卵巢癌病情监测中的价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 12(23): 3517-3518.

(收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-09-03)