

【临床研究】

作者简介:张惠芬(1972-),女,湖北阳新人,学士,主治医师,主要从事儿科临床工作。

药肺炎克雷伯菌的蔓延。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月至 2013 年 1 月在阳新县人民医院住院的患儿,剔除住院时间不足 2 d 或资料不完整者。47 例患儿临床诊断为肺炎克雷伯菌败血症,男 24 例,女 23 例,年龄 36 h 至 10 岁;新生儿 30 例(71.4%),非新生儿 17 例(28.6%)。新生儿组中,肺炎 23 例,先天性心脏病合并新生儿肺炎 6 例,其中合并支气管肺发育不良 2 例,同时合并先天性心脏病、新生儿肺炎、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎 1 例;白血病 1 例。非新生儿组中,肺炎 8 例,先天性心脏病 7 例,白血病 2 例。新生儿及年龄大于 28 d 的患儿败血症诊断标准分别参照新生儿败血症和儿童败血症的诊断标准^[4-5]。多重耐药的定义参考欧洲国家疾病预防控制中心新制定的标准^[6]。

1.2 细菌培养和药物敏感性试验 细菌培养、药物敏感性试验过程遵守无菌操作原则,抽静脉血 2 ~ 3 mL 接种于血培养皿中。使用最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)法对血培养中分离的肺炎克雷伯菌进行抗生素敏感性试验,按照美国临床实验室标准化协会制定的标准进行判断,CLSI 2010 M100-S20 作为判断标准。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析采用 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多重耐药肺炎克雷伯菌株的耐药情况分析 42 例患儿血培养出多重耐药菌株。新生儿组中多重耐药肺炎克雷伯菌株检出率为 100.0% (30/30);非新生儿组检出率为 70.6% (12/17);多重耐药肺炎克雷伯菌株中有 5 株对碳青霉烯类抗生素耐药,且均来自新生儿病例。所有多重耐药菌株均对哌拉西林和氨苄西林耐药,耐药率为 100.0%;对阿莫西林/棒酸的耐药率在含酶抑制剂中最低(85.7%);对氨曲南和头孢菌素类抗生素的耐药率均高于 85.0%;头孢菌素类抗生素中头孢呋辛耐药率最高(95.2%),而头孢他啶耐药率最低(85.7%);对左氧氟沙星的耐药率为 0.0%。未发现对碳青霉烯类和喹诺酮类药物同时耐药的菌株。对美罗培南和亚胺培南同时耐药的菌株为 5 株,耐药率 11.9%。未

发现广泛耐药菌株;见表 1。

表 1 42 株多重耐药肺炎克雷伯菌对抗生素的耐药分析

Tab.1 Resistant analysis of 42 multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics

抗生素种类	耐药株数	总耐药率/%
氨苄西林/舒巴坦	40	95.2
阿莫西林/棒酸	36	85.7
美罗培南	5	11.9
亚胺培南	5	11.9
环丙沙星	2	4.8
左旋氧氟沙星	0	0.0
氨苄西林	42	100.0
氨曲南	37	88.1
哌拉西林	42	100.0
头孢呋辛	40	95.2
头孢噻肟	39	92.9
头孢他啶	36	85.7
头孢吡肟	37	88.1
庆大霉素	30	71.4
阿米卡星	3	7.1
四环素	15	35.7
复方新诺明	24	57.1
哌拉西林	41	97.6
氯霉素	15	35.7
多黏菌素	0	0.0
莫西沙星	18	42.8

2.2 危险因素分析 经过单因素分析,儿童期发生多重耐药危险因素为早产、低出生体质量、双胎、有创操作史、围生期窒息史、贫血、支气管肺发育不良、肺炎和中性粒细胞减少($P < 0.05$)。对上述危险因素进行多因素 logistic 回归分析发现,主要的因素是早产、低出生体质量、双胎、有创操作史、围生期窒息史和中性粒细胞减少;见表 2。

表 2 儿童期多重耐药肺炎克雷伯菌败血症危险因素多因素分析

Tab.2 Multifactor logistic regression analysis of risk factors of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* septicemia in children

变量	Wald	P	OR	95% CI
早产	16.253	0.014	2.641	4.113,11.687
低出生体质量	6.131	0.009	2.152	2.985,9.436
有创操作史	7.630	0.012	1.878	1.917,7.437
双胎	5.484	0.013	1.213	1.365,6.884
围产期窒息	6.368	0.010	1.651	1.136,7.568
中性粒细胞减少	5.254	0.023	1.636	1.058,7.139

3 讨论

随着抗菌药物的广泛应用,甚至由于抗菌药物的滥用,细菌耐药情况愈来愈严重。其中多重耐药肺炎克雷伯菌在医院感染中血培养阳性率逐渐增高。肺炎合并先天性心脏病患儿容易罹患儿童多重耐药肺

炎克雷伯菌败血症。流行病学调查提示先天性心脏病合并肺炎则可导致病情迁延不愈^[7];而先天性心脏病患儿常由于慢性缺氧,其体质较差,故易致机体免疫力低下,容易感染发生败血症。由于新生儿肠道屏障功能差和免疫功能发育未成熟,一旦发生致病菌的定植、感染或者肠道缺血,败血症容易发生^[8]。

白血病患儿的治療过程中容易出现中性粒细胞减少,有研究表明,肺炎克雷伯菌是白血病合并败血症儿童的主要致病菌之一,产ESBLs发生概率较高^[9],而且败血症一旦发生,病死率也很高。白血病患者由于其疾病和治療方案的特点,住院时间较长,体内容易存在有多重耐药肺炎克雷伯菌定植甚至感染^[10],所以在血液病患者中要定期监测细菌耐药情况。本研究发现新生儿期败血症常见的独立危险因素为早产、低出生体质量、围生期窒息,与国外大规模研究报告结论相符合^[11]。Sehgal等^[12]指出,ESBLs的产生与早产、延迟破膜和过早的使用抗生素有关,ESBLs组中平均住院时间延长、病死率升高、开奶时间推迟。围生期窒息也是新生儿败血症独立的危险因素,其原因可能在于体内缺氧可破坏呼吸道黏膜,从而使得呼吸道屏障功能降低^[13]。

本资料中对美罗培南和亚胺培南的耐药率均为11.9%,显著高于杨青等^[14]报道的儿童细菌耐药监测报告的结果(美罗培南0.7%;亚胺培南2.3%)^[14],提示肺炎克雷伯菌对这2种抗生素的耐药率有了惊人的升高,不容医务工作者忽视。而喹诺酮类中左氧氟沙星和多黏菌素类耐药率为0.0%,与其临床工作中限制应用或使用较少有密切关系。然而,随着碳青霉烯类耐药菌株的出现,对喹诺酮类药物耐药的菌株也有增多的趋势,这一趋势与喹诺酮类抗生素的使用增加有关。故临床中应合理谨慎使用喹诺酮抗生素,以避免或延缓其耐药菌株的产生。

在临床工作中,应该提高对多重耐药肺炎克雷伯菌的认识和重视程度,一旦发现多重耐药菌株,应及时向感染管理部门汇报,严格执行隔离程序,细菌室要配合临床科室,定期开展产酶肺炎克雷伯菌检测,及时向临床科室通报药物敏感性试验结果;临床医师应尽量减少有创操作,合理使用抗生素,规避产酶肺炎克雷伯菌扩散的风险。

参考文献:

[1] Garrouste-Orgeas M, Timsit J F, Taffet M, *et al.* Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections; a reappraisal [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (8): 1118-1126.

[2] Bennett J W, Herrera M, Lewis J S, *et al.* KPC-2-producing *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas putida* coinfection in a liver transplant recipient [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 (1): 292-294.

[3] Tibbetts R, Frye J G, Marshall J, *et al.* Detection of KPC-2 in a clinical isolate of *proteus mirabilis* and first reported description of carbapenemase resistance caused by a KPC beta-lactamase in *P. mirabilis* [J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (9): 3080-3083.

[4] 余加林, 吴仕孝. 新生儿败血症诊疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41 (12): 897-899.

[5] See L L. Bloodstream infection in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6 (3 suppl): s20-s26.

[6] Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria; an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (3): 268-281.

[7] 陈贤楠, 赵祥文, 袁壮, 等. 50年来小儿肺炎诊治策略的变迁 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21 (12): 881-907.

[8] Alexander V N, Northrup V, Bizzarro M J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis [J]. *J Pediatr*, 2011, 159 (3): 392-397.

[9] Ye Q, Xu X, Zheng Y, *et al.* Etiology of septicemia in children with acute leukemia; 9-year experience from a children's hospital in China [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33 (5): e186-e191.

[10] Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011, 32 (9): 845-853.

[11] Tsering D C, Chanchal L, Pal R, *et al.* Bacteriological profile of septicemia and the risk factors in neonates and infants in sikkim [J]. *J Glob Infect Dis*, 2011, 3 (1): 42-45.

[12] Sehgal R, Gaiind R, Chellani H, *et al.* Extended-spectrum beta lactamase-producing gram-negative bacteria; clinical profile and outcome in a neonatal intensive care unit [J]. *Ann Trop Paediatr*, 2007, 27 (1): 45-54.

[13] Sankar M J, Agarwal R, Deorari A K, *et al.* Sepsis in the newborn [J]. *Indian J Pediatr*, 2008, 75 (3): 261-266.

[14] 杨青, 陈晓, 孔海深, 等. Mohnarin 2010 年度报告: 0~14岁儿童细菌耐药监测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22 (3): 497-502.

(本文编辑:杨博 英文编辑:杨博)