

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20206029

· 论 著 ·

新生儿耐碳青霉烯类肠杆菌感染影响因素

许 渝¹, 黄砚屏², 罗万军¹

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院 1. 医院感染管理办公室; 2. 新生儿内科, 湖北 武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨新生儿耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)感染的危险因素,为新生儿 CRE 感染防控和抗菌药物合理使用提供依据。**方法** 选择武汉儿童医院新生儿病区 2016—2018 年 CRE 感染新生儿 68 例(CRE 组),随机选取同期同病房碳青霉烯类敏感肠杆菌(CSE)感染新生儿 50 例(CSE 组),进行回顾性病例对照研究,分析 CRE 感染的危险因素。**结果** CRE 组新生儿 68 例,其中肺炎克雷伯菌感染 60 例(88.24%),大肠埃希菌感染 7 例(10.29%),产酸肺炎克雷伯菌感染 1 例(1.47%)。CRE 组医院感染 38 例(55.88%),CSE 组医院感染 6 例(12.00%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组新生儿均以下呼吸道感染为主。单因素分析显示,小胎龄、低出生体重、新生儿呼吸窘迫综合征、气管插管、机械通气时间、PICC 置管、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类 ≥ 3 种、碳青霉烯类药物使用史、糖皮质激素使用史、住院时间长均为新生儿感染 CRE 的危险因素。多因素回归分析显示,低出生体重、机械通气日数、碳青霉烯类药物使用史为 CRE 感染的独立危险因素。**结论** 新生儿 CRE 感染以医院感染为主,应针对新生儿 CRE 感染危险因素制定综合性防控措施,以减少 CRE 感染的发生和传播。

[关键词] 新生儿;耐碳青霉烯类肠杆菌;医院感染;危险因素

[中图分类号] R181.3⁺2

Influencing factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in neonates

XU Yu¹, HUANG Yan-ping², LUO Wan-jun¹ (1. Office of Healthcare-associated Infection Management; 2. Department of Neonatology, Wuhan Children's Hospital/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China)

[Abstract] **Objective** To explore risk factors for neonatal carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infection, and provide evidence for prevention and control of neonatal CRE infection and rational use of antimicrobial agents. **Methods** 68 neonates with CRE infection in a neonatal ward of Wuhan Children's Hospital from 2016 to 2018 were chosen as CRE group, 50 neonates with carbapenem-sensitive Enterobacteriaceae (CSE) infection in the same ward during the same period were randomly selected as CSE group, retrospective case-control study was conducted, risk factors for CRE infection were analyzed. **Results** There were 68 neonates in CRE group, including 60 cases (88.24%) of *Klebsiella pneumoniae* infection, 7 cases (10.29%) of *Escherichia coli* infection and 1 case (1.47%) of *Klebsiella oxytoca* infection. There were 38 cases (55.88%) of healthcare-associated infection(HAI) in CRE group and 6 cases (12.00%) of HAI in CSE group, difference between two groups of neonates was significant ($P < 0.05$). Lower respiratory tract was the main infection site in both groups. Univariate analysis showed that small gestational age, low birth weight, neonatal respiratory distress syndrome, endotracheal intubation, mechanical ventilation time, peripherally inserted central catheterization (PICC), antimicrobial use time, types of used

[收稿日期] 2020-03-02

[基金项目] 武汉市科技计划项目(WJ2019020701011447)

[作者简介] 许渝(1975-),女(汉族),湖北省武汉市人,主管护师,主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 黄砚屏 E-mail:357789631@qq.com

antimicrobial agents ≥ 3 kinds, use history of carbapenems, use history of glucocorticoid, long hospital stay were all risk factors for neonatal CRE infection. Multivariate regression analysis showed that low birth weight, duration of mechanical ventilation and history of carbapenem use were independent risk factors for CRE infection. **Conclusion**

The main neonatal CRE infection is HAI, comprehensive prevention and control measures should be formulated according to the risk factors of neonatal CRE infection, so as to reduce the occurrence and spread of CRE infection.

[**Key words**] neonate; carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; healthcare-associated infection; risk factor

近年来,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染有增多趋势,CRE 对临床上应用的绝大多数抗菌药物耐药,治疗困难,易在医院内造成传播,甚至引起医院感染暴发。新生儿抵抗力低下、生理功能不完善,很多抗菌药物不适宜使用,CRE 感染的治疗较大龄儿童及成人面临更大的挑战。现分析武汉儿童医院 2016—2018 年新生儿病区 CRE 感染特征及危险因素,为新生儿 CRE 感染防控和抗菌药物合理使用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集武汉儿童医院 2016 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日新生儿病区确诊为 CRE 感染的 68 例新生儿(CRE 组),随机选取同期同病房碳青霉烯类敏感肠杆菌科细菌(carbapenem-sensitive Enterobacteriaceae, CSE)感染的 50 例新生儿(CSE 组)进行回顾性病例对照研究。

1.2 细菌鉴定及仪器 所有菌株均采用德国布鲁克 RapifileX MALDI typer 飞行质谱仪进行细菌鉴定,法国生物梅里埃细菌鉴定及药敏系统进行细菌鉴定及药敏测试。判定标准及结果解释参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2016 年版规则。

1.3 CRE 感染病例的诊断 院感科工作人员和临床医生根据病原学检验结果,结合新生儿临床表现,参考 2011 年《医疗机构耐药菌 MDR、XDR、PDR 的国际标准化定义专家建议(草案)》进行 CRE 感染病例的判断。参照 2001 年卫生部批准颁发的《医院感染诊断标准(试行)》^[1],由院感科工作人员和临床医生共同判定是医院感染还是社区感染。

1.4 统计分析 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,正态计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析,计算优势比(OR)及 95% 置信区间(CI), $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRE 感染菌种及感染部位 新生儿病区 2016—2018 年确诊新生儿 CRE 感染 68 例,其中肺炎克雷伯菌感染 60 例(88.24%),大肠埃希菌感染 7 例(10.29%),产酸肺炎克雷伯菌感染 1 例(1.47%)。CSE 感染 50 例,其中肺炎克雷伯菌感染 29 例(58.0%),大肠埃希菌感染 21 例(42.0%)。CRE 组医院感染 38 例(55.88%),CSE 组医院感染 6 例(12.00%),两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组新生儿均以下呼吸道感染为主,感染部位构成比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.178, P = 0.795$),见表 1。

表 1 新生儿 CRE 和 CSE 感染部位比较

Table 1 Comparison of CRE and CSE infection sites in neonates

感染部位	CRE 组		CSE 组	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
下呼吸道	51	75.00	39	78.00
血液	10	14.71	7	14.00
泌尿道	4	5.88	2	4.00
胃肠道	1	1.47	2	4.00
其他部位	2	2.94	0	0.00
合计	68	100.00	50	100.00

2.2 CRE 感染单因素分析 单因素分析结果显示,出生胎龄、出生体重、新生儿呼吸窘迫综合征、气管插管、机械通气日数、PICC 置管史、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类 ≥ 3 种、碳青霉烯类药物使用史、糖皮质激素药物使用史、住院时间各组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2、3。

2.3 CRE 感染多因素 logistic 回归分析 将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示,低出生体重、机械通气日数、碳青霉烯类药物使用史是 CRE 感染的独立相关因素(均 $P < 0.05$)。出生体重 OR 值 < 1 ,说明随着出生

表 2 新生儿 CRE 感染单因素分析(计数资料)

Table 2 Univariate analysis on CRE infection in neonates (Enumeration data)

相关因素	CRE 组 [n = 68, 例(%)]	CSE 组 [n = 50, 例(%)]	χ^2	P
男性	37(54.41)	29(58.00)	0.151	0.698
胎膜早破	23(33.82)	17(34.00)	0.000	0.984
羊水污染	8(11.76)	3(6.00)	0.553	0.457
1 min Apgar 评分 \leq 7 分	9(13.24)	5(10.00)	0.288	0.591
昏迷	4(5.88)	2(4.00)	0.217	0.702
新生儿呼吸窘迫综合征	13(19.12)	3(6.00)	4.230	0.040
先天性心脏病	18(26.47)	11(22.00)	0.311	0.577
新生儿坏死性小肠结肠炎	2(2.94)	1(2.00)	0.106	1.000
气管插管	42(61.76)	12(24.00)	16.556	<0.001
PICC 置管史	35(51.47)	6(12.00)	19.799	<0.001
留置导尿管史	5(7.35)	1(2.00)	1.909	0.240
留置胃管史	52(76.47)	29(58.00)	4.567	0.033
抗菌药物使用种类 \geq 3 种	50(73.53)	19(38.00)	14.979	<0.001
碳青霉烯类药物使用史	50(73.53)	22(44.00)	10.563	0.001
头孢菌素类药物使用史	56(82.35)	37(74.00)	1.204	0.273
糖皮质激素使用史	16(23.53)	3(6.00)	6.554	0.010

表 3 新生儿 CRE 感染单因素分析(计量资料)

Table 3 Univariate analysis on CRE infection in neonates (Measurement data)

相关因素	CRE 组 (n = 68, $\bar{x} \pm s$)	CSE 组 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)	t	P
住院时间(d)	37.26 \pm 10.32	20.31 \pm 7.11	-5.192	<0.001
出生胎龄(周)	31.53 \pm 8.39	35.15 \pm 7.98	4.915	<0.001
出生体重(g)	2 041.41 \pm 675.25	2 671.80 \pm 509.82	4.262	<0.001
机械通气日数(d)	11.24 \pm 4.37	4.42 \pm 1.43	4.193	<0.001
抗菌药物使用时间(d)	26.24 \pm 7.29	15.42 \pm 5.72	-5.214	<0.001

体重增加,CRE 感染风险下降。机械通气日数、碳青霉烯类药物使用史 OR 值 >1 ,说明随着机械通气日数增加,或使用碳青霉烯类药物,CRE 感染风险增加。见表 4、5。

3 讨论

近年来,随着碳青霉烯类抗生素在临床上广泛使用,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药率呈逐年上升趋势^[2-3]。CHINET 中国细菌耐药性监测显示,2017 年肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率

表 4 新生儿 CRE 感染相关变量赋值表

Table 4 Variable assignment for CRE infection in neonates

因素	赋值
出生胎龄	<37 周 = 1; 37~42 周 = 2; >42 周 = 3
出生体重	$\leq 1 000$ g = 1; 1 001~1 500 g = 2; 1 501~2 500 g = 3; $>2 501$ g = 4
新生儿呼吸窘迫综合征	无 = 0; 有 = 1
气管插管	无 = 0; 有 = 1
机械通气日数	<7 d = 1; 7~14 d = 2; >14 d = 3
PICC 置管史	无 = 0; 有 = 1
留置胃管史	无 = 0; 有 = 1
抗菌药物使用时间	<10 d = 1; 10~20 d = 2; >20 d = 3
抗菌药物使用种类 ≥ 3 种	无 = 0; 有 = 1
碳青霉烯类药物使用史	无 = 0; 有 = 1
糖皮质激素使用史	无 = 0; 有 = 1
住院时间	≤ 10 d = 1; 11~30 d = 2; 31~50 d = 3; >51 d = 4
感染肠杆菌科细菌是否对碳青霉烯类抗生素耐药	CSE 病例组 = 0, CRE 病例组 = 1

表 5 新生儿 CRE 感染多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis on CRE infection in neonates

相关因素	β	SE	P	OR(95%CI)
出生体重	-0.001	0.001	0.030	0.299(0.109-0.485)
机械通气日数	0.408	0.175	0.019	1.504(1.068-2.118)
碳青霉烯类药物使用史	1.121	0.452	0.010	3.324(1.363-7.784)

较 2005 年上升幅度高达 8 倍^[3]。CRE 的耐药基因可在菌种间快速传播,造成医院感染的暴发与流行^[4]。一项对住院患儿 30 d 死亡率风险分析的多中心研究发现,CRE 患儿的死亡率是碳青霉烯敏感肠杆菌感染患儿的 6 倍^[5]。CRE 感染率的不断攀升,给儿童医院感染控制提出了严峻的考验。

新生儿抵抗力低下、生理功能不完善,抗菌药物选择范围窄,碳青霉烯类抗生素使用率高,为 CRE 感染的高危人群,据郭燕等^[6]报道,新生儿期 CRE 的检出率最高。儿童 CRE 菌株主要为克雷伯菌属,其次为大肠埃希菌等^[6]。本研究显示,CRE 感染菌株中肺炎克雷伯菌占 88.24%,大肠埃希菌占 10.29%,与上述报道相符。新生儿 CRE 医院感染发生率高于 CSE,CRE 主要为医院感染,而 CSE 主要为社区感染。CRE 可以通过克隆方式在种属细菌间进行耐药基因的快速传播,并可通过共用医疗设备、手等进行接触传播^[7],因此,CRE 易发生医院感染。

本研究显示,小胎龄、低出生体重为新生儿感染 CRE 的危险因素,其中低出生体重为独立的危险因素。小胎龄、低出生体重较足月、正常出生体重新生儿发育不成熟,免疫力低,容易合并新生儿呼吸窘迫综合征等各种并发症,常需进行各种侵入性操作,易长期暴露于各种抗菌药物,均有可能诱发 CRE 感染。产碳青霉烯酶是肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要机制之一,NDM-1 酶是一种常见的碳青霉烯酶,该菌株具有克隆多样性。研究^[8]表明,低出生体重的新生儿携带 NDM-1 CRE 引起的败血症发生率显著较高。

抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类 ≥ 3 种、使用碳青霉烯类药物为新生儿感染 CRE 的危险因素,其中使用碳青霉烯类抗生素为独立的危险因素,与相关报道^[9-10]一致。Pannaraj 等^[11]报道,抗菌药物长期使用与儿童 CRE 感染相关性最大。长期广谱抗菌药物的使用常导致菌群失调,改变机体正常菌群,增加 CRE 等耐药菌定植机会。CRE 定植患者有 10%~30% 概率发生感染,同时 CRE 定植者也是潜在播散者^[12]。另有研究^[13]显示,抗菌药物使用种类较多是发生多重耐药菌定植的主要危险因素之一。据报道,除了碳青霉烯类药物,第三代头孢菌素或氨基糖苷类治疗亦可能会促进 CRE 定植或感染^[14-15]。

气管插管、PICC 置管术、留置胃管等侵入性操作为新生儿感染 CRE 的危险因素,其中机械通气时间为独立的危险因素。侵入性操作破坏了新生儿的生理学防御屏障,有利于病原微生物的入侵,增加了 CRE 医院感染的风险。本研究结果显示,新生儿 CRE 感染以下呼吸道感染为主,常需机械通气治疗,而呼吸机管道易污染,导致 CRE 定植。呼吸机回气口等医疗器材表面 CRE 检出率达 10%,医疗器材是 CRE 交叉传播的重要介质^[16]。

新生儿 CRE 易发生医院感染,对临床常用抗菌药物高度耐药,治疗难度大。应针对危险因素,尽量减少侵入性操作,合理应用抗菌药物,对高危新生儿进行定植筛查,积极采取综合性的感染防控策略,以有效预防和控制新生儿 CRE 感染和传播。

[参 考 文 献]

[1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
[2] 武银银, 顾文婧, 张新星, 等. 2007 年至 2016 年苏州地区儿童呼吸道革兰阴性杆菌感染构成及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 734-739.

[3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
[4] Hudson CM, Bent ZW, Meagher RJ, et al. Resistance determinants and mobile genetic elements of an NDM-1-encoding *Klebsiella pneumoniae* strain[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99209.
[5] Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, et al. Increased 30-day mortality associated with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(10): ofy222.
[6] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 儿童临床分离碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的耐药性变迁[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 907-914.
[7] 张艳君, 秦琴, 李虎, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 245-247.
[8] Datta S, Roy S, Chatterjee S, et al. A five-year experience of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae causing neonatal septicaemia; predominance of NDM-1[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112101.
[9] 韩文, 曹云. 新生儿抗生素合理使用研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 876-881.
[10] Karaaslan A, Soysal A, Altinkanat Gelmez G, et al. Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children; emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey[J]. J Hosp Infect, 2016, 92(1): 67-72.
[11] Pannaraj PS, Bard JD, Cerini C, et al. Pediatric carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Los Angeles, California, a high-prevalence region in the United States[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(1): 11-16.
[12] 田东兴, 张泓. 儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌流行病学分析及相关研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2): 236-240.
[13] 孔庆芳, 张红芳, 程科萍, 等. 重症监护病房患者多重耐药菌定植情况及其危险因素分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(11): 1553-1555.
[14] Bharadwaj R, Robinson ML, Balasubramanian U, et al. Drug-resistant Enterobacteriaceae colonization is associated with healthcare utilization and antimicrobial use among inpatients in Pune, India[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 504.
[15] Logan LK, Nguyen DC, Scaggs Huang FA, et al. A multi-centered case-case-control study of factors associated with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infections in children and young adults[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(5): 490-495.
[16] 陈美恋, 王守军, 匡季秋, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌环境分布特点[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(10): 956-959.

(本文编辑:付陈超、左双燕)

本文引用格式:许渝, 黄砚屏, 罗万军. 新生儿耐碳青霉烯类肠杆菌感染影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(12): 1098-1101. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20200629.

Cite this article as: XU Yu, HUANG Yan-ping, LUO Wan-jun. Influencing factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in neonates [J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(12): 1098-1101. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20200629.