

文章编号 1006-8147(2020)01-0076-05

论著

# 神经外科ICU患者医院感染耐碳青霉烯肠杆菌科细菌耐药性及危险因素分析

宋缘缘, 陈倩倩, 唐洪影, 李静, 胡志东

(天津医科大学总医院医学检验科, 天津 300052)

**摘要** 目的: 研究神经外科重症监护病房(NICU)患者医院感染耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)的耐药情况及感染相关危险因素。方法: 分别对2017年1月-2018年12月我院NICU医院感染CRE、碳青霉烯敏感肠杆菌科细菌(CSE)及无医院感染患者临床资料进行分析, 每组55例。感染相关危险因素采用单因素及多因素Logistic回归分析。结果: 我院NICU分离的CRE主要来源于痰标本, 对替加环素及阿米卡星的敏感率较高。单因素分析表明电解质紊乱、肝功能异常、低蛋白血症、腰椎穿刺、气管镜、静脉置管、去骨瓣减压术、年龄、ICU住院天数、呼吸机使用时长在NICU患者CRE感染组与无医院感染组间差距有统计学意义( $P<0.05$ ); 肝功能异常、高龄、行腰椎穿刺及气管镜为NICU患者CRE感染的独立危险因素。结论: 临床应尽可能减少不必要的有创性操作, 及时改善患者低蛋白血症及电解质紊乱, 合理用药减少对患者肝、肾毒性, 加强感控措施, 降低NICU患者院内CRE的感染。

**关键词** 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌; 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌; 危险因素; NICU

中图分类号 R446.5

文献标志码 A

## Analysis of drug resistance and risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients with neurosurgical intensive care unit

SONG Yuan-yuan, CHEN Qian-qian, TANG Hong-ying, LI Jing, HU Zhi-dong

(Department of Medicine Laboratory, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To analyze the drug resistance, clinical characteristics and infection-related risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria (CRE) in neurosurgery intensive care unit(NICU) patients. **Methods:** Analyze the clinical data of patients with CRE infected( $n=55$ ) of NICU in our hospital from January 2017 to December 2018, matching carbapenems sensitive Enterobacteriaceae bacteria (CSE) infection group ( $n=55$ ) in NICU. Meanwhile patients without nosocomial infection ( $n=55$ ) in NICU were selected as a control group. The risk factors of infection were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. **Results:** The CRE isolated from NICU in our hospital mainly came from sputum samples, and the sensitive rate to tegacycline and amikacin was high. Univariate analysis showed that electrolyte disturbance, abnormal liver function, hypoproteinemia, lumbar puncture, tracheoscopy, venous catheterization, decompressive craniotomy, age, length of stay in NICU and length of ventilator use were all risk of CRE infection in NICU patients. Multivariate Logistic regression analysis showed that abnormal liver function, advanced age, lumbar puncture and tracheoscopy are the independent risk factors of CRE infection( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The rational use of antibiotics should be strengthened in clinic, and unnecessary and invasive operation should be reduced as much as possible. Timely improvement of hypoproteinemia and electrolyte disturbance, rational use of drugs to reduce the toxicity of liver and kidney, strengthen sensory control measures, reduce CRE infection in NICU patients.

**Key words** carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; analyses of drug resistance; NICU

耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染已成为人类健康的重大威胁<sup>[1]</sup>。神经外科重症监护病房(neurosurgery intensive care unit, NICU)因其有创性及介入性操作较多, 患者病情大多复杂且危重等原因, 易发生院内感染<sup>[2]</sup>。多项研究统计显示, CRE院内感染的科室构成中NICU占比较重<sup>[3]</sup>。因此本研究回顾性分析我院感染CRE的NICU患者耐药情况及临床资料, 探讨

影响NICU患者CRE感染的相关危险因素。

### 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 连续收集统计我院2017年1月-2018年12月NICU感染CRE住院患者的感染情况、耐药信息、临床资料。危险因素分析采用1:1:1病例-病例-对照研究, 入组标准: 入院时间 $\geq 48$  h, 我院NICU收治且感染CRE。排除标准: 多重感染患者、临床资料不全者。经筛选, 可用样本为55例。根据感染的菌种类型成组匹配出55例NICU感染碳青霉烯类敏感肠杆菌科细菌(carbapenems sensitive

作者简介 宋缘缘(1995-)女, 硕士在读, 研究方向: 临床微生物检验;  
通信作者: 胡志东, E-mail: huzhidong27@163.com。

Enterobacteriaceae, CSE)患者、55例NICU无医院感染患者。同一患者选用首次培养阳性的菌株。

1.2 菌株鉴定及药敏试验 采用法国梅里埃公司MALDI-TOF MS质谱鉴定仪进行菌种鉴定,采用VITEK-2 COMPACT全自动微生物鉴定分析仪进行药敏试验。根据2018年CLSI M100细菌耐药判定标准,CRE为肠杆菌科细菌中对厄他培南最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ,对亚胺培南或美罗培南 MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 的菌株。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、铜绿假单胞菌 ATCC27853,均购自国家卫生健康委临床检验中心。

1.3 资料收集 收集患者耐药信息;查阅患者临床病例包括:患者的年龄、性别、基础疾病、有创性操作、入住NICU天数、呼吸机使用时长及其预后。

1.4 统计学分析 应用SPSS22.0软件进行统计分析,计数资料用例数(百分比)表示,采用 $\chi^2$ 检验;偏态分布计量资料用 $M(P25\sim P75)$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;将 $P < 0.05$ 的单因素结果进行多因素Logistic回归分析,计算相关危险因素的优势比(OR值)和95%置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用GraphPad Prism 6.0进行绘图。

## 2 结果

2.1 菌种分布 2017年1月-2018年12月我院NICU共分离CRE标本135株,其中最多为耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)78株(57.8%),其次为耐碳青霉烯的大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CREC)17株(12.6%)、耐碳青霉烯的

粘质沙雷菌(carbapenem-resistant *Serratia marcescens*, CRSM)15株(11.1%),见表1。

表1 NICU碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌菌种类型

Tab 1 Types of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria in NICU

细菌类型	株数	占比/%
肺炎克雷伯菌	78	57.8
大肠埃希菌	17	12.6
粘质沙雷菌	15	11.1
产气肠杆菌	6	4.4
弗氏柠檬酸杆菌	6	4.4
产酸克雷伯菌	5	3.7
奇异变形杆菌	3	2.2
阴沟肠杆菌	2	1.5
解鸟氨酸拉乌尔菌	2	1.5
摩根摩根菌	1	0.8
总计	135	100.0

2.2 标本类型 我院NICU 135株CRE主要分离自痰标本(83.0%),无菌体液标本(17.0%),包括肺泡灌洗液(14.0%)、血(1.5%)及脑脊液(1.5%),见表2。

表2 NICU碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌分离标本类型

Tab 2 Isolation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from NICU

标本类型	数量	占比/%
痰	112	83.0
肺泡灌洗液	19	14.0
血	2	1.5
脑脊液	2	1.5
总数	135	100

2.3 耐药情况 78株CRKP、17株CREC及15株CRSM耐药情况见表3,我院CRKP、CREC、CRSM对阿米卡星、替加环素的耐药率较低。

表3 神经外科ICU碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌耐药情况

Tab 3 Resistance to carbapenem in neurosurgical ICU Enterobacteriaceae

	CRKP(78株)			CREC(17株)			CRSM(15株)		
	耐药/%	敏感/%	中介/%	耐药/%	敏感/%	中介/%	耐药/%	敏感/%	中介/%
厄他培南	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
亚胺培南	92.3	5.1	2.6	100.0	0.0	0.0	93.3	6.7	0.0
替加环素	9.0	84.6	6.4	0.0	88.2	11.8	0.0	86.7	13.3
复方新诺明	47.4	52.6	0.0	94.1	5.9	0.0	20.0	80.0	0.0
头孢呋辛	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
头孢他啶	91.0	0.0	9.0	0.0	25.0	75.0	-	-	-
头孢西丁	44.9	44.9	10.2	94.1	5.9	0.0	100.0	0.0	0.0
头孢吡苄	68.0	25.6	6.4	94.1	0.0	5.9	20.0	46.7	33.3
左氧氟沙星	25.6	70.5	3.8	94.1	0.0	5.9	0.0	93.3	6.7
阿米卡星	14.1	85.9	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0
头孢哌酮舒巴坦	93.6	1.3	5.1	94.1	0.0	5.9	66.7	0.0	33.3
阿莫西林克拉维酸	94.9	1.3	3.8	88.2	5.9	5.9	100.0	0.0	0.0
哌拉西林他唑巴坦	97.4	0.0	2.6	94.1	0.0	5.9	66.7	6.7	26.6

-表示无统计量

2.4 预后比较 CRE 组、CSE 组及无医院感染组死亡率分别为 23.6%、12.7%、5.5%，CRE 组死亡率明显较高，见图 1。

2.5 NICU 患者 CRE 感染危险因素分析 单因素分析显示，电解质紊乱( $\chi^2=9.0, P<0.01$ )、低蛋白血症( $\chi^2=18.4, P<0.001$ )、肝功能异常( $\chi^2=15.6, P<0.001$ )、腰椎穿刺( $\chi^2=16.3, P<0.001$ )、气管镜( $\chi^2=22.8, P<0.001$ )、静脉置管( $\chi^2=14.6, P<0.001$ )、去骨瓣减压术( $\chi^2=8.2, P<0.05$ )、患者年龄( $U=1\ 105.0, P<0.05$ )、ICU 住院天数( $U=856.0, P<0.001$ )及呼吸机使用时长( $U=937.5, P<0.001$ )为 NICU 患者 CRE 感染的危险因素，见表 4。

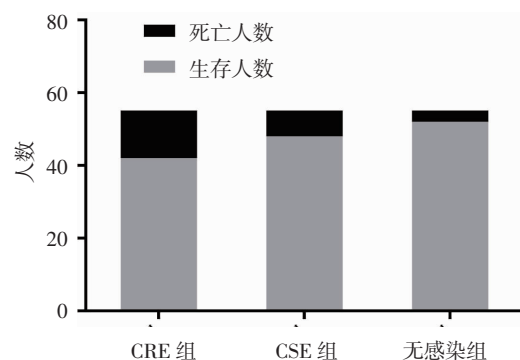


图 1 CRE 组、CSE 组、无医院感染组预后比较

Fig 1 Comparison of prognosis among CRE group, CSE group and non-hospital infection group

表 4 NICU 患者 CRE 感染危险因素单因素分析

Tab 4 Univariate analysis of risk factors for CRE infection in NICU patients

危险因素	CRE 感染组(n=55)	无医院感染组(n=55)	$\chi^2/U$	P
性别				
男	40	35	1.1	>0.05
女	15	20		
基础疾病				
电解质紊乱	22	8	9.0	<0.01
低蛋白血症	20	2	18.4	<0.001
肝功能异常	19	2	15.6	<0.001
肾功能异常	8	3	2.5	>0.05
高血压三级	25	22	0.3	>0.05
二型糖尿病	9	8	0.1	>0.05
贫血	9	5	1.3	>0.05
出血性脑卒中	24	31	1.8	>0.05
缺血性脑卒中	11	8	0.5	>0.05
有创性操作				
腰椎穿刺	22	4	16.3	<0.001
气管镜	23	2	22.8	<0.001
静脉置管	23	5	14.6	<0.001
去骨瓣减压术	17	5	8.2	<0.05
年龄[d, M(P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	66.0(55.0-75.0)	56.0(44.0-72.0)	1 105.0	<0.05
ICU 住院天数[d, M(P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	27.0(16.0-42.0)	13.0(5.0-27.0)	856.0	<0.001
呼吸机使用时长[d, M(P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	19.0(0-144.0)	0(0-2.6)	937.5	<0.001

多因素分析显示，肝功能异常(OR=20.6,  $P<0.001$ )、腰椎穿刺(OR=6.3,  $P<0.05$ )、气管镜(OR=9.8,  $P<0.05$ )及患者年龄(OR=1.0,  $P<0.05$ )为 NICU 患者 CRE 感染的独立危险因素，见表 5。CRE 感染组与 CSE 感染组患者感染单因素分析肾功能异常( $\chi^2=5.9, P<0.05$ )差异有统计学意义，其余无统计学意义，见表 6。多因素 Logistic 分析均无统计学意义。

表 5 NICU 患者 CRE 感染危险因素多因素分析

Tab 5 Multivariate analysis of risk factors for CRE infection in NICU patients

危险因素	$\beta$	SE	Wald( $\chi^2$ )	P	OR	95%置信区间(CI)
肝功能异常	3.03	1.01	8.92	<0.01	20.6	2.8-149.8
腰椎穿刺	1.85	0.92	4.04	<0.05	6.3	1.1-38.3
气管镜	2.28	1.11	4.19	<0.05	9.8	1.1-86.3
年龄	-0.05	0.02	6.34	<0.05	1.0	0.9-1.1

表 6 CRE 组与 CSE 组差异分析

Tab 6 Analysis of the difference between CRE group and CSE group

危险因素	CRE 感染组(n=55)	CSE 感染组(n=55)	$\chi^2/U$	P
性别				
男	40	42	0.2	>0.05
女	15	13		
基础疾病				
电解质紊乱	22	20	0.2	>0.05
低蛋白血症	20	22	0.2	>0.05
肝功能异常	19	13	1.6	>0.05
肾功能异常	8	1	5.9	<0.05
高血压三级	25	29	0.6	>0.05
二型糖尿病	9	11	0.3	>0.05
贫血	9	6	0.7	>0.05
出血性脑卒中	24	34	3.6	>0.05
缺血性脑卒中	11	8	0.6	>0.05
有创性操作				
腰椎穿刺	22	20	0.2	>0.05
气管镜	23	25	0.1	>0.05
静脉置管	23	27	0.6	>0.05
去骨瓣减压术	17	10	2.4	>0.05
年龄[岁, M(P25-P75)]	66.0(55.0-75.0)	62.0(53.0-74.0)	1 318.0	>0.05
ICU 住院天数[d, M(P25-P75)]	27.0(16.0-42.0)	28.0(15.0-44.0)	1 472.0	>0.05
呼吸机使用时长[d, M(P25-P75)]	19.0(0-144.0)	3.0(0-54.0)	1 320.0	>0.05

### 3 讨论

随着临床碳青霉烯类药物的大量使用,细菌对其的耐药性也逐年上升<sup>[4]</sup>。2017 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将 CRE 列为对人类健康威胁最大的耐药病原菌之一<sup>[5]</sup>。其主要的耐药机制为产生至少可灭活一种碳青霉烯类抗菌药物的碳青霉烯酶,按 Ambler 分子结构分为 A、B、D 3 类,其中 A、D 类为丝氨酸酶,B 类为金属酶。我国耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌主要流行酶型为 KPC-2,克隆型为 ST11<sup>[6]</sup>;金属酶 NDM、IMP、VIM 可见于其他耐碳青霉烯肠杆菌科细菌中<sup>[7]</sup>。NICU 因其有创性及介入性操作较多,患者病情大多复杂且危重,易发生院内感染。2017 年 1 月-2018 年 12 月我院共分离 CRE576 株,其中 NICU135 株,占全院的 23.4%,与 Wang 等<sup>[8]</sup>的统计结果相符合。本研究中,NICU 发生 CRE 感染患者组平均 ICU 住院时间为 27 d,是未发生医院感染组的 2 倍。CRE 感染发生率随着入住 ICU 时间的延长而升高,与 Gao 等<sup>[9]</sup>的研究结果相符。

我院 NICU 感染 CRE 患者死亡率达到 23.6%,显著高于 CSE 组与无医院感染组。在细菌耐药方面,近年来已经检出越来越多对于替加环素耐药的

CRKP,2018 年 CHINET 耐药监测网([www.chinet.com](http://www.chinet.com))数据显示,我国 CRKP 对于替加环素的耐药率为 3.6%,而我院 NICU 中分离的 CRKP 对替加环素的耐药率为 9.0%,高于平均水平。在进行鞘内注射时,因使用碳青霉烯类药物易发生癫痫<sup>[10]</sup>,故可选用阿米卡星进行治疗,我院 NICU 对于阿米卡星的敏感率(85.9%)相对较好,高于我国 CRKP 对阿米卡星的平均敏感率(36.3%)。

本研究采用 1:1:1 病例-病例-对照方法对 NICU 患者感染 CRE 的危险因素进行分析,Logistic 多因素分析显示,患者肝功能异常、高龄、进行过腰椎穿刺、气管镜检查是 NICU 感染 CRE 的独立危险因素。当患者出现肝功能异常,机体代谢出现紊乱,免疫功能下降,容易并发感染。有创性医疗操作可破坏人体粘膜的正常生理防御机制,导致机体内部与外界相通,研究表明,脑卒中患者由于免疫系统与中枢神经系统的相互作用,容易产生持续且过度的炎症反应,最终导致免疫抑制<sup>[11-12]</sup>。NICU 患者大多存在脑部损伤,卧床时间较长,大部分患者伴有吞咽苦难,且意识状态较差,免疫功能相对低下<sup>[13]</sup>,皮肤和粘膜表面病原体易进入深部组织并引发感染。此外,随着患者年龄增高,基础疾病加重,住院



时间延长其 CRE 的感染风险也随之上升。肾功能异常是 CRE 感染区别于 CSE 感染的危险因素,除此之外其余指标相差不大,与周静芳等<sup>[14]</sup>的统计分析结果有所差别,可能因为本研究样本量选取较少,存在抽样上的误差,从而对最终的统计分析结果造成影响。因此,对于 NICU 患者,可尽量选择肝、肾毒性较小的药物,尽可能地减少不必要的有创性医疗操作,及时改善患者的低蛋白血症、电解质紊乱等状态;对于肝功能异常、高龄及实施腰穿、气管镜等有创性操作的患者,应监测其感染状态,一旦发生 CRE 感染马上进行隔离。

遏制 CRE 的医院内流行迫在眉睫。美国的一项涉及 1 455 名 ICU 患者的研究表明,CRE 定植的患者比无 CRE 定植的患者更容易发生感染<sup>[15]</sup>。一项前瞻性研究表明,在 NICU 实施感染的预防与控制计划将大大减少院内感染的发生<sup>[16]</sup>,在香港的一项调查中,ICU 实施主动 CRE 监测将降低其感染率、死亡率并改善质量调整生命年(QALY)的损失情况<sup>[17]</sup>。因此,笔者应加强接触隔离、手卫生、做到去定植、环境表面消毒、主动筛查以及抗菌药物临床应用管理<sup>[18]</sup>。

综上所述,临床微生物工作人员应加强和临床大夫、医院感染办公室的沟通,共同对医院感染的传播进行控制,并积极预防其发生。

#### 参考文献:

- [1] Moris D, Spartalis M, Tzatzaki E, et al. The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(16):324
- [2] Orsi G B, Scorzoloni L, Franchi C, et al. Hospital-acquired infection surveillance in a neurosurgical intensive care unit[J]. *J Hosp Infect*, 2006, 64(1):23
- [3] Jia X Q, Pang F, Chen J Z, et al. Prevalence and clinical distribution of multidrug-resistant bacteria (3537 isolates) in a tertiary Chinese hospital (January 2012–December 2013)[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2015, 63(1):21
- [4] Sheu C C, Lin S Y, Chang Y T, et al. Management of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: current evidence and future prospects[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(3):205
- [5] Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats[J]. *Nature*, 2017, 543(7643):15
- [6] Yu F, Hu L, Zhong Q, et al. Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates with carbapenem resistance in integrated and emergency intensive care units in a Chinese tertiary hospital[J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(6):882
- [7] Miao M, Wen H, Xu P, et al. Genetic diversity of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) clinical isolates from a tertiary hospital in eastern China[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:3341
- [8] Wang C, Yuan Z, Huang W, et al. Epidemiologic analysis and control strategy of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care units in a teaching hospital of People's republic of China[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:391
- [9] Gao B, Li X, Yang F, et al. Molecular epidemiology and risk factors of ventilator-associated pneumonia infection caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:262
- [10] Czapinska-Ciepiela E. The risk of epileptic seizures during antibiotic therapy[J]. *Wiad Lek*, 2017, 70(4):820
- [11] Shim R, Wong C H. Ischemia, Immunosuppression and infection-tackling the predicaments of post-stroke complications[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): pii: E64. doi: 10.3390/ijms17010064
- [12] Dorrance A M, Fink G. Effects of stroke on the autonomic nervous system[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(3):1241
- [13] Busl K M. Nosocomial Infections in the neurointensive care unit[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, 29(2):299
- [14] 周静芳, 凌勇, 刘伟江, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的感染特征和危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(1):16
- [15] Tamma P D, Kazmi A, Bergman Y, et al. The likelihood of developing a carbapenem-resistant enterobacteriaceae infection during the hospital stay[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(8). pii: e00757-19. doi: 10.1128/AAC.00757-19
- [16] Ershova K, Savin I, Kurdyumova N, et al. Implementing an infection control and prevention program decreases the incidence of healthcare-associated infections and antibiotic resistance in a Russian neuro-ICU[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7:94
- [17] Ho K W, Ng W T, Ip M, et al. Active surveillance of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in intensive care units: Is it cost-effective in a nonendemic region[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(4):394
- [18] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1):82 (2019-06-14 收稿)