

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.07.0812

• 短篇论著 •

美罗培南治疗新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌败血症 27 例分析

王俊芳, 龚小慧*, 裘刚, 蔡成, 颜崇兵, 洪文超

上海交通大学附属儿童医院新生儿科, 上海 200062

[摘要] **目的** 探讨美罗培南治疗新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)败血症的疗效及其影响因素,为临床合理使用抗生素提供参考依据。**方法** 采用回顾性研究方法,收集2014年6月至2018年6月在上海交通大学附属儿童医院新生儿科住院的27例CRKP败血症患儿的临床资料,分析美罗培南在27例患儿中的治疗效果。根据治疗效果将患儿分为美罗培南单药治疗有效组和美罗培南单药治疗无效需联合治疗组,比较两组患儿围产因素、感染CRKP前接受碳青霉烯类抗生素暴露等临床特点的差异。**结果** 美罗培南单药治疗新生儿CRKP败血症有效率为48.1%(13/27),采用联合治疗后总体有效率为74.1%(20/27)。美罗培南单药治疗无效需联合治疗组患儿存在外科手术开放性伤口(7/14 vs 1/13)、感染性休克(7/14 vs 1/13)、无菌体腔液(脑脊液及腹水)培养阳性(6/14 vs 0/13)、感染时需有创机械通气(10/14 vs 1/13)的患儿比例高于单药治疗有效组(P 均 <0.05),纸片扩散法药物敏感性试验中美罗培南抑菌圈直径小于单药治疗有效组 $[(9.14\pm 3.37)$ mm vs (12.85 ± 5.27) mm, $P<0.05$]。**结论** 美罗培南单药治疗新生儿CRKP败血症具有一定疗效。当CRKP败血症患儿存在外科手术开放性伤口、感染性休克、无菌体腔液培养阳性、感染时需有创机械通气及药物敏感性试验中美罗培南抑菌圈直径偏小时需联合治疗,以提高治疗有效率。

[关键词] 新生儿;美罗培南;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌;败血症**[中图分类号]** R 722.131**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2019)07-0812-04

Meropenem in treatment of neonatal carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* sepsis: an analysis of 27 cases

WANG Jun-fang, GONG Xiao-hui*, QIU Gang, CAI Cheng, YAN Chong-bing, HONG Wen-chao

Department of Neonatology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of meropenem in the treatment of neonatal carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) sepsis and its influencing factors, so as to provide reference for reasonable use of antibiotics in clinic. **Methods** A total of 27 neonates who were diagnosed as CRKP sepsis in Shanghai Children's Hospital from Jun. 2014 to Jun. 2018 were included in this retrospective study. The clinical efficacy of meropenem was evaluated and the patients were divided into two groups: meropenem monotherapy effective group and meropenem monotherapy ineffective group who required other antibiotics for combination therapy. The perinatal factors, prior exposure to carbapenems and other clinical characteristics were compared between the two groups. **Results** The effective rate of meropenem monotherapy in treating neonatal CRKP sepsis was 48.1% (13/27), and the overall effective rate was 74.1% (20/27) when another antibiotic was added. The incidences of open wound after surgery (7/14 vs 1/13), septic shock (7/14 vs 1/13), positive culture of sterile coelomic fluid (6/14 vs 0/13), and invasive mechanical ventilation (10/14 vs 1/13) were higher in meropenem monotherapy ineffective group than in meropenem monotherapy effective group (all $P<0.05$), and the diameter of CRKP inhibition zone in meropenem monotherapy ineffective group was smaller than that in meropenem monotherapy effective group ($[9.14\pm 3.37]$ mm vs $[12.85\pm 5.27]$ mm, $P<0.05$). **Conclusion** Meropenem monotherapy is effective for treatment of neonatal CRKP sepsis. Other antibiotics are recommended when the patients also have open wound after surgery, septic shock, positive culture of sterile coelomic fluid, invasive mechanical ventilation, or smaller inhibition zone of CRKP on meropenem.

[Key words] neonate; meropenem; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; sepsis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(7): 812-815]

[收稿日期] 2019-02-27 **[接受日期]** 2019-05-14**[基金项目]** 上海市科学技术委员会科研计划项目(134119a0500). Supported by Science Research Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (134119a0500).**[作者简介]** 王俊芳, 硕士, 住院医师. E-mail: 760990385@qq.com.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-52976179, E-mail: gongxh@shchildren.com.cn

随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)已成为一个严重的公共卫生问题,全世界多个国家已经报道了 CRKP 的流行^[1-2]。肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)和新德里金属β-内酰胺酶(New Delhi metallo-β-lactamase, NDM)分别是 A 类和 B 类碳青霉烯酶中最重要的酶^[3],前者主要存在于成人对碳青霉烯类耐药的菌株中,而 NDM 多见于从儿童分离的菌株^[4]。我国自 2012 年湖南省首次发现 blaNDM-1 阳性肺炎克雷伯菌分离株以来,已有几个地区发现了产 blaNDM-1 的肺炎克雷伯菌,尤以儿童感染多见^[5-6]。CRKP 感染患者的死亡率为 30%~44%^[7-8],发生菌血症时其死亡率上升至 71.9%^[9]。与对碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌菌株相比,感染 CRKP 菌株的患者死亡率更高^[9]。婴幼儿及早产儿免疫功能低下,对肺炎克雷伯菌普遍易感,一旦爆发肺炎克雷伯菌则难以控制,特别是在新生儿重症监护病房^[10]。新生儿(尤其是早产儿)肺炎克雷伯菌感染起病隐匿,进展快,极为凶险,临床表现缺乏特异性^[11]。本研究回顾性分析了本院收治的 27 例新生儿 CRKP 败血症的病例资料,报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2014 年 6 月至 2018 年 6 月本院新生儿科住院患儿共 17 244 例,发生肺炎克雷伯菌败血症共 94 例,发生率为 0.55%。其中血培养药物敏感性试验提示对碳青霉烯类抗生素耐药的共 27 例(均为晚发型败血症),发生率为 0.16%,占所有肺炎克雷伯菌败血症患儿的 28.7%。27 例 CRKP 败血症患儿中,女 11 例(40.7%),男 16 例(59.3%);体外受精-胚胎移植婴儿 4 例(14.8%);自然分娩娩出 9 例(33.3%),剖宫产娩出 18 例(66.7%);胎龄为 29~32 周,出生体质量为 1 200~1 600 g,住院时间为 49~102 d。患儿基础疾病的诊断参照《实用新生儿学》第 4 版^[12]相关标准,其中新生儿呼吸窘迫综合征 17 例,新生儿肺炎 3 例,围生期感染 3 例,低血糖 2 例,新生儿坏死性小肠结肠炎 1 例,空肠扭转 1 例。纳入标准:入组患儿需符合败血症诊断标准,血培养结果为肺炎克雷伯菌,且药物敏感性试验结果显示碳

青霉烯类抗生素耐药(纸片扩散法药物敏感性试验美罗培南抑菌圈直径<20 mm)。

1.2 败血症诊断标准 败血症的诊断标准参照《新生儿败血症诊疗方案(2003 年,昆明)》^[13],包括确定诊断与临床诊断。

1.3 治疗方法及疗效标准 所有确诊为 CRKP 败血症的患儿均在完成血培养后立即予美罗培南治疗,剂量为 40 mg/kg,每 8 h 1 次,单次给药时间为 2 h,待血培养结果明确后若临床症状明显好转则继续单药治疗,用药 72 h 病情无明显好转则结合药物敏感性试验予阿米卡星联合治疗。阿米卡星剂量标准参照《新生儿败血症诊疗方案(2003 年,昆明)》^[13],出生体质量<1 200 g 者 7.5 mg/kg、每天 1 次,出生体质量 1 200~2 000 g 且日龄 7 d 内者 7.5 mg/kg、每天 1 次,出生体质量 1 200~2 000 g 且日龄>7 d 者 10 mg/kg、每天 1 次,出生体质量>2 000 g 且日龄 7 d 内者 10 mg/kg、每天 1 次,出生体质量>2 000 g 且日龄>7 d 者 7.5 mg/kg、每 12 h 1 次,疗程为 2~4 周。疗效分为痊愈、显效和无效^[14]。有效指痊愈+显效。

1.4 研究方法 调取 27 例 CRKP 败血症患儿的病历,记录临床表现、辅助检查、血培养药物敏感性试验结果,分析美罗培南对 27 例患儿的治疗效果,并根据治疗效果分为美罗培南单药治疗有效组和美罗培南单药治疗无效需联合治疗组,分析两组患儿围产因素、感染 CRKP 前接受碳青霉烯类抗生素暴露等临床特征的差异。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异的比较采用独立样本 *t* 检验或 *t'* 检验;计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 美罗培南单药治疗有效组与无效需联合治疗组患儿围生期因素分析 27 例患 CRKP 败血症的新生儿中,美罗培南单药治疗有效 13 例,有效率为 48.1%;采用联合治疗后总体有效 20 例,有效率为 74.1%。两组患儿性别、胎龄、出生体质量、宫内窘迫、胎膜早破、剖宫产、母亲产前使用地塞米松及体外受精-胚胎移植等围生期因素差异均无统计学意义(表 1)。

表1 两组美罗培南治疗CRKP败血症患儿围生期因素分析

围生期因素	单药治疗有效组 N=13	单药治疗无效需联合治疗组 N=14	统计值	P值
性别(男/女) n	7/6	9/5	$\chi^2=0.304$	>0.05
胎龄(周), $\bar{x}\pm s$	30.4±2.1	31.2±1.8	$t=-1.093$	>0.05
出生体质量 m/g, $\bar{x}\pm s$	1 401.6±397.22	1 425.0±336.87	$t=-0.165$	>0.05
宫内窘迫 n	5	7	$\chi^2=0.363$	>0.05
胎膜早破 n	2	4	$\chi^2=0.678$	>0.05
剖宫产 n	9	9	$\chi^2=0.074$	>0.05
母亲产前使用地塞米松 n	3	4	$\chi^2=0.106$	>0.05
体外受精-胚胎移植 n	2	2	$\chi^2=0.006$	>0.05

CRKP: 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

2.2 CRKP败血症患儿美罗培南单药治疗无效的危险因素分析 由表2可见,美罗培南单药治疗无效需联合治疗组患儿存在外科手术后开放性伤口、感染性休克、无菌体腔液(脑脊液及腹水)培养阳性、感染时需有创机械通气的患儿比例均

高于单药治疗有效组(P均<0.05),药物敏感性试验中美罗培南抑菌圈直径小于单药治疗有效组(P<0.05),提示这5项因素与美罗培南单药治疗无效有关。

表2 两组美罗培南治疗CRKP败血症患儿的临床特点比较

临床特点	单药治疗有效组 N=13	单药治疗无效需联合治疗组 N=14	统计值	P值
CRKP败血症前住院时间 t/d, $\bar{x}\pm s$	55.84±78.94	38.64±38.17	$t=0.423$	>0.05
CRKP败血症前碳青霉烯类抗生素暴露 n	5	7	$\chi^2=0.363$	>0.05
CRKP败血症前碳青霉烯类抗生素暴露时间 t/d, $\bar{x}\pm s$	10.85±23.51	19.21±25.86	$t=0.216$	>0.05
合并化脓性脑膜炎 n	5	6	$\chi^2=0.054$	>0.05
外科手术后存在开放性伤口 n	1	7	$\chi^2=5.787$	0.033
CRKP败血症前接受中心静脉置管 n	4	4	$\chi^2=0.016$	>0.05
合并感染性休克 n	1	7	$\chi^2=5.266$	0.036
药物敏感性试验中美罗培南抑菌圈直径 d/mm, $\bar{x}\pm s$	12.85±5.27	9.14±3.37	$t=2.722$	0.010
无菌体腔液(脑脊液及腹水)培养阳性 n	0	6	$\chi^2=7.163$	0.016
CRKP败血症时需有创机械通气 n	1	10	$\chi^2=11.342$	0.001
住院时间 t/d, $\bar{x}\pm s$	90.62±80.18	79.38±45.29	$t=0.440$	>0.05

CRKP: 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

2.3 CRKP败血症患儿预后 27例患儿治愈20例(74.1%),7例(25.9%)治疗无效死亡。死亡的7例患儿中,3例因感染难以控制家属放弃治疗死亡,2例因新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)术后感染难以控制、伤口愈合差家属放弃治疗死亡,2例因化脓性脑膜炎合并脑室扩张感染难以控制家属放弃治疗死亡。

3 讨论

肺炎克雷伯菌是引起社区获得性感染及医院感染的重要病原菌,也是产超广谱β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBL)的常见细菌之一。2017年中国细菌耐药监测网监测结果显示,主要临床分离菌种分布前20位菌株中克雷

伯菌属居第2位,同时在各医院分离肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率前10位医院中有4家为儿童医院^[15]。由此可见,在儿童中CRKP呈逐渐流行趋势,应引起儿科医师高度重视。

自NDM-1阳性菌株被发现以来,碳青霉烯类药物治疗CRKP感染受到了挑战。有研究表明该治疗策略与儿童死亡显著相关,死亡率高达20%~64%^[16-17]。为了提高经验治疗的疗效,本研究分析了27例CRKP败血症患儿的临床特点,以研究美罗培南单药治疗无效的危险因素,并寻求有效的临床治疗方案。目前有资料表明,在成年患者中,碳青霉烯类抗生素与至少2种药物联合治疗相比单药治疗或不包含碳青霉烯类药物的联合治疗方案死亡率下降12%^[18]。2018年复旦大学附属儿

科医院报道磷霉素联合美罗培南治疗新生儿 CRKP 感染疗效显著^[19]。本院 CRKP 败血症患儿血培养药物敏感性试验结果提示 CRKP 多数仅对多黏菌素、替加环素、阿米卡星敏感,多黏菌素及阿米卡星存在耳、肾脏和神经毒性,替加环素禁用于 8 岁以下儿童,因此儿童单药应用仍受限。在本次回顾性研究中,27 例 CRKP 败血症患儿均采用美罗培南治疗,其中美罗培南单药治疗有效率为 48.1% (13/27),单药治疗无效予联合阿米卡星治疗有效率上升至 74.1% (20/27),总体死亡率为 25.9% (7/27)。CRKP 败血症患儿存在外科手术后开放性伤口、感染性休克、无菌体腔液培养阳性、感染时需有创机械通气及药物敏感性试验中美罗培南抑菌圈直径偏小这 5 项因素与美罗培南单药治疗疗效有关,因此 CRKP 感染后合并严重并发症或细菌对药物耐药程度高时建议联合治疗。

本研究为回顾性研究,且样本量少,今后仍需要进行前瞻性多中心临床试验来确定抗感染的最佳治疗方法。此外,本研究对感染菌株未常规进行分子生物学分析,无法确定 CRKP 菌株基因类型,CRKP 基因类型是否会影响 CRKP 败血症患儿的治疗策略仍需进一步探讨。

【参考文献】

- [1] HOXHA A, KÄRKI T, GIAMBI C, MONTANO C, SISTO A, BELLA A, et al. Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012-2013[J]. J Hosp Infect, 2016, 92: 61-66.
- [2] MILLS J P, TALATI N J, ALBY K, HAN J H. The epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection among long-term acute care hospital residents[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37: 55-60.
- [3] NORDMANN P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: overview of a major public health challenge[J]. Med Mal Infect, 2014, 44: 51-56.
- [4] LOGAN L K. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an emerging problem in children[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55: 852-859.
- [5] ZHU J, SUN L, DING B, YANG Y, XU X, LIU W, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST76 and ST37 isolates in neonates[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35: 611-618.
- [6] ZHANG X, LI X, WANG M, YUE H, LI P, LIU Y, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* causing neonatal infection in a teaching hospital in mainland China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59: 4349-4351.
- [7] SCHWABER M J, KLARFELD-LIDJI S, NAVON-VENEZIA S, SCHWARTZ D, LEAVITT A, CARMELI Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52: 1028-1033.
- [8] PATEL G, HUPRIKAR S, FACTOR S H, JENKINS S G, CALFEE D P. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29: 1099-1106.
- [9] BORER A, SAIDEL-ODES L, RIESENBERG K, ESKIRA S, PELED N, NATIV R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30: 972-976.
- [10] STAPLETON P J, MURPHY M, MCCALLION N, BRENNAN M, CUNNEY R, DREW R J. Outbreaks of extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in neonatal intensive care units: a systematic review[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101: F72-F78.
- [11] GHOTASLOU R, GHORASHI Z, NAHAEI M R. *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis: a 3-year-study in the pediatric hospital of Tabriz, Iran[J]. Jpn J Infect Dis, 2007, 60(2/3): 12612-12618.
- [12] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社,2014:395-398.
- [13] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案(2003 年,昆明)[J]. 中华儿科杂志,2003,41:897-899.
- [14] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30:844-856.
- [15] 胡付品,郭燕,朱德妹,汪复,蒋晓飞,徐英春,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18:241-251.
- [16] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, ANYFANTIS I, PSICHOIOU M, ARGYROPOULOU A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58: 2322-2328.
- [17] MONTAGNANI C, PRATO M, SCOLFARO C, COLOMBO S, ESPOSITO S, TAGLIABUE C, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children: an Italian retrospective multicenter study[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35: 862-868.
- [18] RODRÍGUEZ-BAÑO J, CISNEROS J M, GUDIOL C, MARTÍNEZ J A. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2014, 32(Suppl 4): 49-55.
- [19] YIN D, ZHANG L, WANG A, HE L, CAO Y, HU F, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates in China[J]. J Hosp Infect, 2018, 100: 21-28.