参考文献：

[1] 王利, 张超, 刘承军, 等. 脐血移植在血液系统疾病中的临床应用研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 1049-1053.
[2] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 638.
[3] 马军. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6): 441-452.
[4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. Journal of hepatology, 2019, 70(6): 1222-1261.
[5] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.
[6] 于乐成, 陈成伟. 在药物性肝损伤诊断中 RUCAM 为何具有持久的生命力? [J]. 肝脏, 2018, 23(5): 371-375.
[7] 国家药品不良反应监测中心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 72-182.
[8] 张有成, 马玉靖, 耿婕. 肠外营养相关性肝损害及其防治[J/OL]. 中华普通外科学文献(电子版), 2015, 9(6): 424-427.
[9] PEDEN V H, WITZLEBEN C L, SKELTON M A. Total parenteral nutrition [J]. J Pediatr, 1971, 78(1): 180.
[10] 张鸿飞, 杨晓晋, 朱世殊, 等. 双环醇治疗儿童慢性乙、丙型肝炎的疗效和安全性[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2005(4): 380-382.
[11] 刘艳红, 贾美云, 梁桂娟, 等. 双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎的临床效果[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1505-1507.
[12] 王云花, 马丹, 马利敏, 等. 双环醇治疗 EB 病毒肝炎儿童疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 451-452.
[13]《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集-化学药品与生物制品卷(儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 169.
[14] 曾娜, 陆敏, 沈立, 等. 临床药师对 1 例难治性肺炎支原体肺炎合并肺栓塞患儿的药学监护实践[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(10): 40-44.

(编辑：刘雄志)
(收稿日期：2021-03-12　修回日期：2021-05-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.005

· 论著 ·

儿童多重耐药肺炎克雷伯菌感染危险因素分析

杨丽玲[1], 周湘君[2], 郑武娟[1], 邓艳娴[1], 李薇[1](1. 暨南大学附属东莞医院, 广东东莞　523808; 2. 广东医科大学, 广东东莞　523808)

[摘要]**目的**：探讨儿童多重耐药肺炎克雷伯菌(MR-KPN)感染的独立危险因素, 为其治疗及防控提供循证依据。**方法**：回顾性分析暨南大学附属东莞医院 2017-2020 年收治的 124 例肺炎克雷伯菌(KPN)感染患儿临床资料, 根据是否发生多重耐药分为 MR-KPN 组 43 例和 KPN 组 81 例。通过单因素分析筛选 MR-KPN 感染的危险因素, 二元 Logistic 回归分析独立危险因素。**结果**：两组标本来源均以痰液为主。患儿年龄、住院时间、预后、早产、低出生体质量、双胎、既往病史(肺炎、泌尿道感染、其他疾病)、培养前使用抗菌药物(β-内酰胺类复合制剂、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、碳青霉烯类)、院内感染、静脉用糖皮质激素、肠外营养液、免疫抑制剂、住院使用抗菌药物(碳青霉烯类、β-内酰胺类复合制剂、其他抗菌药物)、侵入性操作(胃管、导尿管、鼻饲管及其他操作)、抗菌药物使用时间和首次培养阳性前 C 反应蛋白(CRP)水平为 MR-KPN 感染发生的危险因素($P<0.05$); 早产、培养前使用 β-内酰胺类复合制剂和鼻饲置管为 MR-KPN 感染的独立危险因素($P<0.05$)。**结论**：早产、培养前使用 β-内酰胺类复合制剂和鼻饲置管是儿童发生 MR-KPN 感染的独立危险因素。

[关键词]儿童; 多重耐药肺炎克雷伯菌; 危险因素; Logistic 回归分析
[中图分类号]R446.5　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)02-0018-06

Related Risk Factors Analysis of Multidrug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Infection in Children

Yang Liling[1], Zhou Xiangjun[2], Zheng Wujuan[1], Deng Yanxian[1], Li Wei[1](1. *Dongguan Affiliated Hospital of Jinan University*, *Guangdong Dongguan*　523808, *China*; 2. *Guangdong Medical University*, *Guangdong Dongguan*　523808, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To analyze the independent risk factors of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (MR-KPN) infection in children, so as to provide scientific basis for preventing and controlling MR-KPN infection. **Methods**: The clinical data of 124 child patients infected with *Klebsiella pneumoniae* (KPN) treat in Dongguan Affiliated Hospital of Jinan University from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed, and they were divided into two groups, MR-KPN group ($n=43$) and KPN group ($n=81$), based on the occurrence of multidrug resistance. The differences between two groups were analyzed by single-factor analysis and the independent risk factors of MR-KPN infection were analyzed by logistic regression analysis. **Results**: The samples of the two groups were mainly sputum. The single-factor analysis showed that the following aspects were the risk factors for MR-KPN infection in children: age, length of stay,

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金项目, 编号 2019A1515110369; 东莞市社会科技发展(重点)项目, 编号 201950715025174。
作者简介：杨丽玲(1984.11-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事抗感染药学研究, E-mail: yll138@126.com。

prognosis, premature birth, low birth weight, twins, past medical histories (pneumonia, urinary tract infection or other diseases), use of antibiotics before culture (β-lactam antibiotic compound preparation, second-generation cephalosporins, third-generation cephalosporins, carbapenems), hospital-acquired infections, intravenous glucocorticoids, parenteral nutrition, immunosuppressants, use of antibiotics in hospital (carbapenems, β-lactam antibiotic compound preparation or other antibacterial drugs), invasive operations (gastric tube, urinary catheter, nasal feeding tube and other operations), the time of using antibiotics and the level of C-reactive protein (CRP) before the first positive culture ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that premature birth, using β-lactam antibiotic compound preparation before the culture, and nasogastric feeding tube were the independent risk factors for MR-KPN infection ($P<0.05$). **Conclusion**: Premature birth, using β-lactam antibiotic compound preparation before the culture, and nasogastric feeding tube are the independent risk factors of MR-KPN infection in children.

[**Keywords**] children; multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*; risk factor; Logistic regression analysis

肺炎克雷伯菌(KPN)是临床常见革兰阴性菌,我国2019年检出率为14.26%,在检出菌中排名第二,仅次于大肠埃希菌(20.06%)[1]。KPN为条件致病菌,常存在于人口咽部、肠道及皮肤,特定条件下可引起呼吸、血流、泌尿及皮肤等多部位感染,是儿童重症监护病房感染最常见的病原菌[2]。近几年,由于抗菌药物滥用,碳青霉烯类耐药(CR-KPN)株、产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)株及产头孢菌素酶(Amp C)株等多重耐药肺炎克雷伯菌(MR-KPN)不断被检出[3-4]。2017年世界卫生组织(WHO)将KPN列为抗菌药物耐药重点病原体,在美国KPN已成为耐药情况最严峻的六大细菌之一[5]。我国KPN耐药形势不容乐观:CR-KPN株检出率持续上升,从2013年的4.9%升至2019年的10.9%[1],其中儿童患者的美罗培南耐药KPN检出率从2014年的5.9%升至2018年的19.8%[6-7],耐药率上升明显。儿童是处于生长发育阶段的特殊人群,其生理指标存在阶段性差异、相关药物临床试验滞后、专用药物制剂缺乏,此外,MR-KPN感染的临床表现缺乏特异性、培养耗时长,导致儿童感染MR-KPN后难以获得及时治疗,住院时间长,病死率高[8]。因此,如何在临床工作中减少儿童MR-KPN感染发生率具有十分重要的意义。本研究回顾性分析了暨南大学附属东莞医院2017-2020年124例KPN感染患儿的临床资料,探讨儿童MR-KPN感染的独立危险因素,为儿童人群有效防控MR-KPN感染及传播提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析方法,选取我院2017-2020年收治的经儿科和新生儿科判定为KPN感染的儿童患者,根据其是否多重耐药分为多重耐药肺炎克雷伯菌组(MR-KPN组)和肺炎克雷伯菌组(KPN组)。纳入标准:(1)KPN感染诊断参考《诸福棠实用儿科学》(第8版)[9]和《实用新生儿学》(第4版)[10],患儿符合细菌感染性疾病的临床诊断,且病原学检查检出KPN;(2)同一患儿不同来源标本培养阳性,只纳入首次阳性标本;(3)同一患儿只要发生MR-KPN感染,不管是否先发生KPN感染,均纳入为MR-KPN感染;(4)所有菌株均经菌种鉴定及药敏试验。排除标准:(1)临床资料不全;(2)标本污染或临床医师判定为定植菌。本研究经医院伦理委员会批准,由于研究性质为回顾性分析,故放弃知情同意。

1.2 方法

通过医院电子病历系统收集所有患儿临床资料:基本人口学特征(性别、年龄)、住院时间、入住ICU时间、耐药机制、转归、标本来源、抗菌药物使用时间、出生史(早产、低出生体质量、双胎、围生期窒息)、既往病史(肺炎、泌尿道感染、其他疾病)、现病史(肺炎、泌尿道感染、败血症、其他疾病)、首次培养阳性前的感染学指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)]、首次培养阳性前是否使用抗菌药物(培养前使用β-内酰胺类复合制剂、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、大环内酯类、碳青霉烯类)、是否院内感染、是否混合感染、是否使用糖皮质激素(静脉、雾化)、是否使用营养液(肠内、肠外)、是否使用免疫抑制剂、是否住院使用抗菌药物(联用抗菌药物、碳青霉烯类、β-内酰胺类复合制剂、第三代头孢菌素、大环内酯类、其他抗菌药、抗真菌类)、是否采用侵入性操作(手术、输血、机械通气、人工气道、静脉留置针、吸痰、胃管、导尿管、深静脉置管、鼻饲管、腰穿、其他)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0统计学软件,计数资料以百分比表示,采用χ^2检验或Fisher确切概率法;非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$中位数表示,采用独立样本非参数Mann-Whitney U检验。相关危险因素采用单因素分析,独立危险因素应用二元Logistic回归法将单因素分析有统计学意义的变量纳入回归模型,以确定独立危险因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本来源

共分离124株KPN菌株(剔除重复菌株),其中MR-KPN组43株(34.7%),KPN组81株(65.3%),标本主要来源于痰液、中段尿、大便、导管头、肺泡灌洗液、脓液、外周血、眼分泌物、鼻腔冲洗和脐分泌物。MR-KPN组和KPN组标本来源构成均以痰液居于首位(MR-KPN组60.5%,KPN组66.7%);排名第二的均为中段尿(MR-KPN组9.3%,KPN组18.5%);MR-KPN组排名第三的为大便、脓液和外周血(均为7.0%),KPN组为眼、脐分泌物(均为3.7%)。见表1。

表 1　标本来源分布

标本来源	MR-KPN 组(n=43)		KPN 组(n=81)	
	例数	百分比/%	例数	百分比/%
痰液	26	60.5	54	66.7
中段尿	4	9.3	15	18.5
大便	3	7.0	1	1.2
脓液	3	7.0	1	1.2
外周血	3	7.0	2	2.5
导管头	2	4.7	1	1.2
肺泡灌洗液	1	2.3	0	0
眼分泌物	1	2.3	3	3.7
鼻腔冲洗	0	0	1	1.2
脐分泌物	0	0	3	3.7

2.2　一般资料

MR-KPN 组与 KPN 组年龄、住院时间和出院治愈率比较差异有统计学意义(P<0.05)。MR-KPN 组耐药机制可分为 ESBL(+)和 CR-KPN 两类,其中单纯 ESBL(+)耐药较少,以 ESBL(+)联合其他抗菌药物耐药机制为主。见表 2。

2.3　MR-KPN 感染发生的单因素分析

单因素分析结果显示,MR-KPN 组与 KPN 组早产、低出生体质量、双胎、既往病史(肺炎、泌尿道感染、其他疾病)、培养前使用抗菌药物(培养前使用 β-内酰胺类复合制剂、第二代和第三代头孢菌素、碳青霉烯类)、院内感染、静脉用糖皮质激素、肠外营养液、免疫抑制剂、住院使用抗菌药物(碳青霉烯类、β-内酰胺类复合制剂、其他抗菌药物)、侵入性操作(胃管、导尿管、鼻饲管及其他操作)、抗菌药物使用时间和首次培养阳性前 CRP 水平比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 2　两组患儿一般资料比较

项目	MR-KPN 组(n=43)	KPN 组(n=81)	χ^2 或 Z	P
年龄/d	54(26,166)	32(14.5,64.0)	−1.922	<0.05
性别(男/女)/例(%)	27(62.8)/16(37.2)	58(71.6)/23(28.4)	0.843	>0.05
ESBLs(+)/例(%)	4(9.3)	0(0)		
ESBLs(+)+喹诺酮耐药/例(%)	7(16.3)	0(0)		
ESBLs(+)+头孢菌素耐药/例(%)	5(11.6)	0(0)		
ESBLs(+)+氨基糖苷耐药/例(%)	8(18.6)	0(0)		
ESBLs(+)+复方磺胺甲噁唑耐药/例(%)	10(23.3)	0(0)		
CR-KPN/例(%)	9(20.9)	0(0)		
住院时间/d	10(7,14)	8(5,10)	−2.315	<0.05
入住 ICU 时间/d	4(0,10)	4(0,9)	−0.842	>0.05
转归(好转/治愈)/例(%)	13(30.2)/30(69.8)	11(13.6)/70(86.4)	5.927	<0.05

2.4　患儿 MR-KPN 感染独立危险因素分析

将单因素分析中差异有统计学意义的因素设为自变量,以 MR-KPN 感染发生为因变量逐步纳入二元 Logstic 回归分析,结果显示早产、培养前使用 β-内酰胺类复合制剂和鼻饲置管为 MR-KPN 感染的独立危险因素(P<0.05),其中接受鼻饲置管患儿 MR-KPN 感染发生率是未接受置管患儿的 7.6 倍。回归方程:Y=25.849X−2.715(早产)−3.421(培养前使用 β-内酰胺类复合制剂)+2.033(鼻饲管)。对回归模型进行检验,校正 r=0.552,χ^2=63.365,P=0.000。见表 4。

3　讨论

MR-KPN 感染是医院抗感染工作的难点和重点。近年来我院儿童患者 KPN 检出率呈下降趋势,但在革兰阴性菌中仍位居前列,且 MR-KPN 株明显增多,与我国细菌耐药监测趋势一致[6-7]。因此,分析 MR-KPN 感染相关危险因素以指导临床防控工作具有十分重要的意义。

本研究共纳入 KPN 菌株 124 株,其中 MR-KPN 组 43 株,KPN 组 81 株。两组标本来源中痰液均居于首位(>60%),其次为尿液。本研究结果显示,KPN 组尿液检出率高于 MR-KPN 组,MR-KPN 组大便、脓液、外周血及导管头检出率高于 KPN 组,提示呼吸道、泌尿道、肠道、血流、皮肤软组织为儿童 MR-KPN 感染的主要部位。许多疾病发生存在性别差异,在儿童产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染中也存在[11]。本研究中两组患儿性别比较差异无统计学意义,但两组阳性标本中女性患儿检出率低于男性,与成人相似[12]。相关研究显示,雌激素可通过激活一氧化氮合酶使雌性小鼠细菌性肺炎感染率低于雄性[13]。高水平雌激素在维持白细胞介素 3(IL-3)释放、脾细胞增殖及细胞免疫方面存在显著优势,导致女性对脓毒症易感性低[14]。因此推测 MR-KPN 和 KPN 感染可能存在性别差异。

单因素结果显示,患儿发生 MR-KPN 感染的相关危险因素包括早产、低出生体质量和双胎,与国外研究结果一致[15-16],考虑与儿童免疫、呼吸、消化系统发育不成熟有关。此外,既往病史(肺炎、泌尿道感染、其他疾病)、培养前使用抗菌药物(培养前使用 β 内酰胺类复合制剂、第二代头孢菌素类、第三代头孢菌素类、碳青霉烯类)、院内感染、静脉用糖皮质激素、肠外营养液、免疫抑制剂、住院使用抗菌药物(碳青霉烯类、β 内酰胺类复合制剂、其他抗菌药)、侵入性操作(胃管、导尿管、鼻饲管及其他操作)、抗菌药物使用时间和首次培养阳性前 CRP 水平也是患儿发生 MR-KPN 感染的相关危险因素。有研究显示,既往病史、入院前使用抗菌药物、医院感染、导尿管能诱导产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的增

加[11]。进一步多因素 Logistic 回归分析发现，影响患儿发生 MR-KPN 感染的独立危险因素包括早产、培养前使用 β 内酰胺类复合制剂及鼻饲管。早产是儿童多种疾病发生的独立危险因素，如癫痫、反复呼吸道感染和支气管肺发育不良等[17-19]。本研究结果显示，早产是 MR-KPN 感染发生的独立危险因素。据文献[20]报道，早产晚发型败血症的首位致病菌为 KPN，尤其是 MR-KPN 败血症继发的感染性休克、脑膜炎、脑白质损伤等是早产及低出生体质量儿死亡、脑神经发育后遗症的主要原因。有研究表明，重症监护病房环境是早产儿 KPN 肠道定植的重要因素，而肠道大量定植是早产极低出生体质量儿 KPN 感染发生的诱因和先决条件[21]。早产儿生后置于重症监护病房环境中，无疑为 MR-KPN 菌株生长提供了有力条件。

表 3　发生 MR-KPN 感染的单因素分析　例(%)

	因素	MR-KPN 组(n=43)	KPN 组(n=81)	χ^2 或 Z	P
出生史	早产	16(37.2)	7(8.6)	14.521	<0.01
	低出生体质量	10(23.2)	4(4.9)	8.924	<0.01
	双胎	4(9.3)	1(1.2)	4.513	<0.05
	围生期窒息	3(7.0)	4(4.9)	0.213	>0.05
既往病史	肺炎	13(30.2)	7(8.6)	9.208	<0.01
	泌尿道感染	2(4.6)	0(0)	4.298	<0.05
	其他疾病	20(46.5)	20(24.6)	5.996	<0.05
现病史	肺炎	31(72.0)	61(75.3)	0.152	>0.05
	泌尿道感染	5(11.6)	14(17.2)	0.719	>0.05
	败血症	2(4.6)	6(7.4)	0.372	>0.05
	其他疾病	25(58.1)	51(62.9)	0.275	>0.05
培养前使用抗菌药物	培养前使用 β-内酰胺类复合制剂	17(39.5)	3(3.7)	26.192	<0.01
	培养前使用第二代头孢菌素	10(23.2)	7(8.6)	4.817	<0.05
	培养前使用第三代头孢菌素	9(20.9)	0(0)	10.992	<0.01
	培养前使用大环内酯类	2(4.6)	7(8.6)	0.711	>0.05
	培养前使用碳青霉烯类	3(7.0)	0(0)	6.496	<0.05
院内感染		11(25.5)	4(4.9)	10.708	<0.01
混合感染		13(30.2)	24(29.6)	0.005	>0.05
使用糖皮质激素	静脉用	3(7.0)	3(3.7)	7.306	<0.01
	雾化用	25(58.1)	53(65.4)	0.640	>0.05
营养液	肠内	23(53.5)	49(60.5)	0.566	>0.05
	肠外	8(18.6)	3(3.7)	7.306	<0.01
免疫抑制剂		4(9.3)	1(1.2)	4.513	<0.05
住院使用抗菌药物	住院联用抗菌药物	7(16.2)	12(14.8)	0.046	>0.05
	住院使用碳青霉烯类	10(23.2)	4(4.9)	8.924	<0.01
	住院使用 β-内酰胺类复合制剂	42(97.6)	71(87.6)	4.992	<0.05
	住院使用第三代头孢菌素	0(0)	4(4.9)	2.194	>0.05
	住院使用大环内酯类	4(9.3)	11(13.5)	0.502	>0.05
	住院使用其他抗菌药物*	7(16.2)	4(4.9)	4.215	<0.05
	住院使用抗真菌类	3(7.0)	3(3.7)	0.653	>0.05
侵入性操作	手术	2(4.6)	5(6.1)	0.408	>0.05
	输血	4(9.3)	5(6.1)	0.409	>0.05
	机械通气	2(4.6)	3(3.7)	0.065	>0.05
	人工气道	3(7.0)	3(3.7)	0.653	>0.05
	静脉留置针	43(100)	80(98.7)	0.535	>0.05
	吸痰	33(76.7)	66(75.3)	0.032	>0.05
	胃管	13(30.2)	10(12.3)	5.692	<0.05
	导尿管	11(25.5)	5(6.1)	9.415	<0.01
	深静脉置管	3(7.0)	2(2.4)	1.475	>0.05
	鼻饲管	10(23.3)	8(9.9)	3.901	<0.05
	腰穿	4(9.3)	11(13.5)	0.483	>0.05
	其他操作#	4(9.3)	0(0)	7.786	<0.01
抗菌药物使用时间/d		9(6,14)	7(4,9)	−3.437	<0.01
首次培养阳性前 WBC($\times10^9$/L)		11.05(8.13,15.89)	11.12(8.79,14.99)	−0.152	>0.05
首次培养阳性前 N/%		37.54(24.74,58.70)	36.60(23.85,52.00)	−0.465	>0.05
首次培养阳性前 PCT/(ng/L)		0.10(0.06,0.38)	0.10(0.07,0.19)	−0.108	>0.05
首次培养阳性前 CRP/(mg/L)		5.00(5.00,11.65)	5.00(4.00,9.96)	−3.209	<0.01

注：* 住院使用其他抗菌药物：第一代头孢菌素 1 例，第二代头孢菌素 2 例，万古霉素 2 例，磷霉素 1 例，甲硝唑 2 例，青霉素 3 例；#其他操作：支气管镜 2 例，引流 2 例

表 4　发生影响儿童 MR-KPN 感染的 Logistic 回归分析

危险因素	回归系数	χ^2	P	OR	95%CI
早产	-2.715	13.258	0.000	0.066	0.015~0.285
培养前使用 β 内酰胺类复合制剂	-3.421	14.869	0.000	0.033	0.006~0.186
鼻饲管	2.033	4.436	0.035	7.639	1.152~50.670
常量	25.849	0.000	0.998	1.683	

有研究显示,抗菌药物使用量与细菌耐药密切相关,其滥用引起的选择性压力是诱发细菌耐药的关键[22-23]。在成人中限制使用 β-内酰胺类抗菌药物可降低产 ESBLs KPN 感染发生率[24],此外,有 β-内酰胺类(哌拉西林/他唑巴坦、第二代头孢菌素类、第三代头孢菌素类、碳青霉烯类)使用史的患儿易感染 MR-KPN 败血症[25]。本研究结果显示,首次培养阳性前使用 β 内酰胺类复合制剂是 MR-KPN 感染的独立危险因素,未发现首次培养阳性前使用第二代头孢菌素类、第三代头孢菌素类、碳青霉烯类与 MR-KPN 感染有关。与儿童 MR-KPN 败血症[25]报道的不同,考虑与纳入研究病种不同有关。值的注意的是,本研究中 KPN 组住院使用 β-内酰胺复合制剂的比例高达 87.6%,药物使用过于集中易诱导耐药性产生,不利于多重耐药菌的防控。因此,严格限制 β-内酰胺复合制剂使用,规范儿童经验性用药有利于减少 MR-KPN 感染发生。

鼻饲置管是重症患者中较常见的侵入性操作,也是各种院内感染发生的独立危险因素[26-28]。本研究结果显示,鼻饲置管是儿童 MR-KPN 感染发生的独立危险因素,与产 ESBL 肠杆菌研究结果一致[29-30]。有研究显示,鼻饲置管可明显增加胃肠道、尿道产 ESBL 肠杆菌感染[26,31-32],考虑可能是鼻饲置管损伤了患儿鼻腔和食管黏膜,破坏了机体防御屏障,导致 KPN 等条件致病菌粘附于插管内壁且难以被清除,在一定条件下诱导 MR-KPN 株产生并移位至胃肠道、尿道,进而引起新的感染和流行。

综上所述,2017-2020 年我院儿童 KPN 感染的标本来源均以痰液为主。MR-KPN 感染较 KPN 感染患儿年龄更大、住院时间更长、出院治愈率更低,且 MR-KPN 耐药机制以 ESBL(+)联合其他抗菌药物耐药机制为主。早产、培养前使用 β-内酰胺类复合制剂及鼻饲管是 MR-KPN 感染的独立危险因素。当患儿存在这些高危因素且病原学检查为 MR-KPN 时,应尽早给予针对性抗 MR-KPN 治疗。在临床工作中,除了重视 MR-KPN 的危害外,还需加强 β 内酰胺类复合制剂合理使用及对重点患者(早产)关注,并严控鼻饲置管操作,以减少儿童 MR-KPN 发生率。本研究为单中心研究,样本量较小,结论尚需纳入多中心研究进一步探讨。

参考文献:

[1] 国家卫生健康委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 1-11.

[2] PACZOSA M K, MECSAS J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense [J]. Microbiology and molecular biology reviews, 2016, 80(3): 629-661.

[3] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-31.

[4] VAN DUIN D, KAYE K S, NEUNER E A, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes [J]. Diagn Micr Infec Dis, 2013, 75(2): 115-120.

[5] PENDLETON J N, GORMAN S P, GILMORE B F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(3): 297-308.

[6] 李曙光, 胡付品, 卓超, 等. 2014 至 2017 年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(40): 3279-3287.

[7] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2018 年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(5): 321-326.

[8] 周鹏, 翟磊磊. 儿童脓毒症多重耐药肺炎克雷伯杆菌感染的危险因素和相应对策研究[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(23): 27-29.

[9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 962-971.

[10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 337-340.

[11] 赵东蔼, 白丽霞, 张小娜, 等. 儿童各类标本中产超广谱 β-内酰胺酶菌危险因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22): 3035-3038.

[12] 王璐. 多重耐药肺炎克雷伯菌所致医院获得性感染的预后相关因素分析[D]. 吉林大学, 2019.

[13] OLIVA A, SCORZOLINI L, CASTALDI D, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) [J]. J Infect, 2017, 74(1): 103-106.

[14] DECHEN C T, CHANCHAL L, RANABIR P, 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.

[15] OLUSANYA B O. Perinatal outcomes of multiple births in southwest Nigeria [J]. J Health Popul Nutr, 2011, 29(6): 639-647.

[16] 张香敏, 刘宗源, 王军, 等. 儿童脑损伤病因与癫痫关系的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(22): 1949-1955.

[17] 唐红玉, 周春, 赵艾红, 等. 建湖地区 0~6 岁儿童反复呼吸道感染危险因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(30): 23-25.

[18] 李紫薇. 支气管肺发育不良影响因素的临床分析[D]. 吉林大学, 2019.

[19] 谢春丹. 早产儿晚发型败血症的临床特征及高危因素分析[D]. 河南大学, 2018.

[20] 马丽亚, 王小琴, 刘卓娅, 等. 早产极低出生体重儿肠道克雷伯菌属定植与肺炎克雷伯菌感染的相关性研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(5): 326-330.

[21] QUEENAN A M, BUSH K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 440-458.

[22] OTEO J, DELGADO-IRIBARREN A, VEGA D, et al.

Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(6): 534-537.
[23] PENA C, PUJOL M, ARDANUY C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β-lactamases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(1): 53-58.
[24] 李丽. 儿童多重耐药肺炎克雷伯菌败血症危险因素及治疗预后分析[D]. 重庆医科大学, 2012.
[25] 邓长林, 杜娟娟, 马瑞莲, 等. 神经内科重症监护室院内感染因素的临床分析[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(6): 530-532.
[26] 吴倩, 路伟. 老年急性脑出血并发相关性肺炎的危险因素分析及风险预测模型的建立[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(10): 1219-1224.
[27] 谢婧, 何琳, 王于飞, 等. 高血压脑出血患者术后肺部感染的影响因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(6): 705-707.
[28] 刘建华, 刘新锋, 帅金凤, 等. 儿童产超广谱 β-内酰胺酶菌株感染危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 959-961.
[29] 卢彦, 宋承东. 小儿院内 HAP 产超广谱 β-内酰胺酶细菌的耐药性及危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1107-1108.
[30] KUNG C H, KU W W, LEE C H, et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: a prospective cohort study [J]. Journal of microbiology, immunology and infection, 2015, 48(2): 168-174.
[31] 谢玉, 江海娟, 陈亦丹. 预见性护理干预对缺血性脑卒中吞咽障碍患者吸入性肺炎的预防作用[J]. 海南医学, 2018, 29(16): 2363-2365.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-03-10 修回日期:2021-04-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.006

· 论著 ·

6-巯嘌呤片剂不同分割法治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效和不良反应比较

王嘉怡,林慧玲,黄儒霖,林雅雯,潘泳娥,曹璇,赖翠好,肖带娣 (广州市妇女儿童医疗中心,广州 510623)

[摘要]**目的**:评估 6-巯嘌呤(6-MP)50 mg 规格片剂不同剂量分割的合理性,探讨 6-巯嘌呤片剂不同分割法治疗儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的疗效和不良反应。**方法**:6-MP 50 mg 规格片剂根据 1/2、1/3、1/4 分割方法设为三组,每组 10 片药物,分割后,称质量,计算均数、标准差。选取 2015 年 3 月至 2020 年 12 月 ALL 病例 314 例,根据 6-MP 用药情况分为两组,A 组为 1/2 分割给药,B 组为 1/4 分割给药,比较两组患儿年龄、性别、危险度、无复发生存率(RFS)及维持阶段不良事件(AE)发生情况。**结果**:3 种分割法,1/2 片分割距离目标量最接近,离散程度最小;1/3、1/4 分割方法距离目标量较远,离散程度大。A、B 两组患儿年龄、性别、危险度分层比较差异无统计学意义,两组患儿 6 年 EFS 比较差异无统计学意义,A 组和 B 组在维持阶段用药过程中不良事件发生次数比较差异无无统计学意义。**结论**:1/2 药片是进行药物分割的合理方法,可以比较准确得到相应剂量,药片相对完整,不易造成药品的浪费。以 1/2(25 mg)为最小分割单位进行给药或是以 1/4 片(12.5 mg)为最小分割单位进行给药,对患者的远期生存率并无影响。两种不同给药方法,并没有增加 6-MP 不良反应。

[关键词]6-巯嘌呤;儿童;急性淋巴细胞白血病;片剂;分剂量
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0023-04

Comparison of Efficacy and Adverse Reactions of 6-Mercaptopurine Tablets with Different Partition Methods in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Wang Jiayi, Lin Huiling, Huang Rulin, Lin Yawen, Pan Yong'e, Cao Xuan, Lai Cuihao, Xiao Daidi (*Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou* 510623, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To evaluate the rationality of different doses of 50 mg 6-mercaptopurine (6-MP) tablets, and explore their efficacy and adverse reactions in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods**: According to the 1/2, 1/3, and 1/4 division method, 50 mg 6-MP tablets were divided into three groups, with 10 tablets in each group. After division, the tablets were weighed and the means and standard deviations were calculated. According to the 6-MP medication situation, a total of 314 cases of ALL from March 2015 to December 2020 treated in our department were selected and divided into two groups. Group A was given 1/2 divided administration, and group B was given 1/4 divided administration. The age, gender, risk status, the relapse-free survival (RFS) and the occurrence of adverse events (AE) in the maintenance stage of the two groups of patients were compared.

作者简介:王嘉怡(1974.09-),男,硕士,副主任医师,主要从事儿童血液/肿瘤疾病临床工作,E-mail: wang-jiayi@163.com。
通讯作者:林慧玲(1985.05-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童血液/肿瘤疾病临床工作,E-mail: 13480292002@163.com。