

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.020

耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌感染的特征及易感因素分析

陈科帆,熊域皎,罗 飞,袁术生[△]

(四川省乐山市人民医院感染科,四川 乐山 614000)

摘要:目的 分析耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的临床特征及易感因素。方法 收集2011年至2015年医院住院患者的非重复CRKP 51株,进行临床特征总结、药物敏感性试验,分析耐药情况及易感因素。结果 按照占比从高到低排序,菌株来源病区分别为重症加强护理病房(ICU)、感染科、呼吸内科、胸心外科、神经内科、骨科及血液科标本类型分别为痰液、尿液、血液、胆汁及创面、脓液。头孢菌素类、青霉素类、美罗培南和环丙沙星耐药率高达100.00%(51/51),其余抗菌药物耐药率从高到低排序分别为头孢唑肟、庆大霉素、复方新诺明、四环素、氨曲南、左旋氧氟沙星、妥布霉素;根据Logistic回归分析法评价可知,入住ICU、住院时间 ≥ 7 d、机械通气时间 ≥ 5 d、合并糖尿病及多种抗生素联用均为影响患者感染的危险因素。结论 CRKP具有严重的多重耐药情况,其耐药性可能与呼吸机使用及产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)存在一定相关性。

关键词:碳青霉烯;肺炎克雷伯菌;耐药性;临床特征

中图分类号:R978.1;R378.99*6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)09-0063-03

Clinical Characteristics and Susceptibility Factors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumonia* Infection

Chen Kefan, Xiong Yujiao, Luo Fei, Yuan Shusheng

(Department of Infectious Disease, Leshan People's Hospital, Leshan, Sichuan, China 614000)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics and susceptibility factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia* (CPKP) infection. **Methods** A total of 51 non-repeated CRKP strains from hospitalized patients from 2011 to 2015 were collected, and the clinical characteristics were summarized, the antimicrobial susceptibility tests were carried out, and drug resistance and susceptibility

第一作者:陈科帆(1986-),男,硕士研究生,主治医师,主要从事感染性疾病基础与临床研究,(电子信箱)chenkefan1986217@163.com。

[△]通信作者:袁术生(1970-),男,主任医师,主要从事感染性疾病基础与临床研究,(电话)0833-2119341。

- 概述[J]. 实用中医药杂志,2010,26(4):281-283.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(6):443-447.
- [5] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012,146(3 Suppl):1-35.
- [6] Chu KU, Ravindranath MH, Gonzales A, et al. Gangliosides as targets for immunotherapy for pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 2015,88(8):1828-1836.
- [7] 田卫卿. 葛根素联合利多卡因对突发性耳聋的治疗效果观察[J]. 中国实用医药,2016,11(23):134-135.
- [8] 董春玲. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液辅助治疗突发性耳聋疗效及对血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(30):3344-3346.
- [9] 孙 亮. 突发性耳聋的病因及预后因素研究进展[J]. 海南医学,2013,24(13):1967-1969.
- [10] Jin PJ, Won JS, Wook LJ, et al. A Case of Sudden Deafness with Intralabyrinthine Hemorrhage Intralabyrinthine Hemorrhage and Sudden Deafness[J]. J Audiol Otol, 2015,19(3):178-181.
- [11] Schiff M, Brown M. Hormones and sudden deafness[J]. Laryngoscope, 2015,84(11):1959-1981.
- [12] 王昌乐. 复方丹参注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(20):2257-2259.
- [13] 刘兴磊,王恒和,程 刚,等. 葛根素注射液治疗冠心病心绞痛的疗效及安全性的系统评价[J]. 中国中医急症,2016,25(6):1061-1065.
- [14] 杨 斌,王占强,朱建忠,等. 突发性耳聋患者治疗前后血脂及血液流变学水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2016,16(13):2520-2522.
- [15] 汤剑芳,刘慧巧,傅江涛. 巴曲酶联合银杏达莫注射液治疗对突发性耳聋患者血清ET、NO、SOD、sVCAM-1水平的影响[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(4):210-212.
- [16] Tchalla AE, Wellenius GA, Sorond FA, et al. Elevated circulating vascular cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) is associated with concurrent depressive symptoms and cerebral white matter Hyperintensities in older adults[J]. BMC Geriatrics, 2015,15(1):62.
- [17] Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2015,55(1):533-552.
- [18] 万 强,杨玉萍,刘中勇. 嗜铁蛋白对血管内皮细胞的损伤作用及葛根素的保护机制[J]. 中国新药与临床杂志,2016,35(10):741-745.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-04)

factors were analyzed. **Results** According to the accounting order from high to low order, the source areas of the strains were ICU, Department of Infectious Diseases, Department of Respiratory Medicine, Department of Cardiothoracic Surgery, Department of Neurology and Department of Hematology. The types of strains ranked from high to low in proportion were sputum, urine, blood, bile, wound and pus. The resistance rates of cephalosporins, penicillins, meropenem and ciprofloxacin were up to 100.00% (51/51). According to the order of the rate of drug resistance, the other antibacterial drugs were cefuroxime, gentamicin, compound sulfamethoxazole, tetracycline, aztreonam, levofloxacin, and tobramycin. The Logistic regression analysis showed that, ICU stay, hospitalization time ≥ 7 d, mechanical ventilation time ≥ 5 d, diabetes mellitus and combination of various antibiotics were the risk factors of infection in patients. **Conclusion** CRKP has severe multi drug resistance, and the drug resistance may be related to the use of ventilator and production of ESBLs.

Key words: carbapenem; *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; clinical characteristics

肺炎克雷伯菌属临床常见的分离菌株,也是医院及社区感染的最主要病原菌^[1]。其主要引发的感染部位包括呼吸道、尿路、血流及腹腔等,免疫功能较低的患者感染率更高^[2]。临床治疗肺炎克雷伯菌感染的最有效手段是给予抗菌药物,如碳青霉烯类等^[3]。随着该类抗菌药物使用量的逐渐增多,导致产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum betalactamases, ESBLs)耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)分离率飙升,从而也使耐药菌株的产生速度加快,严重影响临床疗效^[4]。可见,CRKP与产ESBLs之间具有一定联系。本研究中分析了CRKP致患者感染的临床特征、耐药性及相关危险因素,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2011年1月至2015年12月我院住院患者的非重复CRKP 51株。患者年龄32~83岁,平均(57.5 $\pm$ 8.4)岁;其中合并多个基础疾病40例,主要为高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病及慢性阻塞性肺疾病。药物敏感性试验质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922。

1.2 方法

采用 Vitek-2 Compact 鉴定系统(法国生物梅里埃公司)对细菌进行鉴定,以美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准进行判定^[5-7]。其中,碳青霉烯酶检测应用IPM-EDTA双纸片联合改良后的Hodge试验筛查;临床常用抗菌药物均使用制片扩散法检测;ESBLs检测方法为双纸片增效试验。统计患者的住院时间和机械通气时间,合并糖尿病情况以及多种抗菌药物联用的情况,分析引起患者感染的危险因素。

1.3 观察指标

菌株来源病区及标本类型分布情况、标本感染类型、对抗菌药物的耐药结果。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件分析,危险因素实施 Logistic 回归性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 结果

菌株来源病区分布:菌株来源病区占比分别为重症加强护理病房(ICU)、感染科、呼吸内科、胸心外科、神经内科及血液科。详见表1。

表1 菌株来源病区分布($n=51$)

病区类型	例数	占比(%)	病区类型	例数	占比(%)
ICU	16	51.37	神经内科	2	3.92
感染科	9	17.65	血液科	2	3.92
呼吸内科	5	9.80	骨科	3	5.88
胸心外科	4	7.84	其他	10	19.61

菌株来源标本类型:标本类型占比分别是痰液、尿液、血液、胆汁、创面、脓液。详见表2。

表2 菌株来源标本类型($n=51$)

标本类型	例数	占比(%)	标本类型	例数	占比(%)
血液	5	9.80	创面	4	7.84
尿液	6	11.76	脓液	3	5.88
胆汁	4	7.84	其他	8	15.69
痰液	21	41.18			

2.2 分析

对抗菌药物的耐药结果分析:头孢菌素类、青霉素类、美罗培南和环丙沙星耐药率均高达100.00%(51/51),其余抗菌药物耐药情况见表3。

表3 对抗菌药物的耐药结果分析($n=51$)

药物品种/药品名称	例数	耐药率(%)	排序
头孢菌素类	51	100.00	1
青霉素类	51	100.00	1
庆大霉素	22	43.14	3
氯曲南	7	13.73	6
头孢唑肟	43	84.31	2
美罗培南	51	100.00	1
妥布霉素	1	1.96	8
复方新诺明	7	18.73	4
左旋氧氟沙星	4	7.84	7
环丙沙星	51	100.00	1
四环素	8	15.69	5

感染危险因素分析:根据 Logistic 回归分析法评价可知,入住 ICU、住院时间 ≥ 7 d、机械通气时间 ≥ 5 d、合并糖尿病及多种抗生素联用均为感染的危险因素。详见表 4。

表 4 影响患者感染的危险因素分析

危险因素	回归系数	标准误	P 值	OR 值	95% CI
入住 ICU	4.287	2.821	0.001	1.309	1.012 ~ 6.857
住院时间 ≥ 7 d	4.916	3.306	0.000	1.823	1.329 ~ 7.278
机械通气时间 ≥ 5 d	6.441	4.127	0.000	2.677	1.241 ~ 7.193
合并糖尿病	5.329	3.298	0.000	1.924	1.109 ~ 10.252
多种抗生素联用	4.108	2.656	0.002	2.523	1.214 ~ 13.821

3 讨论

碳青霉烯类抗菌药物的抗菌效果较显著,特别是治疗革兰阴性杆菌感染效果较好^[8]。近年,碳青霉烯类抗菌药物不合理应用频发,促进了耐药菌株的产生^[9]。迄今,全球不少国家已相继出现了碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌^[10]。据报道,CRKP 甚至会对和碳青霉烯类酶耐药性之间毫无关系的抗生素出现耐药,由此导致了治疗其引发的感染方法十分有限^[11]。故研究 CRKP 的耐药特征有利于寻找出有效针对其感染的相关药物,从而控制其感染的发展及传播。

由表 1 可知,菌株来源病区分别为 ICU、感染科、呼吸内科、胸心外科、神经内科及血液科,其中以 ICU 为主,表明 CRKP 感染主要发生于 ICU 患者群体。由表 4 可知,临床应重点加强相关因素对患者感染造成的影响的防治。同时,标本类型主要分布于痰液,尿液、血液占比较少^[12],这提示 CRKP 感染与机械通气存在一定相关性。主要原因是,由于住院患者大多病情危重,特别是 ICU 患者更是不可避免地需要经常性接受侵入性治疗,从而导致了呼吸机、深静脉穿刺及导尿管的频繁使用,最终引发了感染。所有菌株来源标本感染情况中占比最高为肺部感染,达 39.22%,而肺功能主要与患者呼吸息息相关。分析原因认为,人体下呼吸道环境在正常情况下是无菌的,而侵入性治疗会对呼吸道屏障造成一定损害,细菌趁虚而入,最终导致了感染,而在所有侵入性治疗中呼吸机的使用显得尤为明显,且与肺部感染存在一定相关性^[13]。另外,CRKP 对头孢菌素类、青霉素类、美罗培南和环丙沙星均耐药,表明上述抗菌药物不但在治疗感染上无显著效果,还会促进耐药菌产生,可能与 CRKP 与产 ESBLs 之间的一系列生化反应进程有关。需要指出的是,由于 CRKP 对多种抗菌药物耐药,用药选择非常棘手,但本研究中发现 CRKP 对四环素等药物耐药率低,临床可考虑通过联合应用替加环素、多西环素等治疗 CPKP 患者,这与 Mansury 等^[14]的报道相佐证。

综上所述,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌致使患者感

染的耐药性与呼吸机及产 ESBLs 密切相关。因此,医院感染控制部门应明确此类传播途径的重要性,从而制订相应的预防措施,对病区日常的卫生清洁与消毒措施加强监管,控制耐药菌株在医院环境内大肆传播。

参考文献:

- [1] 刘衍伶,邓林强,胡龙华,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药机制及呼吸机相关性感染的流行病学分析[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(10):1137-1143.
- [2] 陈秀花,祝进,陆军,等.肺炎克雷伯菌致肺癌患者术后肺部感染的病因与耐药性分析[J].中国微生物学杂志,2015,27(4):467-470.
- [3] 曹阳,毛静秋,魏殿军,等.新生儿碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的耐药性及其定植的危险因素分析[J].中华临床感染病杂志,2015,8(5):407-412.
- [4] 王启,王辉,俞云松,等.2014 年中国 15 家教学医院革兰阴性杆菌耐药性监测分析[J].中华内科杂志,2015,54(10):837-845.
- [5] 赵春江,陈宏斌,王辉,等.2013 年全国 13 所教学医院院内血流感染及院内获得性肺炎和院内获得性腹腔感染常见病原菌分布和耐药性研究[J].中华医学杂志,2015,95(22):1739-1746.
- [6] 杨艳,王厚照,张玲,等.6687 例血培养病原菌分布及耐药性分析[J].职业与健康,2015,31(23):3232-3235.
- [7] 刘周,徐晨,姚杰,等.血流感染肠杆菌科细菌临床分布与耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(24):5559-5561.
- [8] 王志刚,潘乐玉,徐金莲,等.胆道感染致病菌分布及耐药性的研究[J].中华实验外科杂志,2015,32(8):1973-1975.
- [9] 金炎,王勇,邵春红,等.碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌引起新生儿感染的耐药机制研究[J].中华检验医学杂志,2015,38(11):751-755.
- [10] 宇文慧,周冬梅,苑宏秀,等.综合 ICU 患者肺部感染肠杆菌科病原菌耐药性及防控措施[J].中国消毒学杂志,2015,32(12):1226-1229.
- [11] 康海全,邓丽华,姜飞,等.2012-2014 年某教学医院肠杆菌科细菌耐药率变迁[J].中华全科医学,2016,14(2):275-278.
- [12] 杨勇文,李从荣. Carba NP 实验用于筛查肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶基因的临床评价[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(2):134-136.
- [13] Najjuka CF, Kateete DP, Kajumbula HM, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from outpatients in urban and rural districts of Uganda[J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1): 235-236.
- [14] Mansury D, Motamedifar M, Sarvari J, et al. Antibiotic susceptibility pattern and identification of extended spectrum β -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Shiraz, Iran[J]. Iran J Microbiol, 2016, 8(1): 55-61.

(收稿日期:2017-12-16)