

中图分类号: R696.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)14-0119-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.027



某院2014年至2021年肺炎克雷伯菌临床特点及耐药性分析*

熊丽蓉, 程林, 喻明洁, 谢林利[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 为临床合理选择治疗肺炎克雷伯菌(KPN)感染的抗菌药物提供参考。方法 收集2014年1月至2021年12月某院临床科室送检标本中分离出KPN(共18 895株)的报告,分析该菌的临床分布特点及耐药性(药物敏感性试验选择氨苄西林等18种临床常用药),计算不同抗菌药物的使用强度(AUD)。结果 肺炎克雷伯菌为2016年至2021年该院临床分离的首要病原菌,8年间,该菌主要送检标本类型为痰液(64.36%);临床科室送检数排名前3的分别为脑外科(21.30%)、儿科(9.71%)、急救部(6.48%);KPN对18种抗菌药中近半数药物的耐药率在2017年达到峰值后呈下降或波浪形下降趋势,其中对替加环素的耐药率最低(0~4.7%);2014年,该院抗菌药物总AUD低于全国或重庆市水平,2015年起逐年上升,至2017年达峰值后逐步回落,2019年至2021年接近全国平均水平。结论 KPN主要引起呼吸道感染,其对多种抗菌药物的耐药率呈下降趋势,临床应根据药物敏感性试验结果选药,以有效控制和减少耐药菌的产生。
关键词:肺炎克雷伯菌;抗菌药物;耐药性;合理用药

Clinical Characteristics and Drug Resistance of *Klebsiella Pneumoniae* in a Hospital from 2014 to 2021

XIONG Lirong, CHENG Lin, YU Mingjie, XIE Linli

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational selection of antibiotics for clinical treatment of *Klebsiella pneumoniae* (KPN) infection. **Methods** The reports on the isolation of KPN (a total of 18 895 strains) from specimens submitted by the clinical departments in the hospital from January 2014 to December 2021 were collected, the clinical distribution characteristics and drug resistance (selection of 18 commonly used clinical drugs such as ampicillin in the drug sensitivity test) of the bacteria were analyzed, and the antibiotics use density (AUD) was calculated. **Results** KPN was the main pathogen isolated from specimens submitted by the clinical departments in the hospital from 2016 to 2021. During the past eight years, the main type of specimens for the bacteria was sputum (64.36%). The top three clinical departments with more submitted specimens were Department of Brain Surgery (21.30%), Department of Pediatrics (9.71%) and Department of Emergency (6.48%). The resistance rate of KPN to nearly half of the 18 antibiotics showed a downward or wavy downward trend after reaching a peak in 2017, among which the resistance rate to tigecycline was the lowest (0-4.7%). In 2014, the total AUD in the hospital was lower than that in the whole country or Chongqing, it increased year by year since 2015, then gradually decreased after reaching a peak in 2017, and approached the national average level from 2019 to 2021. **Conclusion** KPN mainly induces respiratory tract infections, and its resistance rate to multiple antibiotics is decreasing. We should select drugs based on the drug sensitivity test in clinical practice to effectively control and reduce the generation of drug-resistant bacteria.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; antibiotic; drug resistance; rational drug use

肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae* (KPN) 属革兰阴性杆菌(肠杆菌科),在健康人的肠道、皮肤、鼻子和咽喉中可无症状携带,主要使住院患者或免疫力低下人群致病,以呼吸道感染、血液感染和尿路感染常见^[1-4]。随着广谱抗菌药物的大量使用,多重耐药菌、泛耐药菌逐年增多,尤其是碳青霉烯类抗菌药物耐药细菌的增长,增加了临床选药的困难程度。耐药菌会加重患者病情、延长住院时间、增加医疗负担,升高患者感染率和病死率,给临床治疗带来了困难^[5-6]。为指导临

床更合理地应用抗菌药物并减缓或防止耐药率的进一步升高,了解本地KPN的耐药性变迁非常重要。在此分析2014年至2021年某院临床分离的KPN耐药性变迁,为抗菌药物的合理应用和预防控制感染工作提供实验室依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统提取某院2014年1月至2021年12月各临床科室(包括门诊和住院部)患者送检培养标

*基金项目:中国人民解放军陆军军医大学苗圃人才资助项目[XZ-2019-505-056]。

第一作者:熊丽蓉,女,大学本科,主管技师,研究方向为微生物检验及耐药性,(电子信箱)646690351@qq.com。

[△]通信作者:谢林利,男,大学本科,主管药师,研究方向为抗感染药物的临床应用,(电子信箱)24310479@qq.com。

本中检出KPN的报告。

1.2 方法

按《全国临床检验操作规程》(第4版)^[7]对送检标本进行细菌培养、分离与鉴定。药物敏感性试验(简称药敏试验)采用纸片扩散法(K-B法)和最低抑菌浓度(MIC)法,结果判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准。质控菌株为铜绿假单胞菌(ATCC 27853)和大肠埃希菌(ATCC 25922),均由国家卫生健康委临床检验中心提供。药敏试验选用18种临床常用抗菌药物,即氨苄西林、哌拉西林、氨苄西林舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、替加环素、复方磺胺甲噁唑。

1.3 观察指标

根据该院住院患者抗菌药物年消耗量及世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD),计算抗菌药物用药频度(DDDs, $DDDs = \text{抗菌药物年消耗量} / DDD$)并累计,以此计算抗菌药物使用强度(AUD)。 $AUD = DDDs \times 100 / (\text{同期出院患者人数} \times \text{同期患者平均住院天数})$ 。统计KPN的检出率、标本类型、送检科室。分析8年间KPN对18种临床常用抗菌药物的耐药率差异。

1.4 统计学处理

采用WHONET 5.6软件统计KPN的检出率、标本类型、送检科室。采用SPSS 17.0统计学软件分析耐药率,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KPN 检出情况

KPN 2021年检出最多,2017年检出率最高;平均检出率为13.28%,且不同年份检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。详见表1。

表1 2014年至2021年KPN检出情况

Tab.1 Detection of KPN from 2014 to 2021

年份	临床检出数 (株, n=142 274)	肺炎克雷伯菌数 (株, n=18 895)	检出率 (%)	年份	临床检出数 (株, n=142 274)	肺炎克雷伯菌数 (株, n=18 895)	检出率 (%)
2014	13 442	1 899	14.13	2019	20 752	2 860	13.78
2015	16 123	2 014	12.49	2020	19 084	2 418	12.67
2016	15 249	2 078	13.63	2021	24 496	3 315	13.53
2017	14 826	2 099	14.16	χ^2 值			63.302
2018	18 302	2 212	12.09	P值			<0.001

2.2 主要病原菌的构成变化趋势

8年间,临床检出的主要病原菌分别为KPN、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌。2014年至2015年,大肠埃希菌检出率排第一;2016年至2021年,KPN检出率连续居首位。详见图1。

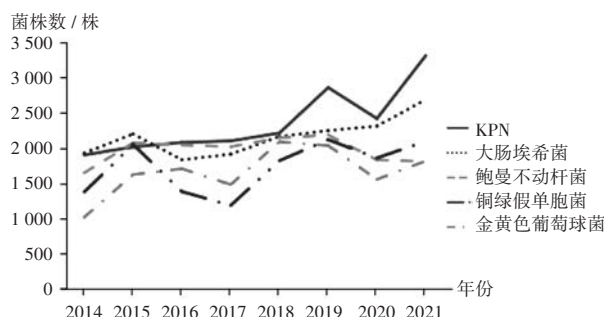


图1 2014年至2021年主要病原菌构成变化趋势

Fig.1 Changes in the composition of major pathogens from 2014 to 2021

2.3 KPN 送检标本类型及临床科室分布

该菌送检标本主要为痰液,其次为血液、分泌物、尿液等,详见表2。该菌临床送检科室主要为脑外科,其次为儿科,详见表3。

表2 KPN送检标本类型分布(n=18 895)

Tab.2 Distribution of specimen types of KPN (n=18 895)

标本类型	检出数(株)	检出率(%)	标本类型	检出数(株)	检出率(%)
痰液	12 160	64.36	胆汁	275	1.46
血液	1 626	8.61	组织	272	1.44
分泌物	1 514	8.01	导管	250	1.32
尿液	1 370	7.25	其他	529	2.80
腹腔积液	899	4.76			

表3 KPN的临床送检科室分布(n=18 895)

Tab.3 Distribution of clinical departments submitting specimens of KPN (n=18 895)

科室	检出数(株)	检出率(%)	科室	检出数(株)	检出率(%)
脑外科	4 025	21.30	胸外科	825	4.37
儿科	1 834	9.71	门诊部	777	4.11
急救部	1 225	6.48	呼吸科	695	3.68
重症监护室	1 223	6.47	康复科	692	3.66
肝胆科	1 165	6.17	肾内科	534	2.83
神内科	1 017	5.38	其他	3 908	20.68
烧伤科	975	5.16			

2.4 KPN 的耐药率及变化趋势

KPN对氨苄西林耐药率最高(8年间每年均不小于90.3%),对头孢菌素类耐药率较高(10.1%~84.4%);对喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)的耐药率为10.8%~55.9%;对氨基苄基类(阿米卡星、庆大霉素)的耐药率较低(1.2%~28.4%);对碳青霉烯类中的亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为4.2%~15.6%和5.8%~52.6%;对替加环素的耐药率最低(0~4.7%)。各抗菌药物不同年份耐药率比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。详见表4。

2.5 特殊 KPN 检出情况

产超广谱 β -内酰胺酶KPN(ESBLs-KPN)检出率

表4 2014年至2021年KPN对18种抗菌药物的耐药率(%)

Tab. 4 Resistance rates of KPN to 18 antibiotics from 2014 to 2021 (%)

抗菌药物	2014年 (n = 1 899)	2015年 (n = 2 014)	2016年 (n = 2 078)	2017年 (n = 2 099)	2018年 (n = 2 212)	2019年 (n = 2 860)	2020年 (n = 2 418)	2021年 (n = 3 315)	χ^2 值	P值
氨苄西林	94.1	97.9	97.7	93.4	90.3	95.2	98.1	96.0	254.957	< 0.001
哌拉西林	52.5	59.4	58.3	44.6	36.1	22.1	44.3	31.4	1 223.240	< 0.001
氨苄西林舒巴坦	34.0	33.0	39.5	41.4	31.9	27.1	24.9	29.6	239.481	< 0.001
哌拉西林他唑巴坦	6.1	6.8	16.1	16.9	8.7	10.4	8.3	13.9	271.063	< 0.001
头孢唑啉	33.9	84.4	64.8	48.5	31.4	29.4	44.3	38.1	2 203.308	< 0.001
头孢呋辛	41.2	45.3		40.8	32.7	18.5	28.2	27.5	596.815	< 0.001
头孢他啶	18.1	19.7	25.0	24.0	15.3	12.5	13.9	20.7	231.891	< 0.001
头孢吡肟	10.1	15.3	21.1	22.7	14.4	13.8	13.1	20.8	233.823	< 0.001
氨曲南	21.2	21.1	29.9	29.9	21.1	18.2	17.6	30.6	294.103	< 0.001
亚胺培南	4.2	5.5	15.6	15.5	6.5	9.5	6.1	10.5	342.199	< 0.001
美罗培南	5.8	17.2	52.6	16.9	17.0	30.6	14.6	24.4	1 673.809	< 0.001
阿米卡星	1.2	1.7	6.8	11.0	5.4	8.8	4.8	6.2	289.903	< 0.001
庆大霉素	13.4	15.5	27.5	28.4	17.6	15.2	12.6	20.1	372.319	< 0.001
妥布霉素	4.0	5.9	10.1	15.7	9.7	10.2	9.1	12.8	221.292	< 0.001
环丙沙星	13.2	13.5	15.6	21.4	16.0	26.1	25.5	55.9	2 132.692	< 0.001
左氧氟沙星	11.6	10.8	13.2	18.0	12.8	16.7	16.3	23.7	250.455	< 0.001
替加环素		4.7	2.4	2.6	0.0	0.6	2.6	0.7	255.370	< 0.001
复方磺胺甲噁唑	24.8	26.1	33.5	33.0	25.0	24.2	21.8	22.9	160.442	< 0.001

表5 2014年至2021年ESBLs肺炎克雷伯菌和CRKP的检出情况(株/%)

Tab. 5 Detection of extended spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* from 2014 to 2021 (strain / %)

KPN	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	χ^2 值	P值
ESBLs - KPN	324 / 17.06	273 / 13.56	227 / 10.92	165 / 7.86	209 / 9.45	190 / 6.64	216 / 8.93	386 / 11.64	181.179	< 0.001
CRKP	165 / 8.69	195 / 9.68	174 / 8.37	170 / 8.10	87 / 3.93	147 / 5.14	74 / 3.06	730 / 22.02	895.410	< 0.001

为6.64%~17.06%,其中2014年最高,2019年最低;耐碳青霉烯类KPN(CRKP)检出率为3.06%~22.02%,其中2020年最低,2021年最高。详见表5。

2.6 AUD

该院2014年抗菌药物AUD低于全国和重庆市水平,2015年起逐步上升,2017年达峰值后逐步回落,2019年至2021年接近全国水平。详见图2。

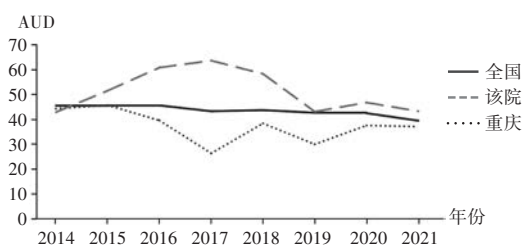


图2 2014年至2021年某院抗菌药物AUD变化趋势

Fig. 2 Changes of AUD in a hospital from 2014 to 2021

3 讨论

KPN既是临床常见的条件致病菌,也是引起院内感染的主要病原菌,易使免疫受损、基础疾病重、接受

侵入性操作等的患者出现肺部感染、血流感染及泌尿系统感染等,严重时还可引起脓毒症、化脓性脑膜炎等致死率极高的急危重症^[8-11]。

本研究结果显示,2014年至2021年该院检出最多的病原菌是KPN,且该菌2016年起连续6年检出率在病原菌中居首位,表明该院KPN感染较严重,应引起高度重视。8年间,该院分离的主要病原菌与文献^[12-13]2018年和2019年中国细菌耐药监测网(CHINET)报道的前几个细菌相同,但排序不一致,呈地域差异。8年间,KPN送检标本最多的为痰液,提示该菌主要引起呼吸道感染,与秦智谦^[14]、吴佳怡等^[15]的报道结果一致;临床科室送检数排前3的分别为脑外科、儿科、急救部,脑外科和急救部的患者常进行手术、住院周期长、侵袭性医疗操作多,加之应用多种广谱抗菌药物,均可能增加KPN的感染概率。而儿科患者本身免疫系统还未完善,自身抵抗力弱,导致感染发生率增加。

近年来,随着广谱抗菌药物的大量应用,细菌耐药性给临床抗感染治疗带来了很大挑战。KPN被美国感

染病协会列为院内感染高度耐药细菌“ESKAPE”(由屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、KPN、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属细菌首字母组成)之一^[16]。因此,连续监测KPN对于判断抗菌药物的耐药率有很大价值,可为临床合理用药提供依据。KPN对氨苄西林的耐药率很高,临床需排除该用法;对酶抑制剂复方制剂中的哌拉西林他唑巴坦的耐药率较低;对氨基苷类中的阿米卡星耐药率较低,表明其具有较强的抗菌活性,但该类药有耳、肾毒性,临床应用受限(多在联合治疗时应用)^[17];对比全国细菌耐药监测网(CARSS)2014年至2021年耐药率^[18-20],该院头孢菌素类的耐药率和CARSS中数据均呈逐步下降趋势,而环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率和CARSS一样不断升高,但该院环丙沙星的耐药率大幅上升,而CARSS中环丙沙星的耐药率则上升较缓,需特别注意。此外,KPN对碳青霉烯类的耐药率和CARSS一样均呈不断升高态势,该院亚胺培南耐药率的上升率与CARSS中的数据相近,美罗培南上升较CARSS中的数据更快。因此,临床应更多关注CRKP检出率较高的科室,加强对碳青霉烯类抗菌药物的合理应用及医院感染的管理,以防止其耐药率进一步上升;KPN对替加环素的耐药率最低,与曹身云等^[21]报道的耐药率基本一致,表明替加环素对KPN有良好的体外抗菌活性,可用于治疗CRKP的感染。

该院分离的ESBLs-KPN在前4年呈逐年下降趋势,后4年呈波浪形窄幅波动;CRKP从2017年至2020年呈波浪形下降,但2021年又开始上升。虽然该研究显示KPN耐药情况较严重,但从中也可发现,近半数抗菌药物耐药率在2017年达峰值后呈下降或波浪形下降趋势,其中下降较明显的有氨苄西林舒巴坦、头孢呋辛、阿米卡星、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑等。这可能与该院近年来积极落实国家关于抗菌药物临床合理应用政策,加强医院感染控制所取得的成效相关,随着医院内抗菌药物应用的规范化管理,尤其是对外科手术预防性使用抗菌药物的限制,广谱头孢菌素类抗菌药物的不合理应用有所减少,故KPN对许多抗菌药物的耐药率有所下降。另有研究报道,细菌对某种抗菌药物的耐药性可能与该类药物的使用强度相关^[22]。该院AUD在2014年低于全国和重庆市水平,从2015年开始上升,在2017年达最高值后开始回落,且KPN对许多抗菌药物的耐药率变化也与该趋势一致,说明KPN对某些抗菌药物的耐药性会与后者同向变化,进一步说明KPN的耐药性与抗菌药物的使用强度有一定相关性,计算后者可指导临床合理应用抗菌药物,减少乱用、滥用现象的发生^[23]。

综上所述,该院2014年至2021年KPN检出率最高,其主要分布于脑外科、儿科、急救部,以引起呼吸道感染为主,对替加环素的耐药率最低。许多抗菌药物耐

药率已呈下降趋势,表明该院对抗菌药物的合理使用和感染控制等干预措施已获成效,但仍需从以下几个方面继续加以改进。1)临床医师应重视病原学检查,应根据药敏试验结果选用抗菌药物,避免经验性用药和减少无指征应用抗菌药物;2)微生物室应积极开展细菌耐药性监测,加强与临床沟通;3)临床药师应多深入临床了解药物应用情况,协助医师制订个体化用药方案,促进临床合理用药;4)医院继续加强对抗菌药物合理使用的管理力度,做好相应的医院感染防控措施,加强环境卫生学监测,加强手卫生管理制度,从而有效控制KPN的感染及传播。

参考文献

- [1] MARTIN RM, BACHMAN MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:4.
- [2] BENGOCHEA JA, SA PESSOA J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2019, 43(2): 123 - 144.
- [3] 杜逸亭, 胡旭红, 杨晓荣, 等. 新生儿肺炎克雷伯菌败血症临床特点和药敏分析[J]. *四川医学*, 2017, 38(12): 1420 - 1423.
- [4] 孙丹, 姜飞, 樊慧丽, 等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌致泌尿系统医院感染的特点及耐药机制研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(20): 3041 - 3044.
- [5] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(6): 685 - 694.
- [6] DUSZYNSKA W, ROSENTHAL VD, SZCZESNY A, et al. Device associated health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University hospital in Poland (2015 - 2017) [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 761.
- [7] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] 邓林强, 陈益国, 陈会, 等. 某院不同病区由肺炎克雷伯菌引起血流感染的相关分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(5): 630 - 634.
- [9] 徐红云, 刘春林, 陈弟, 等. 2010—2016年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌临床分布及其耐药特征[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(8): 688 - 692.
- [10] 章晖, 方强, 胡江霞, 等. ICU患者多药耐药肺炎克雷伯菌感染的影响因素及预防措施研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(2): 200 - 202.
- [11] BARWA R, SHAABAN M. Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with elevated resistance to carbapenems [J]. *Open Microbiol J*, 2017, 31(11): 152 - 159.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 233 - 242.
- [13] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 1 - 10.
- [14] 秦智谦. 某院2013—2015年肺炎克雷伯菌耐药性变迁[J].