●临床研究

多重耐药肺炎克雷伯菌血流感染临床分布及耐药分析

段金楠　周宜庆　徐嘉潞　陈铭转　朱钰文　鲁茵赟　阮永春　李明晖

【摘要】 **目的** 分析多重耐药肺炎克雷伯菌(MDR-KP)血流感染(BSI)的临床分布及耐药情况,为促进临床合理治疗MDR-KP引起的BSI提供指导。 **方法** 根据绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)2005—2020年血液样本中分离出的405株肺炎克雷伯菌(KP)的药敏结果,筛选出134例MDR-KP,收集临床资料、药敏数据进行统计分析。 **结果** MDR-KP检出率为0.49%~4.20%。≤40岁组检出率最高,占46.67%。MDR-KP来源前3位的科室分别为ICU(23.88%)、肝胆外科(23.13%)和血液科(9.70%)。体外药敏试验结果显示,MDR-KP对临床常用抗生素如第1~3代头孢菌素类、β-内酰胺类/酶抑制剂类、头霉素类、喹诺酮类、单酰胺环类、磺胺类的总体不敏感率高,仅对碳青霉烯类、氨基糖苷类、甘氨酰环肽类不敏感率低于50%。碳青霉烯类药物的不敏感率呈上升趋势,美罗培南、亚胺培南、厄他培南总体不敏感率分别为8.62%、19.40%、24.78%。 **结论** MDR-KP在BSI中的检出率及耐药率呈上升趋势,对多种常用抗菌药物耐药率高,应加强对分离率高的科室及人群的监测。

【关键词】 血流感染　多重耐药肺炎克雷伯菌　临床分布　耐药性

Analysis of clinical distribution and drug resistance of multidrug resistant-Klebsiella pneumoniae in bloodstream infection

DUAN Jinnan, ZHOU Yiqing, XU Jialu, CHEN Mingzhuan, ZHU Yuwen, LU Yinyun, RUAN Yongchun, LI Minghui

Authors' address: Department of Infectious Diseases, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Shaoxing 312000, China

Corresponding author: LI Minghui, E-mail: lmhhx@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical distribution and drug resistance of multidrug resistant- Klebsiella pneumoniae (MDR-KP) in bloodstream infection (BSI). **Methods** A retrospective analysis of clinical and drug susceptibility data was performed on 134 MDR-KP cases in Shaoxing People's Hospital from 2005 to 2020. **Results** The detection rate of MDR-KP ranged from 0.49% to 4.20%. The highest detection was in the ≤40 age group, accounting for 46.67%. The top three departments of MDR-KP sources were ICU (23.88%), hepatobiliary surgery (23.13%), and hematology (9.70%). The results of in vitro drug susceptibility tests showed that MDR-KP was effective against commonly used clinical antibiotics, including first to third generation cephalosporins, β-lactams/enzyme inhibitors, cephamycins, quinolones, monoamide rings, sulfonamides. The overall insensitivity rate was high, while the insensitivity rate to carbapenems, aminoglycosides, and glycyl cyclic peptides was <50%. The insensitivity rate of carbapenems showed a upward trend. **Conclusion** The detection rate and drug resistance rate of MDR-KP in BSI have increased, and the drug resistance rate to a variety of commonly used antibacterial drugs is high. The monitoring of departments and populations with high isolated rate should be strengthened.

【Key words】 Bloodstream infection　Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae　Clinical distribution　Drug resistance

肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumoniae, KP)是常见的院内感染及社区获得性感染的机会性致病菌,居革兰阴性菌所致血流感染(bloodstream infection, BSI)的第2位,仅次于大肠埃希菌,由其引发BSI的病死率约为20%~30%[1]。近年来,由于广谱抗生素的不合理使用,多重耐药肺炎克雷伯菌(multidrug resistant-Klebsiella pneumoniae, MDR-KP)所致的BSI不断增加,病死率明显升高,对临床治疗提出了极大的挑战[2]。因此,

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.17.2022-1056

基金项目:浙江省医药卫生项目(2021KY1138,2021RC134);绍兴市科技局项目(2018C30101,2020A13029);绍兴市人民医院青年科研基金资助项目(2020YB08)

作者单位:312000　绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)感染性疾病科

通信作者:李明晖,E-mail:lmhhx@163.com

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyzzz.com

本研究回顾性分析2005—2020年绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)就诊患者血样本中分离出的134株MDR-KP的临床分布及耐药情况,为临床合理选择抗菌药物及加强院内感染防控提供依据,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 收集2005—2020年绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)就诊患者血液样本分离的KP及临床资料。纳入标准:外周血培养出KP,同时符合BSI诊断标准[3]。药敏结果参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读[4],筛选对16类抗菌药物中的3类或3类以上(每类的1种或1种以上)不敏感(耐药或中介)者为MDR-KP。排除标准:同一患者的重复菌株;临床资料缺失。根据患者临床资料,按年龄分为≤40岁、41~60岁、61~70岁、71~80岁、>80岁5组,按年度分为2005—2008年、2009—2012年、2013—2016年、2017—2020年4个阶段。

1.2 KP的检测方法 临床标本采集和菌株检测严格参照《全国临床检验操作规程》操作,本研究所有菌株经法国生物梅里埃VITEK-2 Compact全自动分析仪进行菌种分离及鉴定。

1.3 药敏试验 采用配套革兰阴性菌药敏卡及K-B纸片扩散法进行药敏试验,质控菌株为大肠埃希菌ATCC 25922和肺炎克雷伯菌ATCC 700603。

1.4 统计学处理 使用Whonet 5.6软件及SPSS 23.0统计软件。计数资料以频数和构成比表示,耐药率的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布 2005—2020年共收集到来自患者血液样本的MDR-KP 134株。菌株分布的临床科室范围广,分离出MDR-KP最多的科室为ICU(23.88%),其次为肝胆外科(23.13%)及血液科(9.70%),见表1。MDR-KP的年检出率呈增长趋势,从2005年的0.49%上升至2020年的1.98%,见图1。134例患者的年龄范围为5~93岁,平均年龄(64.9 ± 18.29)岁,按年龄分组,≤40岁组14例,41~60岁组30例,61~70岁组29例,71~80岁组33例,>80岁组28例,各组间的MDR-KP分离比较,差异有统计学意义(χ^2=10.007,$P<0.05$)。

2.2 MDR-KP的耐药情况 除氨苄西林外,MDR-KP对头孢唑啉、头孢呋辛的总体不敏感率均超过90%,对头孢曲松、环丙沙星、妥布霉素、呋喃妥因的总体不敏感率均超过70%,对头孢他啶、复方新诺明、氨曲南的总体不敏感率均超过60%;对头孢西丁、头孢吡肟、庆大霉素、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星的总体不敏感率均超过50%,而对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、丁胺卡那的总体不敏感率均低于40%。2005—2020年的药敏试验结果显示,头孢吡肟、头孢西丁、呋喃妥因、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、厄他培南的不敏感率升高显著,增长幅度均至少超过10%,年度组间比较差异均有统计学意义(均$P<0.05$),见表2。

表1 2005—2020年MDR-KP BSI的科室分布

科室	MDR-KP株数	构成比(%)
呼吸内科	4	2.99
感染性疾病科	6	4.48
血液科	13	9.70
内分泌代谢科	4	2.99
消化内科	10	7.46
急诊科	3	2.24
神经外科	1	0.75
ICU	32	23.88
放疗科	1	0.75
胃肠外科	4	2.99
肾内科	4	2.99
肝胆外科	31	23.13
神经内科	1	0.75
康复科	5	3.73
合计	134	100

注:MDR-KP为多重耐药肺炎克雷伯菌,BSI为血流感染

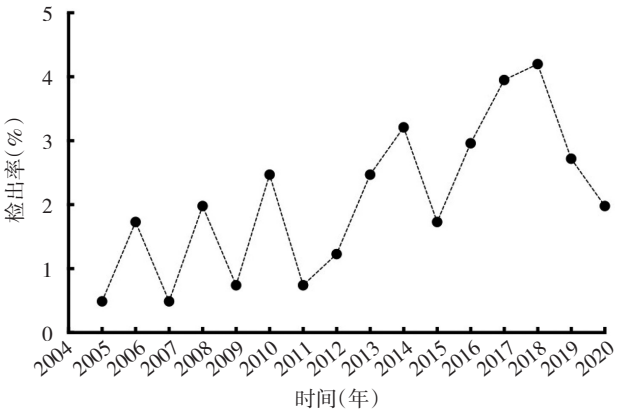

图1 2005—2020年多重耐药肺炎克雷伯菌检出率

3 讨论

近年来,受第三代头孢菌素、氟喹诺酮类及碳青

www.zjyxzzs.com
浙江医学杂志社官方网站

表2 2005—2020年MDR-KP对抗菌药物的不敏感率[例(%)]

抗菌药物	2005—2008年	2009—2012年	2013—2016年	2017—2020年	合计	*P*值
氨苄西林	19(100.00)	21(100.00)	42(100.00)	–	82(100.00)	–
头孢唑啉	18(94.74)	20(95.24)	–	–	38(95.00)	>0.05
头孢呋辛	–	18(85.71)	38(92.68)	–	56(90.32)	>0.05
头孢曲松	15(78.95)	18(85.71)	31(73.81)	37(74.00)	101(76.52)	>0.05
头孢他啶	15(78.95)	16(76.19)	21(55.26)	34(70.83)	86(68.25)	>0.05
头孢吡肟	13(68.42)	18(85.71)	14(33.33)	31(59.62)	76(56.72)	<0.01
头孢西丁	–	7(33.33)	25(59.52)	33(64.71)	65(57.02)	<0.05
环丙沙星	15(78.95)	12(57.14)	32(76.19)	–	59(71.95)	>0.05
左旋氧氟沙星	14(73.68)	10(47.62)	23(54.76)	31(59.62)	78(58.21)	>0.05
头孢哌酮/舒巴坦	5(26.32)	15(71.43)	26(63.41)	32(62.75)	78(59.09)	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	8(42.11)	3(14.29)	13(30.95)	29(55.77)	53(39.55)	<0.05
美罗培南	–	0	5(13.51)	–	5(8.62)	>0.05
亚胺培南	0	1(4.76)	7(16.67)	19(36.54)	26(19.40)	<0.05
厄他培南	–	0	8(19.05)	20(40.00)	28(24.78)	<0.05
丁胺卡那	5(26.32)	1(4.76)	9(21.95)	7(13.46)	22(16.54)	>0.05
庆大霉素	8(42.11)	10(47.62)	26(61.90)	–	44(53.66)	>0.05
妥布霉素	12(63.16)	9(42.86)	28(66.67)	–	61(74.39)	>0.05
复方新诺明	12(63.16)	13(61.90)	28(66.67)	28(56.00)	81(61.36)	>0.05
呋喃妥因	15(78.95)	14(66.67)	35(83.33)	–	59(78.67)	<0.05
氨曲南	16(84.21)	17(80.95)	24(68.64)	27(62.79)	84(67.74)	>0.05
替加环素	–	–	–	22(43.14)	–	–

注:MDR-KP为多重耐药肺炎克雷伯菌;–表示无数据

霉烯类等广谱抗生素大量使用造成的选择性压力影响,MDR-KP引起的BSI在全球有扩大流行的趋势,严重威胁公众健康[5-6]。BSI患者中MDR-KP感染会延长患者住院时间、增加治疗费用、产生并发症,增高病死率,因此治疗MDR-KP引起的BSI对临床带来了较大挑战[6]。

绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)2005—2020年间血样本中共分离到MDR-KP 134株,年检出率整体呈增长趋势,其中2005、2007年检出率最低(0.49%),2018年检出率最高(4.20%)。科室分布以ICU、肝胆外科及血液科为主,与段园园等[7]研究结果相符。这3个科室MDR-KP的分离率高可能与患者病情危重、长期使用广谱抗生素、接受多种侵入性有创操作、手术、经内镜逆行胰胆管造影术(encoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)有创检查、大剂量化疗药物或免疫抑制剂、异基因造血干细胞移植等[8-10]危险因素相关。目前无症状直肠携带MDR-KP被认为是持续传播的主要宿主,是实施感染控制措施的关键点[11],而ICU和血液科是MDR-KP定植的高风险病房[2]。Chapman等[12]研究发现尽管超声内镜经过标准的高水平消毒和再处理,但微生物培养仍可出现阳性。因此,临床应加强对重点科室医务人员手卫生教育及高危患者的定期肛拭子检测,强化病房对所有已知定植或感染患者的隔离措施,建立健全并落实重复使用的医疗器械消毒的各项规章制度,以减少甚至阻断耐药菌传播。从年龄分布上看,检出率最高的年龄组为≤40岁,且组间差异有统计学意义,和Quan等[13]、戴晓婷等[14]研究结果不同,进一步分析发现此年龄组超过70%患者来源于ICU、血液科、肝胆外科,提示临床医生需重视这3个科室此年龄组患者多重耐药菌的监测,结合细菌耐药监测情况,及时选择合适抗菌药物经验性治疗可能更利于患者预后。

目前MDR-KP的治疗在全球范围内仍是个难题,明确KP的耐药机制有助于临床医师合理选用抗生素。研究发现MDR-KP耐药机制主要归因于产广谱β-内酰胺酶(extended spectrum β-Lactamase, ESBLs)及产碳青霉烯酶,而国内外研究中均将碳青霉烯类药物作为产ESBLs-KP BSI的一线推荐用药[15-17]。本研究药敏结果显示MDR-KP对氨苄西林、头孢唑啉及头孢呋辛高度耐药,提示经验性抗菌治疗不推荐此类药物;对头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素、呋喃妥因、复方新诺明、氨曲南、头

浙江医学杂志官方网站网址:www.zjyxzs.com

孢西丁、庆大霉素、头孢哌酮/舒巴坦的总体不敏感率均>50%，考虑与临床医生习惯性使用这些药物相关，建议临床医生加强控制此类抗感染药物的使用率；对美罗培南、亚胺培南、厄他培南、丁胺卡那、哌拉西林/他唑巴坦总体不敏感率分别为8.62%、19.40%、24.78%、16.54%、39.55%，可作为经验性治疗的抗菌药物。值得重视的是，虽然MDR-KP对碳青霉烯类药物具有较高的敏感率，但年不敏感率呈显著上升趋势，因此不仅院感需加强管控，临床医生还需合理把握碳青霉烯类抗生素的使用指征。目前关于耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia, CRKP）的治疗尚无统一定论，但国外多项研究结果表明联合用药的疗效优于单药治疗[18-19]；2021年中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识提出CRKP-BSI除头孢他啶/阿维巴坦可单药治疗外，常采用多黏菌素、替加环素、磷霉素及氨基糖苷类为主的联合用药，以提高治疗成功率[20]，2017—2020年绍兴市人民医院（浙江大学绍兴医院）MDR-KP对替加环素的不敏感率为43.14%，提示替加环素联合丁胺卡那可作为经验性治疗方案之一。后期研究可进一步探讨不同抗菌药物治疗方案，分析药物对MDR-KP BSI患者的疗效及患者死亡危险因素，以制定最佳的预防及治疗措施。

综上所述，在抗菌药物选择压力下，MDR-KP BSI耐药情况日益严重，为防止MDR-KP在院内的发生及传播，尤其是MDR-KP菌株分离率高的科室需加强院感防控及监测，以减少MDR-KP传播及感染。临床医生应结合科室感染特点、年龄分布特点、耐药情况等合理选择经验性抗菌药物。

4 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. DOI:10.3389/fcimb.2018.00004.

[2] Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, et al. Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: challenges for treatment, prevention and infection control[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(10):749-761. DOI:10.1080/14787210.2018.1522249.

[3] Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(2):266-284. DOI:10.1007/s00134-020-05950-6.

[4] Pei N, Liu Q, Cheng X, et al. Longitudinal study of the drug resistance in Klebsiella pneumoniae of a tertiary hospital, China: phenotypic epidemiology analysis (2013-2018)[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14:613-626. DOI:10.2147/IDR.S294989.

[5] Gentile B, Grottola A, Orlando G, et al. A retrospective whole-genome sequencing analysis of carbapenem and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae nosocomial strains isolated during an MDR surveillance program[J]. Antibiotics, 2020, 9(5):246. DOI:10.3390/antibiotics9050246.

[6] Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection: a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(2):151-157. DOI:10.1016/j.cmi.2019.10.031.

[7] 段园园, 曹敬荣, 闵嵘, 等. 住院患者肺炎克雷伯菌血流感染的临床特点与耐药分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2016, 10(6):698-702. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.06.010.

[8] Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1):18. DOI:10.1186/s12941-017-0191-3.

[9] Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, et al. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy[J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(2):231-254. DOI:10.1128/CMR.00085-12.

[10] Zhang P, Wang J, Hu H, et al. Clinical characteristics and risk factors for bloodstream infection due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in patients with hematologic malignancies[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:3233-3242. DOI:10.2147/IDR.S272217.

[11] Micozzi A, Gentile G, Minotti C, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremias[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):203. DOI:10.1186/s12879-017-2297-9.

[12] Chapman CG, Siddiqui UD, Manzano M, et al. Risk of infection transmission in curvilinear array echoendoscopes: results of a prospective reprocessing and culture registry[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(2):390-397.e1. DOI:10.1016/j.gie.2016.07.049.

[13] Quan J, Zhao D, Liu L, et al. High prevalence of ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in community-onset bloodstream infections in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1):273-280. DOI:10.1093/jac/dkw372.

[14] 戴晓婷, 樊春燕, 叶小丽, 等. 2015—2020年耐碳青霉稀类肺炎克雷伯菌感染特点及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11):1690-1693. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2021.11.017.

[15] Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, et al. Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the MERINO study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11):e3842-e3850. DOI:10.1093/cid/ciaa1479.

[16] 杨启文, 吴安华, 胡必杰, 等. 临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1):1-14. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20218124.

（下转第1868页）

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzz.com