

社区获得性非产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌肺炎更易发生呼吸衰竭及脓毒性休克

周卉芬* 邹启明 池锐彬, 广东中山 528415

南方医科大学附属小榄医院重症医学科

摘要 目的:比较社区获得性产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌肺炎(ESBLs-KP-CAP)与非产 ESBLs-KP-CAP 临床特点的差异。方法:回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 10 月入住南方医科大学附属小榄医院重症监护室 138 例 KP-CAP 患者的病历资料,比较产 ESBLs-KP-CAP 和非产 ESBLs-KP-CAP 患者的临床特点。结果:产 ESBLs-KP-CAP 与非产 ESBLs-KP-CAP 患者在人口学特征、APACHE II 评分、实验室及影像学检查、应用血管活性药、机械通气、气管切开、心力衰竭和急性肾衰竭、ICU 住院 ≥ 7 d 及 30 d 病死率等方面比较差异无显著性。产 ESBLs-KP-CAP 患者混合感染的比例更高($P < 0.05$),以铜绿假单胞菌常见。非产 ESBLs-KP-CAP 患者发生呼吸衰竭及脓毒性休克的比例更高($P < 0.05$)。结论:产 ESBLs-KP-CAP 患者混合感染更多见;非产 ESBLs-KP-CAP 患者呼吸衰竭和脓毒性休克的发生率更高,具有高毒力性。

关键词 重症; 非产 ESBLs-KP-CAP; 临床特点; 高毒力

中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210511

Non-producing extended-spectrum β -lactamase Klebsiella pneumoniae community-acquired pneumonia is more likely to cause respiratory failure and septic shock ZHOU Hui-fen*, ZOU Qi-ming, CHI Rui-bin. Department of Critical Care Medicine, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Guangdong Zhongshan 528415, China

Corresponding author: ZHOU Hui-fen, E-mail: 39240090@qq.com

Abstract Objective: To compare the difference in clinical characteristics of producing extended-spectrum β -lactamase Klebsiella pneumoniae community-acquired pneumonia (ESBLs-KP-CAP) with non-producing ESBLs-KP-CAP. Methods: The clinical data of 138 patients diagnosed with KP-CAP who were admitted to Intensive Care Unit of Xiaolan Hospital of Southern Medical University from January 2017 to October 2019 were retrospectively analyzed. The differences in clinical characteristics between producing ESBLs-KP-CAP and non-producing ESBLs-KP-CAP patients were compared. Results: There were no significant differences in demographic information, APACHE II score, laboratory and radiology examination results, usage of vasoactive agents, mechanical ventilation, tracheotomy, incidence of heart failure or renal failure, ICU hospitalization ≥ 7 d and 30 d mortality between two groups. The incidence of mixed infection in producing ESBLs-KP-CAP was significantly higher ($P < 0.05$), and the most common bacteria were pseudomonas aeruginosa. The incidence of respiratory failure and septic shock was significantly higher in non-producing ESBLs-KP-CAP ($P < 0.05$). Conclusion: Producing ESBLs-KP-CAP has more mixed infections, while non-producing ESBLs-KP-CAP has a higher incidence of respiratory failure and septic shock, and higher virulence.

Key words Critical patients; non-producing ESBLs-KP-CAP; Clinical characteristics; High virulence

近年来,社区获得性肺炎克雷伯菌肺炎(Klebsiella pneumoniae community-acquired pneumonia, KP-CAP)病例呈增加趋势^[1]。目前,国内外关于非产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamase, ESBLs)-KP-CAP 的分析较少,本文比较其与产 ESBLs-KP-CAP 临床特点的差异,报道如下。

资料与方法

一般资料 选择 2017 年 1 月至 2019 年 10 月

入住南方医科大学附属小榄医院成人重症监护室诊断为社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)的患者,符合 CAP 诊断标准^[2]且经第 1 次痰培养证实为克雷伯菌肺炎(Klebsiella pneumoniae, KP)的 138 例患者纳入研究。根据痰药敏结果分为 111 例非产 ESBLs-KP-CAP 和 27 例产 ESBLs-KP-CAP。

方法 从医院信息系统中提取患者基本信息(年龄、性别)、基础疾病(脑血管疾病、心血管疾病、糖尿病)、个人史[吸烟史、酗酒史、吸入因素(昏迷、

* 通信作者:周卉芬, E-mail: 39240090@qq.com, 广东省中山市小榄镇菊城大道中 75 号

中毒、鼻饲、假性球麻痹、痴呆)]、症状(发热、咳嗽/咳痰、气促)、实验室检查(白细胞、肌酐、降钙素原、动脉血氧合指数)、急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、微生物学检查(药敏、产ESBLs、混合感染、血培养)、影像学检查(双肺浸润、胸腔积液)、治疗(血管活性药、机械通气、气管切开)、住院期间并发症(呼吸衰竭、心力衰竭、急性肾衰竭、脓毒性休克)及临床结局(ICU住院 ≥ 7 d、30 d病死率)。对患者的临床资料进行回顾性分析,比较非产ESBLs-KP-CAP与产ESBLs-KP-CAP的临床特点。

统计学分析 采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,计量资料进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov test),呈正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数表示,计量资料使用Mann-Whitney检验。计数资料以百分数(%)表示,进行Fisher精确检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

人口学特征、临床表现及实验室检查 138例患者中,男性占79.7%,平均年龄(63.5 ± 17.8)岁, ≥ 65 岁患者占59.4%,76.8%患者至少有一种基础病,多数患者起病时有发热(77.5%)、咳嗽/咳痰(39.1%)。大部分患者血白细胞、肌酐、降钙素原均升高(分别为68.1%、54.3%、73.2%),见表1。非产ESBLs-KP-CAP和产ESBLs-KP-CAP组患者的年龄、性别、个人史及基础疾病比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,见表2。2组患者实验室检查、APACHE II评分比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表3。

微生物学及影像学检查 痰中检出产ESBLs-KP株27例,其中有55.6%的患者痰分离出 ≥ 2 种细菌,显著高于非产ESBLs-KP-CAP组(25.2%)($P < 0.05$),且以铜绿假单胞菌最常见(占37.2%),见表4。2例非产ESBLs-KP患者血培养阳性。138株KP均对碳青霉烯类敏感(100%)。非产ESBLs-KP对青霉素类、大环内酯类、喹诺酮类等的敏感性均超过80%。ESBLs-KP对哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松、左氧氟沙星的耐药率分别为75%、92%和11%。86.2%患者CT示双肺浸润,见表1、图1~4。2组患者影像学比较,差异无显著性($P > 0.05$),

表1 KP-CAP患者的人口学特征及临床表现

| 项目 | 例(%) |
|---------------------------------------|-----------|
| 人口学特征 | |
| 男性 | 110(79.7) |
| 年龄 ≥ 65 岁 | 82(59.4) |
| 酗酒史 | 11(8.0) |
| 吸烟史 | 36(26.1) |
| 合并至少一种基础疾病 | 106(76.8) |
| 吸入因素 | 54(39.1) |
| 临床表现 | |
| 发热($\geq 38^{\circ}\text{C}$) | 107(77.5) |
| 咳嗽/咳痰 | 54(39.1) |
| 气促 | 40(29.0) |
| 辅助检查 | |
| 白细胞($\geq 10 \times 10^9/\text{L}$) | 94(68.1) |
| 肌酐($> 88.4 \mu\text{mol}/\text{L}$) | 75(54.3) |
| 降钙素原($> 0.5 \text{ ng}/\text{mL}$) | 101(73.2) |
| 动脉血氧合指数 < 300 | 101(73.2) |
| 影像学检查 | |
| 双肺浸润 | 119(86.2) |
| 胸腔积液 | 52(37.7) |
| 微生物学检查 | |
| 产ESBLs | 27(19.6) |
| 混合感染 | 43(31.2) |
| 血培养阳性 | 2(1.4) |

见表4。1例非产ESBLs-KP-CAP患者并发脑脓肿,见图5。

治疗 所有患者均接受合理经验性抗感染治疗。2组患者在应用血管活性药、机械通气、气管切开等治疗方面的差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表5。

住院期间并发症及30 d病死率 患者呼吸衰竭、心力衰竭、急性肾衰竭和脓毒性休克的发生率分别为52.2%、10.1%、13%和19.6%。与产ESBLs-KP-CAP相比,非产ESBLs-KP-CAP患者呼吸衰竭及脓毒性休克的发生率显著增加(P 均 < 0.05),2组患者ICU住院 ≥ 7 d及30 d病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。有2例患者痰和血培养均检出非产ESBLs-KP,其中1例男性患者既往有酒精性肝硬化,入院后肺部渗出增多并自发性气胸、胸腔积液,见图1、2,进展为脓毒性休克、多器官功能障碍综合征,并反复发作抽搐,头CT未见异常,经治疗后好转出院;另一例男性患者有酗酒史,短时间内出现呼吸衰竭继而发生脓毒性休克、多器官功能障碍综合征,住院60 d出现抽搐,影像学示脑脓肿,见图5,经治疗后好转出院。

表2 产ESBLs-KP-CAP及非产ESBLs-KP-CAP患者临床特点的比较

| 项目 | 产ESBLs组(n=27) | 非产ESBLs组(n=111) | P值 |
|-------------------------|------------------|------------------|-------|
| 男性[例(%)] | 18(66.7) | 92(82.9) | 0.106 |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 64.59 \pm 17.7 | 63.23 \pm 17.9 | 0.693 |
| 年龄 \geq 65岁[例(%)] | 15(55.6) | 67(60.4) | 0.667 |
| 酗酒史[例(%)] | 2(7.4) | 9(8.1) | 1 |
| 吸烟史[例(%)] | 8(29.6) | 28(25.2) | 0.632 |
| 合并至少一种基础疾病[例(%)] | 23(85.2) | 83(74.8) | 0.316 |
| 吸入因素[例(%)] | 12(44.4) | 42(37.8) | 0.661 |

表3 产ESBLs-KP-CAP及非产ESBLs-KP-CAP患者实验室检查、APACHE II评分的比较

| 项目 | 产ESBLs组(n=27) | 非产ESBLs组(n=111) | P值 |
|--|-----------------|------------------|-------|
| 白细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$) | 12.5 \pm 6.6 | 12.8 \pm 8.6 | 0.883 |
| 血肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$) | 122.0 \pm 9.1 | 115.8 \pm 82.2 | 0.998 |
| 降钙素原(ng/mL , $\bar{x} \pm s$) | 8.8 \pm 14.5 | 9.1 \pm 21.4 | 0.454 |
| 动脉血氧合指数 $<$ 300[例(%)] | 20(74) | 81(73) | 0.892 |
| APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 23.4 \pm 5.6 | 22.7 \pm 6.8 | 0.328 |

表4 产ESBLs-KP-CAP及非产ESBLs-KP-CAP患者的微生物学及影像学检查的比较[例(%)]

| 项目 | 产ESBLs组(n=27) | 非产ESBLs组(n=111) | P值 |
|--------|---------------|-----------------|-------|
| 微生物学检查 | | | |
| 合并多种菌 | 15(55.6) | 28(25.2) | 0.005 |
| 血培养阳性 | 0(0) | 2(1.8) | 1 |
| 影像学检查 | | | |
| 双肺浸润 | 22(81.5) | 97(87.4) | 0.532 |
| 胸腔积液 | 7(25.9) | 45(40.5) | 0.189 |

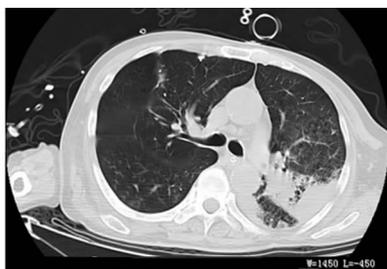


图1 患者L入院当天胸部CT



图3 患者Q入院当天胸部CT

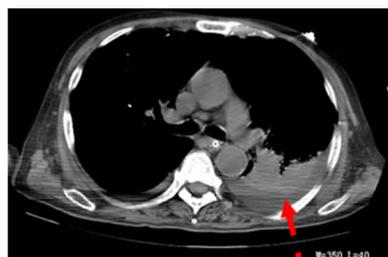


图2 患者L入院第7天胸部CT(上为肺窗,下为纵膈窗)(实线箭头所指为气胸,虚线箭头所指为胸腔积液)

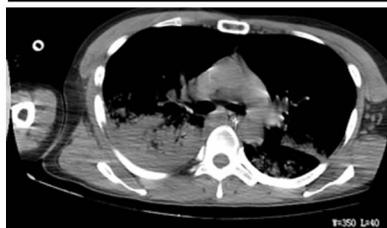


图4 患者Q入院第8天胸部CT(上为肺窗,下为纵膈窗)

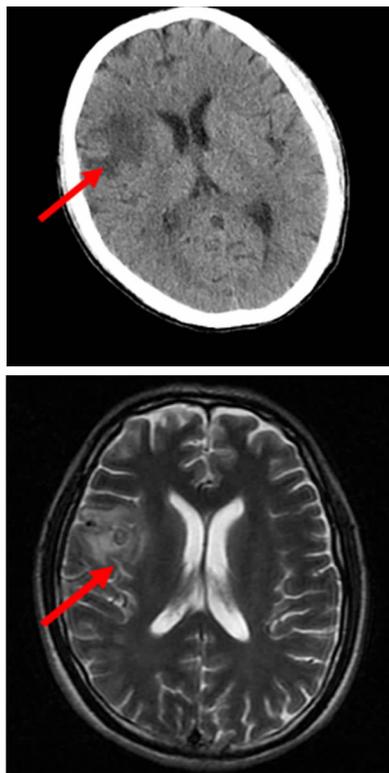


图5 患者Q入院后第60天头CT(上)及MR(下)(箭头所指为脑脓肿)

讨论

在东南亚和非洲, KP 是致重症 CAP 的主要病原菌^[1]。刘新民等^[3]报道, 三甲医院重症监护室 G⁻菌检出率 KP 排第三。本院微生物室统计结果显示, 2019 年第一季度本科收集的痰液标本中第一大病原菌为 KP, 是致本地肺部感染的重要病原菌。产 ESBLs-KP-CAP 患者混合感染的比例显著高于非产 ESBLs-KP-CAP 患者, 以铜绿假单胞菌最为常见。Bonomo 等^[4]认为, 铜绿假单胞菌对 β -内酰胺酶类

抗生素的耐药机制与 KP 类似, 主要是产生 β -内酰胺酶, 特别是 ESBLs 酶和 AmpC 酶。

Dao 等^[5]报道, 酗酒和吸烟是 KP 在口咽部定植的独立危险因素。本研究中, 2 例血培养阳性患者均为男性且有酗酒史, 均为非产 ESBLs-KP, 病情危重、进展迅速。进一步统计分析发现, 非产 ESBLs-KP-CAP 患者发生呼吸衰竭及脓毒性休克的比例更高。Lee 等^[6]发现, 41.5% 的 KP-CAP 由高毒力 KP (hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, HvKP) 引起, 因其携带黏液表型调节基因和气杆菌素^[7]。相对于经典 KP, HvKP 常侵袭年轻健康宿主、易并发脓毒血症, 并继发性迁移如肝脓肿、坏死性筋膜炎等^[8]。通过拉丝试验半定量检测是否为高黏液表型, 如临床表现为侵袭性感染, 可确定 HvKP^[9]。与经典 KP 相反, HvKP 菌株耐药性的流行率很低^[10], K1 型 HvKP 产 ESBLs 报道少见^[11]。Shin 等^[12]报道, KP 的毒力基因数与其耐药性呈显著负相关, 即药敏越敏感的菌株其致病性越强。因此, 推测本研究中药敏敏感的非产 ESBLs-KP 为 HvKP 可能性大, 由此可解释非产 ESBLs-KP-CAP 患者发生呼吸衰竭、脓毒性休克更多见, 且 2 例并发脓毒血症、1 例并发脑脓肿, 提示非产 ESBLs-KP 具有高毒力、高侵袭性的特点。这是国内首次研究非 ESBLs-KP-CAP 与 ESBLs-KP-CAP 患者的临床特点差异, 具有较大的临床意义。

本研究存在一些局限性。首先, 人群选择上可能存在偏移, 仅纳入重症监护室患者; 其次, 样本量不够大; 最后受限于微生物室条件, 未能明确 HvKP 诊断。下一步, 将计划开展拉丝试验及检测非产 ESBLs-KP 菌株毒力基因, 为临床提供更确切的理论基础。

表5 产 ESBLs-KP-CAP 及非产 ESBLs-KP-CAP 患者的治疗、并发症、结局的比较[例(%)]

| 项目 | 产 ESBLs 组 (n = 27) | 非产 ESBLs 组 (n = 111) | P 值 |
|------------------------|--------------------|----------------------|-------|
| 治疗 | | | |
| 血管活性药应用 | 8 (29.6) | 49 (44.1) | 0.196 |
| 机械通气 | 25 (92.6) | 102 (91.9) | 1 |
| 气管切开 | 11 (40.7) | 33 (29.7) | 0.357 |
| 并发症 | | | |
| 呼吸衰竭 | 9 (33.3) | 63 (56.8) | 0.033 |
| 心力衰竭 | 1 (3.7) | 13 (11.7) | 0.303 |
| 急性肾衰竭 | 2 (7.4) | 16 (14.4) | 0.525 |
| 脓毒性休克 | 1 (3.7) | 26 (23.4) | 0.027 |
| ICU 住院时间 (≥ 7 d) | 16 (59.3) | 65 (58.6) | 1 |
| 30d 病死率 | 3 (11.1) | 11 (9.9) | 1 |

生死亡的风险较高。Lin 等^[9]研究发现,ARDS 患者血浆 Copeptin 水平明显高于对照组,对 ARDS 诊断及预后预测具有一定价值,可作为 ARDS 患者短期死亡率的预测指标。Chen 等^[10]报道 OI 与 ARDS 病情严重程度有关,OI 低是 ARDS 患者死亡的独立危险因素,可作为评估 ARDS 严重程度的重要指标。另有研究认为,PVPI 高水平与 ARDS 患者肺损伤严重程度及预后较差有关,是评估 ARDS 患者病情严重程度的重要指标^[11]。本研究应用 ROC 曲线分析显示,血浆 Copeptin 水平 ≥ 10.40 ng/mL 时,其预测 ARDS 患者死亡的敏感度和特异度相对较好,其曲线下面积大于 0.8,提示 Copeptin 可能是预测 ARDS 患者死亡的良好指标;而 OI 的曲线下面积相对较低,提示单项 OI 的应用价值有限。Koch 等^[12]认为,Copeptin 是升压素原的裂解产物之一,可有效预测急重症患者病情恶化,对判断急重症患者疗效及预后方面具有良好的应用价值。本研究中 Copeptin、OI 及 PVPI 三者联合预测 ARDS 患者死亡的曲线下面积明显高于单独预测,相关分析显示,ARDS 死亡患者血浆 Copeptin 水平与 PVPI 呈正相关,与 OI 呈负相关,提示血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 对预测 ARDS 患者预后具有较好的临床价值,有助于指导临床治疗,为早期制定临床干预策略提供有效依据。

参考文献

1 Dres M, Austin PC, Pham T, et al. Acute respiratory distress syndrome

cases volume and ICU mortality in medical patients [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(1): e33-e40.

2 Popovic M, Blum CA, Christ-Crain M. Copeptin levels upon corticosteroid treatment in acute community-acquired pneumonia [J]. *J Investig Med*, 2019, 67(2): e1 [Epub].

3 Yadav B, Bansal A, Jayashree M. Clinical profile and predictors of outcome of pediatric acute respiratory distress syndrome in a PICU: a prospective observational study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(6): e263-e273.

4 Tagami T, Ong MEH. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(3): 209-215.

5 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.

6 Krychtiuk KA, Honeder MC, Lenz M, et al. Copeptin predicts mortality in critically ill patients [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170436.

7 Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 163-172.

8 He J, Si X, Ji M, et al. Effect of rhubarb on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2017, 63(5): 435-440.

9 Lin Q, Fu F, Chen H, et al. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema [J]. *Respir Med*, 2012, 106(9): 1268-1277.

10 Chen WL, Lin WT, Kung SC, et al. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(8): E205.

11 刘鸿飞, 崔颖. 急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水指数和肺血管通透性指数变化对其预后的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(3): 261-262.

12 Koch A, Yagmur E, Hoss A, et al. Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(9): e22614.

(2020-04-24 收稿 2021-01-06 修回)

(上接第 404 页)

参考文献

1 Ishiguro T, Yoshii Y, Kanauchi T, et al. Re-evaluation of the etiology and clinical and radiological features of community-acquired lobar pneumonia in adults [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(6): 463-469.

2 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.

3 刘新明, 侯红艳, 田磊, 等. 重症监护病房病原菌分布及耐药性分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(1): 34-37.

4 Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in acinetobacter species and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43, (suppl)2: S49-S56.

5 Dao TT, Liebenenthal D, Tran TK, et al. Klebsiella pneumoniae oropharyngeal carriage in rural and urban Vietnam and the effect of alcohol consumption [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91999.

6 Lee HC, Chuang YC, Yu WL, et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in Klebsiella pneumoniae isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia [J]. *J Intern Med*, 2006, 259(6): 606-614.

7 Cheng HY, Chen YS, Wu CY, et al. RmpA regulation of capsular poly-

saccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43 [J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(12): 3144-3158.

8 Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed [J]. *Virulence*, 2013, 4(2): 107-118.

9 Tan TY, Cheng Y, Ong M, et al. Performance characteristics and clinical predictive value of the string test for detection of hepato-virulent *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 78(2): 127-128.

10 Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology genetic context treatment options and detection methods [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 895.

11 Cheong HS, Chung DR, Park M, et al. Emergence of an extended-spectrum β -lactamase-producing serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* ST23 strain from Asian countries [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(5): 990-994.

12 Shin J, Ko KS. Comparative study of genotype and virulence in CTX-M-producing and non-extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2463-2467.

(2020-02-02 收稿 2020-06-04 修回)