

碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染 51 例分析

丁正清^a, 刘洪道^b

(淮南市淮安医院, a 药材科 b 消化内科, 江苏 淮安 223200)

摘要:目的 研究碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia, CRKP)致使患者感染的临床特征及耐药性,为临床治疗方案的选择提供参考依据。**方法** 收集从 2011 年至 2015 年于淮南市淮安医院住院治疗患者 51 株非重复 CRKP,对其进行临床特征分析、抗菌药物药敏试验,分析耐药性情况及导致感染的危险因素。**结果** 按照占比从高到低顺序排列,菌株来源病区分别为重症监护室、感染科、呼吸内科、胸心外科、神经内科以及血液科;菌株来源标本类型按照占比从高到低顺序排列,分别是痰液、尿液、血液、胆汁及创面、脓液;头孢菌素类、青霉素类以及美罗培南和环丙沙星耐药率高达 100.00% (51/51),其余抗菌药物按照耐药率高低顺序分别为左旋氧氟沙星、头孢呋辛、庆大霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑、氨基曲南、妥布霉素等。碳青霉烯耐药同时合并产生广谱 β -内酰胺酶(ESBLs) 11 株。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、合并糖尿病以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 ESBLs 存在一定的相关性。

关键词:肺炎克雷伯菌; β 内酰胺抗药性;纸片扩散抗菌试验;呼吸,人工;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.050

Analysis of 51 cases of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia infection

DING Zhengqing^a, LIU Hongdao^b(a. Department of Medicinal Materials, b. Department of Gastroenterology,
Huai'an Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223200, China)

Abstract: Objective To study the clinical features and drug resistance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia (CRKP) infection patients, and to provide reference for the choice of clinical treatment plan. **Methods** Fifty-one strains of CRKP were collected in Huai'an Hospital of Huai'an from 2011 to 2015. The clinical feature was analyzed, antimicrobial susceptibility test was conducted, and drug resistance, and risk factors of infection were analyzed. **Results** According to the order of proportion from high to low sequence, the source areas of the strains were intensive care unit, infection department, respiratory department of internal medicine, department of thoracic and cardiac surgery, department of neurology and department of hematology; the sources of strain type specimens according to the order of proportion from high to low sequence were sputum, urine, blood, bile and wound infection, and pus specimens; the resistance rates of cephalosporins, penicillins, meropenem and ciprofloxacin were up to 100% (51/51) and other antibacterial drugs according to the order of the resistance rates from high to low sequence were levofloxacin, cefuroxime, gentamicin, tetracycline, cotrimoxazole, aztreonam and tobramycin. Eleven strains of ESBLs were simultaneously produced with the resistance to carbapenem. The logistic regression analysis showed that ICU stay, hospitalization time ≥ 7 days, mechanical ventilation time ≥ 5 days, diabetes mellitus and combined use of antibiotics were risk factors of infection in patients. **Conclusions** CRKP has severe multi-drug resistance, and the mechanism of drug resistance may be related to the use of ventilator and production of ESBLs.

Key words: Klebsiella pneumoniae; beta-Lactam resistance; Disk diffusion antimicrobial tests; Respiration, artificial; Risk factors

肺炎克雷伯菌是临床较为常见的分离菌株,也是医院感染众多病原菌中检出率较高的种类之一^[1]。感染类型众多,这涉及呼吸道、泌尿系统、血液、切口等部位,对于免疫功能或体质较差的患者感染风险更高^[2]。临床上对于肺炎克雷伯菌感染的治疗以口服或全身运用抗菌药物为主,碳青霉烯类抗菌药是临床使用较为广泛的一种^[3]。然而,随着该类抗菌药物运用越发普遍,临床分离的广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum betalactamases, ESBLs)

碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)菌株急剧上升,促进了耐药菌株的生成,严重影响 CRKP 相关感染的临床治疗疗效^[4]。由此可知,CRKP 与产 ESBLs 之间具有一定联系。近几年,该问题已经受到国内外的广泛关注。鉴于此,本研究通过对碳青霉烯耐药 CRKP 相关感染的临床特征、常见药物耐药性及危险因素进行分析,旨在更好地防控感染,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 病例为 2011 年 1 月至 2015 年 12

月在淮安市淮安医院接受治疗的 51 株非重复 CRKP 感染患者,患者年龄(57.5 ± 8.4)岁,年龄范围为 32 ~ 83 岁。其中合并多个基础疾病的患者 40 例,主要为高血压、冠心病以及慢性阻塞性肺疾病。对 51 株 CRKP 均采用 Vitek-2 Compact(法国生物梅里埃公司)鉴定系统进行鉴定。关于本次研究,已获淮安市淮安医院伦理委员会通过,且患者本人或近亲属知情并签署相关知情同意文件。

1.2 研究方法 进行抗菌药物药敏试验^[5-7]:根据 Vitek-2 Compact 鉴定系统结果,参照 CLSI 标准用于试验判定。检测碳青霉烯酶采用 Hodge 试验(改良)与 IPM-EDTA 双纸片试验;常用临床抗菌药物药敏检查均采用用参照纸片扩散法检测(排除肺炎克雷伯菌的外膜蛋白丢失等情况导致的结果异常);ESBLs 检测方法为双纸片增效试验;选取大肠埃希菌 ATCC25922 为药敏试验质控菌株。记录所有患者机械通气与住院时间,合并糖尿病等慢性病情况以及是否联合使用多种抗生素,采用多因素 logistic 回归分析造成感染的独立危险因素。

1.3 观察指标 统计所有患者菌株来源科室以及不同标本类型、感染部位以及产检抗菌药物耐药情况。

1.4 统计学方法 所有数据录入数据库,采用 SPSS 22.0 统计软件,独立危险因素分析采取 logistic 回归分析,当 $P < 0.05$ 时表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株来源病区分布情况 按照占比从高到低顺序排列,菌株来源病区分别为重症监护室 16 例,占 51.37%;感染科 9 例,占 17.65%;呼吸内科 5 例,占 9.80%;胸心外科 4 例,占 7.84%;骨科 3 例,占 5.88%;神经内科 2 例,占 3.92%;血液科 2 例,占 3.92%;其它 10 例,占 19.61%。

2.2 菌株来源标本类型 菌株来源标本类型按照占比从高到低顺序排列,分别是痰液 21 例,占 41.18%;尿液 6 例,占 11.76%;血液 5 例,占 9.80%;胆汁及创面各为 4 例,占 7.84%;脓液 3 例,占 5.88%;其他 8 例,占 15.69%。

2.3 对抗菌药物耐药结果分析 青霉素类、头孢菌素类、环丙沙星以及美罗培南耐药率均为 100.00%(51/51),其余抗菌药物耐药率按照耐药率高低顺序分别为左旋氧氟沙星、头孢呋辛、庆大霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑、氨基糖苷类、妥布霉素等。此外,碳青霉烯耐药同时合并产生 ESBLs 11 株,见表 1。

表 1 常见抗菌药物耐药性分析

常见抗菌药物	例数	耐药率/%
头孢菌素类	51	100.00
青霉素类	51	100.00
庆大霉素	22	43.14
氨基糖苷	17	33.33
头孢呋辛	43	84.31
美罗培南	51	100.00
妥布霉素	16	31.37
复方磺胺甲噁唑	17	33.33
左旋氧氟沙星	50	98.04
环丙沙星	51	100.00
四环素	18	35.29

2.4 影响患者感染的危险因素分析 多因素 logistic 回归分析显示入住 ICU、机械通气时间 ≥ 5 d、住院时间 ≥ 7 d、多种抗生素联用、合并糖尿病均为 CRKP 感染的独立危险因素,见表 2。

表 2 影响患者感染的危险因素分析

危险因素	回归系数	标准误	wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI 值
入住 ICU	4.287	2.821	5.665	0.001	1.309	1.012 ~ 6.857
住院时间 ≥ 7 d	4.916	2.306	6.543	0.000	1.823	1.329 ~ 7.278
机械通气时间 ≥ 5 d	6.441	2.427	7.565	0.000	2.677	1.241 ~ 7.193
合并糖尿病	5.329	2.298	6.554	0.000	1.924	1.109 ~ 10.252
多种抗生素联用	4.108	2.156	5.453	0.002	2.523	1.214 ~ 13.821

3 讨论

碳青霉烯类抗菌药物是临床常用药物,抗菌效果显著,适用范围广,尤其是用于革兰阴性杆菌相关感染的治疗具有显著效果^[8]。但是国内关于碳青霉烯类抗菌药物使用存在着诸多不合理现象,加速了耐药菌株的生存^[9]。迄今为止,全世界范围内大多数国家均检出了对碳青霉烯类药物耐药的诸如 CRKP 等细菌^[10]。有研究声称,CRKP 可能会对与碳青霉烯类酶耐药性无明显关系的抗菌药物产生耐药性,由此临床对相关感染的治疗较为棘手^[11]。因此,对 CRKP 耐药特征均行全方位研究,有利于明确对 CRKP 相关感染的针对性治疗药物。现今,彻底清楚相关耐药菌在医院环境中的情况,有效控制其感染事件的发生已经成了医院感控部门重视的问题之一。

本试验通过相应的研究后,结果发现:菌株来

源于菌株来源病区众多且以重症监护室为主,这说明了 CRKP 感染主要发生于 ICU 患者群体中,主要原因可能是由于 ICU 患者绝大部分病情较重,各脏器功能存在障碍,治疗过程中常用到机械通气、导管留置等措施,由此导致了院内感染率高于普通病房。多因素 logistic 回归分析显示入住 ICU、机械通气时间 ≥ 5 d、住院时间 ≥ 7 d、多种抗生素联用、合并糖尿病均为 CRKP 感染的独立危险因素,这再次证实了上述因素对患者感染造成的影响,临床上需针对相关危险因素开展重点防治。同时,本研究标本类型分析结果显示痰液中比例最高^[12]。这提示 CRKP 感染与在呼吸系统中分布较为广泛,与机械通气具有明显的相关性。本研究认为造成该结果的主要原因是 ICU 患者病情危重,需频繁开展相关侵入性治疗,包括机械通气、尿管、深静脉穿刺等均会增加感染风险。菌株标本来源类型中痰液占 41.18%,这表明呼吸道感染病例较多。究其原因,本研究认为人体正常生理环境下的下呼吸道是无菌的,而侵入性操作会不同程度损害呼吸道屏障,进而导致致病菌侵入定植而出现感染,而呼吸机使用是侵入性操作最常见的种类,且与肺部感染关系密切^[13]。

另外,本研究药敏试验结果表明 CRKP 对青霉素类、头孢菌素类、环丙沙星以及美罗培南的耐药率高达 100%,说明上述抗菌药物在 CRKP 感染的治疗上无明显效果,还可能加快耐药菌的产生。其与 CRKP 与产 ESBLs 间发生的一系列生化反应具有明显关系。由于 CRKP 对多种常见抗菌药物均具有明显的耐药性,且 CRKP 对四环素等药物基具有较低的耐药率低,因此临床治疗 CRKP 感染可联合使用多西环素、替加环素等药物进行抗感染治疗,以更好地降低感染。这在 Mansury 等人^[14-16]的相关报道中也有类似的结论可进行佐证。其他类似报道中指出联合应用抗菌药物能够更加明显地防止患者在治疗过程中的感染概率^[17-20]。需要指出的是^[21-22],本次研究仍然存在一定程度的局限性,例如研究样本量相对较少,且缺少了多中心多层的综合研究。因此在今后的研究过程中,可以尝试扩大样本容量,联系多中心多层的医疗机构共同开展更加深入的研究实验,从而获得更具科学性及说服力的相关数据信息。

综上所述,CRKP 具有严重的多重耐药情况,碳青霉烯耐药 CRKP 致使患者感染的耐药性与呼吸机及产 ESBLs 密切相关。因此,各科室应明确相关传播途径的重要性,进而制定明确有效的预防措施,

加强监管各病区日常消毒措施以及卫生清洁,控制耐药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.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.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.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.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.
- [15] 鞠永静.2012 年至 2014 年十种病原菌分布和耐药性分析[J].中国实用医刊,2016,43(14):123-125.
- [16] 张筠,邓在春,马红映,等.不同碳青霉烯类药物治疗肺炎克雷伯菌肺炎临床效果观察[J].中国现代医生,2016,54(2):73-75.
- [17] 张海峰,姚静,杜兴冉,等.碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌医院暴发流行的耐药机制及同源性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(22):5041-5045.