

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.022

2 169 株肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性变化分析

符小芳,蔡木发[△],王柔升

广东医科大学附属第一医院检验科,广东湛江 524001

摘要:**目的** 探讨肺炎克雷伯菌(KPN)的临床分布特点及其耐药性变化。**方法** 对 2014—2018 年临床分离的 2 169 株 KPN 的临床分布及药物敏感性进行分析,细菌的鉴定和药敏试验使用 VITEK-2 Compact 细菌鉴定、药敏分析系统及纸片扩散法。**结果** KPN 分离自痰液标本的占 26.6%;来自 ICU、颅脑外科、泌尿外科的菌株分别占 11.0%、7.3%、6.5%。2014—2018 年,各年份间产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)KPN 的检出率差异无统计学意义($P>0.05$),但耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌(CRKP)在 2018 年明显增高($P<0.05$)。KPN 对厄他培南和亚胺培南的耐药率均在 2018 年达到最高,分别为 10.7%和 11.1%。KPN 中产 ESBLs KPN 的总检出率为 39.3%,除哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、厄他培南、亚胺培南和阿米卡星外,产 ESBLs KPN 对常用抗菌药物的耐药率明显高于不产 ESBLs KPN($P<0.05$)。**结论** KPN 是呼吸道和泌尿道感染的常见病原菌,临床应加强抗菌药物的合理应用,减缓耐药菌株的出现。

关键词:肺炎克雷伯菌; 耐碳青霉烯类抗菌药物; 耐药性; 临床分布

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-2020-04

Changes in clinical distribution and antimicrobial resistance of 2 169 strains of *Klebsiella pneumoniae*

FU Xiaofang, CAI Mufa[△], WANG Rousheng

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China

Abstract:**Objective** To investigate the clinical distribution and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* (KPN). **Methods** The clinical distribution and drug sensitivity of 2 169 clinical isolates of KPN from 2014 to 2018 were analyzed. Vitek-2 Compact bacterial identification, drug sensitivity analysis system and disk diffusion method were used for bacterial identification and drug sensitivity test. **Results** 26.6% of KPN strains were isolated from sputum, 11.0%, 7.3% and 6.5% from ICU, craniocerebral surgery and urology department, respectively. There was no significant difference in the detection rate of extended spectrum β -lactamases (ESBLs) producing KPN among the years from 2014 to 2018 ($P>0.05$), but the carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) increased significantly in 2018 ($P<0.05$). The total detection rate of ESBLs producing KPN was 39.3%. Except piperacillin/tazobactam, cefotetan, ertapenem, imipenem and amikacin, the resistance rate of ESBLs producing KPN to commonly used antibiotics was significantly higher than that of ESBLs negative KPN ($P<0.05$). **Conclusion** KPN is a common pathogen of respiratory tract and urinary tract infection. The rational use of antibiotics should be strengthened to slow down the emergence of drug-resistant strains.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem antibiotics; drug resistance; clinical distribution

肺炎克雷伯菌(KPN)为革兰阴性杆菌,常存在于人体的肠道和呼吸道内,是免疫缺陷者和医院内感染的重要机会致病菌之一,可引起原发性肺炎及肺外感染,如:泌尿系统感染、菌血症、新生儿败血症等,具有较强的毒力和致病性,易造成医院感染的暴发流行^[1]。但 KPN 感染早期往往缺少明显特征,临床中往往低估了其严重程度。KPN 被美国感染病协会列为医院内感染高度耐药细菌“ESKAPE”(由数个细菌名称的首个字母组成,分别是尿肠球菌、金黄色葡萄球菌、KPN、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属

细菌)之一。为了解 KPN 在本院的临床分布特征及耐药性变迁,本课题组对 2014—2018 年本院临床分离的 2 169 株 KPN 进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集的 2 169 株 KPN 为本院 2014—2018 年住院及门诊患者标本分离的菌株,剔除了当时重复送检标本分离得到的相同菌株。

1.2 方法 使用生物梅里埃公司 VITEK-2 Compact 细菌鉴定及药敏分析系统对菌株进行鉴定及药敏;同时采用 K-B 法进行药敏试验,药敏纸片为英国 Oxoid

公司产品;药敏试验执行 2018 年的 CLSI 标准^[2];MH 平板购自广州迪景微生物科技有限公司。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 来自广东省临床检验中心。

1.3 统计学处理 采用 Whonet5.6 和 SPSS17.0 软件对耐药率进行统计分析,组间耐药率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 标本来源分布 2 169 株 KPN 主要分离自痰液(26.6%)、尿液(20.7%)、血液(15.0%)、脓液(6.1%);分离自腹水(2.5%)及穿刺液(1.2%)标本的较少。

2.2 标本科室分布 KPN 来源标本的科室分布:ICU(11.0%)、颅脑外科(7.3%)、泌尿外科(6.5%)、呼吸内科(6.4%)及儿科(5.9%),重症患者较多的科室构成比较高。

2.3 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)KPN 与耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌(CRKP)的检出情况 2 169 株 KPN 中,产 ESBLs KPN 的总检出率为 39.3%(852/2 169),各年份间检出率比较差异无统计

学意义($\chi^2=0.999,P=0.910$)。同时,CRKP 的检出率为 5.2%(112/2 169),各年份间检出率比较差异有统计学意义($\chi^2=39.436,P=0.000$),2018 年的检出率明显高于 2014—2017 年,见表 1。

表 1 2014—2018 年产 ESBLs KPN 及 CRKP 检出情况						
年份	产 ESBLs KPN 检测			CRKP 检测		
	检测(<i>n</i>)	检出(<i>n</i>)	检出率(%)	检测(<i>n</i>)	检出(<i>n</i>)	检出率(%)
2014 年	511	200	39.1	511	28	5.5
2015 年	449	171	38.1	449	12	2.7
2016 年	371	147	39.6	371	11	3.0
2017 年	400	154	38.5	400	14	3.5
2018 年	438	180	41.1	438	47	10.7

2.4 不同年龄和性别患者来源 KPN 中 CRKP 的检出情况 见表 2。

2.5 各年份分离 KPN 对常用抗菌药物的耐药情况 2018 年分离的 KPN 对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、厄他培南、亚胺培南等的耐药率较 2014—2017 年明显升高($P<0.05$),见表 3。

表 2 2014—2018 不同年龄和性别患者来源 KPN 中 CRKP 的检出率[%(*n*/*n*)]

年龄/性别	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	χ^2	<i>P</i>
0~18 岁	10.3(10/97)	2.6(2/78)	2.2(1/46)	5.9(3/51)	7.5(4/53)	6.087	>0.05
>18~40 岁	5.1(3/59)	4.4(2/45)	2.5(1/40)	2.1(1/48)	16.3(8/49)	11.304	<0.05
>40~60 岁	7.6(11/145)	1.6(2/124)	3.4(4/117)	1.0(1/106)	6.8(8/118)	10.957	<0.05
>60~80 岁	1.3(2/157)	0.7(1/153)	3.8(5/132)	3.5(5/141)	11.2(19/169)	28.793	<0.01
>80 岁	3.8(2/53)	10.2(5/49)	0(0/36)	7.4(4/54)	16.3(8/49)	0.503	>0.05
男	6.6(20/302)	2.3(7/300)	4.2(10/235)	3.1(8/256)	11.8(34/288)	30.743	<0.01
女	3.8(8/209)	3.4(5/149)	0.7(1/136)	0.7(1/144)	8.7(13/150)	18.093	<0.01

表 3 2014—2018 年 KPN 对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2014 年(<i>n</i> =511)	2015 年(<i>n</i> =449)	2016 年(<i>n</i> =371)	2017 年(<i>n</i> =400)	2018 年(<i>n</i> =438)	χ^2	<i>P</i>
头孢哌酮/舒巴坦	13.9	10.6	11.2	11.7	18.3	14.284	<0.01
氨苄西林/舒巴坦	51.0	48.0	47.6	49.9	49.4	1.354	>0.05
哌拉西林/他唑巴坦	9.1	4.7	4.1	8.2	19.2	75.287	<0.01
头孢唑啉	54.0	49.7	46.4	49.4	47.9	5.999	>0.05
头孢曲松	46.8	43.2	41.8	44.4	49.0	5.713	>0.05
头孢他啶	27.7	21.7	18.5	23.7	32.7	26.831	<0.01
头孢吡肟	16.9	15.1	14.3	14.0	36.9	106.796	<0.01
头孢替坦	7.8	4.5	4.7	4.9	10.2	18.434	<0.01
氨曲南	35.8	31.1	31.3	32.5	48.5	39.504	<0.01
厄他培南	4.6	1.7	2.8	2.9	10.7	50.444	<0.01
亚胺培南	5.5	2.6	3.0	3.3	11.1	44.515	<0.01
阿米卡星	8.4	5.8	2.2	3.8	6.2	19.180	<0.01
庆大霉素	36.3	33.1	29.6	26.8	20.2	34.099	<0.01
左氧氟沙星	23.2	17.8	18.9	19.8	28.1	17.879	<0.01
复方磺胺甲噁唑	48.7	43.5	46.9	43.0	43.4	4.937	>0.05

表 4 KPN 对常用抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	KPN			χ^2	P
	合计(n=2 169)	ESBLs 阴性(n=1 317)	ESBLs 阳性(n=852)		
头孢哌酮/舒巴坦	278(12.8)	105(8.0)	173(20.3)	70.413	<0.01
氨苄西林/舒巴坦	1 039(47.9)	277(21.0)	762(89.5)	68.595	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	193(8.9)	127(9.6)	66(12.7)	2.296	>0.05
头孢唑啉	1 058(48.8)	219(16.6)	839(98.5)	1 386.994	<0.01
头孢曲松	954(44.0)	131(9.9)	823(96.6)	1 576.490	<0.01
头孢他啶	541(24.9)	161(12.2)	380(44.7)	289.657	<0.01
头孢吡肟	414(19.1)	85(6.5)	329(38.7)	346.470	<0.01
头孢替坦	125(5.8)	78(5.9)	47(5.5)	0.157	>0.05
氨曲南	709(32.7)	107(8.1)	602(70.7)	919.392	<0.01
厄他培南	98(4.5)	51(3.8)	47(5.5)	3.241	>0.05
亚胺培南	110(5.1)	58(4.4)	52(6.1)	3.103	>0.05
阿米卡星	116(5.3)	61(4.6)	56(6.6)	3.399	>0.05
庆大霉素	660(30.4)	165(12.5)	495(58.1)	508.628	<0.01
左氧氟沙星	456(21.0)	134(10.2)	322(37.9)	237.669	<0.01
复方磺胺甲噁唑	956(44.1)	289(21.9)	667(78.3)	666.254	<0.01

2.6 KPN 对常用抗菌药物的耐药情况 在常用抗菌药物中,2 169 株 KPN 对头孢唑啉的耐药率最高,对厄他培南的耐药率最低。产 ESBLs 的检出率为 39.3%,ESBLs 阳性 KPN 的耐药率明显高于 ESBLs 阴性 KPN($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

KPN 分离自痰液标本所占比列最高,其次是尿液,这与其他地区报道一致^[3]。KPN 分离自 ICU 和颅脑外科患者标本比较常见,可能的原因:(1)ICU 和颅脑外科患者病情复杂且严重,常接受侵入性治疗,导致全身及下呼吸道感染的概率明显增高;(2)ICU 和颅脑外科使用抗菌药物的频率高,时间相对较长,容易导致细菌产生耐药性^[4]。

2014—2018 年产 ESBLs 菌株的总检出率为 39.3%,这与其他地区有所不同^[3],其中 2015 年 ESBLs 菌株的检出率明显高于广东省东莞市 ESBLs 的检出率^[5];可能是因为 ESBLs 阳性率与抗菌药物的使用及各地区患者情况的差异有关。产 ESBLs 菌株的检出率未呈逐年上升的趋势,这与本院近几年实行抗菌药物分级管理和多重耐药 KPN 按危急值报告后,使得院感科和相关科室能及时处置及管理有关。但是,CRKP 的检出率在 2018 年明显上升;CRKP 菌株主要来自 ICU,经分析,该科室近几年 CRKP 菌株检出的不断增加导致了本院 CRKP 阳性率的升高。这可能与近几年该科室碳青霉烯类抗菌药物的使用强度不断增加有关;另外,本院的 ICU 是本地区综合实力最强的 ICU,收治的患者症状较重,很多患者在入院的筛查中就检出了 CRKP,这类患者的增加也增

加了 ICU 医院感染控制的压力。本研究中,CRKP 的检出率低于 CHINET 中 CRKP 的检出率^[6-7]。0~18 岁和>80 岁这两个年龄段的患者 2014—2018 年各年份的 CRKP 检出率没有明显区别,但>18~40 岁、>40~60 岁、>60~80 岁患者各年份 CRKP 的检出率有明显差异。

2018 年分离的 KPN 对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、厄他培南、亚胺培南等的耐药率较 2014—2017 年明显升高,这与其他地区报道的类似^[8-10]。KPN 在广谱抗菌药物的选择压力下,产生了能够合成 ESBLs、氨基糖苷钝化酶和碳青霉烯酶等的菌株,这些酶会导致抗菌药物丧失原本的活性,使菌株产生强大的耐药性^[11]。

ESBLs 阳性菌株对多种常用抗菌药物的耐药率明显高于 ESBLs 阴性菌株,这可能是因为 ESBLs 阳性菌株存在质粒介导的 CTX 耐药基因,该质粒同时携带氨基糖苷类钝化酶和喹诺酮类耐药基因等,导致产 ESBLs 菌株对青霉素、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物和复方磺胺甲噁唑等的耐药率高于 ESBLs 阴性菌株^[12]。这应引起医护人员的重视。

综上所述,在 KPN 感染的治疗中,除了应参考本地区 KPN 的流行菌株特性外,还应及时送检临床标本并根据药敏试验结果及时调整抗菌药物的使用,防止因抗菌药物的滥用造成 KPN 耐药菌株的产生及感染的播散。

参考文献

[1] 程君,魏文娟,杨海飞,等.安徽省 809 株肺炎克雷伯菌感染的临床分布、耐药性与基因型分析[J].(下转第 2026 页)

SAA 灵敏度高于 CRP,可在感染初期迅速升高,在疾病恢复期迅速下降,在细菌感染和病毒感染患儿中的水平显著升高,尤以细菌感染的患儿升高最明显^[5]。

本研究中,细菌性肺炎患者 SAA、CRP、SAA/CRP、WBC 和 NEUT%水平均与对照组有明显差异;ROC 曲线显示,SAA、CRP 的 AUC 较其余指标更大;logistic 回归分析表明,SAA 和 CRP 的偏回归系数均较大,二者对于诊断细菌性肺炎均有较高的价值。也有研究认为,SAA 能较好地区分慢性阻塞性肺疾病和急性加重期,SAA 水平与病情的加重呈正相关^[6]。病毒性肺炎患者体内的 SAA、CRP、SAA/CRP 水平均与对照组有明显差异,WBC 和 NEUT%则无明显差异;ROC 曲线显示,SAA 的 AUC 最大;logistic 回归分析表明,SAA 的偏回归系数最大,SAA 对病毒性肺炎感染的诊断价值最高。有研究报道,病毒感染患者的 SAA 水平升高程度明显大于 CRP^[7],与本研究一致。

本研究中,WBC 和 NEUT%这些传统指标在细菌性及病毒性肺炎患者中的阳性率均较低,而 SAA 阳性率均较高,故 SAA 作为诊断健康者与肺炎患者(特别是早期肺炎影像 X 光阴性患者)的良好指标。病毒性肺炎患者 SAA/CRP 比值明显高于细菌性肺炎患者;由 SAA/CRP 比值用于两种肺炎鉴别诊断的 ROC 曲线可知,当诊断阈值为 6.8 时,AUC 为 0.821>0.5,故 SAA/CRP 比值是鉴别细菌性与病毒性肺炎的良好指标;将其列为联合检测的项目可为鉴别细菌性与病毒性肺炎,为临床选择合适的治疗方案提供有效的信息。有研究报道,在早期小儿感染性疾病的病原体鉴别诊断中,SAA 具有很好的参考价值,且 SAA 优于超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)^[8];SAA 还可

用于危重症患者细菌感染疗效评估^[9]。

综上所述,疑似肺炎患者就诊时,可优先检测 WBC、SAA 及 CRP,为临床对肺炎患者的早期诊断以及感染类型的鉴别诊断提供实验室依据。

参考文献

[1] 胡芳,袁剑峰,顾佩,等.血清淀粉样蛋白 A 对发热患者的临床诊断价值[J].实用医技杂志,2018,25(5):469-470.

[2] 崔海涛,秦洪伟.PCT,CRP 联合血清淀粉样蛋白 A 在细菌性肺炎与病毒性肺炎中的应用[J].临床血液学杂志(输血与检验),2018,31(8):603-605.

[3] 刘红霞,胡旭,李伟.WBC,PCT 和 CRP 诊断开胸手术后早期肺部感染的临床价值[J].实验与检验医学,2019,37(1):116-118.

[4] 李青.全血 C 反应蛋白与血常规联合检验在儿科细菌性感染性疾病中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2015,36(16):2446-2447.

[5] 刘智,陆少颜,林胜元.联合检测血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和白细胞计数诊断儿童感染性疾病的应用价值[J].中国医学工程,2017,25(11):58-60.

[6] 高淑瓶,温旺荣,谭艳玲.慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴肺炎患者血清 IL-6,HPT,SAA 的检测价值分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):1479-1481.

[7] 宋延荣.血清淀粉样蛋白 A C 反应蛋白 白细胞联合检测在病毒性感染疾病中的应用[J].实用医技杂志,2018,25(1):40-41.

[8] 唐钧,林建伯.SAA,hs-CRP 在小儿感染性疾病早期鉴别诊断中的价值[J].检验医学,2018,33(6):499-502.

[9] 陈瑞华,谢婷,贾钦尧.血清 SAA,HBp 联合检测危重症患者细菌感染诊断与疗效评估中的价值探讨[J].临床肺科杂志,2018,23(8):1423-1426.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-03-09)

(上接第 2022 页)

中国抗生素杂志,2016,41(6):460-465.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S28[S]. Wayne,PA:CLSI,2018.

[3] 谭福燕,庞载元,胡雪飞.1 084 株肺炎克雷伯菌的临床分布特点及耐药性变迁[J].重庆医学,2019,48(11):1948-1955.

[4] 杨丽.医院感染多重耐药菌监测及防控分析[J].检验医学与临床,2019,16(17):2548-2550.

[5] 郭主声,张莉,林思恩,等.2015 年广东省东莞市细菌耐药性监测结果[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):303-313.

[6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.

[7] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.

[8] 张弘,张春玲,徐德祥,等.肺炎克雷伯杆菌对抗菌药物耐药性变化的影响[J].现代生物医学进展,2015,29(15):328-331.

[9] 韩艳,陈丽萍,李智伟.肺炎克雷伯菌耐药分布及 KPC-2 耐药基因研究[J].中国卫生检验杂志,2014,24(3):435-440.

[10] 王凤,赖开生,安静娜,等.2013—2017 年某三甲医院产 KPC 肺炎克雷伯菌流行特征研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(24):5521-5524.

[11] BASSETTI M,RIGHI E,CARNELUTTI A,et al. Multi-drug-resistant Klebsiella pneumoniae: challenges for treatment, prevention and infection control [J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2018,16(10):749-761.

[12] 解春宝,肖代雯,杨永长,等.多药耐药肠杆菌科细菌超广谱 β -内酰胺酶基因分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(5):992-994.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-02-26)