

住院患者肺炎克雷伯菌血流感染的临床特点与耐药分析

段园园 曹敬荣 闵嵘 张丽丽 赵琪彦 王育英 谢威 王培昌

【摘要】目的 了解住院患者肺炎克雷伯菌血流感染的临床特点、预后及耐药情况,为临床经验性治疗提供依据。**方法** 回顾性分析本院2011年1月至2015年1月收治的肺炎克雷伯菌血流感染者的临床资料、抗菌药物使用和实验室检查结果。细菌鉴定和药敏试验采用Vitek-2 Compact系统和配套鉴定及药敏卡,应用Whonet 5.6进行耐药分析。**结果** 75例入组者主要分布科室为ICU、普外科、血液科和急诊内科,平均年龄63岁,合并多种基础疾病,其中以肺部感染(46.67%)、颅脑疾病(30.67%)、糖尿病(29.33%)、胆道疾病(18.67%)、低血红蛋白症(18.67%)、肾功能不全(14.67%)和实体器官肿瘤(13.33%)多见,发生脓毒血症、感染性休克患者15例(20.00%)。药敏试验结果显示,75株肺炎克雷伯菌产ESBLs占42.67%,对美罗培南、亚胺培南和厄他培南的耐药率分别为6.67%、10.67%和8.00%,对哌拉西林/他唑巴坦(16.00%)和阿米卡星(10.67%)耐药率较低(均<20%)。入组患者病死率为25.33%,MDR组患者病死率(29.73%)高于非MDR组(21.05%)。感染性休克、入住ICU为患者死亡的独立危险因素($\chi^2=18.91$ 、 $P=0.025$, $\chi^2=6.63$, $P=0.01$)。**结论** 肺炎克雷伯菌血流感染常合并多种基础疾病,且病死率高,碳青霉烯类耐药菌的出现应引起重视。

【关键词】 肺炎克雷伯菌; 血流感染; 耐药性; 碳青霉烯类

Clinical characteristics and antimicrobial resistance of bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients Duan Yuanyuan, Cao Jingrong, Min Rong, Zhang Lili, Zhao Qiyuan, Wang Yuying, Xie Wei, Wang Peichang. Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Cao Jingrong, Email: 13683581168@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and antimicrobial resistance of bloodstream infections (BSI) caused by *K. pneumoniae* in hospitalized patients and to provide a reference for the clinical treatment of *K. pneumoniae*. **Methods** Clinical data, laboratory results and antibiotic resistance of *K. pneumoniae* isolated from patients with blood infection from January 2011 to January in 2015 were reviewed, retrospectively. The identification of isolates and antimicrobial susceptibility testing were done by Vitek-2 compact. The antimicrobial resistance were analyzed by Whonet 5.6 software. **Results** Total of 75 clinical isolates of *K. pneumoniae* were mainly distributed in the wards of ICU, departments of general surgery, hematology and emergency. BSI caused by *K. pneumoniae* tends to develop into serious complications, and the top complications were pulmonary infection (46.67%), cerebral diseases (30.67%), diabetes (29.33%), biliary tract diseases (18.67%), low hemoglobin (18.67%), kidney dysfunction (14.67%) and tumor (13.33%). There were 15 (20.00%) cases suffered from sepsis or septic shock. The isolated rate of ESBLs-producing *K. pneumoniae* was 42.67%, and the resistance rates to meropenem, imipenem and ertapenem were 6.67%, 10.67% and 8.00%, respectively. The resistance rates of *K. pneumoniae* to piperacillin/tazobactam (16.00%) and amikacin (10.67%) were less than 20%. The total mortality rate was 25.33%, and the mortality rate of patients in MDR group (29.73%) was higher than that of non-MDR group

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2016.06.010

基金项目: 首都医科大学宣武医院院级课题 (No. 2014)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院检验科

通信作者: 曹敬荣, Email: 13683581168@126.com

(21.05%)。Septic shock and whether stay in the ICU were the risk factors for *K. pneumoniae* BSI patients ($\chi^2 = 18.91, 6.63; P = 0.025, 0.01$)。 **Conclusions** *K. pneumoniae* BSI tend to develop into serious complications, the higher mortality and the emergence of carbapenems-resistant *K. pneumoniae* isolates should be emphasized to the clinic.

【Key words】 Bloodstream infections; *Klebsiella pneumoniae*; Antimicrobial resistance; Carbapenems

近年来,肺炎克雷伯菌血流感染(bloodstream infections of *Klebsiella pneumoniae*, KP-BSI)已成为医院感染的重要问题,居医院革兰阴性菌血流感染的第二位^[1-4],而碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌的出现和不断增加已成为临床抗感染治疗的难题^[5-8]。为了解本院KP-BSI的临床特点、预后和细菌耐药情况,本研究对2011年1月至2015年1月75例KP-BSI住院患者的临床资料和实验室结果进行回顾性分析,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料复习

KP-BSI入组标准为至少1次血培养分离出肺炎克雷伯菌的住院患者分离的非重复菌株,复习并记录所有患者住院科室、合并的基础疾病、抗菌药物使用、预后转归(好转或存活、死亡)及相关诊疗操作等临床资料,并分析肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药情况。

二、细菌鉴定及药敏试验

采用法国生物梅里埃公司的Vitek-2 Compact自动化鉴定和药敏系统对血培养阳性标本进行鉴定及药敏试验。根据药敏试验结果分析产ESBLs、碳青霉烯类抗菌药物耐药情况。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922。药敏数据分析应用Whonet 5.6软件,并按感染菌株药敏结果分为多重耐药(MDR)组(产ESBLs)、耐碳青霉烯组和非MDR组。

三、统计学处理

数据统计分析采用SPSS 19.0软件。患者的年龄等计量资料呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验进行比较;率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的一般资料与科室分布

入组的75例患者中,男性48例,女性27例,年

龄23~88岁,平均年龄(63 ± 13)岁。患者来自15个病区,包括ICU 33例(44.00%),普通外科14例(18.67%),血液科5例(6.67%),急诊内科5例(6.67%),综合内科3例(4.00%),肾内科、呼吸科、神经内科、神经外科和血管外科各2例(2.67%),泌尿外科、康复科、内分泌科、消化科和耳鼻喉科各1例(1.33%)。

二、入组患者的常见基础疾病分布与感染灶

75例患者均合并多种基础疾病,合并常见基础疾病见表1,其中发生脓毒血症、感染性休克者15例(20.00%)。75例患者大多存在明确感染灶,其中肺部感染者32例(42.67%)、胆道感染者15例(20.00%)、泌尿系感染者7例(9.33%)、肝脓肿患者6例(8.00%)及腹腔感染者3例(4.00%)。

三、药敏试验结果

药敏试验结果显示,75株肺炎克雷伯菌中产ESBLs者32株(42.67%),MDR菌38株,占50.67%。对复方新诺明和氨苄西林耐药率最高,分别为97.33%和93.33%;对头孢呋辛、头孢唑林、氨苄西林/舒巴坦和庆大霉素的耐药率均 $> 40\%$;为呋喃妥因、环丙沙星、头孢他啶、左氧氟沙星、头孢曲松、头孢西丁、头孢吡肟和氨曲南的耐药率为20%~40%;对哌拉西林/他唑巴坦、阿米

表1 75例入组患者合并的基础疾病

基础疾病	例(%)
肺部感染	35 (46.67)
颅脑疾病	23 (30.67)
糖尿病	22 (29.33)
胆道疾病	14 (18.67)
低蛋白血症	14 (18.67)
肾功能不全	11 (14.67)
实体器官肿瘤	10 (13.33)
心脏疾病	10 (13.33)
肾脏疾病	8 (10.60)
肝脓肿	6 (8.00)
呼吸衰竭	5 (6.67)

卡星、美罗培南、厄他培南和亚胺培南的耐药率较低（均 < 20%），具体药敏试验结果见表2。

四、MDR与非MDR菌株血流感染情况及KP-BSI预后相关因素

本组患者存活或好转者56例（74.67%），总病死率为25.33%（19/75），MDR组患者病死率为29.73%，显著高于非MDR组患者（21.05%），但差异无统计学意义（ $\chi^2 = 5.82$ 、 $P = 0.75$ ）。是否合并糖尿病为产生多重耐药的相关因素（ $\chi^2 = 5.02$ 、 $P = 0.025$ ），性别、年龄、单独并发症、入住内科或外科病房亦与多重耐药发生率无相关性（ P 均 > 0.05）。经统计学分析，感染性休克、入住ICU是患者死亡的独立危险因素（ $\chi^2 = 18.91$ 、 6.63 ， P 均 = 0.025、0.01），但性别、年龄、单独并发症、入住内科或外科病房及多重耐药均与病死率无相关性（ P 均 > 0.05）。

讨 论

血流感染是感染性疾病最严重的表现之一，患者病情重、病死率高，在医院感染中位居第4位^[1-4]，其中肺炎克雷伯菌血流感染居医院革兰阴性菌血流感染的第2位^[2-3]。研究^[2-5, 9]显示不同地区、不同医院

肺炎克雷伯菌血流感染（KP-BSI）对抗菌药物的敏感性不同，本研究共收集本院血流感染肺炎克雷伯菌MDR菌38株（50.67%），其中产ESBLs者42.67%，高于文献^[10]报道（37.5%），可能与地区差异有关。药敏结果显示，产ESBLs菌株同时对氨基糖苷类和喹诺酮类交叉耐药，提示临床经验性治疗时应避开此类药物；哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星的耐药率较低（< 20%），可作为经验用药选择或联合用药基础药物；对于重症感染者，碳青霉烯类仍为目前治疗首选药物^[10-11]。但本研究显示，美罗培南、亚胺培南和厄他培南的耐药率分别为6.67%、10.67%和8.00%。国内外均有耐碳氢霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的报道^[6-9, 12]，尤其产KPC酶菌株可在不同肠杆菌科细菌中传播和流行，成为临床治疗和感染控制的棘手问题^[13-14]。

本研究显示，KP-BSI病例均合并多种基础疾病，其中肺部感染最常见，颅脑疾病次之，与以往报道^[3-4]略有差异，可能与本院以神经科疾病和老年病为主有关；另外，糖尿病患者机体抵抗力降低，高血糖利于细菌繁殖而增加了血流感染的风险^[15-16]，且是否合并糖尿病为产生多重耐药的相关因素（ $\chi^2 = 5.02$ 、 $P = 0.025$ ），糖尿病患者应重视多耐药肺炎克雷伯菌的检测。在科室分布中ICU、普外科是KP-BSI

表 2 75 株肺炎克雷伯菌对 19 种抗菌药物的药敏试验结果

抗菌药物	耐药 [例 (%)]	敏感 [例 (%)]	95%CI
头孢唑啉	38 (50.67)	35 (46.67)	39.0~62.3
头孢呋辛	41 (54.67)	32 (42.67)	38.5~71.0
头孢曲松	20 (26.67)	50 (66.67)	13.6~42.4
头孢他啶	22 (29.33)	52 (69.33)	17.4~38.4
头孢吡肟	15 (20.00)	57 (76.00)	12.0~31.1
头孢西丁	17 (22.67)	58 (77.33)	10.7~39.6
哌拉西林/他唑巴坦	12 (16.00)	61 (81.33)	8.9~26.7
氨苄西林/舒巴坦	36 (48.00)	35 (46.67)	30.5~62.7
庆大霉素	31 (41.33)	44 (58.67)	30.2~53.3
阿米卡星	8 (10.67)	63 (84.00)	5.1~20.5
复方新诺明	73 (97.33)	2 (2.67)	85.3~99.9
左旋氧氟沙星	21 (28.00)	50 (66.67)	18.5~39.7
环丙沙星	23 (30.67)	48 (64.00)	17.6~47.8
氨曲南	15 (20.00)	54 (72.00)	9.9~36.9
呋喃妥因	29 (38.67)	19 (25.33)	23.8~55.4
亚胺培南	5 (6.67)	67 (89.33)	2.5~15.6
美洛培南	8 (10.67)	65 (86.67)	3.4~25.7
厄他培南	6 (8.00)	69 (92.00)	2.1~23.0

表3 肺炎克雷伯菌血流感染预后的单因素分析 [例 (%)]

相关因素	生存组 (n = 56)	死亡组 (n = 19)	χ^2 值	P值
性别				
男	35 (62.5)	14 (73.68)	0.78	0.95
女	21 (37.5)	5 (26.32)	0.55	0.75
年龄				
≤ 60岁	21 (37.5)	7 (36.84)	0.00	0.99
> 60岁	35 (62.5)	12 (63.16)	0.00	0.99
合并基础疾病				
肺部感染	25 (44.64)	10 (52.63)	0.36	0.95
颅脑疾病	18 (32.14)	5 (26.32)	0.23	0.98
糖尿病	19 (33.93)	3 (15.79)	2.25	0.90
胆道疾病	10 (17.86)	4 (21.05)	0.10	0.99
低血红蛋白症	8 (14.29)	6 (31.58)	2.79	0.98
肾功能不全	5 (8.93)	6 (31.58)	0.18	0.99
实体肿瘤	7 (12.5)	3 (15.79)	0.13	0.95
感染性休克				
是	8 (14.29)	7 (36.84)	18.91	0.03
否	48 (85.71)	12 (63.16)		
耐药				
MDR	27 (48.21)	11 (57.89)	0.53	0.99
非MDR	29 (51.79)	8 (42.11)	0.24	0.90
病房分布				
ICU	20 (35.71)	13 (68.42)	6.63	0.01
外科	17 (30.36)	3 (15.79)	1.54	0.95
内科	19 (33.93)	3 (15.79)	2.25	0.90

的高发科室,与ICU患者大多合并严重的基础疾病、身体状况极差、常并发多部位感染、接受多种侵袭性治疗等因素相关^[3]。

本组患者总病死率为25.33% (19/75),其中MDR组病死率(29.73%)高于非MDR组(21.05%)。血流感染的临床表现和转归与患者基础状态密切相关,本研究显示感染性休克、入住ICU是患者死亡的独立危险因素,而患者性别、年龄、单独并发症、入住内科或外科病房及多重耐药均与病死率无相关性,与文献报道^[3]中MDR菌对BSI患者病死率具有决定性影响存在差异,可能与本研究观察例数相对少有关,尚需进一步研究来证实。

总之,肺炎克雷伯菌血流感染病死率高,预后差,临床对于呼吸道、导管、胆道和泌尿道等感染者,若病情急骤变化或发生感染性休克及多脏器功能衰竭时,应重视血培养的及时检测,做好多重耐药菌医院感染预防与控制^[13],防止院内感染暴发

流行,尤其重视产ESBLs及碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的检测和监测及其毒力筛查^[17-19],对该类感染可联合使用替加环素治疗^[20],从而有效改善患者的预后,并降低其病死率。

参 考 文 献

- 1 Yang QW, Wang H, Sun HL, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Enterobacteriaceae* with decreased susceptibility to carbapenems: results from large hospital-based surveillance studies in China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2010,54(1):573-577.
- 2 刘乐平,刘文恩,晏群,等. 2012-2015年某三甲医院血培养常见病原菌及其耐药性变迁[J]. *中国感染控制杂志*,2016,15(6):374-379.
- 3 伍力学,段立伟,朱妍,等. ICU血流感染病原菌分布特点及预后危险因素分析[J]. *临床军医杂志*,2015,43(4):381-383.
- 4 董建平,田国保,李明明,等. 2012年北京市海淀区医院肺炎克雷伯菌致血流感染14例患者的耐药分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2014,8(4):500-502.
- 5 姜梅杰,牛淑香,宗桂珍,等. 血培养中常见病原菌的耐药性分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2015,42(1):10-12.
- 6 Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide[J].

- Clin Microbiol Infect,2014,20(9):821-830.
- 7 Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance[J]. Antimicrob Agents Chemother,2015,59(10):5873-5884.
 - 8 Metan G, Akova M. Reducing the impact of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* on vulnerable patient groups: what can be done?[J]. Curr Opin Infect Dis,2016,29(6):555-560.
 - 9 Hrabák J, Študentová V, Jakubů V, et al. Prevalence study on carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Czech hospitals--results from Czech Part of European Survey on Carbapenemase--producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE)[J]. Epidemiol Mikrobiol Imunol,2015,64(2):87-91.
 - 10 丁月平, 陆军, 俞云松, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性及其所致血流感染的危险因素[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(2):102-107.
 - 11 Xia S, Fan X, Huang ZG, et al. Dominance of CTX-M-Type extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolated from patients with community-onset and hospital-onset infection in China[J]. PLoS One,2014,9(7):e100707.
 - 12 吕丹, 汪丽, 陈冬萍, 等. 耐亚胺培南肺炎克雷伯菌下呼吸道感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(5) 981-983.
 - 13 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
 - 14 Swathi CH, Chikala R, Ratnakar KS, et al. A structural, epidemiological & genetic overview of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs)[J]. Indian J Med Res,2016,144(1):21-31.
 - 15 曹识宇, 杨梅, 陈恩平, 等. 2型糖尿病发生医院感染的危险因素调查[J]. 浙江预防医学,2015,26(1):57-59.
 - 16 周圣明, 等. 糖尿病患者血源性感染的临床特征研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,24(8):1793-1794, 1800.
 - 17 Zhao WH, Hu ZQ. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria[J]. Crit Rev Microbiol,2013,39(1):79-101.
 - 18 Bilavsky E, Temkin E, Lerman Y, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres[J]. Clin Microbiol Infect,2014,20(11):804-810.
 - 19 曹敬荣, 高世超, 陈静, 等. 粪便中分离肺炎克雷伯菌的血清型与毒力基因检测[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(11):807-812.
 - 20 余巧珍, 朱恒光. 替加环素对临床多重耐药菌的体外药敏结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(1):2991-2993.

(收稿日期: 2015-12-16)

(本文编辑: 孙荣华)

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/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(6):698-702.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中华医学学会