

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195338

· 论 著 ·

2009—2018 年 10 075 株肺炎克雷伯菌临床分布及其耐药变迁

欧阳娜¹, 童德军¹, 王敏², 胡秋莲¹, 邓艳辉¹, 柳恒卓¹, 程珊璧¹

(中南大学湘雅二医院 1. 医院感染控制科; 2. 检验科微生物室, 湖南长沙 410011)

[摘要] **目的** 探讨肺炎克雷伯菌(KP)临床分布及其耐药变迁情况,为临床 KP 感染控制及其治疗提供依据。**方法** 回顾分析 2009—2018 年某院临床分离的 10 075 株 KP,比较不同年度、不同科室、不同部位感染 KP 的构成情况,分析 KP 的耐药变化趋势。**结果** KP 主要来源于痰标本,是肝脓肿的主要病原菌,也是新生儿科分离的首位菌。KP 的检出率由 2009 年的 8.0% 上升至 2018 年的 13.8%,呈逐年上升的趋势($\chi^2_{趋势} = 389.9, P < 0.001$)。10 年间 KP 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 0.6%、1.5% 上升至 34.4%、32.8%;产 ESBLs 肺炎克雷伯菌检出率从 18.8% 上升至 62.6%。综合 ICU 和神经内科检出的 KP 对亚胺培南的耐药率最高,分别从 1.9%、0 上升至 63.7%、52.9%。血、痰、尿、腹腔引流液的耐药率分别从 0、1%、0、0 上升至 29.3%、26.6%、34.0%、22.9%。**结论** KP 检出率和对抗菌药物的耐药率 10 年呈连续上升趋势,CRKP 检出率也呈连续上升趋势,不同科室、不同感染部位存在差别。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 亚胺培南; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 抗药性; 微生物; 耐药性

[中图分类号] R378.99+6

Change in clinical distribution and antimicrobial resistance of 10 075 strains of *Klebsiella pneumoniae* from 2009 to 2018

OUYANG Na¹, TONG De-jun¹, WANG Min², HU Qiu-lian¹, DENG Yan-hui¹, LIU Heng-zhuo¹, CHENG Shan-bi¹ (1. Department of Healthcare-associated Infection Control; 2. Department of Microbiology Laboratory, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change in clinical distribution and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* (KP), and provide evidence for KP infection control and treatment. **Methods** 10 075 strains of KP isolated from a hospital from 2009 to 2018 were analyzed retrospectively, constituent of KP in different years, different departments and different infection sites were compared, changing trend of resistance of KP was analyzed. **Results** KP mainly isolated from sputum specimens, which was the main pathogen of liver abscess and the most isolated pathogen from department of neonatology. Isolation rate of KP increased from 8.0% in 2009 to 13.8% in 2018, showing an upward trend year by year ($\chi^2_{trend} = 389.9, P < 0.001$). Resistance rates of KP to imipenem and meropenem increased from 0.6% and 1.5% to 34.4% and 32.8% respectively during 10 years; isolation rates of ESBLs-producing KP increased from 18.8% to 62.6%. KP isolated from general intensive care unit(ICU) and department of neurology showed the highest resistance rate to imipenem, rising from 1.9% and 0 to 63.7% and 52.9% respectively, antimicrobial resistance rates of KP from blood, sputum, urine, and abdominal drainage increased to from 0, 1%, 0, and 0 to 29.3%, 26.6%, 34.0%, and 22.9% respectively. **Conclusion** The isolation rate and antimicrobial resistance rate of KP showed a continuous upward trend during 10 years, isolation rate of CRKP also showed a continuous upward trend, there were differences among different departments and different infection sites.

[收稿日期] 2019-04-25

[作者简介] 欧阳娜(1980-),女(汉族),湖南省长沙市人,公共卫生中级,主要从事医院感染控制研究。

[通信作者] 童德军 E-mail: 657321390@qq.com

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; imipenem; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance, microbial

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是一种临床上常见的革兰阴性致病菌。2017 年全国 CHINET 耐药监测数据^[1]显示, KP 与大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌位居临床上常见致病菌的前三位。研究^[2-3]发现, 随着抗菌药物的广泛应用, KP 耐药菌株的检出率呈现不断上升趋势, 特别是既往对 KP 疗效很好的碳青霉烯类, 其耐药菌株——耐碳青霉烯类 KP(CRKP)的感染也逐年上升, 其相关感染造成的病程迁徙, 以及伴随的高致死率严重威胁患者的生活质量和生存, 并给临床治疗带来了重大挑战, 已引起国内外学者的高度重视。

KP 耐药的变迁, 不同区域存在较大的差异^[4-6]。造成此差异的原因可能与不同地域、不同级别医院、不同科室诊治的感染类型存在差异有关, 也可能与医生的处方习惯以及抗菌药物的实际供应等诸多因素有关。因此, 掌握特定区域 KP 检出及其耐药信息, 以及时间、科室空间分布规律, 可更好地为该地区临床抗菌药物的使用, 合理有效的治疗相关感染提供依据。此外, 有关 KP 检出率及其耐药变迁, 国内报道的数据最长监测时间多集中在 5 年左右, 更长时间的监测分析相对不足。本研究旨在回顾性整理某院 2009 年 1 月—2018 年 12 月近十年临床上 KP 的相关变化趋势, 探讨其在不同临床科室之间, 不同感染部位之间的分布规律, 研究其抗菌药物耐药谱的变化, 为更好地了解医院所在地区 KP 感染及其耐药变化的规律打下基础。

1 资料与方法

1.1 临床菌株信息的提取 通过电子信息系统, 收集 2009 年 1 月—2018 年 12 月该院所有临床细菌培养标本的数据, 从细菌培养阳性标本中选取 KP 标本, 排除重复送检者(同一患者多次送检培养出相同菌株, 取第一次的数据), 共获得 KP 10 075 株。

1.2 细菌鉴定和药敏试验 所有菌株鉴定及药敏检测均采用 PHOENIX(美国 BD 公司生产)全自动微生物分析系统, 其中米诺环素、替加环素、头孢哌酮/舒巴坦、头孢唑林的药物试验采用 K-B 纸片扩散法测定。药敏试验操作及折点判定标准参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100-S24^[7]。

1.3 统计学方法 药敏结果应用 WHNET 5.6 软

件进行统计, 应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计数资料以例/株数或百分比表示, 率的比较采用 χ^2 及趋势 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床分布 2009 年 1 月—2018 年 12 月临床标本中共检出病原菌 99 950 株, 其中 KP 10 075 株(占 10.1%), 占该院革兰阴性菌分离率的第三位。9 742 株(96.7%) KP 分离自住院患者, 333 株(33.3%)分离自门诊患者。除 30 例患者无性别资料外, 其他感染患者中男性 6 891 例(68.6%), 女性 3 154 例(31.4%), 男女比例为 2.18:1; 年龄 >50 岁者 6 305 例(62.6%), ≤50 岁者 3 713 例(36.9%), 年龄不详者 57 例(0.6%)。10 年间 KP 检出率从 2009 年的 8.0% 上升至 2018 年的 13.8% ($\chi^2_{趋势} = 389.9, P < 0.001$), 见表 1。

表 1 2009—2018 年 KP 检出情况

Table 1 Isolation of KP from 2009 to 2018

年份	总菌株数	KP 株数	检出率(%)
2009	6 662	533	8.0
2010	6 488	545	8.4
2011	8 643	752	8.7
2012	9 354	739	7.9
2013	9 582	757	7.9
2014	9 118	775	8.5
2015	11 667	1 120	9.6
2016	12 773	1 520	11.9
2017	12 214	1 478	12.1
2018	13 449	1 856	13.8
合计	99 950	10 075	10.1

2.2 标本来源分布 KP 以痰标本检出株数最多, 达 6 274 株, 其次为血、尿、腹腔引流液标本, 分别检出 919、765、462 株。肝脓肿穿刺液中 KP 检出率最高(38.9%)。临床科室分布中新生儿科检出细菌居首位的是 KP, 占该科室检出菌株数的 36.1%。检出 KP 较多的科室依次为神经内科(977 株, 9.7%)、综合 ICU(896 株, 8.9%)、老年科(885 株,

8.8%)、普通外科(804 株,8.0%)、神经外科(798 株,7.9%)、呼吸内科(698 株,6.9%)。见表 2。

表 2 2009—2018 年 KP 标本及科室来源分布

Table 2 Distribution of specimen sources and departments of KP from 2009 to 2018

来源	总株数 (n=99 950)	KP 株数 (n=10 075)	检出率 (%)	构成比 (%)
标本				
痰	39 443	6 274	15.9	62.3
血	9 893	919	9.3	9.1
尿	10 452	765	7.3	7.6
腹腔引流液	4 395	462	10.5	4.6
胆汁	1 360	193	14.2	1.9
创面分泌物	1 067	145	13.6	1.4
肝脓肿穿刺液	306	119	38.9	1.2
前列腺液	7 885	91	1.2	0.9
脑脊液	638	40	6.3	0.4
胸腔积液	127	14	11.0	0.1
其他标本	24 384	1 053	4.3	10.5
科室				
神经内科	6 815	977	14.3	9.7
综合 ICU	9 506	896	9.4	8.9
老年科	6 805	885	13.0	8.8
普通外科	6 228	804	12.9	8.0
神经外科	4 795	798	16.6	7.9
呼吸内科	8 360	698	8.3	6.9
新生儿科	1 541	556	36.1	5.5
泌尿外科	4 746	360	7.6	3.6
肾内科	2 780	291	10.5	2.9
胸外科	4 023	308	7.7	3.0
血液内科	1 900	260	13.7	2.6
儿科	2 113	322	15.2	3.2
康复科	2 350	290	12.3	2.9
其他科室	37 988	2 630	6.9	26.1

2.3 产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)KP 和 CRKP 检出情况 共检出产 ESBLs KP 4 167 株(43.1%), CRKP 1 651 株(占 16.7%)。检出率呈逐年上升趋势(χ^2 趋势值分别为 1 487.7、1 055.0, 均 $P < 0.001$), 2009—2018 年产 ESBLs KP 检出率由 18.8% 上升至 62.6%, 而 CRKP 检出率由 0.6% 上升至 34.4%, 尤其是 2014 年后 CRKP 呈现快速增长的趋势, 2018 年较 2014 年增长了 3 倍。见表 3。

表 3 2009—2018 年 KP 产 ESBLs 和耐碳青霉烯类抗生素菌株检出情况

Table 3 Isolation of ESBLs-producing and carbapenem-resistant KP from 2009 to 2018

年份	ESBLs 检测			CRKP 检测		
	检测株数	阳性株数	检出率 (%)	检测株数	阳性株数	检出率 (%)
2009	533	100	18.8	533	3	0.6
2010	545	57	10.5	545	9	1.7
2011	752	63	8.4	752	6	0.8
2012	739	42	5.7	739	22	3.0
2013	740	228	30.8	757	19	2.5
2014	576	286	49.7	597	50	8.4
2015	1 110	620	55.9	1 125	133	11.8
2016	1 473	882	59.9	1 519	377	24.8
2017	1 449	792	54.7	1 477	405	27.4
2018	1 753	1 097	62.6	1 824	627	34.4
合计	9 670	4 167	43.1	9 868	1 651	16.7

2.4 连续 10 年 KP 对常用抗菌药物的耐药率变迁

药敏试验结果显示, 至 2018 年, 除对头孢他啶、头孢西丁、阿莫西林/克拉维酸的耐药率 $< 50%$ 以外, KP 对大部分广谱青霉素类、第一至第四代头孢类抗生素的耐药率(包括含 β-内酰胺酶抑制剂的抗生素)均上升至 50% 以上, 2009—2018 年 KP 对亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星、阿米卡星的耐药率分别从 0.6%、1.5%、16.4%、10.5% 上升至 34.4%、32.8%、38.4%、23.1%。2018 年 KP 对检测抗菌药物耐药率最低的是替加环素(6.4%)。见表 4。

2.5 不同科室、标本 CRKP 检出的变化趋势

2009—2018 年各科室 KP 对亚胺培南耐药率增长较快, 神经内科、神经外科、呼吸内科、普通外科、老年科均由 0 分别上升至 52.9%、40.6%、29.4%、25.8% 和 20.9%, 综合 ICU 由 1.9% 上升至 63.7%, 新生儿科由 2.9% 上升至 31.7% (均 $P < 0.05$)。除 2009—2011 年以外, KP 对亚胺培南耐药率同年度各科室之间比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 5。2009—2018 年尿、血、腹腔引流液标本中的 KP 对亚胺培南耐药率均由 0 分别上升至 34.0%、29.3% 和 22.9%, 痰标本中 KP 对亚胺培南耐药率由 1.0% 上升至 26.6% (均 $P < 0.05$)。KP 对亚胺培南耐药率各标本之间比较, 除 2014、2016 年差异有统计学意义外 ($P < 0.05$), 其他年份差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 6。

表 6 2009—2018 年部分标本来源的 KP 对亚胺培南耐药率的变迁 (%)

Table 6 Change in imipenem resistance rates of KP from partial specimens from 2009 to 2018 (%)

年份	痰	血	尿	腹腔引流液	χ^2	P
2009	1.0(3/311)	0.0(0/30)	0.0(0/11)	0.0(0/2)	0.8	0.936
2010	1.4(5/357)	0.0(0/29)	0.0(0/7)	0.0(0/7)	1.2	0.766
2011	0.6(3/463)	0.0(0/38)	0.0(0/18)	0.0(0/27)	0.9	0.910
2012	2.6(10/384)	7.5(6/80)	6.7(3/45)	0.0(0/28)	6.9	0.073
2013	2.4(10/420)	2.3(2/87)	4.7(2/43)	5.6(2/36)	1.6	0.586
2014	11.6(51/439)	19.0(20/105)	2.0(1/51)	5.9(2/34)	12.9	0.011
2015	11.6(79/682)	8.8(7/80)	10.7(11/103)	3.9(2/51)	4.3	0.347
2016	25.4(240/946)	34.4(54/157)	11.2(11/98)	10.4(5/48)	25.2	0.000
2017	31.5(281/892)	23.8(31/130)	29.1(44/151)	20.4(10/49)	5.8	0.138
2018	26.6(210/790)	29.3(44/150)	34.0(69/203)	22.9(16/70)	5.3	0.147
$\chi^2_{趋势}$	516.6	62.6	52.9	23.2		
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

3 讨论

KP 是社区感染和医院感染重要的条件致病菌,当机体抵抗力下降或广谱抗菌药物大量使用时,体内菌群失调,导致定植于体内的 KP 大量增殖,引发感染。本研究结果显示,2009—2018 年该院 KP 的检出率呈逐年上升趋势,居革兰阴性细菌分离率的前三位,标本来源中占比最高的为痰,其次是血,提示 KP 最常见感染部位是呼吸道感染。KP 所致血流感染多为继发感染,患者多合并其他部位感染,中心静脉置管等侵入性操作是造成血流感染的主要因素^[8],产 ESBLs KP 引起的血流感染 30 天致死率明显高于大肠埃希菌所致的血流感染^[9]。因此,临床上应尽量减少侵入性操作。本研究中肝脓肿穿刺液中 KP 检出数量占此标本检出菌株数的 38.9%,是细菌性肝脓肿的主要致病菌,与相关文献^[10-12]报道一致。

研究^[13]显示,KP 是造成新生儿败血症最常见的细菌之一,而且多见于自身抵抗力较弱的新生儿,如早产儿、低体重儿等。本研究中,KP 分离株占新生儿科检出病原菌的第一位,2016—2017 年新生儿科 KP 对亚胺培南耐药率明显上升,此期间医院感染控制科联合医务部等相关职能部门,对其多重耐药菌和抗菌药物管理进行了专项整治,至 2018 年 KP 对亚胺培南的耐药率明显下降。

2017—2018 年综合 ICU 对碳青霉烯类药物的耐药率明显高于同年度全院平均耐药率,神经内科

等科室 CRKP 检出率也较高,可能与患者病情重、重症感染患者较多、大手术、住院时间长、应用多种广谱抗菌药物有关^[14]。

药敏结果显示,2009—2018 年 KP 对大多数 β -内酰胺类抗生素耐药率呈逐年上升趋势,尤其是对第四代头孢菌素的耐药率增长明显,其中又以头孢吡肟为甚。KP 对碳青霉烯类抗生素的耐药率也呈逐年快速上升的趋势,对亚胺培南的耐药率从 0.6% 上升至 34.3%;对美罗培南的耐药率从 1.5% 上升至 32.7%。2005—2017 年全国 CHINET 细菌耐药监测网监测数据显示,KP 对美罗培南和亚胺培南耐药率均由 2005 年的 3% 分别上升至 2017 年的 24.0% 和 20.9%^[15]。基于碳青霉烯类药物强大的抗菌活性,临床上常将其作为严重革兰阴性菌感染的一线治疗用药,近年来 KP 对碳青霉烯类药物耐药率的快速增长,值得深思,提示临床应该提高标本送检率,根据药敏结果使用抗菌药物。对于 CRKP 的治疗,多项临床研究^[16-19]显示,碳青霉烯类药物与替加环素或多粘菌素联合用药有协同作用,联合治疗全因死亡率明显低于单独用药。

本研究整理了近十年的耐药监测数据,比较和分析本院不同年度、标本来源、科室分布的 KP 在抗菌药物耐药率(特别是碳青霉烯类药物)等方面的差异,对了解本院 KP 的流行病学特征及耐药情况,为合理使用抗菌药物,延缓细菌耐药性的产生,有效地控制 KP 的感染,尤其是 CRKP 的传播和流行提供了科学的依据。

[参 考 文 献]

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [2] 张国兵,毛小红,吴志强,等. 肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(11):2427-2429,2452.
- [3] 何秀丽,张莉萍. 大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(9):1041-1043.
- [4] Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(7): 2133-2143.
- [5] Jean SS, Lee NY, Tang HJ, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: Taiwan aspects[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2888.
- [6] Giannella M, Pascale R, Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(4): 265-273.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24th informational supplement, M100-S24[S]. CLSI, 2014.
- [8] 杨斌,陈潇,喻凯,等. 肺炎克雷伯菌致血流感染的临床特点与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(4):558-561.
- [9] Scheuerman O, Schechner V, Carmeli Y, et al. Comparison of predictors and mortality between bloodstream infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2018, 39(6): 660-667.
- [10] 许建新,纪明锁,任敬,等. 糖尿病患者细菌性肝脓肿的临床特征与病原菌分布[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(7):1546-1565.
- [11] Zheng S, Tan SY, Oh HM, et al. *Klebsiella pneumoniae* visceral organ abscesses-clinical characteristics[J]. Ann Acad Med Singapore, 2019, 48(2): 48-54.
- [12] 张鸣,刘杨,朱剑清,等. 细菌性肝脓肿 310 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(4):372-376.
- [13] 谭莉,涂敏,彭威军,等. 新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(18):2811-2814.
- [14] 张红芳,陈名霞,展冠军,等. 2014—2016 年医院 ICU 肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(20):4561-4563,4571.
- [15] 郑少微,李萍,张正良,等. 2005—2017 年中国 CHINET 常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药的监测结果[J]. 临床急诊杂志,2019,20(1):40-44.
- [16] Zusman O, Altunin S, Koppel F, et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1): 29-39.
- [17] 胡帮芹,杨忆,赵洪琼,等. 替加环素与多黏菌素单药或联合治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染有效性的 Meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(2):39-45.
- [18] Amat T, Gutiérrez-Pizarra A, Machuca I, et al. The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(6): 630-634.
- [19] Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3242-3249.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式: 欧阳娜,童德军,王敏,等. 2009—2018 年 10 075 株肺炎克雷伯菌临床分布及其耐药变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2019,18(6): 546-551. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20195338.

Cite this article as: OUYANG Na, TONG De-jun, WANG Min, et al. Change in clinical distribution and antimicrobial resistance of 10 075 strains of *Klebsiella pneumoniae* from 2009 to 2018[J]. Chin J Infect Control, 2019,18(6): 546-551. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20195338.