

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20245410

· 细菌耐药监测研究专题 ·

## 湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年克雷伯菌属细菌的耐药性变迁

豆清娅<sup>1,2</sup>, 陈丽华<sup>3</sup>, 付陈超<sup>1,2,4</sup>, 李晨<sup>5</sup>, 李艳明<sup>6</sup>, 刘君<sup>7</sup>, 宁兴旺<sup>8</sup>, 石国民<sup>9</sup>, 鄢靖敏<sup>10</sup>, 杨怀德<sup>11</sup>, 袁红霞<sup>12</sup>, 郑铭<sup>1,2,4</sup>, 任南<sup>1,2,4,13</sup>, 吴安华<sup>1,2,4,13</sup>, 黄勋<sup>1,2,4,13</sup>, 任碧琼<sup>14</sup>

[1. 中南大学湘雅医院医院感染控制中心, 湖南长沙 410008; 2. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 湖南长沙 410008; 3. 中南大学湘雅三医院检验科, 湖南长沙 410013; 4. 湖南省细菌耐药监测网办公室, 湖南长沙 410008; 5. 浏阳市中医医院检验科, 湖南浏阳 410300; 6. 中南大学湘雅医院检验科, 湖南长沙 410008; 7. 湘潭市中心医院检验科, 湖南湘潭 411100; 8. 湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心, 湖南长沙 410011; 9. 长沙市中心医院检验科, 湖南长沙 410004; 10. 长沙市第一医院检验科, 湖南长沙 410005; 11. 张家界市人民医院检验科, 湖南张家界 427000; 12. 郴州市第一人民医院检验医学中心, 湖南郴州 423000; 13. 湖南省医院感染管理质量控制中心, 湖南长沙 410008; 14. 湖南省第二人民医院(湖南省临床检验质量控制中心), 湖南长沙 410007]

**[摘要]** 目的 了解湖南省克雷伯菌属细菌和儿童患者分离克雷伯菌属细菌的耐药性变化, 为该地区医疗机构合理使用抗菌药物提供依据。方法 分析湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年克雷伯菌属细菌的相关数据, 根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100 第 32 版标准对结果进行判断, 应用 WHONET 5.6 软件对结果进行统计分析。结果 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网共分离 361 539 株克雷伯菌属细菌, 其中肺炎克雷伯菌占 86.7%, 菌株主要来源于呼吸道标本(66.5%)。2015—2021 年克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率在 10% 左右; 对替加环素的耐药率下降, 2012—2013 年的耐药率为 7.1%, 2018—2021 年均 <4%; 对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率 2012—2021 年上升明显, 2020—2021 年为 13.3%。儿童患者分离的克雷伯菌属细菌 2015—2021 年对碳青霉烯类药物的耐药率为 3.5%~8.6%, 2012—2021 年对替加环素的耐药率均 ≤3.8%。2020—2021 年新生儿、儿童、成人和老年人患者耐碳青霉烯类克雷伯菌属细菌的检出率分别为 4.7%、3.9%、9.5%、10.2%。结论 2012—2021 年克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类药物耐药率较低, 但出现了对替加环素耐药的菌株, 需引起重视, 应合理使用抗菌药物, 预防和控制医院感染发生。

**[关键词]** 克雷伯菌属; 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类耐药; 耐药性; 监测; 湖南省细菌耐药监测网

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Changes in antimicrobial resistance of *Klebsiella spp.*, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012—2021

DOU Qing-ya<sup>1,2</sup>, CHEN Li-hua<sup>3</sup>, FU Chen-chao<sup>1,2,4</sup>, LI Chen<sup>5</sup>, LI Yan-ming<sup>6</sup>, LIU Jun<sup>7</sup>, NING Xing-wang<sup>8</sup>, SHI Guo-min<sup>9</sup>, WU Jing-min<sup>10</sup>, YANG Huai-de<sup>11</sup>, YUAN Hong-xia<sup>12</sup>, ZHENG Ming<sup>1,2,4</sup>, REN Nan<sup>1,2,4,13</sup>, WU An-hua<sup>1,2,4,13</sup>, HUANG Xun<sup>1,2,4,13</sup>, REN Bi-qiong<sup>14</sup>

(1. Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China; 3. Department of Laboratory Medicine, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 4. Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System Office, Changsha 410008, China; 5. Department of Laboratory Medicine, Liuyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Liuyang

[收稿日期] 2023-10-10

[基金项目] 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ40980);“感·动中国”医疗机构感染预防与控制科研项目(GY2023013-A)

[作者简介] 豆清娅(1987-),女(汉族),河南省漯河市人,主管技师,主要从事细菌耐药机制的研究。

[通信作者] 任碧琼 E-mail: 13808481211@163.com

410300, China; 6. Department of Laboratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 7. Department of Laboratory Medicine, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411100, China; 8. Medical Laboratory and Pathology Center, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410011, China; 9. Department of Laboratory Medicine, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China; 10. Department of Laboratory Medicine, The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China; 11. Department of Laboratory Medicine, Zhangjiajie People's Hospital, Zhangjiajie 427000, China; 12. Center for Laboratory Medicine, The First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, China; 13. Hunan Provincial Healthcare-associated Infection Management Quality Control Center, Changsha 410008, China; 14. The Second Hunan Provincial People's Hospital [Hunan Clinical Laboratory Quality Control Center], Changsha 410007, China)

**[Abstract] Objective** To investigate the change in antimicrobial resistance of all *Klebsiella spp.* and *Klebsiella spp.* isolated from pediatric patients in Hunan Province, provide evidence for rational use of antimicrobial agents in the medical institutions in this area. **Methods** Data about *Klebsiella spp.* from Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2012–2021 were analyzed, and the results were judged according to M100 32nd edition standard of American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), WHONET 5.6 software was used to statistically analyze the results. **Results** A total of 361 539 *Klebsiella spp.* strains were isolated from hospitals in Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2012–2021, *Klebsiella pneumoniae* accounted for 86.7%, and strains were mainly from respiratory tract specimens (66.5%). The resistance rate of *Klebsiella spp.* to imipenem and meropenem were about 10.0% in 2015–2021. The resistance rate to tigecycline decreased, with a resistance rate of 7.1% in 2012–2013 and an annual average resistance rate <4.0% in 2018–2021. The resistance rate of bacteria to cefoperazone/sulbactam increased significantly in 2012–2021, with a rate of 13.3% in 2020–2021. Carbapenems resistance rates of *Klebsiella spp.* from pediatric patients in 2015–2021 were 3.5%–8.6%, and the resistance rates to tigecycline were all ≤3.8% in 2012–2021. The detection rates of carbapenem-resistant *Klebsiella spp.* in newborns, children aged 29 days–14 years, adults and elderly patients in 2020–2021 were 4.7%, 3.9%, 9.5% and 10.2%, respectively. **Conclusion** The resistance rates of *Klebsiella spp.* to carbapenems were low in 2012–2021, tigecycline-resistant strains have emerged, which should be paid attention to, antimicrobial agents should be used rationally to prevent and control the occurrence of healthcare-associated infection.

**[Key words]** *Klebsiella spp.*; *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem resistance; antimicrobial resistance; surveillance; Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System

克雷伯菌属细菌是条件致病菌, 临床感染中以肺炎克雷伯菌为主, 可引起肺部感染, 也可引起肺外感染, 如肠炎、脑膜炎、泌尿道感染、败血症等<sup>[1]</sup>。碳青霉烯类抗生素是治疗克雷伯菌属细菌重症感染的重要药物。近年, 耐碳青霉烯类克雷伯菌属细菌(CRO)不断增多<sup>[2-3]</sup>, 是世界各地卫生机构面临的紧迫问题。不同地区、不同时间克雷伯菌属细菌的耐药情况可能不同, 为掌握湖南省克雷伯菌属细菌耐药的总体变迁情况, 为抗菌药物合理使用提供实验室依据, 现将 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网克雷伯菌属细菌的监测结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 数据来源 来自 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网经审核的数据。碳青霉烯类耐药菌株是指对碳青霉烯类药物(包括亚胺培南、美罗培南和厄他培南)中任一药物耐药的菌株。每例患者相同标本剔除重复菌株, 统计第一菌株。

1.2 技术方案 细菌鉴定方法、质控菌株选择及测试抗菌药物种类参照全国细菌耐药监测网(CARSS)技术方案执行<sup>[4]</sup>。药敏试验结果按照美国临床实验

室标准化协会(Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的抗微生物药物敏感性试验执行标准 2022 年版(M100 第 32 版)进行判断<sup>[5]</sup>。其中头孢哌酮/舒巴坦无药敏解释折点,参照头孢哌酮折点判断<sup>[6-7]</sup>。替加环素采用美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐的折点<sup>[8]</sup>。多黏菌素 B 参考欧盟药敏试验标准委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)推荐的折点<sup>[9]</sup>。其中新生儿( $\leq 28$  d)、儿童(29 d~14 岁)、成人(15~65 岁)、老年人( $> 65$  岁)均按照 CARSS 的标准划分。

### 1.3 统计分析

数据统计分析应用 WHONET 5.6 软件和 SPSS 27.0 统计软件对数据进行统计分析,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细菌数量、种类及来源

2012—2021 年共分离 361 539 株克雷伯菌属细菌,其中肺炎克雷伯菌 313 534 株(占 86.7%,包括肺炎克雷伯菌肺炎亚种、肺炎克雷伯菌鼻硬结亚种和肺炎克雷伯菌臭鼻亚种),其次是产气克雷伯菌(26 567 株,占 7.3%)、产酸克雷伯菌(21 216 株,占 5.9%),其他克雷伯菌属细菌(未鉴定到种属 222 株,占 0.1%)。新生儿来源克雷伯菌属细菌 5 309 株(占 1.5%),儿童患者来源克雷伯菌属细菌 45 455 株(占 12.6%),成人患者来源克雷伯菌属细菌 152 374 株(占 42.1%),老年患者来源克雷伯菌属细菌 146 994 株(占 40.7%),不完善年龄信息患者占 3.1%(11 407 株);标本主要来源呼吸道(66.5%),其次为尿(10.5%)、脓液和分泌物(8.3%)、血(5.4%)。其中血标本分离菌株从 2012 年的 469 株(占 3.5%)逐渐上升到 2021 年的 3 233 株(占 6.0%)。

### 2.2 克雷伯菌属细菌的药敏结果

克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类药物的耐药率相对稳定,2015—2021 年对亚胺培南和美罗培南的耐药率为 8.2%~10.3%;2012—2013 年对替加环素的耐药率最高

(7.1%),2016—2021 年耐药率均  $< 5\%$ ;2012—2021 年克雷伯菌属细菌对庆大霉素的耐药率为 14.4%~20.1%,2020—2021 年对庆大霉素的耐药率最低(14.4%);2012—2021 年对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率有所上升,由 2012—2013 年的 4.8% 上升至 2020—2021 年的 13.3%。见表 1。

### 2.3 儿童患者分离克雷伯菌属细菌的药敏结果

儿童患者分离的克雷伯菌属细菌对替加环素的耐药率较低,2012—2013 年未出现对替加环素耐药的菌株,2014—2015 年对替加环素的耐药率为 3.8%,2016—2021 年其耐药率均低于其余年份(均  $< 2.0\%$ );2012—2021 年对第三代头孢菌素的耐药率下降,对头孢他啶和头孢曲松的耐药率 2012—2013 年分别为 35.7%、57.3%,2020—2021 年分别为 16.7%、28.5%;对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低(4.3%~9.0%);对碳青霉烯类药物的耐药率较低(均  $< 10\%$ ),2015 年对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 7.0%、7.7%,2020—2021 年对两种药物的耐药率最低,分别为 3.5%、3.6%;2012—2021 年儿童患者分离的克雷伯菌属细菌对妥布霉素的耐药率在 5% 左右,对庆大霉素的耐药率有所下降,2020—2021 年耐药率为 8.1%;2012—2021 年细菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率下降明显,2012—2013 年其耐药率为 38.8%,2020—2021 年其耐药率最低,为 22.1%。见表 2。

### 2.4 克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南耐药一致情况

2015—2021 年对克雷伯菌属细菌同时进行亚胺培南和美罗培南两种药物的药敏检测数据显示,共分离出耐亚胺培南或美罗培南菌株 13 097 株,2015—2021 年对两种药物均耐药的菌株构成比均  $> 80\%$ ,对亚胺培南耐药但对美罗培南敏感的菌株构成比为 3.1%~8.6%;对亚胺培南敏感但对美罗培南耐药的菌株 2015 年构成比较高(占 16.5%),2018—2019 年较低(占 2.9%),2015—2021 年亚胺培南和美罗培南不同耐药组合构成比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 339.9, P < 0.001$ )。见表 3。

表 1 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网克雷伯菌属细菌的药敏结果

Table 1 Antimicrobial susceptibility testing results of *Klebsiella spp.*, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	2012—2013 年			2014—2015 年			2016—2017 年			2018—2019 年			2020—2021 年		
	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)
氨苄西林/舒巴坦	24 582	36.4	49.8	39 916	38.2	50.5	60 562	34.8	55.5	58 676	31.4	59.9	67 700	32.6	58.4
哌拉西林/他唑巴坦	28 671	16.0	26.0	47 976	13.7	43.4	74 648	14.1	55.5	94 081	15.7	57.8	102 836	16.6	72.0
头孢唑林	24 685	55.5	25.5	43 035	54.1	24.8	66 365	47.2	28.8	68 457	45.4	38.7	65 182	42.3	45.3
头孢呋辛	20 252	37.6	52.1	28 554	37.8	56.1	40 635	35.2	60.0	58 117	33.0	63.5	73 062	30.7	66.2
头孢他啶	29 309	27.3	63.8	46 001	21.7	71.3	73 425	21.0	73.4	86 934	20.5	75.6	99 041	20.3	76.1
头孢曲松	22 870	45.4	52.0	39 619	41.4	56.8	64 547	36.2	62.6	79 364	32.7	66.5	84 454	29.6	69.5
头孢吡肟	28 726	26.9	24.4	49 073	22.3	39.3	77 361	20.0	59.9	94 708	19.1	73.4	100 918	18.7	74.7
头孢哌酮/舒巴坦	7 087	4.8	88.6	14 279	8.6	84.5	25 778	10.0	83.9	58 428	11.1	84.6	81 789	13.3	83.1
头孢西丁	19 772	24.1	67.8	30 277	24.2	70.1	42 082	23.1	72.9	62 244	23.0	74.2	74 409	21.7	75.8
氨曲南	27 747	32.1	57.4	41 656	29.2	63.6	56 514	27.7	69.5	58 915	26.6	70.8	64 645	25.3	72.2
亚胺培南	-	-	-	20 783*	8.2	89.4	57 139	9.8	87.7	70 976	8.5	88.6	78 033	8.7	88.5
美罗培南	-	-	-	17 815*	9.5	89.3	46 002	9.6	89.6	57 177	8.9	90.2	68 056	10.3	88.8
阿米卡星	30 026	4.2	93.7	49 092	4.4	94.6	77 643	5.5	93.8	94 250	5.9	93.6	102 833	6.1	93.5
庆大霉素	28 565	20.1	74.5	49 427	18.8	78.7	77 146	17.6	80.7	83 799	16.0	82.4	77 928	14.4	84.2
妥布霉素	20 463	10.6	77.9	34 247	10.7	79.3	46 092	10.9	78.7	39 908	9.6	80.4	40 945	11.4	80.0
替加环素	184	7.1	85.3	1 169	5.1	88.1	7 833	4.5	84.2	34 401	3.6	91.0	59 013	3.3	93.3
环丙沙星	-	-	-	27 181*	33.6	55.5	66 401	30.8	56.3	59 500	33.0	50.4	57 389	32.6	51.3
左氧氟沙星	-	-	-	28 000*	23.2	58.9	73 836	20.9	59.9	92 302	22.4	59.4	102 675	26.7	59.9
呋喃妥因	13 107	23.6	43.1	22 558	31.4	30.1	34 061	22.3	33.7	30 145	28.9	32.5	42 359	29.6	43.0
复方磺胺甲噁唑	27 870	37.8	62.2	47 684	32.8	67.2	74 467	28.5	71.3	91 530	26.9	72.8	98 281	26.7	73.1

注：\* 由于数据折点判断等问题，2014—2015 年选取的 2015 年数据；- 表示无数据。

表 2 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网儿童患者分离的克雷伯菌属细菌的药敏结果

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of *Klebsiella spp.* from pediatric patients, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	2012—2013 年			2014—2015 年			2016—2017 年			2018—2019 年			2020—2021 年		
	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)
氨苄西林/舒巴坦	4 589	42.4	40.6	8 134	46.0	41.6	7 954	38.9	51.5	5 745	33.4	57.9	4 386	29.1	60.7
哌拉西林/他唑巴坦	5 175	14.3	29.2	9 099	14.6	43.0	9 472	12.7	57.3	10 203	13.2	66.8	8 156	10.3	78.6
头孢唑林	4 310	63.2	21.9	8 397	67.4	18.0	9 178	59.4	25.2	6 253	50.1	37.7	4 361	44.0	43.4
头孢呋辛	3 282	39.5	46.1	5 320	46.0	47.6	5 707	39.9	55.4	6 754	36.0	60.9	6 413	30.0	67.4
头孢他啶	5 290	35.7	54.2	9 090	30.1	64.1	10 922	25.8	68.7	10 049	21.8	73.6	8 056	16.7	79.1
头孢曲松	4 018	57.3	39.8	6 972	47.9	50.1	9 153	40.5	30.5	9 177	34.9	64.0	7 166	28.5	70.8
头孢吡肟	5 345	32.6	21.7	9 717	30.3	35.2	11 138	22.3	57.5	10 399	18.2	72.7	8 089	13.7	77.7
头孢哌酮/舒巴坦	1 191	4.3	88.7	3 370	5.7	88.1	4 157	6.9	87.1	7 195	9.0	87.0	6 648	6.2	90.4
头孢西丁	3 633	23.8	66.8	5 593	32.3	62.3	5 865	28.5	67.5	7 122	26.4	70.9	6 415	21.7	76.2
氨曲南	5 041	40.7	52.0	8 301	39.0	57.2	7 688	32.6	65.1	5 011	22.3	74.2	3 670	17.4	79.1

续表 2 (Table 2, Continued)

抗菌药物	2012—2013 年			2014—2015 年			2016—2017 年			2018—2019 年			2020—2021 年		
	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)	检测株数	R (%)	S (%)
亚胺培南	-	-	-	4 943*	7.0	89.9	9 111	8.2	89.2	8 808	6.5	90.3	7 098	3.5	94.0
美罗培南	-	-	-	3 257*	7.7	91.1	6 553	8.6	90.6	5 168	5.0	94.4	4 126	3.6	95.7
阿米卡星	5 472	1.8	96.7	9 678	1.8	97.4	11 357	1.8	97.7	10 561	1.4	98.4	8 320	0.9	99.0
庆大霉素	5 383	16.8	77.1	9 736	15.6	82.1	10 941	13.2	85.4	7 638	9.7	89.3	5 215	8.1	90.8
妥布霉素	3 611	5.1	80.9	5 195	4.9	83.5	5 107	4.4	83.7	3 734	3.2	88.1	2 635	3.7	89.4
替加环素	20	0	100	80	3.8	92.5	997	1.6	94.5	4 365	1.6	95.9	4 675	1.4	97.6
环丙沙星	-	-	-	4 829*	19.9	66.1	9 388	21.4	64.2	6 020	23.5	57.1	3 966	22.5	58.0
左氧氟沙星	-	-	-	5 818*	10.8	68.3	10 769	10.1	66.4	10 180	10.2	64.6	8 268	9.9	66.8
呋喃妥因	2 653	21.7	43.0	5 778	26.1	40.5	5 750	16.2	40.5	2 538	19.6	37.6	2 288	23.9	43.5
复方磺胺甲噁唑	5 050	38.8	61.2	9 430	33.4	66.6	10 580	28.6	71.4	10 148	24.7	75.3	7 876	22.1	77.9

注：\* 由于数据折点判断等问题，2014—2015 年选取的 2015 年数据；- 表示无数据。

表 3 2014—2021 年湖南省细菌耐药监测网克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南耐药一致性情况

Table 3 Consistency of resistance of *Klebsiella spp.* to imipenem and meropenem, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2014 - 2021

耐药类型	2014—2015 年		2016—2017 年		2018—2019 年		2020—2021 年	
	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)
IPM 和 MEM 均耐药	908*	80.4	3 074	89.1	2 734	88.5	4 688	86.4
IPM 耐药但 MEM 敏感	35*	3.1	238	6.9	267	8.6	411	7.6
IPM 敏感但 MEM 耐药	187*	16.5	139	4.0	90	2.9	326	6.0

注：\* 由于数据折点判断等问题，2014—2015 年选取的 2015 年数据；IPM 为亚胺培南，MEM 为美罗培南；仅部分医院同时检测了 IPM 和 MEM 两种药物。

2.5 不同年龄组人群中 CRO 检出情况 2015 年新生儿和成人患者 CRO 检出率最高，均为 15.0%，其次为 2015 年老年患者（检出率为 14.2%）；2015—2021 年新生儿、儿童、成人患者的检出率稍有下降，2020—2021 年检出率分别为 4.7%、3.9%、

9.5%；2015—2021 年来自成人和老年患者的菌株明显增加，2020—2021 年成人和老年患者分离的 CRO 分别为 4 349、4 863 株；2016—2021 年老年患者 CRO 检出率相对稳定（均在 10% 左右），均高于同时期的儿童和成人患者的检出率。见表 4。

表 4 2015—2021 年湖南省不同年龄组患者人群中 CRO 检出情况

Table 4 Detection of carbapenem-resistant organisms in patients in different age groups, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2015 - 2021

人群	2015 年		2016—2017 年		2018—2019 年		2020—2021 年	
	检测株数	检出率 (%)	检测株数	检出率 (%)	检测株数	检出率 (%)	检测株数	检出率 (%)
新生儿	514	15.0	1 483	13.8	1 594	8.9	1 033	4.7
儿童	6 168	9.3	11 271	8.6	10 319	6.7	8 517	3.9
成人	12 058	15.0	33 417	9.6	40 831	9.3	45 711	9.5
老年人	10 674	14.2	31 314	10.2	40 081	10.0	47 627	10.2

注：对亚胺培南、美罗培南、厄他培南中任一种药物耐药均为 CRO。

### 3 讨论

克雷伯菌属细菌是临床上重要的一类病原菌,可定植于人体肠道,在一定条件下引起人体严重感染。了解该类细菌的耐药性及流行病学特征,对临床抗感染治疗具有重要的指导价值。

2012—2021 年湖南省临床分离的克雷伯菌属细菌主要为肺炎克雷伯菌,其中分离自儿童患者的菌株较少(占 12.6%);标本类型主要为呼吸道标本(66.5%),血标本较少(5.4%),远低于中国细菌耐药监测网(CHINET)监测的血标本比率(14.4%)<sup>[10]</sup>,但血标本的分离菌株缓慢上升,2021 年为 6.0%,未来还需要进一步提高血标本的送检率和检出率。

2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类药物的耐药率相对稳定,2015—2021 年对亚胺培南和美罗培南的耐药率为 8.2%~10.3%,与 CARSS 肺炎克雷伯菌的平均分离率(10.9%)接近<sup>[11]</sup>,比同时期 CHINET<sup>[10]</sup>和中国细菌耐药监测(CARST)<sup>[12]</sup>研究报告的数据低,可能与被监测医院及地域不同有关。2012—2017 年分离自儿童患者的克雷伯菌属细菌对头孢曲松的耐药率为 40.5%~57.3%,2018—2021 年的耐药率稍降低,2020—2021 年的耐药率为 28.5%,可能与儿童使用第三代头孢菌素较多有关<sup>[11]</sup>。2020—2021 年儿童患者分离的克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 3.5%、3.6%,低于付盼等<sup>[13]</sup>监测的全国儿童医院分离的肺炎克雷伯菌数据;这些菌株对氨基糖苷类的耐药率较低,可能由于这类药物有耳毒性、肾毒性等,临床使用较少有关。

近年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)菌株不断增多,在全球流行且检出率不断上升<sup>[14-16]</sup>,其迅速传播给人类健康造成极大威胁,2015—2021 年对克雷伯菌属细菌同时进行亚胺培南和美罗培南两种药物的药敏检测,共分离出耐亚胺培南或美罗培南菌株 13 097 株,说明湖南地区 CRO 不断增多。CRKP 感染明显增加了患者的病死率,特别对于入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)、免疫力低下、既往使用过抗菌药物(尤其是碳青霉烯类、喹诺酮类、氨基糖苷类和替加环素)、住院时间长、有基础疾病、接受有创操作的患者,尤为明显<sup>[17-18]</sup>。2015—2021 年来自成人和老年患者的菌株明显增加,2020—2021 年成人和老年患者分离的 CRO 分别为 4 349、4 863 株;2016—2021 年老年患者的

CRO 检出率相对稳定(均在 10.0%左右),高于同时期的儿童和成人患者的检出率,估计与老年人年龄较大、基础疾病较多、抵抗力相对低有关。Huang 等<sup>[19]</sup>对医院 2017 年分离的菌株进行分析,发现 CRKP、碳青霉烯类药物敏感肺炎克雷伯菌感染患者粗住院病死率分别为 14.61%、5.65%,且 CRKP 感染患者整个住院费用中位数比碳青霉烯类药物敏感肺炎克雷伯菌感染患者高 11 207 美元。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药的主要原因是产生碳青霉烯酶,如 KPC-2、NDM-1 和 OXA-48 等<sup>[14, 20-21]</sup>。这些耐药基因可存在于质粒上,通过插入序列、转座子等可移动原件在不同菌株之间进行传播。同时,这些 CRO 菌株可能在患者诊疗和护理过程中被传播给其他患者、医务人员或污染病房环境,甚至导致医院感染暴发。2014 年一所医院两例患者感染 CRKP,随后 15 个月内医院暴发了相关感染,对所有接触的患者进行肛拭子检测,从 38 例患者分离出相关菌株<sup>[22]</sup>。法国一所医院有 15 株 OXA-48 基因阳性 CRKP,涉及 3 次暴发,经同源性分析后发现有些患者先后住在同一病房,在房间的水槽中分离到同一型别菌株<sup>[23]</sup>,给医院感染预防带来很大挑战。

2015—2021 年对克雷伯菌属细菌同时进行亚胺培南和美罗培南两种药物药敏检测,同时对两种药物耐药的菌株 11 404 株(占 87.1%),对亚胺培南耐药但对美罗培南敏感的菌株 951 株,对亚胺培南敏感但对美罗培南耐药的菌株 742 株,2020—2021 年亚胺培南和美罗培南耐药性不一致的菌株占 13.6%,2015—2021 年克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南不同耐药组合构成比较,差异有统计学意义。两种药物耐药性不同可能由于一些特殊的耐药机制,如肺炎克雷伯菌产 OXA-232 型碳青霉烯酶导致菌株对美罗培南耐药但对亚胺培南敏感<sup>[24]</sup>。

替加环素和多黏菌素是治疗耐碳青霉烯类克雷伯菌属的重要抗生素<sup>[25]</sup>,而近年来克雷伯菌属细菌,特别是肺炎克雷伯菌已逐渐出现耐药菌株,应引起临床高度重视。本研究中克雷伯菌属细菌对替加环素的耐药率下降,2018—2021 年的耐药率均 <4%,分离自儿童患者的菌株耐药率 2012—2021 年均 ≤3.8%。细菌对替加环素耐药的机制主要是产生 *tet(A)* 基因或外排泵系统高表达引起<sup>[14]</sup>。也有文献报道出现对多黏菌素耐药的菌株,其耐药主要由染色体基因 *phoQ* 和 *pmrB* 的突变以及 *mgrB* 的插入突变<sup>[20, 26]</sup>或质粒介导的 MCR 基因<sup>[27-29]</sup>引起。

综上所述,湖南地区 2012—2021 年克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类药物耐药率较低。未来应继续加强抗菌药物合理使用和医院感染控制工作,减少耐药菌株的产生和克隆性传播<sup>[30]</sup>。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Mathur P, Malpiedi P, Walia K, et al. Health-care-associated bloodstream and urinary tract infections in a network of hospitals in India: a multicentre, hospital-based, prospective surveillance study[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(9): e1317 - e1325.
- [2] Luterbach CL, Chen L, Komarow L, et al. Transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in US hospitals [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(2): 229 - 237.
- [3] Chen T, Wang Y, Zhou YZ, et al. Recombination drives evolution of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 KL47 to KL64 in China[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0110722.
- [4] 全国细菌耐药监测网. 《全国细菌耐药监测网技术方案(2022年版)》修订说明[EB/OL]. (2022-04-06)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/823>.  
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Revision explanation of the technical plan for China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2022 edition)[EB/OL]. (2022-04-06)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/823>.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing for human mycoplasmas: approved guideline: M43-A [S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2011.
- [6] Barry AL, Jones RN. Criteria for disk susceptibility tests and quality control guidelines for the cefoperazone-sulbactam combination[J]. *J Clin Microbiol*, 1988, 26(1): 13 - 17.
- [7] Jones RN, Barry AL, Packer RR, et al. *In vitro* antimicrobial spectrum, occurrence of synergy, and recommendations for dilution susceptibility testing concentrations of the cefoperazone-sulbactam combination [J]. *J Clin Microbiol*, 1987, 25(9): 1725 - 1729.
- [8] U. S. Food and Drug Administration. Tigecycline - injection products[EB/OL]. (2023-01-26)[2023-08-04]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [9] Satlin MJ, Lewis JS II, Weinstein MP, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing position statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(9): e523 - e529.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5): 521 - 530.  
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022, 22(5): 521 - 530.
- [11] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2): 175 - 179.  
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Epidemiological change in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance in 2014 - 2019[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2021, 20(2): 175 - 179.
- [12] 李耘, 郑波, 吕媛, 等. 中国细菌耐药监测 (CARST) 研究 2019—2020 革兰氏阴性菌监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(5): 432 - 452.  
Li Y, Zheng B, Lv Y, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms: results from China antimicrobial resistance surveillance trial (CARST) program, 2019 - 2020 [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(5): 432 - 452.
- [13] 付盼, 王传清, 俞慧, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2021 年儿童细菌耐药监测[J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(5): 355 - 362.  
Fu P, Wang CQ, Yu H, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical strains isolated from children in China: a report from the ISPED program in 2021[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2022, 17(5): 355 - 362.
- [14] Zhu XK, Yue CW, Geng HX, et al. Coexistence of tet(A) and *bla*<sub>KPC-2</sub> in the ST11 hypervirulent tigecycline- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from a blood sample[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2023, 42(1): 23 - 31.
- [15] Zhang FL, Li ZY, Liu XM, et al. Molecular characteristics of an NDM-4 and OXA-181 co-producing K51-ST16 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: study of its potential dissemination mediated by conjugative plasmids and insertion sequences[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(1): e0135422.
- [16] Huang JZ, Yi M, Yuan YL, et al. Emergence of a fatal ST11-KL64 tigecycline-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clone cocarrying *bla*<sub>NDM</sub> and *bla*<sub>KPC</sub> in plasmids[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e0253922.
- [17] Lou T, Du XX, Zhang P, et al. Risk factors for infection and mortality caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a large multicentre case-control and cohort study[J]. *J Infect*, 2022, 84(5): 637 - 647.
- [18] Chen J, Ma H, Huang XM, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2022,

11(1): 161.

- [19] Huang WZ, Qiao F, Zhang YY, et al. In-hospital medical costs of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 2): S225 – S230.
- [20] Tang ML, Li J, Liu ZJ, et al. Clonal transmission of polymyxin B-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates coharboring *bla*<sub>NDM-1</sub> and *bla*<sub>KPC-2</sub> in a tertiary hospital in China [J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1): 64.
- [21] Havan M, Kendirli T, Parlar ÖT, et al. Clinical management of a pandrug-resistant OXA-48 *Klebsiella pneumoniae* infection in the pediatric intensive care unit[J]. Microb Drug Resist, 2023, 29(6): 256 – 262.
- [22] Pirš M, Cerar Kišek T, Krizan Hergouth V, et al. Successful control of the first OXA-48 and/or NDM carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in Slovenia 2014 – 2016[J]. J Hosp Infect, 2019, 101(2): 142 – 149.
- [23] Clarivet B, Grau D, Jumas-Bilak E, et al. Persisting transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* due to an environmental reservoir in a university hospital, France, 2012 to 2014[J]. Euro Surveill, 2016, 21(17): 30213.
- [24] Yin DD, Dong D, Li K, et al. Clonal dissemination of OXA-232 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in neonates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e00385 – 17.
- [25] 丁丽, 陈佰义, 李敏, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1): 80 – 90.
- Ding L, Chen BY, Li M, et al. Expert consensus on antimicrobial synergy testing and reporting of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2023, 23(1): 80 – 90.
- [26] Li ZY, Liu XM, Lei ZC, et al. Genetic diversity of polymyxin-resistance mechanisms in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a multicenter study in China[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0523122.
- [27] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2): 161 – 168.
- [28] Lu JY, Dong N, Liu CC, et al. Prevalence and molecular epidemiology of mcr-1-positive *Klebsiella pneumoniae* in healthy adults from China [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(9): 2485 – 2494.
- [29] Liu YY, Zhu XQ, Nang SC, et al. Greater invasion and persistence of mcr-1-bearing plasmids in *Escherichia coli* than in *Klebsiella pneumoniae* [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0322322.
- [30] 杨启文, 吴安华, 胡必杰, 等. 临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 1 – 14.
- Yang QW, Wu AH, Hu BJ, et al. Expert consensus on strategies for the prevention and control of spread of clinically important antimicrobial-resistant organisms[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 1 – 14.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**豆清娅,陈丽华,付陈超,等.湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年克雷伯菌属细菌的耐药性变迁[J].中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 421 – 428. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245410.

**Cite this article as:** DOU Qing-ya, CHEN Li-hua, FU Chen-chao, et al. Changes in antimicrobial resistance of *Klebsiella spp.*, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 – 2021[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(4): 421 – 428. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245410.