

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20244319

· 论 著 ·

血液分离耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及相关危险因素

唐佩娟, 欧阳鹏文, 龙 晟, 彭 娜, 王子涵, 刘 琼, 徐 文, 谢良伊

[湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)检验科, 湖南 长沙 410005]

[摘要] **目的** 探讨血液分离耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的耐药性及患者感染的相关危险因素。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 12 月在某院住院并从血液中分离出肺炎克雷伯菌(KP)的 383 例 KP 感染患者的临床资料,依据耐药情况分为 CRKP 组(114 例)和 non-CRKP 组(269 例),根据预后情况将 114 例 CRKP 组患者分为两个亚组:死亡组(30 例)和存活组(84 例),分别比较两组患者的一般资料、基础疾病、抗菌药物使用情况和感染结局等,并分析患者感染及感染后死亡的危险因素。**结果** KP 对替加环素和复方磺胺甲噁唑的耐药率呈上升趋势,差异均有统计学意义(均 $P = 0.008$)。CRKP 组对阿米卡星、氨基曲南、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素、头孢他啶、妥布霉素和左氧氟沙星的耐药率及患者住院病死率均高于 non-CRKP 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。感染前患有急性胰腺炎($OR = 16.564, P < 0.001$)、低蛋白血症($OR = 8.588, P < 0.001$)、感染前入住重症监护病房($OR = 2.733, P = 0.017$)、输血($OR = 3.968, P = 0.001$)、支气管镜检查($OR = 5.194, P = 0.014$)、感染前 30 d 内手术($OR = 2.603, P = 0.010$)和接受碳青霉烯类药物治疗($OR = 2.663, P = 0.011$)是发生 CRKP 血流感染(BSI)的独立危险因素。感染前患有心功能不全($OR = 11.094, P = 0.001$)、合并肺部感染($OR = 20.801, P = 0.010$)、感染性休克($OR = 9.783, P = 0.002$)、意识障碍($OR = 11.648, P = 0.001$)和接受糖皮质激素治疗($OR = 5.333, P = 0.018$)是 BSI CRKP 患者死亡的独立危险因素。**结论** BSI 分离的 KP 对替加环素和复方磺胺甲噁唑的耐药率呈上升趋势,基础疾病、侵入性操作和碳青霉烯类药物治疗与 CRKP BSI 密切相关,心功能不全、肺部感染、感染性休克、意识障碍和糖皮质激素治疗可导致 BSI CRKP 患者死亡。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类耐药; 危险因素

[中图分类号] R181.3⁺2 R446.5

Antimicrobial resistance and related risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood

TANG Pei-juan, OUYANG Peng-wen, LONG Sheng, PENG Na, WANG Zi-han, LIU Qiong, XU Wen, XIE Liang-yi (Department of Laboratory Medicine, Hunan Provincial People's Hospital [The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University], Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To explore the antimicrobial resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) isolated from blood and the related risk factors for infection in patients. **Methods** Clinical data of 383 KP-infected patients from whose blood *Klebsiella pneumoniae* (KP) were isolated during hospitalization period in a hospital from January 2018 to December 2021 were retrospectively analyzed. Patients were divided into CRKP group ($n = 114$) and non-CRKP group ($n = 269$) based on antimicrobial resistance. According to the prognosis, 114 patients in the CRKP group were subdivided into the death group ($n = 30$) and the survival group ($n = 84$). General information, underlying diseases, antimicrobial use, and infection outcomes of two groups of patients were compared, and

[收稿日期] 2023-04-06

[基金项目] 湖南省自然科学基金部门联合基金项目(2023JJ60103);湖南省科技人才托举工程项目(2023TJ-Z33)

[作者简介] 唐佩娟(1999-),女(汉族),湖南省邵阳市人,在读研究生,主要从事病原菌耐药机制和分类学研究。

[通信作者] 谢良伊 E-mail: lyxie78@hunnu.edu.cn

risk factors for infection and death after infection were analyzed. **Results** The resistance rates of KP to tigecycline and compound sulfamethoxazole showed upward trends, with statistically significant differences (both $P = 0.008$). The CRKP group had higher resistance rates to amikacin, aztreonam, compound sulfamethoxazole, ciprofloxacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, tigecycline, ceftazidime, tobramycin, and levofloxacin, as well as higher in-hospital mortality than the non-CRKP group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Acute pancreatitis prior to infection ($OR = 16.564, P < 0.001$), hypoalbuminemia ($OR = 8.588, P < 0.001$), stay in intensive care unit prior to infection ($OR = 2.733, P = 0.017$), blood transfusion ($OR = 3.968, P = 0.001$), bronchoscopy ($OR = 5.194, P = 0.014$), surgery within 30 days prior to infection ($OR = 2.603, P = 0.010$), and treatment with carbapenems ($OR = 2.663, P = 0.011$) were independent risk factors for the development of CRKP bloodstream infection (BSI). Cardiac insufficiency before infection ($OR = 11.094, P = 0.001$), combined with pulmonary infection ($OR = 20.801, P = 0.010$), septic shock ($OR = 9.783, P = 0.002$), disturbance of consciousness ($OR = 11.648, P = 0.001$), and receiving glucocorticoid treatment ($OR = 5.333, P = 0.018$) were independent risk factors for mortality in patients with CRKP BSI. **Conclusion** The resistance rate of KP from BSI to tigecycline and compound sulfamethoxazole presents upward trend. Underlying diseases, invasive procedures, and carbapenem treatment are closely related to CRKP BSI. Cardiac insufficiency, pulmonary infection, septic shock, disturbance of consciousness, and glucocorticoid treatment can lead to death of patients with CRKP BSI.

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem resistance; risk factor

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是引起血流感染(bloodstream infection, BSI)、肺部感染、腹腔感染和尿路感染最常见的病原体,能从外界获得新的遗传物质增强自身毒力,严重时可危及人生命^[1]。近年来,随着侵袭性操作的大量开展和碳青霉烯类药物的广泛使用,世界范围内报道的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)越来越多,对公共卫生造成了严重威胁^[2]。中国耐药监测网^[3]显示,2021年KP分离率在革兰阴性菌中排名第二,成为仅次于大肠埃希菌的BSI病原菌。碳青霉烯类抗生素是治疗革兰阴性菌的最后一类 β -内酰胺类药物,是治疗多重耐药KP感染的一线抗生素^[4]。研究^[5-7]显示,2005—2019年KP对亚胺培南的耐药率从3.0%上升到25.3%,对美罗培南的耐药率从2.9%上升到26.8%,其高毒力和高耐药性导致高发病率和病死率,给治疗和感染控制构成了严重威胁。CRKP感染患者的治疗费用高于非CRKP感染患者。国内外研究^[8-9]报道了许多CRKP BSI的危险因素,包括长期入住重症监护病房(ICU)、侵袭性操作,以及经验性使用抗菌药物(如头孢菌素、氟喹诺酮类和碳青霉烯类)等。目前,对湖南地区血液分离CRKP的耐药特点和危险因素仍知之甚少,本研究将有助于加强控制BSI CRKP的耐药性和早期识别感染。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年1月—2021年12月所有在某院住院并从血液中分离出KP患者的临床资料。纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 18 岁,符合BSI的诊断标准;(2)具有完整住院资料。排除标准:(1)住院资料不完整;(2)同一患者分离的重复菌株。根据菌株对亚胺培南和美罗培南的药物敏感性(药敏)试验结果,将KP BSI患者分为CRKP组和non-CRKP组,根据预后情况进一步将CRKP组患者分为死亡组和存活组。本研究通过该医院伦理委员会批准(批号:2020—47)。

1.2 观察指标 记录每例患者的一般临床病例资料,包括患者基本信息(性别、年龄和科室)、感染CRKP前的基础疾病(感染性疾病和非感染性疾病)、感染(第一次送检KP血培养阳性标本)前抗菌药物使用情况及种类、接受糖皮质激素治疗情况、侵入性操作[机械通气、置入导管(动静脉置管、引流管、导尿管、胃管)、输血、支气管镜、手术]、临床表现(意识障碍、发热、低蛋白血症、感染性休克)、入住ICU情况和感染结局。

1.3 病原菌鉴定和药敏试验 采用VITEK 2 Compact系统鉴定病原菌,并对以下14种抗菌药物的敏感性进行测试,包括阿米卡星、氨曲南、复方磺

胺甲嘧唑、环丙沙星、美罗培南、亚胺培南、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素、头孢他啶、妥布霉素、左氧氟沙星、多黏菌素 B。替加环素药敏结果采用美国食品药品监督管理局标准^[10]进行判断,其余抗菌药物药敏结果根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100-S31^[11]文件判读。CRKP 被定义为美罗培南或(和)亚胺培南最低抑菌浓度(MIC)≥4 μg/mL。

1.4 统计分析 应用 SPSS 25.0 对数据进行统计分析。不同年份耐药率变化趋势采用趋势卡方检验比较;正态分布的连续变量用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验比较;非正态分布的计量资料以 *M* (Q_1, Q_3)表示,组间比较采用秩和检验;分类变量以百分比(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较。采用 log-rank 检验并基于 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。采用二元 logistic 回归进行危险因素分析。单变量分析中 $P \leq 0.05$ 的变量纳入多变量 logistic 回归模型,计算每个变量的优势比(OR)和 95%置信区间(CI), $P \leq 0.05$ 和 $OR > 1$ 的危险因素被认为是独立危险因素, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年度 KP 的耐药率比较 共纳入该院

2018—2021 年间 383 例 KP 感染患者,其中,CRKP 组 114 例,non-CRKP 组 269 例;114 例 CRKP 组患者中,死亡组 30 例,存活组 84 例。所有分离的 KP 对阿米卡星、氨曲南、环丙沙星、美罗培南、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、妥布霉素、左氧氟沙星和多黏菌素 B 的耐药率呈现波动,但趋势卡方检验结果显示差异无统计学意义,说明该院血标本中分离的 KP 对这些抗菌药物的耐药率变化维持在较稳定水平;而对复方磺胺甲噁唑和替加环素的耐药率总体呈上升趋势,差异均具有统计学意义(均 $P = 0.008$),见表 1。

2.2 CRKP 组与 non-CRKP 组的耐药率比较 CRKP 组菌株对氨曲南、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星的耐药率较高,均 > 95%;对复方磺胺甲噁唑、阿米卡星和妥布霉素的耐药率较低,为 44.7%~56.1%;对替加环素和多黏菌素 B 较为敏感,耐药率 < 20%。non-CRKP 组菌株对 14 种抗菌药物的耐药率普遍较低。除多黏菌素 B 外,CRKP 对其余所有检测抗菌药物的耐药率均高于 non-CRKP,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 2。

2.3 血液分离 KP 患者临床科室分布情况 在所有科室中,肝胆外科 KP 所占比例最高(29.0%),其次是 ICU(25.1%)和感染科(7.8%);CRKP 检出率最高的科室为 ICU(59.4%)、普外科(57.1%)。见表 3。

表 1 2018—2021 年血标本来源 KP 的耐药情况[株(%)]

Table 1 Antimicrobial resistance of KP from blood specimens, 2018 - 2021 (No. of isolates [%])

抗菌药物	2018 年(<i>n</i> = 71)	2019 年(<i>n</i> = 92)	2020 年(<i>n</i> = 128)	2021 年(<i>n</i> = 92)	χ^2 趋势	<i>P</i>
哌拉西林/他唑巴坦	31(43.7)	33(35.9)	51(39.8)	38(41.3)	0.102	0.750
头孢他啶	28(39.4)	38(41.3)	49(38.3)	37(40.2)	0.219	0.640
头孢吡肟	30(42.3)	37(40.2)	55(43.0)	37(40.2)	1.323	0.250
头孢哌酮/舒巴坦	23(32.4)	29(31.5)	41(32.0)	32(34.8)	0.065	0.799
氨曲南	30(42.3)	37(40.2)	54(42.2)	37(40.2)	0.069	0.792
亚胺培南	20(28.2)	27(29.3)	38(29.7)	29(31.5)	0.278	0.598
美罗培南	20(28.2)	27(29.3)	38(29.7)	29(31.5)	0.209	0.647
阿米卡星	8(11.3)	15(16.3)	26(20.3)	15(16.3)	1.031	0.310
妥布霉素	9(12.7)	16(17.4)	28(21.9)	16(17.4)	0.529	0.467
替加环素	1(1.6) ^a	6(6.7) ^b	13(10.2)	12(13.6) ^c	6.962	0.008
左氧氟沙星	26(36.6)	35(38.0)	46(35.9)	36(39.1)	0.970	0.325
环丙沙星	31(43.7)	45(48.9)	55(43.0)	37(40.2)	0.078	0.780
复方磺胺甲噁唑	15(21.1)	9(9.8)	35(27.3)	29(31.5)	6.947	0.008
多黏菌素 B	0 ^d	1(2.1) ^e	0 ^f	2(2.2) ^g	0.846	0.358

注:a、b、c、d、e、f、g 分别表示仅对 64、90、88、58、48、45、91 株 KP 进行药敏试验。

表 2 CRKP 组和 non-CRKP 组菌株耐药情况比较[株(%)]

Table 2 Comparison of antimicrobial resistance between CRKP group and non-CRKP group (No. of isolates [%])

抗菌药物	CRKP 组 (n = 114)	non-CRKP 组 (n = 269)	χ^2	P
哌拉西林/他唑巴坦	114(100)	39(14.5)	292.68	<0.001
头孢他啶	113(99.1)	39(14.5)	280.48	<0.001
头孢吡肟	114(100)	45(16.7)	276.93	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	112(98.2)	13(4.8)	373.94	<0.001
氨基曲南	114(100)	44(16.4)	279.47	<0.001
亚胺培南	114(100)	0	-	-
美罗培南	114(100)	0	-	-
阿米卡星	62(54.4)	2(0.7)	165.54	<0.001
妥布霉素	64(56.1)	5(1.9)	162.27	<0.001
替加环素	21(19.1) ^a	11(4.2) ^b	36.41	<0.001
左氧氟沙星	111(97.4)	32(11.9)	250.03	<0.001
环丙沙星	111(97.4)	57(21.2)	221.81	<0.001
复方磺胺甲噁唑	51(44.7)	37(13.8)	24.15	<0.001
多黏菌素 B	2(2.6) ^c	1(0.6) ^d	0.488	0.485

注:a,c 分别表示仅对 110、76 株 CRKP 进行药敏试验;b,d 分别表示仅对 261、166 株非 CRKP 进行药敏试验;- 表示数据不存在。

2.4 CRKP BSI 患者的危险因素分析 383 例患者中,男性 258 例(67.4%),年龄 18~96 岁,平均年龄(58.62 ± 13.71)岁,大多数患者合并多种基础疾病。两组患者在性别、年龄、感染前入住 ICU、感染时住院时间 > 30 d、肝功能不全、肝脓肿、急性胰腺炎、肾功能不全、呼吸衰竭、心功能不全、肺部感染、腹腔感染、机械通气、置入导管、使用支气管镜检查、手术、输血、意识障碍、低蛋白血症、感染性休克、接受糖皮质激素、碳青霉烯类、头孢菌素类、达托霉素、替加环素、糖肽类(万古霉素、替考拉宁)、喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星)、利奈唑胺、拉氧头孢和青霉素类药物方面比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 4。

将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素分析,结果显示,感染前存在急性胰腺炎($OR = 16.564, 95\%CI: 5.004 \sim 54.834, P < 0.001$)、低蛋白血症($OR = 8.588, 95\%CI: 4.000 \sim 18.435, P$

表 3 血液分离 KP 患者的临床科室分布及 CRKP 检出情况[株(%)]

Table 3 Department distribution of KP and detection result of CRKP in patients from whose blood KP were isolated (No. of isolates [%])

科室	KP(n = 383)	CRKP
肝胆外科	111(29.0)	20(18.0)
ICU	96(25.0)	57(59.4)
感染科	30(7.8)	4(13.3)
普外科	28(7.3)	16(57.1)
介入血管外科	24(6.3)	3(12.5)
血液科	20(5.2)	5(25.0)
心内科	11(2.9)	1(9.1)
消化科	11(2.9)	1(9.1)
肿瘤科	10(2.6)	1(10.0)
内分泌一科	6(1.6)	0(0)
肾内科	6(1.6)	0(0)
骨科	6(1.6)	2(33.3)
泌尿科	5(1.3)	0(0/5)
耳鼻咽喉头颈外科	3(0.8)	0(0/3)
呼吸科	3(0.8)	1(33.3)
神经内科	2(0.5)	0(0)
老年科	2(0.5)	0(0)
产科	2(0.5)	1(50.0)
其他科室	7(2.1)	2(28.6)

<0.001)、感染前入住 ICU($OR = 2.733, 95\%CI: 1.197 \sim 6.239, P = 0.017$)、输血($OR = 3.968, 95\%CI: 1.800 \sim 8.748, P = 0.001$)、支气管镜检查($OR = 5.194, 95\%CI: 1.386 \sim 19.461, P = 0.014$)、感染前 30 d 内手术($OR = 2.603, 95\%CI: 1.259 \sim 5.381, P = 0.010$),以及接受碳青霉烯类药物($OR = 2.663, 95\%CI: 1.251 \sim 5.671, P = 0.011$)是发生 CRKP BSI 的独立危险因素。见表 5。

2.5 生存曲线分析 114 例 CRKP 组患者病死率为 26.3%(30 例),高于 non-CRKP 组(7.4%, 20/269)。Kaplan-Meier 曲线显示 BSI CRKP 和 non-CRKP 后 30 天存活率,见图 1。两组患者生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 25.570, P < 0.001$)。

表 4 CRKP 组和 non-CRKP 组患者的一般资料比较

Table 4 Comparison of general information between patients in CRKP group and non-CRKP group

因素	CRKP 组 (n = 114)	non-CRKP 组 (n = 269)	U/ χ^2	P	因素	CRKP 组 (n = 114)	non-CRKP 组 (n = 269)	U/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	57(45.66)	61(54.68)	-2.519	0.012	感染前侵入性操作 [例(%)]				
男性[例(%)]	88(77.2)	170(63.2)	7.134	0.008	机械通气	53(46.5)	10(3.7)	106.591	<0.001
入住 ICU[例(%)]	69(60.5)	26(9.7)	111.047	<0.001	置入导管	99(86.8)	120(44.6)	58.326	<0.001
感染时住院时间 >30 d[例(%)]	29(25.4)	12(4.5)	36.860	<0.001	引流管	89(78.1)	77(28.6)	79.716	<0.001
感染前非感染性 基础疾病[例(%)]					动静脉置管	79(69.3)	85(31.6)	46.478	<0.001
肝功能不全	37(32.5)	47(17.5)	10.499	0.001	导尿管	76(66.7)	29(10.8)	125.669	<0.001
肝硬化	15(13.2)	58(21.6)	3.665	0.056	胃管	51(44.7)	26(9.7)	61.313	<0.001
急性胰腺炎	30(26.3)	9(3.3)	46.191	<0.001	输血	67(58.8)	31(11.5)	93.874	<0.001
肾功能不全	46(40.4)	49(18.2)	21.033	<0.001	支气管镜检查	35(30.7)	6(2.2)	67.898	<0.001
其他慢性肾脏疾病	4(3.5)	7(2.6)	0.023	0.880	手术	63(55.3)	52(19.3)	49.203	<0.001
慢性呼吸系统疾病	23(20.2)	46(17.1)	0.513	0.474	临床表现[例(%)]				
呼吸衰竭	40(35.1)	27(10.0)	34.812	<0.001	意识障碍	26(22.8)	30(11.2)	8.712	0.003
心功能不全	30(26.3)	46(17.1)	4.275	0.039	发热	100(87.7)	248(92.2)	1.930	0.165
冠心病	16(14.0)	39(14.5)	0.014	0.906	低蛋白血症	88(77.2)	100(37.2)	51.307	<0.001
恶性实体肿瘤	24(21.1)	75(27.9)	1.948	0.163	感染性休克	46(40.4)	34(12.6)	37.209	<0.001
血液恶性肿瘤	8(7.0)	9(3.3)	2.545	0.111	接受糖皮质激素 治疗[例(%)]	64(56.1)	45(16.7)	61.084	<0.001
脑血管疾病	25(21.9)	49(18.2)	0.709	0.400	感染前抗菌药物使用 情况[例(%)]				
糖尿病	33(28.9)	79(29.4)	0.007	0.934	青霉素类	32(28.1)	23(8.6)	24.807	<0.001
高血压	38(33.3)	83(30.9)	0.228	0.633	头孢菌素类	63(55.3)	48(17.8)	53.470	<0.001
感染前感染性基础疾 病[例(%)]					拉氧头孢	9(7.9)	4(1.5)	8.167	0.004
肝脓肿	8(7.0)	72(26.8)	18.896	<0.001	碳青霉烯类	81(71.1)	43(16.0)	110.898	<0.001
化脓性胆管、胆囊炎	43(37.7)	107(39.8)	0.142	0.706	阿米卡星	6(5.3)	5(1.9)	2.218	0.136
肺部感染	72(63.2)	121(45.0)	10.582	0.001	糖肽类(万古霉 素、替考拉宁)	21(18.4)	13(4.8)	18.276	<0.001
腹腔感染	30(26.3)	19(7.1)	26.601	<0.001	利奈唑胺	34(29.8)	8(3.0)	59.123	<0.001
尿路感染	14(12.3)	20(7.4)	2.324	0.127	达托霉素	11(9.6)	4(1.5)	12.089	0.001
胆道感染	2(1.8)	8(3.0)	0.112	0.738	替加环素	35(30.7)	6(2.2)	67.898	<0.001
					喹诺酮类(左氧氟 沙星、莫西沙星)	24(21.1)	19(7.1)	15.722	<0.001

表 5 CRKP BSI 患者危险因素多因素分析结果

Table 5 Multivariate analysis on risk factors for CRKP BSI

因素	β	S _b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
急性胰腺炎	2.807	0.611	21.125	<0.001	16.564	5.004~54.834
低蛋白血症	2.150	0.390	30.438	<0.001	8.588	4.000~18.435
入住 ICU	1.005	0.421	5.701	0.017	2.733	1.197~6.239
输血	1.378	0.403	11.672	0.001	3.968	1.800~8.748
支气管镜	1.648	0.674	5.977	0.014	5.194	1.386~19.461
感染前 30 d 内手术	0.957	0.371	6.666	0.010	2.603	1.259~5.381
接受碳青霉烯类药物 治疗	0.980	0.386	6.453	0.011	2.663	1.251~5.671

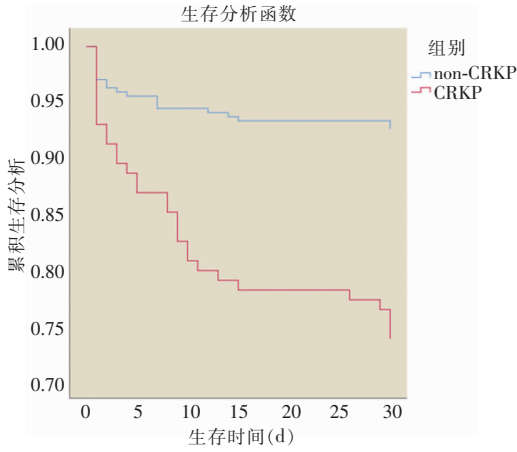


图 1 CRKP 组与 non-CRKP 组患者 30 天生存曲线

Figure 1 30-day survival curves of patients in CRKP and non-CRKP groups

2.6 CRKP BSI 患者死亡危险因素分析 单因素分析发现,感染前入住 ICU、存在肾功能不全、呼吸衰竭、心功能不全、血液恶性肿瘤、肺部感染、多器官功能障碍、机械通气、支气管镜检查、意识障碍、感染性休克、接受糖皮质激素治疗是 CRKP BSI 患者死亡的危险因素(均 $P < 0.05$),见表 6。多因素分析结果显示,心功能不全($OR = 11.094, 95\%CI: 2.790 \sim 44.113, P = 0.001$)、合并肺部感染($OR = 20.801, 95\%CI: 2.094 \sim 206.613, P = 0.010$)、意识障碍($OR = 11.648, 95\%CI: 2.792 \sim 48.598, P = 0.001$)、感染性休克($OR = 9.783, 95\%CI: 2.346 \sim 40.794, P = 0.002$)和接受糖皮质激素治疗($OR = 5.333, 95\%CI: 1.327 \sim 21.427, P = 0.018$)是 CRKP BSI 患者死亡的独立危险因素,见表 7。

表 6 CRKP BSI 患者死亡组和存活组的一般资料比较

Table 6 Comparison of general information of CRKP BSI patients in the death group and survival group

因素	死亡组 (n = 30)	存活组 (n = 84)	t/ χ^2	P	因素	死亡组 (n = 30)	存活组 (n = 84)	t/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.70 \pm 16.12	55.98 \pm 14.94	0.085	0.932	感染前侵入性操作 [例(%)]				
男性[例(%)]	23(76.7)	65(77.4)	0.006	0.936	机械通气	19(63.3)	34(40.5)	4.642	0.031
入住 ICU[例(%)]	25(83.3)	44(52.4)	8.864	0.003	置入导管	26(86.7)	73(86.9)	-	1.000
感染时住院时间 >30 d[例(%)]	5(16.7)	24(28.6)	1.652	0.199	动静脉导管	22(73.3)	57(67.9)	0.312	0.577
感染前非感染性基 础疾病[例(%)]					引流管	21(70.0)	68(81.0)	1.549	0.213
肝功能不全	14(46.7)	23(27.4)	3.750	0.053	胃管	12(40.0)	39(46.4)	0.370	0.543
肝硬化	5(16.7)	10(11.9)	0.439	0.121	导尿管	24(80.0)	52(61.9)	3.257	0.071
急性胰腺炎	8(26.7)	22(26.2)	0.003	0.959	输血	21(40.0)	46(54.8)	2.118	0.146
肾功能不全	21(70.0)	25(29.8)	14.870	<0.001	支气管镜检查	15(50.0)	20(23.8)	7.127	0.008
其他慢性肾脏疾病	2(6.7)	2(2.4)	0.267	0.605	手术	13(43.3)	50(59.5)	2.344	0.126
慢性呼吸系统疾病	6(20.0)	17(20.2)	0.001	0.978	临床表现[例(%)]				
呼吸衰竭	21(70.0)	19(22.6)	21.788	<0.001	意识障碍	16(53.3)	10(11.9)	21.550	<0.001
心功能不全	18(60.0)	12(14.3)	23.824	<0.001	发热	26(86.7)	74(88.1)	0.042	0.838
冠心病	7(23.3)	9(10.7)	1.965	0.161	低蛋白血症	24(80.0)	64(76.2)	0.182	0.669
恶性实体肿瘤	3(10.0)	21(25.0)	2.992	0.084	感染性休克	21(70.0)	25(29.8)	14.870	<0.001
血液恶性肿瘤	6(20.0)	2(2.4)	7.990	0.005	接受糖皮质激素 治疗[例(%)]	23(76.7)	41(48.8)	6.967	0.008
脑血管疾病	9(30.0)	16(19.0)	1.549	0.213	感染前抗菌药物使用 情况[例(%)]				
糖尿病	9(30.0)	24(28.6)	0.022	0.822	青霉素类	7(23.3)	25(29.8)	0.452	0.501
高血压	14(46.7)	24(28.6)	3.257	0.071	头孢菌素类	14(46.7)	49(58.3)	1.217	0.270
多器官功能障碍	21(70.0)	21(25.0)	19.237	<0.001	拉氧头孢	1(3.3)	8(9.5)	0.469	0.493
感染前感染性基础 疾病[例(%)]					碳青霉烯类	25(83.3)	56(66.7)	2.985	0.084
肝脓肿	0	8(9.5)	1.787	0.181	阿米卡星	1(3.3)	5(6.0)	0.006	0.940
化脓性胆管、胆囊炎	8(26.7)	35(41.7)	2.117	0.146	糖肽类(万古霉 素、替考拉宁)	9(30.0)	12(14.3)	3.632	0.057
肺部感染	27(90.0)	45(53.6)	12.607	<0.001	利奈唑胺	12(40.0)	22(26.2)	2.014	0.156
腹腔感染	7(23.3)	23(27.4)	0.187	0.666	环脂肽类(达托霉素)	2(6.7)	9(10.7)	0.081	0.776
尿路感染	5(16.7)	9(10.7)	0.279	0.597	替加环素	11(36.7)	24(28.6)	0.681	0.409
胆道感染	0	2(2.4)	0.002	0.966	喹诺酮类(左氧氟 沙星、莫西沙星)	9(30.0)	15(17.9)	0.961	0.161

注: - 表示数据不存在。

表 7 CRKP BSI 患者死亡危险因素多因素分析结果

Table 7 Multivariate analysis on risk factors for mortality in patients with CRKP BSI

因素	β	S_e	Wald χ^2	P	OR	95%CI
心功能不全	2.406	0.704	11.676	0.001	11.094	2.790~44.113
肺部感染	3.035	1.171	6.713	0.010	20.801	2.094~206.613
意识障碍	2.455	0.729	11.348	0.001	11.648	2.792~48.598
感染性休克	2.281	0.729	9.799	0.002	9.783	2.346~40.794
接受糖皮质激素治疗	1.674	0.710	5.564	0.018	5.333	1.327~21.427

3 讨论

KP 感染可对人体造成严重的威胁,尤其是 CRKP 引起的 BSI,不仅病死率高,且治疗费用昂贵,给临床治疗带来巨大挑战^[12]。

本研究结果显示,该院分离的 KP 对碳青霉烯类抗生素的耐药率维持在较稳定的水平,但对亚胺培南和美罗培南的耐药率皆高于 2021 年中国细菌耐药监测网^[13]的数据,这与医院广泛使用碳青霉烯类抗生素治疗密切相关,提示临床需加强耐药监测。值得注意的是,该院 KP 对替加环素的耐药率从 1.6% 上升到 13.6%,2021 年对多黏菌素 B 的耐药率高达 2.2%。替加环素和多黏菌素是治疗 CRKP 感染的最后一道防线^[14],提示临床医生在选择替加环素和多黏菌素经验性治疗时应更加谨慎,并注意加强监测。CRKP 组对阿米卡星、氨曲南、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、头孢吡肟、替加环素、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、妥布霉素、左氧氟沙星的耐药率均高于 non-CRKP 组,表明 CRKP 菌株比 non-CRKP 菌株具有更严重的抗微生物耐药性^[15]。

患急性胰腺炎的患者更容易发生 CRKP BSI。KP 作为正常的胃肠道定植细菌,在对急性胰腺炎患者频繁使用侵入性操作时,容易进入血液诱发感染,因此针对这类患者进行抗感染治疗时应予以更多关注^[16]。低蛋白血症是 CRKP BSI 的独立危险因素之一,与感染的发生和严重程度有关^[17]。研究^[18-19]结果显示,侵袭性操作会增加患者发生 CRKP BSI 及死亡的风险;输血过程大大提高了病原菌进入血液的可能性;支气管镜检查可能导致鼻咽黏膜损伤,CRKP 可以透过屏障进入血液,从而增加 BSI 发生的概率,而鼻咽是 KP 常见的定植部位之一,也是进行支气管镜检查的唯一途径,如果支气管镜消毒不合格,可能会导致 CRKP 扩散;手术会对人体造成

人为创伤,使得 CRKP 有更多机会从患者创口进入血液。CRKP 感染的患者大部分来自 ICU,并且感染前入住 ICU 是 CRKP BSI 的独立危险因素之一。本研究中 50.0% 的 CRKP 菌株来自 ICU 患者,与其他报告^[20]一致,表明预防和控制 CRKP BSI 的发生应以 ICU 为重点。ICU 患者更频繁地进行侵入性手术,导致 CRKP 更容易在 ICU 传播。此外,大多数 ICU 患者有相对严重的并发症,使用广谱抗菌药物治疗的时间更长,可能有助于诱导 KP 对碳青霉烯类药物耐药^[21],而早期使用碳青霉烯类抗生素是 CRKP BSI 的独立危险因素,碳青霉烯类药物的使用可诱导获得性肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)的产生,造成 KP 耐药^[22]。因此,临床医生应合理使用碳青霉烯类抗生素,以减少多重耐药菌株的产生,降低病死率。

本研究中,KP BSI 患者感染后第 30 天的总病死率为 13.1%。与 non-CRKP 相比,CRKP 患者病死率显著升高,预后更差,与之前的研究^[23]一致。然而,感染病死率与多种因素有关,如宿主免疫、细菌毒力和抗菌药物的疗效^[24]。因此进一步探讨与 BSI CRKP 患者死亡相关的风险因素。研究结果表明,心功能不全、肺部感染、意识障碍、感染性休克和接受糖皮质激素治疗与 CRKP BSI 患者的高病死率密切相关。心功能不全可促使肠道细菌进入血流,引起脓毒症,同时会限制很多药物的使用,导致抗感染治疗不充分,与先前研究^[25]结果一致。肺部感染是最常见的感染,其次是腹腔感染。出现意识障碍的患者发生 CRKP 感染后死亡风险显著增高。本研究发现在感染前使用糖皮质激素治疗可能会导致 CRKP BSI 患者预后不良。糖皮质激素可能会抑制广泛的免疫反应,不利于感染的控制,并最终加速死亡^[26]。此外,本研究还发现感染性休克与 CRKP BSI 较高的病死率有关,CRKP 组患者感染性休克的比例高于 non-CRKP 组,表明 CRKP 感染对患者预后产生较大影响,与已有的研究结果一致^[27]。然

而,值得一提的是,皮质类固醇已被用作治疗感染性休克的辅助药物^[28]。因此,糖皮质激素治疗 CRKP 引起的感染性休克是否有效尚需观察。

因本研究为回顾性研究,部分变量值缺失导致统计分析不全(如 KP 对替加环素和多黏菌素的药敏结果),且无法对患者逐一随访;其次,研究对象均为住院患者,未包括门诊患者,因此可能会造成人群偏倚,需在今后的研究中加以改进。

综上所述,CRKP BSI 与多种因素相关,临床医生应重视患者基础疾病,合理使用抗菌药物及糖皮质激素,减少侵入性操作,注意保护患者自身屏障,降低病死率。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 唐佩娟:病例收集、数据整理、论文撰写;欧阳鹏文、龙晟、彭娜、王子涵:数据整理、统计学分析;刘琼、徐文:研究指导、病例收集;谢良伊:研究指导、论文修改、经费支持。

[参考文献]

- [1] Liu C, Liu L, Jin MM, et al. Molecular epidemiology and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in Wuhan, China[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(1): 68-76.
- [2] 刘少漫, 黄旭东, 陈开典, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及死亡危险因素分析[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(9): 9-14.
Liu SM, Huang XD, Chen KD, et al. Analysis of clinical characteristics and death-related risk factors of *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2021, 11(9): 9-14.
- [3] 杜芳玲, 梅艳芳, 魏丹丹, 等. CRKP 血流感染危险因素和耐药及毒力特征[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(22): 3361-3365.
Du FL, Mei YF, Wei DD, et al. Risk factors for CRKP bloodstream infection, drug resistance and virulence characteristics[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(22): 3361-3365.
- [4] Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3(2): 218-224.
- [5] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 233-243
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across tertiary hospitals in 2019[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2020, 20(3): 233-243.
- [6] Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, et al. The potential trajectory of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, an emerging threat to health-care facilities, and the impact of the centers for disease control and prevention toolkit[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(5): 471-479.
- [7] Gupta P, Bollam N, Mehta Y, et al. Risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a tertiary-care hospital in India[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2021, 42(11): 1418-1420.
- [8] 周君辰, 李娟, 董爱英, 等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染的危险因素分析[J]. *疾病监测*, 2022, 37(3): 356-360.
Zhou JC, Li J, Dong AY, et al. Risk factors of bloodstream infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Disease Surveillance*, 2022, 37(3): 356-360.
- [9] 张晓慧, 王珏, 陆燕飞, 等. 社区获得性血流感染病原菌分布及预后危险因素分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(1): 117-120, 146.
Zhang XH, Wang J, Lu YF, et al. Analysis of pathogen distribution and prognostic risk factors in community acquired bloodstream infections[J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2022, 42(1): 117-120, 146.
- [10] Food and Drug Antimicrobial. Tygacil®(tigecycline) for injection[EB/OL]. (2023-01-23)[2023-02-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021821s0161bl.pdf.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31st Edition; M100[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [12] Mitchell E, Pearce MS, Roberts A. Gram-negative bloodstream infections and sepsis: risk factors, screening tools and surveillance[J]. *Br Med Bull*, 2019, 132(1): 5-15.
- [13] CHINET 中国细菌耐药监测网年度报告(2021 上). [EB/OL]. (2021-08-12)[2022-02-05]. <http://www.chinets.com/Document/PageJump#>.
China Antimicrobial Surveillance Network. Monitoring results of bacterial resistance in the first half of 2021[EB/OL]. (2021-08-12)[2022-02-05]. <http://www.chinets.com/Document/PageJump#>.
- [14] 朱应杰, 李轶, 齐文凯, 等. 2019 年河南省部分二级医院细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(6): 712-718.
Zhu YJ, Li Y, Qi WK, et al. Surveillance of bacterial resistance in secondary hospitals across Henan Province in 2019[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2021, 21(6): 712-718.
- [15] Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, et al. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 750662.
- [16] Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a

- global menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215(Suppl 1): S28 - S36.
- [17] Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(5): 895 - 904.
- [18] 周淑媚, 张美萍, 方轶群, 等. 老年住院患者肺炎克雷伯菌感染危险因素及其毒力和耐药基因[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1): 35 - 39.
- Zhou SM, Zhang MP, Fang YQ, et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* infection in elderly hospitalized patients and its virulence and drug resistance genes[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(1): 35 - 39.
- [19] 任静, 黄芬, 徐静. 肺炎克雷伯菌血流感染临床特点及死亡危险因素分析[J]. 西部医学, 2023, 38(1): 87 - 91, 96.
- Ren J, Huang F, Xu J. Clinical characteristics of *Klebsiella pneumoniae*-induced bloodstream infection and its analysis of risk factors for death[J]. Medical Journal of West China, 2023, 38(1): 87 - 91, 96.
- [20] Zhang GJ, Zhang M, Sun FY, et al. Epidemiology, mortality and risk factors for patients with *K. pneumoniae* bloodstream infections: clinical impact of carbapenem resistance in a tertiary university teaching hospital of Beijing[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(11): 1710 - 1714.
- [21] Tsay RW, Siu LK, Fung CP, et al. Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(9): 1021 - 1027.
- [22] 路简羽, 贾会学, 赵秀莉, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染及定植危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6): 830 - 834.
- Lu JY, Jia HX, Zhao XL, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* healthcare-associated infection and colonization[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(6): 830 - 834.
- [23] Kontopoulou K, Iosifidis E, Antoniadou E, et al. The clinical significance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in critically ill patients: from colonization to bloodstream infection[J]. J Med Microbiol, 2019, 68(3): 326 - 335.
- [24] 卞秀娟, 包志瑶, 陈虹, 等. 血流感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌患者的死亡危险因素分析[J]. 内科理论与实践, 2022, 17(1): 73 - 77.
- Bian XJ, Bao ZY, Chen H, et al. Analysis of risk factors for mortality in patients with bloodstream infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Journal of Internal Medicine Concepts & Practice, 2022, 17(1): 73 - 77.
- [25] 曾唐怡, 曹理言, 贺丹, 等. 社区获得性碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染临床特征及预后[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(8): 793 - 797.
- Zeng TY, Cao LY, He D, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(8): 793 - 797.
- [26] 张欢, 杨明, 周维英, 等. 呼吸重症监护病房患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染死亡危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(15): 1707 - 1710.
- Zhang H, Yang M, Zhou WY, et al. Risk factors of death in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in respiratory intensive care unit [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(15): 1707 - 1710.
- [27] Xiao TT, Yu W, Niu TS, et al. A retrospective, comparative analysis of risk factors and outcomes in carbapenem-susceptible and carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: tigecycline significantly increases the mortality[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 595 - 606.
- [28] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165 - 228.

(本文编辑: 翟若南)

本文引用格式: 唐佩娟, 欧阳鹏文, 龙晟, 等. 血液分离耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及相关危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(1): 49 - 57. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20244319.

Cite this article as: TANG Pei-juan, OUYANG Peng-wen, LONG Sheng, et al. Antimicrobial resistance and related risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(1): 49 - 57. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20244319.