

肺炎克雷伯菌的耐药性研究 及院内感染的控制

马宇廷 邹映雪

作者单位: 300134 天津, 天津市儿童医院感染科

通讯作者: 邹映雪, Email: zyxue@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.017

【摘要】 近年来肺炎克雷伯菌已成为最重要的条件致病菌,其临床分离率仅次于大肠杆菌,且耐药性日趋严重,新型超广谱 β -内酰胺类等常用抗菌药物均表现出多重耐药性,更为严重的是,临床上发现了对碳青霉烯类抗菌药物耐药的分离株。肺炎克雷伯菌对广谱 β -内酰胺类抗菌药物耐药的最重要的原因就是其产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)。2012 年国内肺炎克雷伯菌对亚胺培南及美罗培南的耐药率分别为 1.9% 和 1.7%,而 2010 年的报道称产 ESBLs 菌株对亚胺培南的敏感率为 96.5%~98.5%,故可考虑将碳青霉烯类作为产 ESBLs 株严重感染的最后保障。但相比较而言,在 2008 年监测的耐药率为 0.6%~1.0%,而在 2006 年和 2007 年的监测数据为 0.9% 和 0.7%。近年来,国内肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率的上升趋势比较明显,对此我们应该引起高度重视。我们应该采取综合防治措施,延缓细菌耐药性的产生,如做好接触隔离措施,加强重症加强治疗病房(ICU)等重点部门的监测;健全并完善细菌耐药监测体系,及时发现并报告本单位耐药菌的耐药模式和传播趋势;根据病原菌检测及体外药敏试验,合理使用碳青霉烯类抗菌药物等。

【关键词】 肺炎克雷伯菌;耐药性;控制

1 肺炎克雷伯菌的耐药性

肺炎克雷伯菌是革兰阴性(G^-)兼性厌氧菌,有较厚的荚膜,是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的代表菌。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因是产碳青霉烯酶,产碳青霉烯酶主要包括肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)和金属酶。ESBLs 是一种使细菌对多种 ESBLs 类抗菌药物耐药的酶,主要由质粒或染色体介导。ESBLs 可水解青霉素类、头孢菌素类、单环 β -内酰胺类等广谱 β -内酰胺类抗菌药物。

近年来肺炎克雷伯菌的临床分离率高,成为仅次于大肠杆菌的最重要条件致病菌。胡付品等^[1]的研究表明,肠杆菌科细菌的临床分离率较高,特别是大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌(主要是肺炎克雷伯菌),在我国住院患者临床分离 G^- 菌中居第 1 位和第 2 位,且给临床治疗带来了一定困难,而最重要的原因就是 ESBLs^[2]。赵春江等^[3]的研究显示,肠杆菌科细菌是医院感染中的重要病原菌。2013 年在对全国 13 所教学医院院内血流感染及院内获得性肺炎和院内获得性腹腔感染的常见病原菌检测中,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌分离率排在第 1 位和第 3 位。研究结果表明, G^- 杆菌是综合重症加强治疗病房(ICU)的常见病原菌,对抗菌药物的耐药性高^[4-5]。

肺炎克雷伯菌主要存在于人和动物的肠道、呼吸道、泌

尿道,其中呼吸道和尿道是发病率最高的部位^[6-7],肺炎克雷伯菌一般在长期使用大量抗菌药物导致菌群失调或机体免疫功能下降时会引起全身感染。近年来肺炎克雷伯菌已成为最重要的条件致病菌,其临床分离率仅次于大肠杆菌,且耐药性日趋严重,对包括新型 ESBLs 抗菌药物在内的常用抗菌药物均表现出多重耐药性,更为严重的是临床上已发现对碳青霉烯类抗菌药物耐药的分离株^[8]。曾有文章在 2010 年报道了 1 株产 IMP-4 型金属 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药^[9]。靳颖等^[10]研究表明,产 KPC 的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感性的降低,且均为泛耐药菌株。

众所周知,碳青霉烯类抗菌药物具有抗菌谱广、抗菌活性强的特点,对于治疗由产 ESBLs 和头孢菌素酶(AmpC)肺炎克雷伯菌引起的严重感染有独特的优势。但近年来,临床上碳青霉烯类抗菌药物使用日趋广泛,目前全球范围内已经出现了对碳青霉烯类抗菌药物敏感性降低及耐药的肺炎克雷伯菌,同时菌株的种类正在增加^[11-14],这些都会造成临床上抗菌治疗相当困难,极有可能引发医院内感染的流行和暴发。有文献报道,临床上导致患者死亡的主要原因之一,就是包括肺炎克雷伯菌在内的 G^- 菌引起的严重感染^[15];还有研究表明,影响肝移植术后患者病死率的危险因素包括肺炎克雷伯菌感染^[16]。因此,我们应该引起高度重视。

2 医院内感染的控制

在 ICU 等重点科室,包括肺炎克雷伯菌在内的 G⁻ 菌引起的严重血流感染的现象日趋严重。为此,临床上应根据 ICU 等重点科室的病原菌谱、药敏结果的规律性,早期经验性选择合适的抗菌药物。有文献报道,合适的经验性治疗可能影响患者的预后、住院时间和医疗费用^[17],甚至可以显著降低产 ESBLs 菌株感染患者的病死率^[18]。

首先我们应该合理使用头孢菌素、喹诺酮类药物。有研究者连续 4 年监测了大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对 9 种抗菌药物的耐药情况,结果显示,肺炎克雷伯菌对头孢菌素的耐药率 > 40%,对头孢唑啉、头孢他啶和头孢吡肟的耐药率均超过 70%,大肠埃希菌对氨苄西林的耐药率最高达到 92.1%^[19];还有研究表明,随着头孢类抗菌药物尤其是第三代头孢菌素使用的日趋广泛,头孢菌素类药物已经成为诱导 ESBLs 菌株产生的危险因素^[20]。因此,我们对头孢菌素类药物的使用要更加谨慎。

其次,医生在获得药敏结果前进行经验性治疗时,建议选择同时兼顾 G⁻ 菌和革兰阳性(G⁺) 菌的抗菌药物^[21]。丁月平等^[22]建议,针对产 ESBLs 病原菌感染的患者,β-内酰胺酶抑制剂复合制剂可用于治疗轻中度感染,碳青霉烯类药物为重度感染患者的首选。此外,林海波等^[23]的研究表明,对有先天性心脏病等严重基础疾病、入院前使用过第三代头孢菌素、呼吸道感染病史长的患者,应及早进行病原菌检测和体外药敏试验。在此之前,一般感染首选 β-内酰胺类或酶抑制剂复合药物,如哌拉西林/他唑巴坦;而重症感染首选碳青霉烯类抗菌药物进行经验性治疗;随后应每日评估抗感染治疗效果,获得病原微生物证据,及时优化抗菌药物治疗方案,尽量减少药物的不良反应和耐药性。

有研究表明,2012 年国内肺炎克雷伯菌对亚胺培南及美罗培南的耐药率分别为 1.9% 和 1.7%^[24],而 2010 年的报道称,产 ESBLs 菌株对亚胺培南的敏感率为 96.5%~98.5%^[25],故碳青霉烯类可考虑作为产 ESBLs 株严重感染的最后保障。但是比较而言,MohnArin 在 2008 年监测的耐药率为 0.6%~1.0%;而在 2006 年和 2007 年监测数据为 0.9% 和 0.7%。近年来,国内肺炎克雷伯菌对碳青霉烯耐药率上升趋势比较明显,对此我们应保持高度警惕。

再次,对于住院的患儿要尽量缩短住院时间,降低耐药菌株感染的发生率。已有文献报道检出的 23 株 ESBLs 阳性菌株都来自院内感染^[26]。有文献报道,ESBLs 细菌在医院内感染的大范围流行主要是由于质粒上有编码 ESBLs 的耐药基因,且该耐药基因可随质粒在相同或不同菌属细菌之间传播^[27]。

最后,要加强医院重点科室如 ICU 的消毒隔离措施及临床治疗中的无菌操作技术。如严格掌握留置导尿的指征,严格无菌操作^[22],加强手卫生和环境消毒等措施^[28],这些措施均可有效降低 ICU 中产 ESBLs 大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌所致血流感染的发生率。总之,我们应该采取综合防治措施,延缓细菌耐药性的产生,例如:做好接触隔离措施,加

强 ICU 等重点部门的监测;健全并完善细菌耐药监测体系,及时发现并报告本单位耐药菌的传播趋势和耐药模式;根据病原菌检测及体外药敏试验,合理使用碳青霉烯类抗菌药物等。

众所周知,在 ICU 等重点科室中,面对产 ESBLs 的大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌所致的严重血流感染,早期有效的抗感染治疗是很重要的手段,它可以尽早遏制病情恶化、积极改善患者预后^[29]。在严重血流感染的治疗中,非常重要且不可或缺的一线药物就是抗菌药物。但抗菌药物的广泛使用甚至滥用,会引发全球危机^[30],也是我们不得不面对的残酷现实。温妙云等^[21]的研究显示,G⁻ 菌对常见抗菌药物的耐药性较 G⁺ 菌严重。因此,临床中 G⁻ 菌的感染和耐药更应引起我们关注,提高 ICU 患者疗效的重要途径之一就是积极控制 G⁻ 菌耐药性。

总之,我们要加强对包括肺炎克雷伯菌在内的 G⁻ 菌感染和耐药的监测和研究,多种措施并举,切实延缓和减少院内感染的发生。

3 参考文献

- 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14: 365-374.
- Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, et al. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. Curr Issues Mol Biol, 2015, 17: 11-21.
- 赵春江,陈宏斌,王辉,等. 2013 年全国 13 所教学医院院内血流感染及院内获得性肺炎和院内获得性腹腔感染常见病原菌分布和耐药性研究. 中华医学杂志, 2015, 95: 1739-1746.
- 刘海峰,周柱江,胡靖青,等. 综合重症加强治疗病房医院感染的常见致病菌分析以及耐药性监测结果. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22: 382-385.
- 汪长珍,龚萍,杜勇. 县级医院综合重症监护病房病原菌分布及耐药性分析. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21: 281-284.
- Lau HY, Clegg S, Moore TA. Identification of *Klebsiella pneumoniae* genes uniquely expressed in a strain virulent using a murine model of bacterial pneumonia. Microb Pathog, 2007, 42: 148-155.
- Haryani Y, Noorzaleha AS, Fatimah AB, et al. Incidence of *Klebsiella pneumoniae* in street foods sold in Malaysia and their characterization by antibiotic resistance, plasmid profiling, and RAPD-PCR analysis. Food Control, 2007, 18: 847-853.
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52: 1028-1033.
- 李静,胡志东. IMP-4 型金属 β 内酰胺酶致肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药. 中华检验医学杂志, 2010, 33: 1094-1096.
- 颖颖,刘锦,王俊娟,等. 产 KPC 酶肺炎克雷伯菌耐药情况及基因型分析. 实用检验医师杂志, 2013, 5: 229-232.
- Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, et al. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill, 2010, 15: 19711.
- Landman D, Urban C, Bäcker M, et al. Susceptibility profiles, molecular epidemiology, and detection of KPC-producing *Escherichia coli* isolates from the New York City vicinity. J Clin Microbiol, 2010, 48: 4604-4607.

- 13 Li G, Wei Q, Wang Y, et al. Novel genetic environment of the plasmid-mediated KPC-3 gene detected in *Escherichia coli* and *Citrobacter freundii* isolates from China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30: 575-580.
- 14 Shi DS, Wang WP, Kuai SG, et al. Identification of bla KPC-2 on different plasmids of three *Morganella morganii* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31: 797-803.
- 15 余传银, 倪树平. 肺部感染 316 株革兰阴性杆菌耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21: 136-138.
- 16 郑卫萍. 肝移植受者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的危险因素及转归. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3: 384.
- 17 闫素英, 田虹. 综合重症监护病房医院感染病原菌的调查分析. *中华危重病急救医学*, 2009, 21: 58-59.
- 18 Cheng WL, Hsueh PR, Lee CC, et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Appropriateness of empirical treatment matters. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49: 208-215.
- 19 谢兵, 陈永平. 2008-2010 年我院头孢类抗生素临床应用情况及革兰阴性菌耐药性变迁. *温州医学院学报*, 2011, 41: 271-274.
- 20 Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*, 2012, 91: 115-121.
- 21 温妙云, 曾红科, 黄伟平, 等. 重症监护病房血流感染患者细菌分布及耐药性分析. *中华危重病急救医学*, 2013, 25: 215-218.
- 22 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. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8: 102-107.
- 23 林海波, 张国成, 许东亮, 等. 儿童呼吸道感染产超广谱 β -内酰胺酶细菌的耐药表型及耐药基因研究. *临床儿科杂志*, 2013, 31: 129-133.
- 24 杨金辉, 吕媛. 中国肺炎克雷伯菌碳青霉烯类抗生素耐药现状和流行病学分析. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28: 323-326.
- 25 符永政, 张永标, 席云, 等. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的流行状况与药敏谱调查. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20: 402-403.
- 26 朱莉英, 龚正华. AECOPD 伴肺炎克雷伯菌感染 50 例临床分析. *临床肺科杂志*, 2010, 15: 551-552.
- 27 Shenoy S, Hegde A, Dominic SR, et al. An outbreak of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Indian J Pathol Microbiol*, 2007, 50: 669-670.
- 28 Kochar S, Sheard T, Sharma R, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009, 30: 447-452.
- 29 周红, 魏路清. 危重病医学 30 年. *中华危重病急救医学*, 2012, 24: 189-192.
- 30 王晓冬, 霍习敏, 徐梅先, 等. 脓毒性休克儿童早期抗菌药物应用时机的临床研究. *中华危重病急救医学*, 2013, 25: 207-210.

(收稿日期: 2016-08-18)

(本文编辑: 李银平)

书讯

《王今达学术思想研究》由天津科技翻译出版有限公司出版发行

由天津市中西医结合研究所所长吴咸中院士, 中国中医科学院院长、天津中医药大学校长张伯礼院士, 第三军医大学野战外科研究所王正国院士, 天津市政协副主席、天津市第一中心医院院长沈中阳教授共同主编, 《中华危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》编辑部主任李银平教授编辑的《王今达学术思想研究》一书已由天津科技翻译出版有限公司出版发行。

王今达教授是我国乃至世界著名的危重病急救医学专家, 是举世公认的开拓中国危重病急救医学的先驱者, 是创立我国中西医结合危重病急救医学新学科的奠基人。他学贯中西, 率先将中医药学理论与现代急救医学理论结合起来, 探索抢救急危重患者的中西医结合思路与方法, 成为运用中西医结合方法抢救急危重患者的第一个“敢于吃螃蟹的人”。王今达教授以他创造的多个“第一”, 在中西医结合医学发展史上写下了光辉的篇章, 成为我国自 20 世纪中叶开展中西医结合研究以来国内外最有影响的中西医结合医学家之一。王今达教授的一生是献身给中西医结合急救医学事业的一生, 他在急救医学的中西医结合临床救治和科学研究中取得了许多令国内外医学界瞩目的成就。他是一位成功的医学家。他的成功, 客观上讲, 有党和政府的大力支持, 他培养了一支目标一致、团结奋进、与他一样具有献身精神的团队; 主观上讲, 他本人具备科学家的许多优良素质, 其中最可贵的就是他追求真理、坚持真理的科学精神和实事求是的科学态度。在中国的危重病急救医学发展史和中西医结合急救医学发展史上, 王今达这个名字将永久载入史册。

《王今达学术思想研究》是一部从不同角度详细阐述王今达教授学术思想的医学著作, 共 10 章约 60 万字。全书共收录了王今达教授亲笔撰写和在王今达教授学术思想指导下完成的有关学术论文, 以及各方人士的纪念文章 160 余篇, 从不同角度对王今达教授开拓的中西医结合危重病急救医学新学科体系进行了较为全面的阐述。图书于 2013 年 8 月一经出版, 受到学术界的一致好评。王今达教授留给我们的学术思想是我们享用不尽的资源和精神支柱, 我们有责任和义务继续挖掘和整理王今达教授的学术思想, 使之在中华大地上得以传承和发扬光大。

本书定价: 180.0 元/本。

购书联系电话: 022-23306917 转 602, 022-23197150, 13011357067 (联系人: 王老师)。

购书地址: 天津市和平区睦南道 122 号 (邮编: 300050)。

