

# ICU 肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析

翁志骏

作者单位: 200003 上海, 上海长征医院实验诊断科

通信作者: 翁志骏, Email: wengzj07@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.005

**【摘要】** 目的 了解三级甲等综合医院重症加强治疗病房(ICU)肺炎克雷伯菌的分布及耐药趋势,为临床控制感染及合理选择抗菌药物提供依据。**方法** 收集 2016 年 1 月—2018 年 12 月上海长征医院 ICU 分离出的 419 株肺炎克雷伯菌,采用纸片扩散法(K-B 法)和微量肉汤稀释法测定细菌的最低抑菌浓度(MIC),参照 2018 版美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)标准判断结果,采用 WHONET 5.6 软件统计分析肺炎克雷伯菌的耐药性。**结果** 3 年间本院 ICU 送检标本中肺炎克雷伯菌年平均检出率为 17.79%,主要标本来源于痰液(占 67.54%)。肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 56.56% 和 54.18%;对阿米卡星和米诺环素的耐药率较低,分别为 38.42% 和 41.05%。肺炎克雷伯菌产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)检出率为 19.09%,耐碳青霉烯菌(CRE)检出率为 59.19%。**结论** 上海长征医院 ICU 肺炎克雷伯菌的耐药率较严重,特别是 CRE 的检出率较高,建议临床加强细菌耐药性监测,对指导临床合理用药具有重要意义。

**【关键词】** 重症加强治疗病房; 肺炎克雷伯菌; 耐药性

## Analyses of distribution and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in ICU

Weng Zhijun. Department of Experimental Diagnosis, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Weng Zhijun, Email: wengzj07@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the distribution and drug resistance trend of *Klebsiella pneumoniae* in Intensive Care Unit (ICU) of a Grade 3 A comprehensive hospitals, and to provide evidence for clinical infection control and rational selection of antibiotics. **Methods** Four hundred and nineteen strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from ICU of Shanghai Changzheng Hospital from January 2016 to December 2018 were collected. The minimum inhibitory concentration (MIC) of bacteria was determined by Kirby-Bauer (K-B) method and microbroth dilution method. The results of *Klebsiella pneumoniae* drug resistance were judged with WHONET 5.6 software according to the criteria of American Clinical and Laboratory Standardization Institute (CLSI) 2018 edition. **Results** The average annual detection rate of *Klebsiella pneumoniae* in ICU samples from 2016 to 2018 was 17.79%, and the main source of samples was sputum, accounting for 67.54%. The resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem and meropenem were 56.56% and 54.18%, respectively; the resistance rates to amikacin and minocycline were relatively lower 38.42% and 41.05%, respectively. The positive rates of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBLs) and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) were 19.09% and 59.19%, respectively. **Conclusions** The drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* is serious in Shanghai Changzheng Hospital, especially the very high detection rate of CRE. It is suggested that clinically the surveillance of bacterial resistance should be strengthened, which is of great significance in guiding rational drug use in clinics.

**【Key words】** Intensive care unit; *Klebsiella pneumoniae*; Drug resistance

肺炎克雷伯菌属于革兰阴性( $G^-$ )肠杆菌科细菌,是引起医院感染的常见机会性致病菌之一。随着广谱抗菌药物的广泛大量使用,肺炎克雷伯菌对临床常见抗菌药物的耐药性逐年上升,特别是近年来发现的对第 3 代和第 4 代头孢类抗菌药物及碳青霉烯类抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌耐药率上升较

快,给临床治疗带来了棘手的问题。如何结合医院的实际情况选择合适的抗菌药物,已成为临床治疗感染的关键。回顾性分析本院 2016—2018 年重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)肺炎克雷伯菌的分布与耐药性变迁,以为临床抗菌药物的选择提供实验室依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2016 年 1 月—2018 年 12 月上海长征医院 ICU 患者的各类标本(痰液、尿液、血液、静脉导管、引流液等),共分离出肺炎克雷伯菌 419 株,均排除同一患者相同部位的重复分离菌株。

1.2 仪器与试剂 药物敏感(药敏)纸片购自英国 OXOID 公司;M-H 琼脂购自上海科玛嘉微生物技术有限公司;VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定及药敏分析系统、鉴定仪及其配套的鉴定卡和药敏分析卡购自法国梅里埃公司。

1.3 抗菌药物敏感试验 采用纸片扩散法(K-B 法)和微量肉汤稀释法测定细菌的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),参照 2018 版美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)药敏试验指导原则相关文件和标准进行操作和结果判定。质控菌株包括大肠埃希菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC35218、铜绿假单胞菌 ATCC27853(均购自卫健委临床实验中心)。

1.4 统计学方法 采用 WHONET 5.6 软件分析细菌的数量及耐药性。

2 结果

2.1 肺炎克雷伯菌检出率 2016—2018 年 3 年间本院 ICU 送检标本中共分离细菌总数 2 356 株,其中肺炎克雷伯菌 419 株,2018 年检出率较 2017 年有所下降。不同年份致病菌分离数及肺炎克雷伯菌检出率见表 1。

2.2 标本分类及肺炎克雷伯菌分布情况 2016—2018 年本院 ICU 送检标本检出的肺炎克雷伯菌主要来自痰液标本(占 67.54%),其次为尿液(占 10.26%)和血液(占 8.11%)。见表 2。

表 1 2016—2018 年本院 ICU 肺炎克雷伯菌检出率

年份	分离株数(株)	阳性株数(株)	检出率(%)
2016 年	767	136	17.73
2017 年	712	130	18.26
2018 年	877	153	17.45
合计	2 356	419	17.79

2.3 肺炎克雷伯菌的耐药性变化 耐药性分析发现,2016—2018 年本院 ICU 肺炎克雷伯菌对大部分抗菌药物的耐药性有不同程度下降,但总体耐药率仍徘徊在 54%~81% 的高位状态,耐药形势不容乐观。临床常见肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 56.56% 和 54.18%;对阿米卡星和米诺环素的耐药率则较低,分别为 38.42% 和 41.05%。见表 3。

2.4 肺炎克雷伯菌产超广谱 β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBLs)检出率与耐碳青霉烯类菌株(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)检出率 本院产 ESBLs 肺炎克雷伯菌检出率较低,这是由于 CRE 检出率很高,CRE 肺炎克雷伯菌可产生肺炎克雷伯碳青霉烯水解酶,导致该细菌对几乎所有 β 内酰胺酶类包括第 3 代和第 4 代头孢菌素和酶抑制剂复方制剂耐药。因此表现为采用酶抑制剂增强试验对肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株检测结果为 ESBLs 假阴性菌株。见表 4。

表 4 2016—2018 年本院 ESBLs 检出率与 CRE 检出率比较

年份	总株数(株)	ESBLs		CRE	
		阳性株数(株)	检出率(%)	阳性株数(株)	检出率(%)
2016 年	136	26	19.12	79	58.08
2017 年	130	20	15.38	86	66.15
2018 年	153	34	22.22	83	54.24
合计	419	80	19.09	248	59.19

表 2 2016—2018 年本院 ICU 肺炎克雷伯菌在各种类型标本中的分布

年份	肺炎克雷伯菌来源[株(%)]							合计(株)
	痰液	尿液	血液	脓液	胸水、腹水	导管	脑脊液	
2016 年	83(61.03)	14(10.29)	17(12.50)	15(11.03)	1(0.74)	4(2.94)	2(1.47)	136
2017 年	86(66.15)	15(11.54)	9(6.92)	11(8.46)	7(5.39)	2(1.54)	0(0.00)	130
2018 年	114(74.51)	14(9.15)	8(5.23)	6(3.92)	7(4.58)	3(1.96)	1(0.65)	153
合计	283(67.54)	43(10.26)	34(8.11)	32(7.64)	15(3.58)	9(2.15)	3(0.72)	419

表 3 2016—2018 年本院 ICU 肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物的耐药率

年份	例数(例)	耐药率(%)														
		头孢唑啉	头孢呋辛	头孢他啶	头孢噻肟	头孢吡肟	头孢哌酮/舒巴坦	氨苄西林/舒巴坦	哌拉西林/他唑巴坦	亚胺培南	美罗培南	阿米卡星	庆大霉素	环丙沙星	复方新诺明	米诺环素
2016 年	136	79.41	77.94	70.59	75.74	66.91	60.29	75.00	61.03	56.62	52.21	53.68	64.71	67.65	66.18	40.44
2017 年	130	80.77	77.69	64.62	77.69	72.31	62.31	77.69	66.92	61.54	57.69	36.92	67.69	73.85	66.92	41.54
2018 年	153	81.70	77.12	64.71	63.40	58.17	53.59	73.86	52.94	52.29	52.94	26.14	55.56	51.63	56.86	41.18
合计	419	80.67	77.57	66.59	71.84	65.39	58.47	75.42	59.90	56.56	54.18	38.42	62.29	63.72	63.01	41.05

### 3 讨论

ICU 内多为危重患者,多伴有创机械通气、留置导管等侵入性操作,导致院内感染多见<sup>[1]</sup>。肺炎克雷伯菌是 ICU 最常见的机会性致病菌<sup>[2]</sup>,耐药机制主要包括 ESBLs 产生、外膜孔蛋白缺失、生物被膜形成<sup>[3]</sup>和抗菌药物主动外排等,极易形成多重耐药菌株。患者由于机体免疫力功能低下、住院时间较长且频繁使用广谱抗菌药物,易导致多重耐药菌产生。

本院 ICU 肺炎克雷伯菌以痰液标本最常见(占 67.54%),与冯军花等<sup>[4]</sup>的研究结果一致。提示 ICU 以呼吸道感染为主,这可能与有创机械通气导致患者呼吸道局部黏膜屏障受损,肺炎克雷伯菌容易定植并产生生物膜,进而导致内源性感染有关<sup>[5]</sup>。要切实做好呼吸道分泌物清理、呼吸机管路消毒、医护人员手卫生,以防范呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)的发生。此外,尿液和血液也是肺炎克雷伯菌感染的重要来源,可能与导尿管、中央静脉导管长期留置有关<sup>[6]</sup>。

耐药性分析发现,肺炎克雷伯菌的耐药情况极为严重,对一般  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药率均超过 65%,对含  $\beta$ -内酰胺抑制剂和碳青霉烯类的抗菌药物也只有不到 50% 的敏感性。相比之下,阿米卡星的耐药率最低,这可能与阿米卡星的耳毒性和肾毒性较大,临床医师不轻易使用有关。对于严重的多重耐药肺炎克雷伯菌肺部感染,也可采取阿米卡星雾化或灌注治疗<sup>[7-8]</sup>,并与其他抗菌药物联合使用,加强药物的抗菌活性,减少副作用的产生。肺炎克雷伯菌可产生 ESBLs, ESBLs 可水解 1~3 代头孢菌素和氨基曲南。本研究显示,本院 ICU 3 年间肺炎克雷伯菌 ESBLs 平均检出率为 19.09%,远低于国内检测报告,这是由于 CRE 检出较多(59.19%),此类菌株对单药与酶抑制剂均不敏感,纸片法结果均为 6 mm,直径相差为 0,从而导致 CRE 菌株 ESBLs 阴性,掩盖了 ESBLs 的检出<sup>[9]</sup>。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制主要为产生碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC),其中以 KPC-2 型最常见<sup>[10-12]</sup>。KPC 存在于质粒中,极易水平传播<sup>[13]</sup>,使敏感株转变为耐药株。随着临床碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,2016—2018 年本院 ICU CRE 大量产生,临床感染控制愈加困难,甚至到了无药可用的境地。目前替加环素联合多黏菌素已成为临床治疗的最后一道防线,临床疗效比较显著<sup>[14-15]</sup>,但仍需警惕新型耐药菌的产生<sup>[16]</sup>。有研究显示,在 ICU 应用质量核查单可明显降低患者

院内感染的发生率<sup>[17]</sup>,值得临床借鉴及推广。故在日常医疗工作中,必须时刻注意感染防控,加强手卫生以及消毒隔离,合理使用抗菌药物。

综上所述,大型三甲医院 ICU 的肺炎克雷伯菌感染状况不容乐观,耐药形势日趋严峻。建议临床定期监测细菌耐药性,及时修订医院感染预防控策略,合理应用抗菌药物,从而减少抗菌药物的滥用和抑制细菌耐药性的产生,降低多重耐药菌发生率。同时应加强对医护人员手卫生的培训,规范有创操作仪器和过程的消毒处理,减少医源性感染的发生。

### 参考文献

- 熊凯,史瑛.肺炎克雷伯菌致社区感染和医院感染的耐药性调查[J].中国现代医生杂志,2018,56(8):122-124,133.
- 张媛媛,徐雅萍,杜鹏程,等.老年住院患者肺炎克雷伯菌临床分离株多位点可变数目串联重复序列基因分型特征分析[J].中国医学科学院学报,2016,38(4):434-437. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2016.04.012.
- 徐丽,李蓓.肺炎克雷伯菌生物膜形成机制[J].中国病原生物学杂志,2016,11(11):1056-1059.
- 冯军花,何京,杨青,等.临床分离肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(22):5053-5055. DOI:10.11816/cn.ni.2016-161714.
- 姚惠,谢金兰,秦颖,等.某医院肺炎克雷伯菌医院感染的临床分布及耐药性研究[J].中国消毒学杂志,2015,32(6):579-581.
- 汪澄,李家斌.238 株肺炎克雷伯菌的临床分布和耐药分析[J].安徽医学,2012,33(6):652-654. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2012.06.002.
- 张海源,梁镜南,雷军.阿米卡星雾化给药对重症肺炎患者的肺功能影响及细菌清除效果[J].河北医药,2018,40(2):192-194,198. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2018.02.007.
- 王蕾.阿米卡星联合支气管肺泡灌洗治疗呼吸机相关性肺炎的效果观察[J].中国处方药,2018,16(10):89-90. DOI:10.3969/j.issn.1671-945X.2018.10.062.
- 张雯,李传伟,刘刚,等.重症监护病房耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染情况的临床分析[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2017,10(1):5-9. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2017.01.002.
- 程莉,谭婷婷,魏红霞,等.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制研究[J].检验医学与临床,2018,15(9):1235-1238. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.006.
- 张志军,鹿麟,牛法霞,等.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制与分子流行病学特征[J].中国感染控制杂志,2018,17(9):759-763. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.09.002.
- 宋国滨,黄颖,徐元宏.重症监护室耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制和同源性分析[J].临床检验杂志,2019,37(4):283-286,292. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.04.10.
- 王惠姣,徐娇君,陈小平等.ICU 患者感染多药耐药肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(6):1235-1237,1240. DOI:10.11816/cn.ni.2016-151136.
- 朱钱迎,周瑞芳,张青,等.替加环素和多黏菌素对产 KPC 酶肺炎克雷伯菌的抗菌效应研究[J].中国抗生素杂志,2018,43(7):910-915. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2018.07.023.
- 郑敬,苑鑫,刘永辉,等.替加环素联合治疗泛耐药肺炎克雷伯菌血症病例分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(8):742-744. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.08.019.
- 荆焱,程于梦,单新新,等.质粒介导的 tet(A) 突变体对肺炎克雷伯氏菌替加环素耐药的影响[J].浙江农业学报,2018,30(5):717-721. DOI:10.3969/j.issn.1004-1524.2018.05.07.
- 滕洪云,程秀玲,杨万杰,等.每日质量核查对 ICU 重症患者院内感染的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(3):297-301. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.019.

(收稿日期:2019-04-09)

(本文编辑:张耘菲)