

2013—2015 年肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌的临床分布及耐药性分析

冯思语¹, 胡露露¹, 毕言伟¹, 康海全², 顾兵^{1,2}, 马萍^{1,2*}⁽¹ 徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221004; ² 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏 徐州 221002)

[摘要] 目的: 了解临床分离肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KPN)和产酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*, KOX)对抗菌药物耐药性变迁情况和分布情况, 用以指导临床用药和医院感染防控。方法: 对 2013 年 1 月—2015 年 12 月徐州医科大学附属医院细菌耐药监测资料中临床首次分离 KPN 和 KOX 菌株的耐药性进行分析, 细菌鉴定与药敏试验采用 Phoenix 100 全自动分析系统, 数据采用 WHONET 5.6 软件分析。结果: 共分离出 1 920 株 KPN(12.0%)和 87 株 KOX(0.5%), 送检标本以痰液标本为主(76.5%), 送检科室以重症监护病房(intensive care unit, ICU)为主(43.9%), 二者总体检出率以秋季最高(26.7%), 冬季最低(22.0%)。二者对阿米卡星、亚胺培南、美洛培南耐药率最低, KPN 分别为 19.0%、19.8%、30.4%, KOX 分别为 17.0%、2.0%、8.6%。结论: 3 年间临床分离的 KPN 和 KOX 对常用抗菌药物的耐药性上升趋势明显, 临床医生应根据药敏结果结合临床感染情况合理选择抗菌药物, 有效控制耐药菌株感染的发生和流行。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 产酸克雷伯菌; 耐药率; 药物敏感试验

[中图分类号] R446.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)03-0328-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170314

克雷伯菌属是临床上常见的致病菌, 其中肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KPN)对人致病性较强, 是重要的条件致病菌和医源性感染菌。KPN 常引起肺炎、泌尿系感染、败血症、创伤感染、脑膜炎等^[1]。随着广谱抗菌药物广泛应用产生的选择性压力, 耐药株往往同时携带碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类、氯霉素、磺胺类等抗菌药物耐药基因, 常呈现多重耐药甚至泛耐药的特点^[2]。为了解徐州地区 KPN 和产酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*, KOX)临床分布及耐药性情况, 现对徐州医科大学附属医院 2013—2015 年临床分离的 KPN 和 KOX 进行耐药性分析, 并作出对比性趋势分析, 以期为临床制定合理科学的抗菌治疗策略提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

收集自 2013 年 1 月—2015 年 12 月徐州医科大学附属医院门诊及住院患者临床首次分离的 KPN 和 KOX, 排除同一患者同一部位重复分离菌株。采用 Phoenix 100 全自动分析仪对菌株进行鉴定与药物敏感试验。

1.2 方法

抗菌药物纸片及药敏试验培养 MH 琼脂

(Mueller-Hinton agar) 均为英国 OXOID 公司产品。按照美国临床实验室标准协会(CLSI2014)推荐的纸片扩散法(Kirby-Bauer)进行药物敏感性实验, 严格按照其制定的标准判读结果。质控菌为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3 统计学方法

采用微生物实验室数据管理软件 WHONET5.6 对药敏结果进行分析。

2 结果

2.1 克雷伯菌属的检出率

2013 年 1 月—2015 年 12 月克雷伯菌属的检出情况见表 1, 其中共检出 KPN 1 920 株, KOX 87 株。2013—2015 年 KPN 医院感染的检出率分别为 13.2%、12.2%、11.1%, 在革兰阴性(G⁻)菌中的检出率分别为 18.1%、17.5%、16.3%, 3 年 KPN 医院感染的平均检出率为 12.0%。2013—2015 年 KOX 医院感染的检出率分别为 1.0%、0.5%、0.3%, 在 G⁻菌中的检出率分别为 1.4%、0.7%、0.5%, 3 年 KOX 医院感染的平均检出率为 0.8%。

2.2 克雷伯菌属的季节分布

克雷伯菌属秋季检出率最多, 占 26.7%(551/2 007); 夏季和春季次之, 分别占 24.4%(503/2 007)和 24.2%(499/2 007), 冬季最少(表 2)。

[基金项目] 国家自然科学基金(81471994)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: pingm62@aliyun.com

表 1 2013—2015 年克雷伯菌属的检出率

年份	检出株数	总菌株数	总检出率(%)	G-菌株数	在 G-菌中检出率(%)
2013 年	498	3 509	14.2	2 561	19.4
2014 年	754	5 927	12.7	4 136	18.2
2015 年	755	6 585	11.5	4 501	16.8
合计	2 007	16 021	12.5	11 198	17.9

表 2 2013—2015 年克雷伯菌属季节分布构成比 [n(%)]

季节	2013 年 (n=498)	2014 年 (n=754)	2015 年 (n=755)	总计 (n=2 007)
春季	106(20.6)	152(19.5)	241(31.4)	499(24.2)
夏季	168(32.6)	270(34.7)	65(8.5)	503(24.4)
秋季	136(26.4)	196(25.2)	219(28.6)	551(26.7)
冬季	88(17.1)	136(17.5)	230(30.0)	454(22.0)

表 3 克雷伯菌属科室分布构成比

[n(%)]

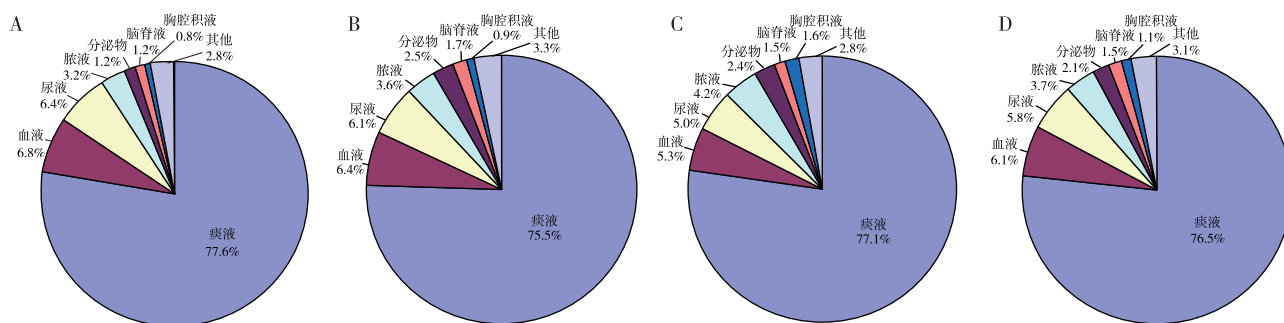
科室	2013 年(n=498)	2014 年(n=754)	2015 年(n=755)	总计(n=2 007)
ICU	190(38.2)	333(44.2)	358(47.4)	881(43.9)
神经外科	64(12.9)	91(12.1)	108(14.3)	263(13.1)
呼吸内科	59(11.8)	68(9.0)	47(6.2)	174(8.7)
神经内科	29(5.8)	45(6.0)	39(5.2)	113(5.6)
泌尿外科	16(3.2)	30(4.0)	25(3.3)	71(3.5)
肿瘤科	18(3.6)	22(2.9)	17(2.3)	57(2.8)
血液内科	17(3.4)	19(2.5)	13(1.7)	49(2.4)
老年病科	7(1.4)	16(2.1)	20(2.6)	43(2.1)
肾脏内科	11(2.2)	18(2.4)	10(1.3)	39(1.9)
其他普通内科	34(6.8)	41(5.4)	36(4.8)	111(5.5)
其他普通外科	37(7.4)	62(8.2)	76(10.1)	175(8.7)
其他	16(3.2)	9(1.2)	6(0.8)	31(1.5)

2.3 克雷伯菌属的科室分布及标本来源

3 年内 1 920 株 *KPN* 和 87 株 *KOX* 在重症监护室(intensive care unit, ICU)内检出率最高, 为 43.9% (881/2 007), 其次是神经外科、呼吸内科, 分别占 13.1%(263/2 007)、8.7%(174/2 007)(表 3)。绝大多数来源于痰液标本, 占 76.5%(1 535/2 007), 其次为血液标本和尿液标本, 分别占 6.1%(122/2 007)和 5.8%(116/2 007)(图 1)。

2.4 克雷伯菌属对常用抗菌药的耐药率

KPN 耐药率: 临床首次分离 *KPN* 对抗菌药物药敏试验结果显示, 该菌对哌拉西林(70.5%~81.1%)和莫西沙星(68.8%~80.3%)的耐药率一直很高, 对



A: 2013 年(n=498); B: 2014 年(n=754); C: 2015 年(n=755); D: 总计(n=2 007)。

图 1 克雷伯菌属在各种标本中的检出率

阿米卡星(16.0%~28.4%)的耐药率保持较低水平; 对氨曲南和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为 37.4%~54.1%, 对复方新诺明、氯霉素、庆大霉素、左氧氟沙星的耐药率维持在 55%左右, 对头孢噻肟、头孢唑啉、氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星的耐药率为 56.1%~77.4%(表 4)。

KOX 耐药率: 临床首次分离 *KOX* 对抗菌药物药敏试验结果显示, 该菌对哌拉西林(45.5%~57.1%)和复方新诺明(41.9%~57.1%)的耐药率一直

保持较高水平(表 5)。

3 讨论

KPN 和 *KOX* 可定植于机体胃肠道、皮肤、呼吸道、鼻咽部以及土壤、水等多种周围环境中, 是重要的院内及社区感染病原菌。本研究发现, *KPN* 和 *KOX* 检出率呈逐年下降趋势, 分析可见克雷伯菌属感染具有明显的季节性差异, 以夏秋季为高发病期, 这可能与当地特定的气候与地理环境有关, 夏

表 4 *KPN* 对常用抗菌药的耐药率和敏感率

(%)

抗菌药物名称	2013(<i>n</i> =463)		2014(<i>n</i> =723)		2015(<i>n</i> =734)		合计(<i>n</i> =1 920)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
哌拉西林	81.1	16.1	70.5	24.5	72.9	25.8	74.0	23.0
阿莫西林/克拉维酸	37.5	38.2	44.4	39.9	48.9	36.8	44.5	38.3
氨苄西林/舒巴坦	65.0	20.2	63.1	28.5	67.4	27.7	65.2	26.2
哌拉西林/他唑巴坦	37.4	53.0	42.5	50.4	41.6	53.0	40.9	52.0
头孢唑啉	77.4	20.2	57.0	26.6	63.8	26.4	64.5	25.0
头孢他啶	44.0	47.7	49.2	44.2	61.7	35.6	52.7	41.8
头孢噻肟	70.2	24.1	62.7	33.1	66.8	30.3	66.1	29.9
头孢吡肟	60.8	30.1	56.6	35.9	52.2	45.9	55.9	38.3
氨曲南	54.1	37.4	43.4	38.7	54.1	38.2	50.1	38.2
亚胺培南	15.3	80.8	17.5	76.0	24.9	71.2	19.8	75.3
美洛培南	20.9	78.7	27.6	71.0	39.1	55.9	30.4	67.1
阿米卡星	28.4	70.8	16.0	83.8	16.1	83.4	19.0	80.5
庆大霉素	68.5	30.2	45.2	53.5	56.1	38.0	55.0	42.0
环丙沙星	61.1	34.8	56.1	41.7	59.7	38.3	58.7	38.7
左氧氟沙星	58.3	39.6	51.1	45.8	55.5	41.9	54.5	42.8
莫西沙星	80.3	0.0	68.8	0.0	71.4	0.0	72.6	0.0
复方新诺明	59.9	40.1	51.2	48.7	61.1	38.9	57.1	42.9
氯霉素	55.9	35.5	52.4	36.4	58.5	34.2	55.6	35.3
四环素	55.9	39.3	49.5	48.5	32.1	64.2	44.4	52.3

R:耐药;S:敏感。

表 5 *KOX* 对常用抗菌药物的耐药率和敏感率

(%)

抗生素名称	2013(<i>n</i> =35)		2014(<i>n</i> =31)		2015(<i>n</i> =21)		合计(<i>n</i> =87)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
哌拉西林	57.1	42.9	51.6	45.2	45.5	54.5	52.3	46.5
阿莫西林/克拉维酸	37.1	54.3	32.3	58.1	33.3	61.9	34.5	57.5
氨苄西林/舒巴坦	48.6	34.3	41.9	45.2	55.6	33.3	47.9	37.9
哌拉西林/他唑巴坦	32.4	67.6	29.0	64.5	35.7	64.3	32.0	65.7
头孢唑啉	54.3	42.9	45.2	45.2	37.0	37.0	46.9	42.3
头孢他啶	32.4	58.8	25.8	64.5	61.1	38.9	37.0	56.0
头孢噻肟	48.6	45.7	35.5	61.3	36.4	63.6	41.0	55.6
头孢吡肟	42.9	51.4	35.5	58.1	35.7	60.7	38.5	56.0
氨曲南	48.6	51.4	25.8	61.3	38.1	57.1	37.9	56.3
亚胺培南	2.9	91.4	0.0	96.7	3.6	92.9	2.0	93.7
美洛培南	11.4	88.6	0.0	100.0	16.7	83.3	8.6	91.4
阿米卡星	14.3	85.7	19.4	80.6	17.9	82.1	17.0	83.0
庆大霉素	37.1	62.9	41.7	54.2	33.3	66.7	37.8	60.7
环丙沙星	45.7	54.3	32.3	61.3	37.0	55.6	38.8	57.1
左氧氟沙星	31.4	60.0	32.3	67.7	25.9	70.4	30.4	65.3
莫西沙星	60.0	0.0	36.0	0.0	54.5	0.0	50.1	0.0
复方新诺明	57.1	42.9	41.9	58.1	50.0	50.0	50.0	50.0
氯霉素	28.6	68.6	41.7	58.3	55.6	44.4	39.8	59.1
四环素	40.0	60.0	45.2	54.8	27.3	72.7	38.8	61.2

R:耐药;S:敏感。

秋季气候多变,适宜克雷伯菌属生长。

本研究结果显示,徐州医科大学附属医院 2013 年 1 月—2015 年 12 月临床标本中首次分离的 1 920 株 *KPN* 和 87 株 *KOX* 大部分来源于痰液标本,占 76.5%,其主要由于患者口咽部定植的 *KPN*,在各种因

素作用下破坏正常菌群后进入下呼吸道导致感染^[3],提示医院感染管理机构应加强对患者呼吸道的护理和监控,有效控制医院感染的发生。

据本研究菌株临床分布构成比显示,ICU 病房 *KPN* 和 *KOX* 检出率最高,占 43.9%,其次为神经外

科(13.1%)。分析可能是因为 ICU 的患者多危重, 侵入性诊疗行为使用较多, 同时运用大量抗菌药物, 导致 KPN 产生耐药, 已知的耐药机制有产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)、产碳青霉烯酶、对药物主动外排^[4]、靶位突变等, 致医院感染的危险因素增加^[5]。神经外科术后患者卧床时间长, 术后吞咽、咳嗽反射功能障碍, 排痰困难, 容易感染 KPN, 所以感染发生率较其他科室高^[6-7]。

临床分离克雷伯菌对抗菌药物药敏试验结果显示, KPN 对亚胺培南和美罗培南的敏感率保持较高水平, 但耐药率依旧呈上升趋势, 与黄秋生等^[8]的报道一致, 目前相关文献报道碳青霉烯类抗菌药物对 ESBLs 最有效, 提示碳青霉烯类抗菌药对产 ESBLs 株 KPN 具有强大的抗菌活性^[9], 对重症感染患者建议首选此类药物治疗, 但其耐药率呈逐年上升趋势, 说明随着亚胺培南的广泛使用, 其耐药菌株会逐步产生, 应引起重视^[10]。该菌对亚胺培南较敏感, 耐药率 < 25.0%, 与陈俊华等^[11]报道相近, 但其抗菌谱广, 价格昂贵患者不易接受, 且极易导致菌群失调引起真菌二重感染, 除必须用于产 ESBLs 或 AmpC β 内酰胺酶(AmpC 酶) 菌株治疗外, 临床应谨慎使用^[5]。

KPN 对哌拉西林的耐药率最高, 为 74.0%, 对 1 至 4 代头孢菌素的耐药率在 52.7%~66.1%, 这与临床上广泛使用上述药物产生的耐药菌增加相关, 特别是 3 代头孢菌素是诱导产 ESBLs 菌株的重要因素。喹诺酮类耐药率均高于 50%, 比有关文献报道略高^[12-13]。KPN 对阿米卡星敏感率较高, 为 80.5%, 可作为临床用药参考。

临床分离 KOX 对抗菌药物药敏试验结果显示, 该菌在头孢菌素类中对头孢唑啉(37.0%~54.3%) 耐药率最高。对其他头孢菌素类药物的耐药率约 40%, 明显低于 KPN 对此类药物的耐药率。KOX 对头孢唑啉的耐药率 3 年内明显降低, 从 54.3% 下降至 37.0%, 提示该院实行抗菌药物分级管理制度和建立多药耐药监测制度后, KOX 对 1 代头孢菌素类耐药率有下降趋势。

本研究中克雷伯菌以痰液标本检出为主, 主要在 ICU 科室流行。KPN 呈多重耐药, 对哌拉西林和莫西沙星高水平耐药; KOX 对派啦西林和复方新诺明的耐药率一直保持较高水平, 对阿米卡星的敏感性较高, 但耐药率呈上升趋势, 应当引起临床用药注意。因此医院管理机构及临床医护人员应加强重点

科室、重点部位的监测和预防, 以控制和减少多重耐药菌株的产生与传播。

[参考文献]

- [1] 刘晓强, 劳小斌, 严海燕. 1 419 株肺炎克雷伯菌分布特点及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(7): 1806-1808
- [2] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(4): 228-236
- [3] 项 龙, 李 莺, 柏振江, 等. 苏州儿童重症监护病房呼吸机相关性肺炎肺炎克雷伯杆菌耐药分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(4): 502-505
- [4] Chen F, Anderson J, Paterson L. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance[J]. Infect Drug Resist, 2012, 5(9): 133-141
- [5] Jernigan G, Press G, Nguyen H, et al. The combination of doripenem and colistin is bactericidal and synergistic against colistin resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Am Soc Microbiol, 2012, 56(16): 3395-3398
- [6] 吴 蓉, 邱 燕, 刘东华, 等. 肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 265-266
- [7] 张佐莲, 张显强. 神经外科发生院内感染的相关因素 Logistic 回归分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(23): 151-154
- [8] 黄秋生, 李 璐, 黄 茂. 266 例下呼吸道感染肺炎克雷伯杆菌的耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(7): 980-982
- [9] 张晶晶, 谢永富, 黄印启, 等. 超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌底物筛选与耐药性及耐药基因分型研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(7): 661-668
- [10] 胡付品, 朱德妹, 汪 复. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 14(5): 365-374
- [11] 陈俊华, 王小娟. 致 ICU 和非 ICU 患者下呼吸道感染肺炎克雷伯菌的耐药性[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(1): 79-82
- [12] 柳文菊, 刘学政, 汪攻文, 等. 荆州市医院感染肺炎克雷伯菌现状及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(16): 3655-3657
- [13] 孙国全, 王 倩, 褚云卓, 等. ICU 病房超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌的监测和耐药性分析[J]. 微生物学杂志, 2012, 32(5): 101-103

[收稿日期] 2016-08-21