

· 临床研究 ·

肿瘤专科医院肺炎克雷伯菌耐药性特征

王丽丽, 吴晓燕, 张金业

南通市肿瘤医院检验科, 江苏 南通 226361

[摘要] 目的:研究肿瘤患者肺炎克雷伯菌的耐药性特征,为临床用药和感染监控提供依据。方法:收集2013—2016年临床分离的肺炎克雷伯菌444株,菌株鉴定采用法国生物梅里埃公司VITEK2-Compact GN鉴定卡,药敏试验采用KB纸片扩散法,试验方法和判定标准按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2016年规定进行,采用Whonet5.6、SPSS22.0软件进行统计学分析。结果:肺炎克雷伯菌年均分离率为12.03%。444株肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)共134株(30.18%),多重耐药(multidrug resistant, MDR)共186株(42.12%),共发现5例碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)。肺炎克雷伯菌产ESBLs株和MDR株在中段尿、普外科的检出率最高。肺炎克雷伯菌对阿莫西林、阿莫西林/棒酸的各年耐药率有差异,对美罗培南、亚胺培南耐药率最低,对氨基糖苷类耐药率均低于30%,对 β -内酰胺类复合药物耐药率较低。产ESBLs菌株与非产ESBLs菌株耐药率有明显差异($P < 0.05$)。肺炎克雷伯菌产ESBLs株和MDR株对哌拉西林、头孢唑肟、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟耐药率有差异($P < 0.05$)。结论:肺炎克雷伯菌CRE检出率不高,ESBLs菌株和MDR株检出率相对较高,提示要做好细菌药敏试验,和临床做好沟通,合理使用抗生素,注意感染防控。

[关键词] 肺炎克雷伯菌;耐药率;ESBLs;MDR;CRE**[中图分类号]** R378.996**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)11-1666-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191128

在过去几十年里,肠杆菌科多重耐药肺炎克雷伯菌已经成为院内获得感染的主要原因^[1],特别是耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌已成为院内死亡的独立危险因素。除了定植于人类胃肠道、鼻咽部、皮肤外,肺炎克雷伯菌还会引起泌尿系统和呼吸系统、手术部位、血液感染等,尤其会导致免疫力低下人群严重疾病^[2],其耐药机制复杂。本次收集南通市肿瘤医院2013—2016年肺炎克雷伯菌标本共444例,研究肿瘤患者肺炎克雷伯菌的耐药性特征,为肿瘤医院临床用药和感染监控提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

2013年1月—2016年12月临床送检的标本中分离出肺炎克雷伯菌444株,剔除同一患者相同部位的重复菌株。质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC 25923,大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单胞菌 ATCC27853,产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)肺炎克雷 ATCC70063,标准菌株由广州迪景供货商惠赠。标本按《全国临

床检验操作规程》进行接种和培养。

1.2 方法

细菌分离鉴定及药敏试验:菌株鉴定采用法国生物梅里埃公司VITEK2-Compact GN鉴定卡,药敏试验采用KB纸片扩散法。ESBLs表型确认试验:采用双纸片增效法(DDS)试验,以标准菌株肺炎克雷伯菌 ATCC700603为阳性对照。试验方法和判定标准按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2016年规定进行。

多重耐药(multidrug resistant, MDR)菌株的定义:一种微生物对三类(比如氨基糖苷类、大环内酯类、 β -内酰胺类)或三类以上抗生素同时耐药,而不是同一类三种。碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)定义为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中任一药物耐药者。亚胺培南或美罗培南最小抑菌浓度(MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 为碳青霉烯类耐药。采用改良Hodge试验确认碳青霉烯类耐药菌株。

1.3 统计学方法

采用Whonet5.6、SPSS22.0软件进行统计学分析。耐药率比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺炎克雷伯菌检出情况

2013—2016年肺炎克雷伯菌检出率分别为13.63%、13.47%、11.45%和11.11%,呈下降趋势,平均年检出率为12.03%。444株肺炎克雷伯菌中产ESBLs株共136株(30.63%),各年产ESBLs株分离率差异无统计学意义($\chi^2=1.789, P=0.617$);肺炎克雷伯菌中MDR株187株(42.12%),各年MDR株分离率差异无统计学意义($\chi^2=0.344, P=0.952$)。

2.2 不同标本类型肺炎克雷伯菌检出情况

444株肺炎克雷伯菌标本来源以痰液为主,有316例(71.17%),其次为静脉全血46例(10.36%)和中段尿30例(6.76%),其他来源有引流液12例、分泌物11例、胆汁10例、胸腹水5例及其他14例。产ESBLs肺炎克雷伯菌在中段尿肺炎克雷伯菌中检出率最高[63.33%(19/30)],其次为胸腹水[60.00%(3/5)]。MDR肺炎克雷伯菌在中段尿肺炎克雷伯菌中检出率最高[80.00%(24/30)],其次为胸腹水[60.00%(3/5)]。

2.3 不同科室肺炎克雷伯菌检出情况

2013—2016年肺炎克雷伯菌主要检出科室是内科,共201株(45.27%),其次是放疗科40株

(9.01%)、胸外科35株(7.88%)、中西医结合科35株(7.88%)、ICU 29株(6.53%)、肝胆外科28株(6.31%)、普外科26株(5.86%)、妇科15株(3.38%)、介入科10株(2.25%)、老干部科9株(2.03%)、头颈科8株(1.80%)、其他科室8株(1.80%)。产ESBLs肺炎克雷伯菌在普外科中检出率最高,为57.69%(15/26),其次为胸外科51.43%(18/35)和中西医结合科45.71%(16/35)。MDR肺炎克雷伯菌在普外科检出率最高,为73.08%(19/26),其次为胸外科65.71%(23/35)和ICU 51.72%(15/29)。

2.4 肺炎克雷伯菌各年耐药率分析

肺炎克雷伯菌对阿莫西林的耐药率最高,为94.37%~100.00%,各年耐药率有差异($P < 0.05$)。对阿莫西林/棒酸的耐药率呈逐年上升的趋势,各年耐药率有差异($P < 0.05$)。对亚胺培南和美罗培南的耐药率最低,分别为0.90%和1.13%。其他药物的各年耐药率差异无统计学意义,见表1。

2.5 产ESBLs菌株与非产ESBLs菌株耐药率分析

产ESBLs菌株与非产ESBLs菌株对19种抗菌药的耐药率差异有统计学意义($P < 0.05$)。产ESBLs菌株对哌拉西林、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢噻肟耐药率均在90%以上;对碳青霉烯类耐药率最低($< 5%$);对哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星耐药率都

表1 2013—2016肺炎克雷伯菌各年耐药率分析

抗菌药物	2013年		2014年		2015年		2016年		合计		χ^2 值	P值
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)		
阿莫西林	75	100.00	89	98.89	137	100.00	134	94.37	435	97.97	7.950	0.005
阿莫西林/棒酸	7	9.33	9	10.00	24	17.52	34	23.94	74	16.67	10.516	0.001
哌拉西林	33	44.00	32	35.56	63	45.99	68	47.89	196	44.14	1.394	0.238
哌拉西林/他唑巴坦	3	4.00	10	11.11	18	13.14	11	7.75	42	9.46	0.416	0.519
替卡西林/克拉维酸	22	29.33	26	28.89	50	36.50	49	34.51	147	33.11	1.156	0.282
头孢西丁	15	20.00	19	21.11	28	20.44	18	12.68	80	18.02	2.356	0.125
头孢噻吩	35	46.67	38	42.22	65	47.45	61	42.96	199	44.82	0.075	0.784
头孢呋辛	32	42.67	34	37.78	61	44.53	61	42.96	188	42.34	0.162	0.687
头孢噻肟	23	30.67	29	32.22	51	37.23	57	40.14	160	36.00	2.543	0.111
头孢他啶	24	32.00	29	32.22	51	37.23	37	26.06	141	31.76	0.711	0.399
头孢吡肟	21	28.00	29	32.22	49	35.77	38	26.76	137	30.86	0.070	0.792
美罗培南	1	1.33	0	0.00	2	1.46	2	1.41	5	1.13	0.214	0.644
亚胺培南	1	1.33	0	0.00	2	1.46	1	0.70	4	0.90	0.003	0.956
妥布霉素	14	18.67	15	16.67	32	23.36	23	16.20	84	18.92	0.027	0.869
阿米卡星	5	6.67	3	3.33	14	10.22	6	4.23	28	6.31	0.022	0.881
庆大霉素	22	29.33	22	24.44	37	27.01	47	33.10	128	28.83	0.816	0.366
奈替米星	10	13.33	8	8.89	23	16.79	25	17.61	66	14.86	2.067	0.151
复方新诺明	30	40.00	31	34.44	56	40.88	55	38.73	172	38.74	0.032	0.859
环丙沙星	18	24.00	23	25.56	36	26.28	32	22.54	109	24.55	0.091	0.763

低于40%。非产ESLs菌株对阿莫西林耐药率最高(97.8%),对其他18种抗生素均较为敏感。

2.6 产ESBLs肺炎克雷伯菌和MDR肺炎克雷伯菌耐药率分析

产ESBLs肺炎克雷伯菌和MDR肺炎克雷伯菌对哌拉西林耐药率分别是95.59%和89.30%,头孢呋辛98.53%和93.05%,头孢噻肟95.59%和79.14%,

头孢他啶83.09%和71.12%,头孢吡肟81.62%和68.45%,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。对其他抗菌药的耐药率无统计学差异。

2013—2016年发现5例CRE,2013年1例内科痰标本,2014年无,2015年2例,包括1例ICU痰标本,1例胸外痰标本,2016年2例包括1例妇科中段尿,1例内科中段尿。

表2 产ESBLs肺炎克雷伯菌和MDR肺炎克雷伯菌耐药率分析

抗菌药物	产ESBLs肺炎克雷伯菌		MDR肺炎克雷伯菌		χ^2 值	P值
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)		
阿莫西林	136	100.00	187	100.00	0.000	1.000
阿莫西林/棒酸	56	41.18	69	36.90	0.607	0.436
哌拉西林	130	95.59	167	89.30	4.200	0.040
哌拉西林/他唑巴坦	30	22.06	38	20.32	0.143	0.705
替卡西林/克拉维酸	103	75.74	134	71.66	0.670	0.413
头孢西丁	46	33.82	79	42.25	2.354	0.125
头孢噻吩	134	98.53	181	96.79	0.985	0.321
头孢呋辛	134	98.53	174	93.05	5.342	0.021
头孢噻肟	130	95.59	148	79.14	17.755	0.000
头孢他啶	113	83.09	133	71.12	6.209	0.013
头孢吡肟	111	81.62	128	68.45	7.095	0.008
美洛培南	4	2.94	5	2.67	0.021	0.885
亚胺培南	3	2.21	4	2.14	0.002	0.968
妥布霉素	58	42.65	83	44.39	0.097	0.756
阿米卡星	22	16.18	28	14.97	0.087	0.768
庆大霉素	92	67.65	127	67.91	0.003	0.960
奈替米星	52	38.24	66	35.29	0.294	0.588
复方新诺明	109	80.15	157	83.96	0.787	0.375
环丙沙星	73	53.68	105	56.15	0.195	0.659

3 讨论

肺炎克雷伯菌的平均年检出率为12.03%,在本院此菌的检出率呈逐年下降的趋势,这与本院这几年非发酵菌检出率升高有关。ESBLs是由质粒介导,主要包括TEM、SHV、CTX-M基因型等。中国细菌耐药监测研究2015—2016年革兰氏阴性菌监测报告中显示肺炎克雷伯菌中ESBLs检出率为27.5%^[3],本院检出率与之相比,相对较高占30.63%。美国曾报道在重症监护病房中,MDR肺炎克雷伯菌占肺炎克雷伯菌感染的13.3%^[4]。本次研究中MDR检出率为42.12%,相对较高,这与本院为肿瘤专科医院,大部分患者为免疫力低下、接受放化疗和手术治疗的癌症患者有关。

肺炎克雷伯菌是呼吸道胃肠道定植菌,在痰中检出肺炎克雷伯菌,其临床意义不大,提示要加强

其他无菌体液标本的送检。本次分析中,中段尿的肺炎克雷伯菌产ESBLs株和MDR株检出率最高,其次是胸腹水,这两种都是无菌体液,细菌培养意义很大,这与本院患者长期住院、留置导尿管、外科手术、长期接受抗生素治疗等因素有关。提示医务人员在患者留置导尿管和抽取胸腹水时,加强卫生手消毒,防止交叉感染。

肺炎克雷伯菌主要检出科室是内科,其次为放疗科。本院大部分患者为内科的放疗和化疗患者,基础体质差,长期住院,侵入性操作多,容易导致肺炎克雷伯菌感染。这与综合医院主要检出科室是呼吸内科、急诊和ICU有很大区别。但本院内科检出的肺炎克雷伯菌产ESBLs株和MDR株的检出率并不高,而普外科肺炎克雷伯菌产ESBLs株和MDR株检出率最高,其次为胸外科。大型手术必定会让本来就基础体质差的肿瘤患者免疫力更差,大剂量

抗生素的使用、侵入性操作多、长期住院治疗、放疗化疗,在这些压力下细菌的耐药率自然会提高。提示要加强普外科和胸外科院内感染管理,多做药敏培养,防止抗生素滥用,延缓耐药菌株的出现。

肺炎克雷伯菌对阿莫西林的耐药率最高,对阿莫西林/棒酸的耐药率呈逐年上升的趋势,各年耐药率有统计学差异,提示在临床用药时需要注意耐药菌的产生。有报道指出2005—2017年肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南耐药率上升高达8倍,从2005年的3.0%和2.9%上升到了2017年的20.9%和24.0%^[5]。本次分析中肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率最低,分别为0.90%和1.13%,这是由于这两类药物在本院属于限制性用药,临床使用相对较少,耐药菌的产生也相对较少。由于他唑巴坦、舒巴坦、克拉维酸与哌拉西林、氨苄西林、替卡西林、阿莫西林结合后对大多数革兰阴性菌有强大的协同作用,临床上推荐用于产ESBLs菌株的轻中度感染患者的治疗^[6]。本研究中肺炎克雷伯菌对β-内酰胺类复合药物耐药率较低,哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为9.46%,阿莫西林/棒酸的耐药率为16.67%,替卡西林/克拉维酸的耐药率为33.11%。同样提示推荐使用β-内酰胺类复合药物用于肺炎克雷伯菌感染的治疗。2015年肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素的耐药率,全国为36.5%,各地区为18.1%~54.9%^[7]。本研究中肺炎克雷伯菌对头孢噻肟的耐药率为36.00%,对头孢他啶的耐药率为31.76%,和全国的耐药率基本一致。

产ESBLs菌株与非产ESBLs菌株对19种抗菌药耐药率有明显差异($P < 0.05$)。对于产ESBLs菌株本院临床上不建议使用哌拉西林、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢噻肟,推荐使用哌拉西林/他唑巴坦等。对于严重感染建议使用美罗培南、亚胺培南。对于非产ESBLs菌株除阿莫西林外其他抗生素均较为敏感。

对于肺炎克雷伯菌产ESBLs株和MDR株的治疗除哌拉西林、头孢呋辛、三代和四代头孢外其余用药差异不大。2013—2016年共检出肺炎克雷伯CRE菌株5株,主要分离自痰和尿液标本。CRE很容易通过呼吸道传播,也容易通过医护人员插导尿

管等交叉感染,提示要密切注意此类菌耐药株的出现,做好防护工作。程国平等^[8]用MALDI-TOF MS对肺炎克雷伯CRE菌株同源性检测,发现MALDI-TOF MS可以应用于院内爆发局部感染的监测。多数碳青霉烯类耐药菌株是仅对替加环素和多黏菌素敏感的广泛耐药株,遇到此类菌需要加做替加环素和多黏菌素药敏。

综上所述,本次分析中肺炎克雷伯菌CRE检出率不高,但ESBLs菌株和多重耐药菌株检出率相对较高。提示要做细菌药敏试验,和临床做好沟通,合理使用抗生素,注意感染防控,延缓耐药菌株的出现。

[参考文献]

- [1] Moradigaravand D, Martin V, Peacock SJ, et al. Evolution and epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland [J]. *MBio*, 2017, 8(1): e01976
- [2] Melot B, Colot J, Guerrier G. Bacteremic community-acquired infections due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological presentation in New Caledonia, 2008–2013 [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 41: 29–31
- [3] 李耘,吕媛,郑波,等. 中国细菌耐药监测研究2015—2016革兰氏阴性菌监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(23): 2521–2542
- [4] Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, et al. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004 [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(10): 3352–3359
- [5] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 241–251
- [6] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(24): 1847–1856
- [7] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2015年全国细菌耐药监测报告 [J]. *中国执业药师*, 2016, 13(3): 3–8
- [8] 程国平,简雪峰,许德英,等. MALDI-TOF MS在碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌流行病学分析中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(1): 62–66

[收稿日期] 2018-10-23