文章编号：1001-8689(2019)04-0467-04

2012—2017 年某院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌变迁及耐药性

王娜　阎彦　杨文明　张珍珍　魏颖　魏鹍
(秦皇岛市第一医院药学部，秦皇岛 066000)

摘要：目的　分析医院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (CRKP) 的流行趋势、分布特点及耐药性，为 CRKP 的防治提供临床依据。**方法**　调查某院 2012—2017 年住院患者抗菌药物使用情况及 CRKP 分离率和耐药数据，采用 χ^2 检验、Spearman 相关性检验等进行分析。**结果**　6 年共分离肺炎克雷伯菌 1911 株，其中 280 株为 CRKP。CRKP 检出率由 2012 年的 0.4% 上升至 2017 年的 29.5%；重症监护病房 (ICU)CRKP 的分离率明显高于普通病房 (P<0.05)；CRKP 检出与碳青霉烯类、第三代头孢菌素和青霉素酶抑制剂复方制剂的使用强度呈明显的正相关 (P<0.05)。CRKP 株对大多数抗菌药物的耐药率超过 90%。**结论**　该院 CRKP 分离率较高，与入住 ICU 及广谱 β- 内酰胺类、碳青霉烯类的用量有关，呈现多重耐药性。应加强抗菌药物管理，强化消毒、隔离等医院感染控制措施，以减少耐药株的播散和流行。

关键词：肺炎克雷伯菌；抗菌药物；碳青霉烯类；耐药性
中图分类号：R978　　**文献标志码：**A

The epidemiology and antibiotic resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a hospital from 2012 to 2017

Wang Na, Yan Yan, Yang Wen-ming, Zhang Zhen-zhen, Wei Ying and Wei Kun
(Department of Pharmacy, the First hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 060000)

Abstract　**Objective**　To investigate the prevalence, distribution characteristics, and antibiotic resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in a tertiary hospital from 2012 to 2017. **Methods**　We extracted the data of *Klebsiella pneumoniae* isolates from inpatients from January 2012 to December 2017, carbapenem resistance was defined in accordance with the Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines. Antibiotic consumption data in the same period were expressed as the defined daily doses per 100 bed-days. SPSS 11.5 was used for statistic studies. **Results**　Totally 280 CRKP isolates were found, showing an upward annual CRKP trends from 2012 to 2017 with the peak in 2016. The CRKP strains isolated from patients admitted to the intensive care unit were obviously higher than those from other wards. The consumption of third-generation cephalosprins, combinations of penicillins and carbapenem showed a significant correlation with the occurrence of CRKP (P<0.05). Over 90% CRKP strains were resistant to almost all anti-Gram negative bacterial antibiotics. **Conclusion**　Incidence of CRKP was high in this hospital, which showed multidrug-resistance and might be correlated with the usage of broad-spectrum beta-lactam antibiotics and carbapenem and staying in the intensive care unit. The management strategy should be enhanced to reduce dissemination and prevalence of drug-resistant bacteria.

Key words　*Klebsiella pneumoniae*; Antibiotics; Carbapenem; Drug-resistance

收稿日期：2018-05-02
基金项目：河北省卫生厅医学科学研究课题计划 (No. 20130288)
作者简介：王娜，女，生于 1967 年，主任药师，主要研究方向为抗感染临床药学，E-mail: wangncqhd@163.com

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 是临床上常见的条件致病菌之一，是引起医院感染的重要病原菌。近年来，随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用，耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 在全世界范围内广泛播散，已成为抗感染治疗的重大威胁 [1-2]。我国 CHINET 数据显示，CRKP 检出率从 2005 年的 2.9% 上升至 2014 年的 13.4%[3]，且存在地域差异性，东北地区的发生率最低，而西部地区的发生率最高 [4]。由于细菌耐药性存在地域性差异，不同地区及不同医院分离的细菌对抗菌药物的耐药性不同。本文对某院 2012—2017 年的 CRKP 流行趋势、分布特点及耐药性进行探讨，以期为临床合理用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　细菌鉴定及药敏试验

菌株来源于样本医院住院患者 2012 年 1 月—2017 年 12 月检验科细菌室的数据，剔除同一患者的重复菌株，肺炎克雷伯菌的鉴定采用 VITEK-2 Compact 全自动微生物系统，药敏试验采用 MIC 法，按临床和实验室标准化协会 (CLSI)2012—2017 年相关检验标准和操作规范判定，KP 对亚胺培南或美罗培南任一药物耐药即判定为 CRKP。

1.2　抗菌药物用药数据

来源于同期住院患者，限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 依据 WHO 规定的剂量，以 DDD/100 人天表示抗菌药物使用强度。本研究中的碳青霉烯类抗菌药物包括亚胺培南和美罗培南。

1.3　统计方法

使用 SPSS 11.5 软件进行统计分析，数据行 χ^2 检验和 Spearman 相关性分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　CRKP 检出率的年度变迁

6 年共检出 1911 株肺炎克雷伯菌，280 株为 CRKP。CRKP 检出率由 2012 年的 0.4% 逐步上升至 2017 年的 29.5%，峰值出现在 2016 年的 31.3%。经检验，与 2012 年相比，2015 年 (χ^2=18.195, P=0)、2016 年 (χ^2=99.322, P=0)、2017 年 (χ^2=96.606, P=0)CRKP 检出率均明显增加，见表 1。

表 1　2012—2017 年 CRKP 检出率变化趋势

Tab. 1　Trend of annual CRKP isolation from 2012 to 2017

年度	*n*/ 株	KP/ 株	CRKP/ 株	CRKP 分离率 /%
2012	2337	275	1	0.4
2013	2172	264	2	0.7
2014	2304	258	5	1.9
2015	2513	285	21	7.4*
2016	2474	361	113	31.3*
2017	2937	468	138	29.5*

注：“*”表示与 2012 年相比，$P<0.05$

2.2　CRKP 的标本分布

280 株 CRKP 中，绝大多数来自痰标本 (135 株，占 48.2%)，其余为血标本 (38 株，13.6%)、尿标本 (32 株，11.4%)、引流物 (31 株，11.1%)，伤口分泌物 (24 株，8.6%)、胸腹水 (15 株，5.4%) 和其他标本 (5 株，1.8%)。

2.3　CRKP 的科室分布

1911 株 KP 中，508 株来自重症监护病房 (ICU)，碳青霉烯耐药 161 株，CRKP 分离率 31.7%；1403 株来自非 ICU，碳青霉烯耐药为 119 株，CRKP 的分离率为 8.5%，ICU 的分离率明显高于非 ICU(χ^2=160.680, P=0)。CRKP 检出数在 10 株以上的科室包括外科 ICU(123 株，占 43.9%)、内科 ICU(37 株，占 13.2%)、呼吸内科 (24 株，占 8.6%)、神经外科 (23 株，占 8.2%)、普通外科 (14 株，占 5.0%)、泌尿外科 (11 株，占 3.9%) 和老年科 (10 株，3.6%)。

2.4　CRKP 检出率与抗菌药物用量的相关性

以半年为时间间隔，分别对抗菌药物总用药强度及主要作用于革兰阴性菌抗菌药物使用强度与 CPKP 检出率行相关性分析，结果 CRKP 的检出率与碳青霉烯类、第三代头孢菌素、青霉素及酶抑制剂复方制剂用量呈现明显的正相关，而与喹诺酮类、氨基糖苷类及抗菌药物的总用药强度无关 (表 2)。

2.5　肺炎克雷伯菌对常用革兰阴性菌抗菌药物的耐药性

结果表明，CRKP 株对头孢菌素类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、青霉素复方制剂的耐药率均超过 90%，对氨基糖苷类的耐药率也超过 75%，呈现多重耐药。而非 CRKP 株对大多数药物较为敏感，除了头孢曲松外，耐药率均低于 30%(表 3)。

3　讨论

自 2011 年 CRKP 在我国首次报道以来，呈现持续上升趋势，已成为我国院内感染的重要细菌之一。本文结果显示，6 年来，该院 CRKP 检出率逐年上升，至 2016 年开始已经达到 30%，高于同期 CHINET 的 15.4%~17.9%[5] 和叶丽艳等 [6] 报道的 19.5%，与韩逸超 [7] 报道的 30.1% 相似。说明该院 CRKP 的上升趋势较突出，应引起高度注意。

长期住院、机体功能差、侵袭性操作及大量使

表 2 CRKP 检出率与常用抗革兰阴性菌抗菌药物的相关性

Tab. 2 The relationship of CRKP isolation with the anti-Gram-negative bacterial antibiotics

时间	CRKP/%	用药强度 (DDDs/100 人天)					
		氨基糖苷类	氟喹诺酮类	青霉素复方制剂	第三代头孢菌素	碳青霉烯类	总用量
2012 上半年	0.75	0.8	3.41	3.18	4.3	1.86	36.18
2012 下半年	0	0.59	4.49	4.26	4.21	2.36	40.61
2013 上半年	0.83	0.38	4.86	4.57	4.02	2.67	38.30
2013 下半年	0.69	0.41	4.77	4.56	3.94	2.24	37.52
2014 上半年	1.77	0.48	5.02	4.85	4.84	2.95	40.59
2014 下半年	2.07	0.52	4.63	4.7	4.68	2.94	38.99
2015 上半年	5.47	0.4	4.48	4.87	4.26	3.06	38.07
2015 下半年	8.92	0.76	4.75	4.78	4.41	3.19	39.17
2016 上半年	38.42	0.43	4.72	5.14	4.49	3.22	40.1
2016 下半年	24.46	0.74	4.52	4.76	4.44	3.2	38.6
2017 上半年	29.86	0.53	4.42	5.92	5.61	3.69	39.96
2017 下半年	29.18	0.64	4.57	6	6.54	3.79	39.41
Spearman 系数		0.105	0.126	0.867	0.706	0.937	0.28
P		0.746	0.697	0	0	0	0.379

表 3 肺炎克雷伯菌对常用抗革兰阴性菌抗菌药物的耐药率

Tab. 3 Resistance rates of CRKP to anti-Gram-negative bacterial antibiotics

抗菌药物	CRKP 株			非 CRKP 株		
	n	耐药	耐药率 /%	*n*	耐药	耐药率 /%
头孢曲松	280	276	98.6	1631	517	31.7
头孢他啶	273	278	98.2	1631	282	17.3
头孢吡肟	267	278	96	1633	176	10.8
左氧氟沙星	264	278	95	1633	359	22
环丙沙星	256	278	92.1	1633	303	18.6
亚胺培南	280	276	98.6	1631	0	0
美罗培南	279	273	97.8	1631	0	0
哌拉西林 / 三唑巴坦	265	276	96	1632	65	4
庆大霉素	240	278	86.3	1633	381	23.3
阿米卡星	216	278	77.7	1633	99	6.1

用抗菌药物等均是 CRKP 发生的危险因素 [8-9]。本文发现 CRKP 在 ICU 的分离率明显高于普通病房，这与入住 ICU 的患者常同时具备这些危险因素有关。CRKP 还常分离自 ICU 外的病区，如老年病区和外科病区等 [7,10-11]。本研究也发现，除 ICU 外，呼吸病房、外科病房和老年病房也常检出 CRKP。提示 CRKP 的分布具有播散性，应对 CRKP 的同源性进行分析，以采取有力的措施进行防控。

抗菌药物暴露是多重耐药菌发生的一个重要的危险因素。本研究通过 6 年的分析发现，CRKP 的分离率与同期广谱头孢菌素类、碳青霉烯类和青霉素酶抑制剂复方制剂的用量有明显的相关性，但未发现 CRKP 分离率与氨基糖苷类和氟喹诺酮类之间的相关性。有关抗菌药物使用与 CRKP 发生的关系研究，结果较为复杂，暴露于碳青霉烯类、糖肽类、氟喹诺酮类、抗假单胞青霉素类、广谱头孢菌素类等都有报道与 CPKP 的感染 / 定植有关 [12-14]，但也有研究表明 [15] 氟喹诺酮类与 CRKP 的发生没有相关性，还有研究 [16] 发现抗菌药使用不是 CRKP 感染的危险因素。由于以上报道多数为病例对照研究，观察时间较短，纳入病例较少，对抗菌药物用量与 CRKP 相关性需要大规模长时间的研究确证。

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌从 20 世纪 90 年代出现以来，迅速在世界范围内播散。产碳青霉烯酶是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药的最主要机制，该酶能水解碳青霉烯类、青霉素类、头孢菌素类及单环 β- 内酰胺类，而且通常情况下携带着对氟喹诺酮类和 / 或氨基糖苷类的耐药基因 [17]。本研究发现，

非 CRKP 株对除头孢曲松外的常用抗革兰阴性抗菌药物耐药率均低于 30%，可以经验性选择用药的品种相对较多；而 CRKP 株具有多重耐药性，对常用 β-内酰胺类抗菌药物的耐药率均超过 95%，对氨基糖苷类和喹诺酮类也具有较高的耐药率，具有多重耐药性，与多项研究 [18-19] 一致。临床可选用的抗菌药物非常有限，以多黏菌素、替加环素和碳青霉烯类为基础联合其他抗菌药物的研究报道较多，但临床研究证据不足 [20]。因此应重点加强对 CRKP 的防控，包括在重点部门持续开展 CRKP 目标性监测，加强抗菌药物管理；加强手卫生、物体表面的清洁、消毒；对CRKP感染或定植者进行单间或合并隔离等措施，以减少耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌菌株的播散和流行。

参 考 文 献

[1] Munoz-Price L S, Quinn J P. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: A tale of strains, plasmids, and transposons[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(11): 1739-1741.

[2] Patel G, Huprikar S, Factor S H, *et al*. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29(12): 1099-1106.

[3] Hu F P, Guo Y, Zhu D M, *et al*. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(S1): s9-s14.

[4] Xu A, Zheng B, Xu Y C, *et al*. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(S1): s1-s8.

[5] 胡付品 , 郭燕 , 朱德妹 , 等 . 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志 , 2017, 17(5): 481-491.

[6] 叶丽艳 , 马艳宁 , 沈跃云 , 等 . 2008—2016 年某医院耐碳青霉烯肠杆菌分布和药物敏感性分析 [J]. 中国抗生素杂志 , 2017, 42(5): 408-412.

[7] 韩逸超 , 郑丹丹 , 戴尔宽 , 等 . 2005—2015 年上海交通大学医学院附属仁济医院细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志 , 2017, 17(3): 273-282.

[8] Gomez Rueda V, Zuleta Tobon J J. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A case-case-control study[J]. *Colomb Med (Cali)*, 2014, 45(2): 54-60.

[9] Kritsotakis E I, Tsioutis C, Roumbelaki M, *et al*. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-{beta}-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients:results of a double case-control study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(6): 1383-1391.

[10] Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, *et al*. Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: Report of an experience in an internal medicine unit[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110001.

[11] Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, *et al*. Imported *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* clones in a Greek hospital: Impact of infection control measures for restraining their dissemination[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(8): 2618-2623.

[12] 吴芳 , 刘祖德 , 程志英 . 我院碳青霉烯类药物使用量与肺炎克雷伯菌耐药相关性分析 [J]. 中国药房 , 2015, 26(26): 3660-3662.

[13] Falagas M E, Rafailidis P I, Kofteridis D, *et al*. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: A matched case-control study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(5): 1124-1130.

[14] Jiao Y, Qin Y H, Liu J J, *et al*. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: A retrospective study[J]. *Pathog Glob Heath*, 2015, 109(2): 68-74.

[15] Zheng B, Dai Y X, Liu Y, *et al*. Molecular epidemiology and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in eastern China[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(1061): 1-11.

[16] Zheng X, Wang J F, Xu W L, *et al*. Clinical and molecular characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, 102(6): 1-11.

[17] 余微兰 , 郭粤霞 , 李祥 , 等 . 肺炎克雷伯菌耐亚胺培南的现状及机制 [J]. 中国医院药学杂志 , 2017, 37(21): 2210-2215.

[18] Wang Z, Qin R R, Huang L, *et al*. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(1): 56-62.

[19] Yan J R, Pu S L, Jia X J, *et al*. Multidrug resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in chongqing, China[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(5): 398-407.

[20] 白艳 , 柴栋 , 李晨 , 等 . 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的联合用药的文献计量分析 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2016, 32(5): 462-465.