

2016 ~ 2020 年陕西省临床肺炎克雷伯菌分布及耐药性变迁

马娟^a, 王翠^a, 苍金荣^a, 张利侠^a, 王华^b

(陕西省人民医院 a. 检验科; b. 陕西省临床检验中心, 西安 710068)

摘要: **目的** 分析 2016~2020 年陕西省临床肺炎克雷伯菌的标本来源、科室分布及耐药性变迁, 为临床抗感染治疗提供流行病学依据。**方法** 收集陕西省细菌耐药监测网 156 家成员单位 2016~2020 年分离的肺炎克雷伯菌及其药敏结果, 采用 2020 年 CLSI M100 推荐的药敏折点作为判断标准^[3], 使用 WHONET5.6 软件进行分析。**结果** 5 年共分离肺炎克雷伯菌 73 130 株, 前 5 位标本来源株数和占比分别为痰 (48 860 株, 6.81%)、尿 (6 968 株, 9.53%)、脓液及分泌物 (5 970 株, 8.16%)、血及脑脊液 (4 416 株, 6.04%)、其它无菌体液 (912 株, 1.25%)。科室来源前 5 位株数和占比分别是重症医学科 (7 115 株, 9.73%)、呼吸科 (5 775 株, 7.90%)、神经外科 (3 660 株, 5.00%)、儿科 (2 973 株, 4.07%) 及神经内科 (2 250 株, 3.08%)。肺炎克雷伯菌对头孢唑林的耐药率最高 (超过 40%), 头孢菌素、喹诺酮、硝基呋喃、磺胺和四环素等抗生素的耐药率较高, 在 16%~35% 之间; 头霉素、妥布霉素、氨基糖苷类、部分含酶抑制剂药物如头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低, 在 10%~23% 之间; 碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星等耐药率低于 10%; 除 2016 年出现少量菌株对替加环素耐药外, 未出现替加环素耐药株, 检出极少黏菌素耐药株。氨基糖苷类、磺胺类、部分酶抑制剂药物如头孢哌酮/舒巴坦等的耐药率有下降趋势, 碳青霉烯类、其它含酶抑制剂药物如阿莫西林/克拉维酸及哌拉西林/他唑巴坦耐药率上升。耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌分离率地区分布不平衡, 西安地区最高 (2017 年除外)。**结论** 陕西省肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类及部分酶抑制剂复合制剂等高价值抗生素耐药率有上升趋势, 提示仍需继续加强抗生素合理使用的管理, 做好细菌耐药监测工作。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 多重耐药; 耐药监测

中图分类号: R378.996; R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-132-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.028

Distribution and Drug Resistance Tendency of *Klebsiella Pneumoniae* in Shaanxi Province from 2016 to 2020

MA Juan^a, WANG Cui^a, CANG Jin-rong^a, ZHANG Li-xia^a, WANG Hua^b

(a. Department of Clinical Medicine Laboratory, b. Shaanxi Provincial Center for Clinical Laboratories, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To study the distribution of specimen, department and drug resistance changes of *Klebsiella pneumoniae* in Shaanxi Province from 2016 to 2020. **Methods** The isolates collected from 156 member units CARSS in Shaanxi from 2016 to 2020. The data were analyzed by WHONET 5.6 software according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2020 breakpoints. **Results** A total of 73 130 *Klebsiella pneumoniae* were isolated, 66.81% isolates (48 860) were from lower respiratory tract, 9.53% (6 968) isolates from urine, 8.16% (5 970) isolates from fester and secretion, 6.04% (4 416) isolates from blood and cerebrospinal fluid, 1.25% (912) from other fluids. The top 5 department were from ICU (7 115, 9.73%). Respiratory Medicine (5 775, 7.90%), Neurosurgery (3 660, 5.00%), Pediatric (2 973, 4.07%) and Neurology (2 250, 3.08%). *Klebsiella pneumoniae* isolates showed highest resistance to Cefazolin (>40%); Cephalosporin, Quinolone, Nitrofurantoin, Sulfamonomethoxazole and Tetracycline maintained a high resistance rate between 16% and 35%. The resistance rates of Cephalomycin, Tobramycin, Amikacin and some enzyme-containing drugs, such as cefoperazone/sulbactam, were from 10% to 23%. Less than 10% isolates were resistant to Carbapenems, Piperacillin/Tazobactam and Amikacin. Little isolates were resistant to Colistin and Tetracycline. The carbapenem-resistant rate of *Klebsiella pneumoniae* was the highest in Xi'an (except 2017). **Conclusion** The resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to carbapenems and some enzyme inhibitor compound agents are increasing. It is necessary to strengthen the surveillance of bacterial resistance and the measures for control of infectious disease.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; multi-drug resistant bacterium; bacterial resistance surveillance.

作者简介: 马娟 (1981-), 女, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 感染性疾病病原诊断及细菌耐药机制的研究, E-mail: 18991903955@163.com。

通讯作者: 王华, 男, 主任检验师, E-mail: xdjyxx@126.com。

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 广泛存在于水、土壤及周围环境中,可引起肺炎、尿路感染、血流感染等多种疾病^[1]。近年来,肺炎克雷伯菌因其引起的感染数增多以及对抗生素耐药性增强而广受关注,其在医院各病区形成广泛流行,且容易通过质粒接合、转化、基因突变等多种途径获得耐药基因,特别是碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌 (Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, CRKP) 的流行,给临床抗感染治疗带来极大挑战^[2]。本研究对 2016~2020 年陕西省细菌耐药监测网 156 家成员单位分离的肺炎克雷伯菌进行分析,了解肺炎克雷伯菌的分布及耐药情况,为临床经验性治疗提供流行病学依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 收集 2016~2020 年陕西省细菌耐药监测网 156 所医院分离的肺炎克雷伯菌数据,剔除同一患者相同部位的重复菌株,共计 73 130 株。

1.2 仪器与试剂 全自动细菌鉴定及药敏分析系统 (BD, VITEK, Micoscan, 迪尔, 天地人等)、微生物质谱检测系统 (VITEKMS, BRUKER Microflex TMLT 等) 及配套试剂。药敏纸片 (温州康泰、Oxoid 等), E- 试验条及微量肉汤稀释法板条 (温州康泰等)。

1.3 方法

表 1 2016~2020 年肺炎克雷伯菌标本来源 (前 5 位) [株 (%)]

年度	n	痰 (n=48 860)	尿 (n=6 968)	脓液及分泌物 (n=5 970)	血及脑脊液 (n=4 416)	其它无菌体液 (n=912)
2016	7 688	4 939(64.24)	784(10.20)	687(8.92)	587(7.62)	106(1.38)
2017	14 092	9 634(68.36)	1 302(9.24)	1 092(7.75)	803(5.70)	203(1.44)
2018	16 641	11 494(69.07)	1 487(8.94)	1 229(7.39)	966(5.80)	233(1.40)
2019	17 678	11 957(67.64)	1 619(9.16)	1 403(7.94)	966(5.46)	197(1.11)
2020	17 031	10 836(63.63)	1 776(10.43)	1 559(9.15)	1 094(6.42)	173(1.02)

2.2 肺炎克雷伯菌科室分布情况 见表 2。肺炎克雷伯菌临床分离来源前 5 位科室分别是重症医学科 (7 115 株, 9.73%)、呼吸科 (5 775 株, 7.90%)、

表 2 2016~2020 年肺炎克雷伯菌科室来源 (前 5 位) (株, %)

排名	2016 年 (n=7 688)	2017 年 (n=14 092)	2018 年 (n=16 641)	2019 年 (n=17 678)	2020 年 (n=17 031)
1	ICU (761, 9.90)	ICU (1 158, 8.22)	ICU (1 531, 9.20)	ICU (1 806, 10.22)	ICU (1 859, 10.92)
2	PED (542, 7.05)	RES (993, 7.05)	RES (1 169, 7.02)	RES (1 350, 7.64)	RES (1 851, 10.87)
3	NES (517, 6.72)	PED (682, 4.84)	NES (809, 4.86)	NES (735, 4.16)	NES (997, 5.85)
4	RES (412, 5.36)	NES (602, 4.27)	PED (736, 4.42)	NEU (607, 3.43)	NEU (700, 4.11)
5	CAS (234, 3.04)	NEU (268, 1.90)	NEU (525, 3.15)	PED (577, 3.26)	PED (436, 2.56)

注: ICU: 重症医学科; PED: 儿科; NES: 神经外科; RES: 呼吸科; NEU: 神经内科; CAS: 心脏外科。

2.3 肺炎克雷伯菌耐药情况 见表 3。肺炎克雷伯菌对头孢唑林的耐药率最高, 5 年均超过 40%; 头孢菌素、喹诺酮、硝基呋喃、磺胺、四环素等抗生素保持较高耐药率, 在 16%~35% 之间; 头霉素、妥布霉素、氨曲南、部分含酶抑制剂药物如头孢哌

1.3.1 细菌鉴定及药敏试验: 采用全自动细菌鉴定系统、微生物质谱检测系统或手工方法等鉴定细菌, 参照 2020 年美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 推荐的药敏试验要求^[3], 按全国细菌耐药监测网 (CARSS) 技术方案, 采用纸片扩散法或自动化仪器法进行, 亚胺培南、美罗培南、替加环素等中介或耐药时使用 E- 试验条或微量肉汤稀释法进行复核, 质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922。

1.3.2 判断标准: 采用 2020 年 CLSI M100 推荐的药敏折点作为判断标准^[3], 头孢哌酮/舒巴坦的折点参照头孢哌酮的折点, 替加环素的折点参照美国食品和药品监督管理局 (FDA) 推荐的判断标准^[4]。

1.4 统计学分析 采用 WHONET 5.6 软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 菌株标本来源 见表 1。2016~2020 年分离肺炎克雷伯菌 73 130 株, 各年度依次为 7 668 株, 14 092 株, 16 641 株, 17 678 株 及 17 031 株。主要标本来源株数和占比分别为痰 (48 860 株, 66.81%)、尿 (6 968 株, 9.53%)、脓液及分泌物 (5 970 株, 8.16%)、血及脑脊液 (4 416 株, 6.04%)、其它无菌体液 (包括胸腔积液、腹腔积液、关节腔积液、羊水、心包积液等) (912 株, 1.25%), 痰标本分离菌株数最多, 血及脑脊液仅列第四。

神经外科 (3 660 株, 5.00%)、儿科 (2 973 株, 4.07%) 及神经内科 (2 250 株, 3.08%)。重症医学科分离菌株数有逐年增高的趋势, 儿科呈逐年下降趋势。

酮/舒巴坦的耐药率较低, 在 10%~23% 之间; 碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星等抗生素耐药率低于 10%; 除 2016 年出现少量菌株对替加环素耐药外, 其余年份未检出替加环素耐药株, 检出极少量黏菌素耐药株。氨基糖苷类、磺胺类、

部分酶抑制剂药物如头孢哌酮/舒巴坦等抗生素的耐药率有下降趋势,碳青霉烯类、其它含酶抑制剂

药物如阿莫西林/克拉维酸及哌拉西林/他唑巴坦耐药率上升。

表3 2016~2020年陕西省肺炎克雷伯菌耐药率(%)

抗生素	2016(n=7 688)	2017(n=14 092)	2018(n=16 641)	2019(n=17 678)	2020(n=17 031)
哌拉西林	36.4	35.8	34.5	30	30.9
阿莫西林/克拉维酸	12.6	16.5	16.6	19.8	16.8
头孢哌酮/舒巴坦	12.3	10.3	6.9	7.6	6.7
哌拉西林/他唑巴坦	4	8.4	9.2	8.6	8.9
头孢唑啉	49	41.7	48.2	43	44.2
头孢呋辛	34.2	30.7	29	27.2	29.1
头孢他啶	18.4	17.1	18	16.7	18.1
头孢曲松	32.2	30.8	27.7	25.4	26
头孢吡肟	18.3	17.3	17.4	15.7	16.2
头孢西丁	14.8	15.7	14.4	15	15.4
氨曲南	19.9	22.7	21.9	20.1	22
亚胺培南	4.3	7	6.5	6.5	6
美罗培南	2.7	5.1	6.7	6.2	6.6
阿米卡星	4.8	6.8	7.3	6.4	6.3
庆大霉素	21.9	20.1	17.8	15.9	16.9
妥布霉素	13.2	13	14.9	10.4	12.6
环丙沙星	26.2	26.3	27.9	27.2	32.9
左旋氧氟沙星	22.9	23.6	24.9	25	25.1
复方新诺明	27.8	27.3	28.1	25.3	25.8
黏菌素	0.3	0	0.3	0	0.4
呋喃妥因	26.9	31.4	20.6	23.1	26.8
替加环素	1	0	0	0	0
四环素	25.8	28.3	29.6	26.1	27.6

2.4 CRKP的地区分布 见表4。2016~2020年全省共检出CRKP 5 023株,检出率在2017年大幅上升后逐年小幅下降。耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)检

出率最高地区为西安(2017年除外),最低地区为铜川(2020年为延安)。不同地区CRKP的检出率不同,变化趋势不一。

表4 2016~2020年陕西省不同地区CRKP分离情况[株(%)]

地区	2016	2017	2018	2019	2020
陕西省	330/7 688 (4.29)	1 044/14 092 (7.41)	1 194/16 641 (7.18)	1 269/17 678 (7.18)	1 186/17 031 (6.96)
西安	232/3 960 (5.86)	735/7 183 (10.23)	950/7 647 (12.42)	873/7 489 (11.66)	831/6 791 (12.24)
榆林	12/366 (3.28)	35/566 (6.18)	14/503 (2.78)	20/410 (4.88)	34/420 (8.10)
汉中	23/759 (3.03)	67/1 540 (4.35)	52/1 862 (2.79)	154/2 211 (7.00)	130/1 977 (6.58)
商洛	4/169 (2.37)	12/316 (3.80)	8/316 (2.53)	13/467 (2.78)	20/483 (4.14)
咸阳	5/335 (1.49)	13/1 033 (1.26)	56/2 254 (2.48)	73/1 949 (3.75)	47/1 813 (2.59)
安康	14/305 (4.59)	43/630 (6.83)	25/665 (3.76)	19/646(2.94)	17/797 (2.13)
宝鸡	28/1 015 (2.76)	81/1 489 (5.44)	60/1 730 (3.47)	68/1 951 (3.49)	70/1 918 (3.65)
铜川	0/112 (0)	2/299 (0.67)	4/389 (1.03)	5/446(1.12)	12/547 (2.19)
渭南	8/534 (1.50)	44/647 (6.80)	14/797 (1.76)	26/969 (2.68)	16/1 130 (1.42)
延安	4/133 (3.01)	12/389 (3.08)	11/478 (2.30)	18/1 140 (1.58)	9/1 155 (0.78)

3 讨论

肺炎克雷伯菌是肠杆菌目细菌,为较粗短的革兰阴性杆菌,无芽孢,无鞭毛,有较厚的荚膜,多数有菌毛。肺炎克雷伯菌易在住院患者的呼吸道和肠道定植,易导致免疫力低下的人群如老人、儿童、免疫抑制剂治疗患者的消化道、呼吸道、泌尿道、皮肤

软组织等部位的感染,是导致院内感染发生脓毒症、肺炎、肝脓肿、尿路感染等的主要病原菌之一^[5-7]。

细菌培养结果的临床价值,与标本类型、标本采集方式等密切相关。本研究显示,2016~2020年分离的肺炎克雷伯菌中,标本来源分布集中度高,痰标本分离菌株最多,占63.6%~69.1%,而血

及脑脊液仅占5.5%~7.6%，而CHINET细菌耐药监测网为36.2%及15.0%，全国细菌耐药监测网为40.7%~41.5%及9.1%~9.8%^[8-9]，提示陕西省临床微生物标本构成比例仍不合理，痰标本占比过大，而血及脑脊液占比过小，需要实验室人员不断加强临床沟通交流，逐渐改善标本的构成比例，提高实验室病原体检出能力，提升血、脑脊液等无菌体液的送检率，特别是血液、脑脊液等标本的病原菌阳性检出率。

肺炎克雷伯菌对头孢唑林的耐药率最高，5年均超过40%，2，3，4代头孢菌素及头孢哌酮/舒巴坦的耐药率均有下降趋势，哌拉西林/他唑巴坦有上升趋势，喹诺酮类、氨基糖苷类的耐药率逐年上升，这可能与抗生素管理使得不同种类抗生素使用强度变化有关。环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素耐药率高于全国水平，而头孢曲松、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南低于全国水平^[8-9]，这可能与不同地区的菌株流行情况、抗生素使用习惯及院内感染控制等有关，也可能与地区经济发展水平相关。陕西省处于经济欠发达地区，使用高价值抗生素的频率可能低于沿海经济发达地区，提示不同地区的细菌耐药性存在一定差异。本地区的耐药数据对指导当地临床经验用药有重要意义。

碳青霉烯类药物一向被认为是治疗多重耐药肠杆菌引起的严重感染的最有效的 β -内酰胺类药物，然而令人担忧的是，近年来，世界范围内碳青霉烯耐药的菌株已经出现并在各类肠杆菌科细菌中呈现上升趋势^[10-11]，其耐药机制主要是碳青霉烯酶的产生，其次为产ESBLs或AmpCs酶过度表达合并外膜孔蛋白的丢失，其它机制如外排泵的高表达及药物靶位改变在肺炎克雷伯菌中均极少见^[12]。我国CHINET细菌耐药监测网及全国细菌耐药监测网也显示碳青霉烯耐药的各类肠杆菌均呈上升趋势，但近两年稍有回调^[8-9]。本研究显示，陕西省2017年较2016年分离CRKP菌株数及分离率明显增加，这可能与临床上大量使用碳青霉烯类药物有关^[13]；随后出现小幅下降，与全国情况一致，这可能与近两年的抗生素管理强度增加有关，同时，由于近年多家单位使用抗生素管理软件规范抗生素的使用，酶抑制剂复合制剂及碳青霉烯类药物使用频率有所降低，也可能是导致耐药率缓慢下降的原因。

CRKP的分布呈现明显的地区不平衡，2019年全国细菌耐药监测网数据显示，CRKP检出率最高的是河南（32.8%），其次是上海（28.7%）、北京（22.1%），而最低的是西藏（0.6%）、其次是青海（0.9%）、宁夏（2.1%），陕西的CRKP检出

率为8%，低于全国的10%。本研究显示，与全国分布情况类似，本省也存在地区分布差异，西安地区CRKP检出率全省最高（2017年除外），铜川、延安地区检出率较低。这可能与不同地区三级医院数量、抗菌药物使用习惯、管理强度及手段、医院感染控制措施实施是否有效等密切相关^[14-15]。本研究结果提示，加强细菌耐药监测，依据监测结果采取合适的医院感染控制措施，选择合适的抗生素经验用药，是控制多重耐药菌流行非常重要的措施。

参考文献：

- [1] BENGOCHEA J A, SA PESSOA J S. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences [J] FEMS Microbiol Rev, 2019, 43(2): 123-144.
- [2] WEI Dandan, WAN Lagen, DENG Qiong, et al. Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* hypervirulent clone of capsular serotype K1 that belongs to sequence type 11 in Mainland China [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85(2): 192-194.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Thirty informational supplement [S]. Wayne: PA, CLSI M100, 2020.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58(10): 256-260.
- [5] SENARD O, BOUCHAND F, DECONINCK L, et al. Efficacy of cefoxitin for the treatment of urinary tract infection due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. Therapeutic Advances in Infectious Disease, 2018, 6: 2049936118811053.
- [6] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 483.
- [7] SIMNER P J, ANTAR A A, HAO S, et al. Antibiotic pressure on the acquisition and loss of antibiotic resistance genes in *Klebsiella pneumoniae* [J] Antimicrob Chemother. 2018, 73(7): 1796-1803.
- [8] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020年CHINET中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.
- [9] HU Fupin, GUO Yan, ZHU Demei, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance: results of 2020 [J]. Chinese Journal Infection and Chemotherapy, 2021, 21(4): 377-387.
- [9] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014-2019年细菌耐药性监测报告 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-30.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria: surveillance report from China anti-microbial resistance surveillance system in 2014-2019 [J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(1): 15-30. (下转第161页)