

# 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌下呼吸道感染患者临床特征及危险因素分析

刘如安

(湘潭市第一人民医院呼吸内科,湖南 湘潭 411101)

**摘要:** 收集 60 例下呼吸道感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)患者(观察组)的临床资料,另选择同期仅感染碳青霉烯敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)患者 492 例为对照组,分析 CRKP 感染的临床特征,并比较两组临床资料。结果显示:60 例病例主要来自神经内科重症监护室(ICU)、呼吸内科 ICU、综合 ICU。45 例有脑血管病需长期卧床存在吞咽功能障碍,10 例需维持气管切开状态,19 例之前使用过碳青霉烯类抗菌药物,31 例检出该菌前均使用过酶抑制剂等多种药物但未用碳青霉烯,药敏有效药物为米诺环素、替加环素及磺胺;单因素及多因素 Logistic 回归分析显示,住 ICU 时间 $\geq 5$  天、合并脑血管疾病、序贯性器官衰竭估计评分(SOFA)、深静脉置管、气管切开插管、2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物、使用抗生素种类 $\geq 3$  种、营养状况差为导致下呼吸道感染患者 CRKP 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。因此,下呼吸道 CRKP 感染形势严峻,长期住 ICU,脑血管病吞咽功能障碍、气道分泌物引流不良、气道开放、广谱抗生素的使用、营养状态差是 CRKP 感染的危险因素。

**关键词:** 耐碳青霉烯; 肺炎克雷伯菌; 下呼吸道感染; 危险因素

中图分类号:R563.1 文献标识码:A

## Clinical characteristics and risk factors of lower respiratory tract infection caused by carbapenem-resistant *Klebsiellapneumoniae*

LIU Ru'an

(Respiratory Medicine, Xiangtan First People's Hospital, Xiangtan 411101, Hunan, China)

**Abstract:** 60 patients with lower respiratory tract infection caused by carbapenem resistant *Klebsiellapneumoniae* (CRKP) (observation group) were analyzed retrospectively. Another 492 patients with carbapenem-susceptible *K. pneumoniae* (CSKP) were selected as the control group. The clinical characteristics of CRKP infection were analyzed. The results showed that 60 patients with CRKP infection were mainly from the intensive care unit (ICU) of neurology department, ICU of respiratory medicine department and integrated ICU. The remaining 9 non-ICU patients lived in the integrated ICU before infection. 45 cases stayed in bed for a long time due to cerebrovascular diseases and had dysphagia, 10 cases needed to maintain incision of trachea, 19 cases had used carbapenem antibiotics before, and 31 cases had used enzyme inhibitors and other drugs before the bacteria were detected but not used with carbapenem. Drug sensitivity test showed that effective drugs included minocycline, tigecycline and sulfonamide. Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that ICU stay  $\geq 5$  d, with cerebrovascular disease, sequential organ failure assessment (SOFA) score, deep vein catheterization, tracheostomy intubation, having used carbapenem-resistant antibiotics within 2 weeks, antibiotics used  $\geq 3$  kinds and poor nutrition were independent risk factors for CRKP in patients with lower respiratory tract infection ( $P < 0.05$ ). So CRKP infection of lower respiratory tract infection is in serious situation. Long-term stay in ICU, cerebrovascular disease with dysphagia, poor drainage of airway secretion, open airway, use of broad-spectrum antibiotics and poor nutritional status are risk factors for CRKP infection.

**Key words:** carbapenem; *Klebsiellapneumoniae*; lower respiratory tract infection; risk factor

肺炎克雷伯菌属于革兰阴性兼厌氧性杆菌,为

临床细菌分离培养中较常见的致病菌,尤其在重症监护室(intensive care unit, ICU)较多见,近年来随广谱青霉素类、头孢菌素、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂等抗菌

药物不合理使用,肺炎克雷伯菌耐药菌株检出率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。碳青霉烯类属于 $\beta$ -内酰胺类,是临床治疗肠杆菌科细菌感染的一类广谱抗生素,近年来耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(*Carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae*, CRKP)菌株增多<sup>[2]</sup>,且有耐药性强、致死率高、可传播及难治疗等特点,给临床治疗带来严峻挑战<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现,CRKP引起菌血症的死亡风险较其他部位感染的患者高3倍,因此明确CRKP感染临床特征及相关危险因素对临床更好控制耐药菌的传播有重要意义。本文主要分析本院下呼吸道感染患者分离的CRKP临床特征及感染CRKP的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2015年4月至2018年4月湘潭市第一人民医院60例下呼吸道感染CRKP患者(观察组)及492例仅感染CSKP患者(对照组)的临床资料。纳入标准:(1)均为住院病例,且有下呼吸道感染症状,CRKP为药敏试验显示至少对碳青霉烯类抗菌药物其中之一不敏感的肺炎克雷伯菌,碳青霉烯敏感的肺炎克雷伯菌(*carbapenem-sensitive Klebsiella pneumoniae*, CSKP)为对碳青霉烯类抗菌药物均敏感;(2)格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)3~14分,病情较严重;(3)临床资料完整。排除标准:(1)同一患者同一部位重复分离的菌株;(2)临床资料不完整者;(3)儿童、新生儿及幼儿。

### 1.2 方法

1.2.1 细菌培养、分离鉴定与药敏试验 细菌分离与培养均参照《全国临床检验操作规程(3版)》<sup>[5]</sup>进行,由本院检验科完成,全部菌株均采用法国梅里埃公司Vitek Compact全自动细菌鉴定板进行菌株鉴定。药敏试验应用琼脂平板稀释法测定最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),所有结果均参照美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)2015年推荐的标准进行判读。

1.2.2 资料收集 (1)患者性别、年龄、确诊病原菌前的住ICU时间;(2)科室分布、合并疾病(慢阻肺、糖尿病肾病、脑血管疾病等)、病情评分[序贯性

器官衰竭估计评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)];(3)侵袭性操作(深静脉置管、气管切开插管、留置引流管、有创手术后等);(4)确诊病原菌前近2周内抗生素使用情况,包括耐碳青霉烯类抗菌药物使用史、使用的抗生素种类;(5)实验室检查,包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、淋巴细胞计数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白蛋白(albumin, Alb)、住院结局。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件处理数据,计数资料以%表示,采取 $\chi^2$ 检验或连续校正 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验,多因素分析采用Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CRKP感染的临床特征

60例CRKP感染患者中男39例,女21例,年龄19~90岁,平均(54.52 $\pm$ 5.61)岁,病例来自神经内科ICU 26例,呼吸内科ICU 15例,综合ICU 12例,神经外科ICU 7例;45例有脑血管病需长期卧床,10例需维持气管切开状态;其中19例之前使用过碳青霉烯类抗菌药物,31例检出该菌前均使用过酶抑制剂等多种药物但未使用碳青霉烯;药敏有效药物为米诺环素、替加环素及磺胺。

### 2.2 CRKP感染的单因素分析

观察组住ICU时间 $\geq 5$ 天比例、脑血管疾病比例、SOFA评分、深静脉置管比例、气管切开插管比例、近2周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物比例、使用抗生素种类 $\geq 3$ 种比例、CRP水平高于对照组,而Alb水平、住院好转率低于对照组( $P < 0.05$ ),两组其他资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.3 CRKP感染的多因素分析

对表1中有统计学意义的单因素(除住院结局外)按表2进行赋值,多因素Logistic回归分析。结果显示,住ICU时间 $\geq 5$ 天、合并脑血管病、SOFA评分、深静脉置管、气管切开插管、近2周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物、使用抗生素种类 $\geq 3$ 种、营养状况差为导致下呼吸道感染患者CRKP的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表 1 CRKP 感染的单因素分析

| 因素          |                           | 观察组        | 对照组        | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------|---------------------------|------------|------------|--------------|------------|
| 性别(例,%)     | 男                         | 39(65.00)  | 275(55.89) | 1.808        | 0.179      |
|             | 女                         | 21(35.00)  | 217(44.11) |              |            |
| 年龄(岁)       | -                         | 54.52±5.61 | 53.69±5.07 | 1.183        | 0.237      |
| 住 ICU 时间(天) | <5                        | 3(5.00)    | 83(16.87)  | 5.729        | 0.017      |
|             | ≥5                        | 57(95.00)  | 409(83.13) |              |            |
| 合并疾病(例,%)   | 慢阻肺                       | 5(8.33)    | 31(6.30)   | 0.362        | 0.547      |
|             | 糖尿病肾病                     | 2(3.33)    | 15(3.05)   | 0.014        | 0.904      |
|             | 脑血管疾病                     | 45(75.00)  | 203(41.26) | 24.605       | 0.000      |
| SOFA 评分(分)  |                           | 9.13±0.94  | 5.86±0.62  | 13.701       | 0.000      |
| 侵袭性操作(例,%)  | 深静脉置管                     | 24(40.00)  | 109(22.15) | 9.312        | 0.002      |
|             | 气管切开插管                    | 10(16.67)  | 27(5.49)   | 10.687       | 0.001      |
|             | 留置引流管                     | 17(28.33)  | 122(24.80) | 0.009        | 0.926      |
|             | 有创手术后                     | 21(35.00)  | 199(40.45) | 0.662        | 0.416      |
| 抗生素使用(例,%)  | 近 2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物       | 19(31.67)  | 94(19.11)  | 5.183        | 0.023      |
|             | 抗生素种类≥3 种                 | 28(46.67)  | 88(17.89)  | 26.687       | 0.000      |
| 实验室检查       | WBC( $\times 10^9/L$ )    | 3.10±0.34  | 3.06±0.35  | 0.838        | 0.402      |
|             | 淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ ) | 1.01±0.14  | 0.99±0.11  | 1.288        | 0.198      |
|             | CRP(mg/L)                 | 64.85±6.52 | 61.11±6.37 | 4.283        | 0.000      |
|             | Alb(g/L)                  | 24.43±2.75 | 28.33±2.96 | 9.707        | 0.000      |
| 住院结局(例,%)   | 好转                        | 30(50.00)  | 322(65.45) | 5.523        | 0.019      |
|             | 死亡或放弃治疗                   | 30(50.00)  | 170(34.55) |              |            |

表 2 赋值方法

| 因素                  | 赋值               |
|---------------------|------------------|
| 住 ICU 时间(天)         | 1: ≥5 天, 0: <5 天 |
| 脑血管疾病               | 有=1, 无=0         |
| SOFA 评分(分)          | 实际值              |
| 深静脉置管               | 有=1, 无=0         |
| 气管切开插管              | 有=1, 无=0         |
| 近 2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物 | 有=1, 无=0         |
| 抗生素种类≥3 种           | 是=1, 否=0         |
| CRP(mg/L)           | 实际值              |
| Alb(g/L)            | 实际值              |

表 3 CRKP 感染的多因素分析

| 因素                  | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> 值 | OR 值  | 95% CI        |
|---------------------|-----------|-------|---------------|------------|-------|---------------|
| 住 ICU 时间(天)         | 0.239     | 0.102 | 5.490         | 0.020      | 1.270 | 1.040 ~ 1.551 |
| 脑血管疾病               | 0.187     | 0.086 | 4.728         | 0.030      | 1.206 | 1.019 ~ 1.427 |
| SOFA 评分(分)          | 0.271     | 0.109 | 6.181         | 0.013      | 1.311 | 1.059 ~ 1.624 |
| 深静脉置管               | 0.205     | 0.093 | 4.859         | 0.028      | 1.228 | 1.023 ~ 1.473 |
| 气管切开插管              | 0.240     | 0.107 | 5.031         | 0.025      | 1.271 | 1.031 ~ 1.568 |
| 近 2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物 | 0.357     | 0.134 | 7.098         | 0.008      | 1.429 | 1.099 ~ 1.858 |
| 抗生素种类≥3 种           | 0.270     | 0.100 | 7.290         | 0.007      | 1.310 | 1.077 ~ 1.594 |
| CRP(mg/L)           | 0.109     | 0.096 | 1.289         | 0.257      | 1.115 | 0.924 ~ 1.346 |
| Alb(g/L)            | -0.230    | 0.111 | 4.293         | 0.039      | 0.795 | 0.639 ~ 0.988 |

### 3 讨 论

肺炎克雷伯菌为重要条件致病菌,可引起呼吸道感染、泌尿道感染、血流感染、腹腔感染及伤口感染等多种医院获得性感染,近年来随侵袭性诊疗技术在国内外广泛应用、碳青霉烯类抗菌药物等不合理使用,细菌也逐渐获得对碳青霉烯类药物的耐药性,其中 CRKP 在全世界范围内呈广泛性播散趋势,使 ICU 多重耐药菌管理面临着严峻挑战<sup>[6-7]</sup>。此外 CRKP 对包括碳青霉烯类、青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类在内的几乎所有  $\beta$  内酰胺类抗生素耐药,同时伴有较高病死率,为临床治疗带来极大困难<sup>[8]</sup>,因此分析 CRKP 感染的临床特征,明确其危险因素有重要临床意义。

李惠等<sup>[9]</sup>的研究发现,重症患者 CRKP 感染部位以下呼吸道多见,说明下呼吸道是 CRKP 感染的主要部位,尤其是高毒力的肺炎克雷伯菌可在无基础疾病的健康个体中引起危及生命的社区获得性感染,目前引起广泛关注。本文中共纳入下呼吸道感染 CRKP 患者 60 例,CRKP 病例主要来自神经内科、呼吸内科、综合 ICU,患者多存在脑血管病需长期卧床,吞咽功能障碍,气道分泌物引流障碍;部分需维持气管切开状态,气道正常屏障功能破坏,反复发生下呼吸道感染,反复使用广谱抗生素,常诱导细菌耐药。本组 19 例近 2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物,这些均可能是导致 CRKP 的重要因素。

本研究单因素分析发现,观察组住 ICU 时间  $\geq 5$  天比例、脑血管疾病比例、SOFA 评分、深静脉置管比例、气管切开插管比例、近 2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物比例、使用抗生素种类  $\geq 3$  种比例、CRP 水平高于对照组,而 Alb 水平较对照组低,说明长时间入住 ICU、脑血管疾病、病情、侵入性操作(深静脉置管、气管切开插管等)、抗生素不合理使用、营养状况差等均可能是导致 CRKP 感染发生的因素,这与蔡冰超等<sup>[10]</sup>的研究结论一致。本文观察组住院好转率低于对照组,表明 CRKP 感染可导致肺炎克雷伯菌感染者不良预后。CRKP 药敏有效药物为替加环素、多粘菌素、磺胺,但临床使用中替加环素效果不理想;多粘菌素国内缺药而且副作用大,临床广泛使用受到限制。磺胺药相关指南未做推荐,且只有口服剂型,所以 CRKP 下呼吸道感染者治疗方法有限,临床结局差。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,住 ICU 时间  $\geq 5$  天、合并脑血管病、SOFA 评分、深静脉置管、

气管切开插管、2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物、使用抗生素种类  $\geq 3$  种为导致下呼吸道感染患者 CRKP 的独立危险因素。住 ICU 时间  $\geq 5$  天、SOFA 评分高为导致 CRKP 的危险因素,可能是因为 ICU 收治来自全院各科室的危重患者,且多伴基础性疾病、营养不良,免疫力低下,而肺炎克雷伯菌为一种条件致病菌,产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)的肺炎克雷伯菌可在被污染的医疗器械、医务人员的双手及患者胃肠道定植,在病房中静脉置管、床栏杆及血压表套袖上均可分离到产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌,而合并脑血管病、长期住院、病情危重可导致肺炎克雷伯菌定植率及产生耐药风险上升<sup>[11]</sup>。气管切开插管为导致 CRKP 的危险因素,接受气管插管患者病情常较严重,营养状态较差,随气道的开放,致病菌容易进入气道,在气道内定植;加上呼吸机的管理、吸痰等操作过程,为耐药菌株在不同病患间的传播提供了机会。住监护室病人,常病情危重,气管插管同时,常需深静脉置管保证血管活性药物的使用及维持必要的静脉营养,因而出现血行 CRKP 感染的风险上升<sup>[12]</sup>。曾凌等<sup>[13]</sup>的 Meta 分析结果也表明,定植、手术、侵入性操作、长期住 ICU、机械通气均是感染 CRKP 的高危因素。

CRKP 感染的影响因素除细菌入侵来源外,也包括细菌毒力、宿主免疫状态、抗生素使用等。本研究也显示,2 周内使用过耐碳青霉烯类抗菌药物、使用抗生素种类  $\geq 3$  种为导致下呼吸道感染患者 CRKP 的独立危险因素,表明抗生素的不合理使用也是导致 CRKP 的重要因素。及时、充分、恰当的抗菌药物治疗为成功控制感染的关键<sup>[14]</sup>,但目前临床因病原学检测技术限制,尚无法在使用抗菌药物前明确致病菌,对一些严重感染患者,初始经验性治疗常应用“重拳出击、大包围”的做法,继而使碳青霉烯类、三代头孢、酶抑制剂等滥用,造成多重耐药株甚至 CRKP 急剧性增多。Gharbi 等<sup>[15]</sup>认为抗生素消耗量可作为预测碳青霉烯类耐药菌发病率是否增加的一个关键预警指标。因此,临床工作中,在确保为危重患者提供强效适当的初始抗生素治疗同时,应积极进行病原学检测,及时依据病原菌培养与药敏结果更改抗菌药物进行降阶梯治疗;需严格执行抗菌药物合理使用的管理规定,掌握特殊级抗生素使用指征,掌握抗生素使用疗程,优化抗菌药物使用,减少 CRKP 感染的发生<sup>[16-17]</sup>。

综上所述,下呼吸道感染患者可能受住 ICU 时间、合并脑血管病、病情重、深静脉置管、气管切开及抗生素不合理应用、营养状态等因素影响而发生

CRKP 感染。应积极预防脑血管病的发生,促进脑血管病康复防止呼吸道感染的发生、改善脑血管病人下呼吸道感染后呼吸道引流,注意抗生素的合理使用、掌握好碳青霉烯类使用指征;医务人员严格手卫生、做好接触隔离,ICU 病房做好环境消毒,对积极预防 CRKP 的发生与传播意义重大。

#### 参考文献:

- [1] 黎斌斌,刘颖梅,王春雷,等.肺炎克雷伯菌血流感染的临床及分子特征[J].中华检验医学杂志,2015,38(9):627-31.
- [2] GIANNELLA M,BARTOLETTI M,MORELLI M,et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver transplantation: the importance of pre-and posttrans-plant colonization[J]. Am J Transplant,2015,15(6):1708-15.
- [3] JAYOL A,NORDMANN P,POIREL L,et al. Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother,2018,73(2):542-4.
- [4] CRISTINA ML,ALICINO C,SARTINI M,et al. Epidemiology, management, and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in hospitals within the same endemic metropolitan area[J]. J Infect Public Health,2018,11(2):171-7.
- [5] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:754-869.
- [6] 戴尔宽,史玮场,刘洋,等.108株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药基因研究[J].中国抗生素杂志,2017,42(3):218-24.
- [7] 向军,卮京宁.烧伤患者抗碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌感染的再认识及抗菌治疗策略[J].中华烧伤杂志,2018,34(11):790-5.
- [8] 蒋作梅.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)临床特征及其危险因素分析[D].广州:广州医科大学,2018.
- [9] 李惠,郑瑶,杨翔,等.重症患者耐碳氢酶肺炎克雷伯菌感染的临床特征及预后分析[J].中国循证医学杂志,2019,19(2):129-34.
- [10] 蔡冰超,顾崎,沈瑞红,等.ICU患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌医院感染危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(21):4847-9.
- [11] 张贝蕾,林建东,廖秀玉,等.ICU下呼吸道肺炎克雷伯杆菌耐碳青霉烯类药物的危险因素研究[J].中国急救医学,2016,36(4):324-8.
- [12] 林琳,王军,胡志军,等.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的临床危险因素分析[J].重庆医学,2018,47(2):236-9.
- [13] 曾凌,邓琼,刘鹏,等.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染危险因素的Meta分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(18):4093-7.
- [14] 杨修文,崔俊昌,赵进,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征与死亡危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(2):142-9.
- [15] GHARBI M,MOORE S,GILCHRIST M,et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit[J]. Int J Antimicrob Agents,2015,46(2):150-6.
- [16] 叶相如,胡必杰,周春妹,等.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染与定植患者预后相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(11):2489-91.
- [17] HARRIS PN,TAMBYAH PA,PATERSON DL. 2-lactam and 2-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum 2-lactamase producing enterobacteriaceae: time for a re-appraisal in the era of few antibiotic options[J]. Lancet Infect Dis,2015,15(4):475-85.

(本文编辑:蒋湘莲)