

肺炎克雷伯菌在呼吸机相关性肺炎中的耐药性及多重耐药危险因素的研究

陈秋强, 詹海超, 莫俊德, 黄承照 (广东省湛江中心人民医院重症医学科综合二病区, 广东湛江 524045)

摘要: **目的** 探讨肺炎克雷伯菌(KP)在呼吸机相关性肺炎(VAP)中的耐药性及多重耐药的危险因素。**方法** 在VAP患者中分离210株非重复KP。采用微生物质谱检测系统和全自动微生物分析仪鉴定KP和检测药物敏感性。采用多因素logistic回归分析VAP患者感染多重耐药KP的危险因素。**结果** 多重耐药KP和耐药KP的构成比分别为35.2%和64.8%。左氧氟沙星、头孢他啶、复方新诺明、多粘菌素B、四环素在多重耐药KP组中的耐药率均明显高于耐药KP组(均 $P<0.01$ 或 0.05)。logistic回归分析显示,年龄 ≥ 65 岁、呼吸机使用时间 ≥ 7 d、入住ICU时间 ≥ 14 d、使用抗菌药物类型 ≥ 2 种、迟发型VAP、二次气管插管、白蛋白 <30 g/L等的 P 值均 <0.05 或 0.01 。**结论** KP在VAP中的耐药形势不容乐观,多重耐药KP更严峻。年龄 ≥ 65 岁、呼吸机使用时间 ≥ 7 d、入住ICU时间 ≥ 14 d、使用抗菌药物类型 ≥ 2 种、迟发型VAP、二次气管插管、白蛋白 <30 g/L是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 呼吸机相关性肺炎; 耐药性; 危险因素

中图分类号: R 563.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2024)03-0285-04

Study on the resistance and risk factors of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ventilator-associated pneumonia

CHEN Qiu-qiang, ZHAN Hai-chao, MO Jun-de, HUANG Cheng-zhao (Department of Intensive Care Medicine Comprehensive Ward Zone 2, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524045, China)

Abstract: **Objective** To investigate the resistance and risk factors of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (KP) in ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods** A total of 210 non repetitive KP strains were isolated from VAP patients. Identification of KP and detection of drug sensitivity were used by microbial mass spectrometry detection system and fully automated microbial analyzer. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of multi drug resistant KP infection in VAP patients. **Results** The proportions of multidrug-resistant KP and drug-resistant KP were 35.2% and 64.8%, respectively. The resistance rates of levofloxacin, ceftazidime, compound sulfamethoxazole, polymyxin B, and tetracycline in the multi resistant KP group were significantly higher than those in the resistant KP group ($P<0.01$ or 0.05). Logistic regression analysis showed that the P-values for age ≥ 65 , ventilator usage ≥ 7 days, admission to ICU ≥ 14 days, types of antibiotics used ≥ 2 , late onset VAP, secondary tracheal intubation, and albumin <30 g/L were all <0.05 or 0.01 . **Conclusion** The resistance situation of KP in VAP is not optimistic, and multi resistant KP is more severe. age ≥ 65 , ventilator usage ≥ 7 days, admission to ICU ≥ 14 days, types of antibiotics used ≥ 2 , late onset VAP, secondary tracheal intubation, and albumin <30 g/L are independent risk factor for infection with multidrug-resistant KP in VAP patients.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; ventilator-associated pneumonia; resistance; risk factors

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是引起呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)常见的病原菌,近年来在VAP中的检出率呈上升趋势^[1],特别是前几年新冠病毒席卷全球,对人类社会生产、临床科室管理、消毒及用药习惯等均造成不可估量的影响^[2]。然而,新冠疫情期间至现在

KP在VAP中的耐药性及VAP患者感染多重耐药KP危险因素的报道甚少。鉴于VAP抗感染效果与患者脱机时间、住院时间、医疗成本等关系密切^[3]。本研究通过探讨2020至2023年KP在VAP中的耐药性特点及VAP患者感染多重耐药KP危险因素,从而为VAP的医治和控制KP引起VAP等提供新依据。

收稿日期: 2024-01-06

基金项目: 湛江市科技计划项目(2022B01015)

作者简介: 陈秋强(1986-),男,本科,主治医师, E-mail: cq200507@163.com

1 资料和方法

1.1 菌株筛选、收集

在2020年1月至2023年11月从我院收治的VAP患者中分离210株非重复KP。严格按照《全国临床检验操作规程》进行KP分离,采用微生物质谱检测系统(郑州安图生物工程股份有限公司,型号Autof ms 1000)鉴定KP。VAP的诊断依据《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》^[4]。

1.2 药物敏感性检测

采用全自动微生物分析仪(VITEK2 Compact)检测KP的药物敏感性,检测的抗菌药物有:氨基糖苷类抗菌药物阿米卡星、氟喹诺酮类抗菌药物左氧氟沙星、 β -内酰胺类抗菌药物头孢他啶、磺胺类抗菌药物复方新诺明、多肽类抗菌药物多粘菌素B、四环素类抗菌药物四环素。依据美国临床实验室标准化协会的标准判断KP的药物敏感性结果,其中KP对3种或3种以上不同种类(结构上不相关)的抗菌药物耐药定义为多重耐药KP, KP只对1种或2种不同种类(结构上不相关)的抗菌药物耐药定义为耐药KP^[5]。

1.3 VAP患者感染多重耐药KP的危险因素分析

根据是不是多重耐药KP,把KP分为多重耐药组和耐药组。通过查阅文献及临床实践筛选相关危险因素。统计VAP患者感染多重耐药KP的危险因素(年龄 ≥ 65 岁、男、入院APACHEII评分 ≥ 20 分、呼吸机使用时间 ≥ 7 d、入住ICU时间 ≥ 14 d、使用抗菌药物时间 ≥ 7 d、使用抗菌药物类型 ≥ 2 种、迟发型VAP、二次气管插管、糖皮质激素使用史、白蛋白 < 30 g/L、糖尿病、基础肺病、恶性肿瘤、基础疾病种类 > 3 种、留置胃管)。先进行单因素分析,随后以VAP患者感染多重耐药KP为因变量进行多因素分析。

1.4 统计学处理

统计软件为SPSS 24.0。计数资料采用频数和百分率表示。采用Yates χ^2 检验、Pearson χ^2 检验分析数据和进行VAP患者感染多重耐药KP危险因素的单因素分析(当 $P < 0.05$ 时纳入多因素logistic回归分析)。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 KP的药物敏感试验结果

多重耐药KP和耐药KP的构成比分别为35.2%(74株)和64.8%(136株),未发现全敏感KP。左氧氟

沙星、头孢他啶、复方新诺明、多粘菌素B、四环素在多重耐药KP组中的耐药率均明显高于耐药KP组(均 $P < 0.01$ 或0.05)。见表1。

表1 KP对各类抗菌药物的耐药情况 株(%)

抗菌药物	KP (n=210)	多重耐药组 (n=74)	耐药组 (n=136)
阿米卡星	34 (16.2)	16 (21.6)	18 (13.2)
左氧氟沙星	67 (31.9)	34 (45.9) ^b	33 (24.3)
头孢他啶	81 (38.6)	42 (56.8) ^b	39 (28.7)
复方新诺明	72 (34.3)	36 (48.6) ^b	36 (26.5)
多粘菌素B	8 (3.8)	8 (10.8) ^b	0
四环素	116 (55.2)	50 (67.6) ^a	66 (48.5)

与耐药组比较:^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.2 VAP患者感染多重耐药KP危险因素的单因素分析

呼吸机使用时间 ≥ 7 d、迟发型VAP、危险因素年龄 ≥ 65 岁、入住ICU时间 ≥ 14 d、使用抗菌药物类型 ≥ 2 种、二次气管插管、白蛋白 < 30 g/L均符合多因素logistic回归分析的纳入条件(均 $P < 0.01$ 或0.05)。见表2。

表2 VAP患者感染多重耐药KP危险因素的单因素分析结果例(%)

危险因素	多重耐药组 (n=74)	耐药组 (n=136)
有糖皮质激素使用史	57 (77.0)	94 (69.1)
呼吸机使用时间 ≥ 7 d	53 (71.6) ^b	70 (51.5)
迟发型VAP	52 (70.3) ^a	76 (55.9)
年龄 ≥ 65 岁	47 (63.5) ^a	61 (44.9)
入住ICU时间 ≥ 14 d	46 (62.2) ^b	52 (38.2)
使用抗菌药物时间 ≥ 7 d	45 (60.8)	68 (50.0)
男性	44 (59.5)	74 (54.4)
使用抗菌药物类型 ≥ 2 种	39 (52.7) ^b	34 (25.0)
基础疾病种类 > 3 种	33 (44.6)	47 (34.6)
入院APACHEII评分 ≥ 20 分	32 (43.2)	50 (36.8)
二次气管插管	32 (43.2) ^a	37 (27.2)
糖尿病	31 (41.9)	49 (36.0)
留置胃管	29 (39.2)	43 (31.6)
白蛋白 < 30 g/L	28 (37.8) ^a	31 (22.8)
恶性肿瘤	15 (20.3)	22 (16.2)
基础肺病	12 (16.2)	28 (20.6)

与耐药组比较:^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.3 VAP患者感染多重耐药KP危险因素的多因素分析

使用抗菌药物类型 ≥ 2 种、呼吸机使用时间 ≥ 7 d、入住ICU时间 ≥ 14 d、二次气管插管、白蛋白 < 30 g/L、迟发型VAP、年龄 ≥ 65 岁等的 P 值均 < 0.01 或0.05。见表3。

表3 VAP患者感染多重耐药KP危险因素的多因素分析结果

感染危险因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
使用抗菌药物类型 ≥ 2 种	1.368	0.356	14.778	0.000	3.928	1.955~7.892
呼吸机使用时间 ≥ 7 d	1.068	0.363	8.651	0.003	2.910	1.428~5.930
入住ICU时间 ≥ 14 d	1.065	0.340	9.800	0.002	2.900	1.489~5.647
二次气管插管	0.875	0.366	5.732	0.017	2.399	1.172~4.912
白蛋白 < 30 g/L	0.826	0.365	5.129	0.024	2.285	1.118~4.671
迟发型VAP	0.797	0.364	4.801	0.028	2.219	1.088~4.526
年龄 ≥ 65 岁	0.740	0.341	4.711	0.030	2.095	1.074~4.085

3 讨论

VAP在采用呼吸机治疗患者中有较高的发病率,其中KP是VAP常见的病原菌^[6]。然而,随着各种广谱抗菌药物的使用日益频繁,KP等革兰阴性菌为代表多重耐药菌的检出率呈快速上升趋势,从而为VAP抗感染治疗带来巨大挑战^[7]。多重耐药KP构成比为35.2%,提示KP在VAP中的耐药形势不容乐观,在常见多重耐药菌(例如KP)的检出率呈快速上升趋势的大背景下,临床工作者应及时送检标本,加强细菌耐药监测,开展多学科联动,强化医疗器械消毒等,进而控制KP播散,特别是多重耐药KP感染机械通气的患者^[8]。

KP对多肽类抗菌药物多粘菌素B的耐药率最低(3.8%),这可能与多粘菌素B的肾毒性及神经毒性等不良反应比较大,从而影响它在临床上的使用范围及频率有关^[9]。但鉴于KP对多粘菌素B的耐药率如此之低,临床工作者在VAP患者病情允许的情况下,也可个体化使用多粘菌素B来解决抗感染的难题。KP对四环素类抗菌药物四环素的耐药率最高,其次是 β -内酰胺类抗菌药物头孢他啶、磺胺类抗菌药物复方新诺明和氟喹诺酮类抗菌药物左氧氟沙星,而且这四类抗菌药物的耐药率均高于30.0%,这可能与这四类抗菌药物是目前临床常用的抗菌药物有关,提示采用四环素类抗菌药物、 β -内酰胺类抗菌药物、磺胺类抗菌药物以及氟喹诺酮类抗菌药物医治VAP患者时应依据药物敏感性检查结果来选择抗菌药物,从而尽可能地减轻抗菌药物的选择压力,进而降低KP多重耐药株的产生及在临床科室中流行的概率。左氧氟沙星、头孢他啶、复方新诺明、多粘菌素B、四环素在多重耐药KP组中的耐药率均明显高于耐药KP组,可能与多重耐药KP可同时携带多种耐药基因及多个耐药质粒有关^[10-11]。

对VAP患者是否感染多重耐药KP的最大影响因素是使用抗菌药物类型 ≥ 2 种,其次是呼吸机使用时间 ≥ 7 d,再次为入住ICU时间 ≥ 14 d。使用抗菌药物类

型越多,抗菌药物选择压力也就越大,基因突变产生各类型抗菌药物耐药基因的频率也越高,所以本研究使用抗菌药物类型 ≥ 2 种是VAP患者感染多重耐药KP的最大独立危险因素^[12],因此临床工作者应规范使用抗菌药物,尽可能减少联合用药的频率。呼吸机使用时间 ≥ 7 d是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素,可能是气管插管使外界与呼吸道相通,病原体定植呼吸道的风险明显升高,多重耐药KP直接感染肺部的概率高。同时,呼吸机使用时间越长,气道黏膜损伤程度越大,也有利于多重耐药KP的感染^[13]。ICU是多重耐药KP最常见的寄留地方,随着入住ICU时间延长,VAP患者感染多重耐药KP的概率也随之明显增加,再加上入住ICU时间长的患者往往免疫力低,病情重,增加感染多重耐药KP的概率^[6],因此入住ICU时间 ≥ 14 d是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素。二次气管插管是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素,原因可能是多重耐药KP在鼻咽部及胃肠道定植率高,而气管插管是侵入性操作,可破坏呼吸道黏膜等物理屏障进而导致多重耐药KP感染,与此同时,二次气管插管患者的病情常比较重,常已经采用高强度抗菌药物治疗^[14]。白蛋白 < 30 g/L是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素,这也可能是白蛋白越低,机体免疫力受损越严重,感染多重耐药KP的风险亦增加的原因引起的^[15]。迟发型VAP是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素,分析原因可能是迟发型VAP疗效相对较差,使用的抗菌药物的级别相对较高,种类相对多,而迟发型VAP早期治疗经验用药比较常见,因此产生多重耐药KP的概率也相对较高^[16]。老年患者的免疫功能及机体机能(例如呼吸道纤毛运动功能、咳嗽反射、排痰能力均明显下降)存在着不同程度的下降,从而削弱老年患者抵御多重耐药KP的能力,再加上老年患者的各种护理操作比较多,交叉感染等概率也相对较大,因此容易感染多重耐药KP^[17]。因此本研究的年龄 ≥ 65 岁是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素,

综上, KP在VAP中的耐药形势不容乐观, 多重耐药KP更严峻。年龄 ≥ 65 岁、呼吸机使用时间 ≥ 7 d入住ICU时间 ≥ 14 d、使用抗菌药物类型 ≥ 2 种、迟发型VAP、二次气管插管、白蛋白 < 30 g/L是VAP患者感染多重耐药KP的独立危险因素。

参考文献:

- [1] RAMADAN R A, BEDAWY A M, NEGM E M, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients with ventilator-associated pneumonia: Evaluation of antibiotic combinations and susceptibility to new antibiotics[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15(6): 3537-3548.
- [2] GHANIZADEH A, NAJAFIZADE M, RASHKI S, et al. Genetic Diversity, antimicrobial resistance pattern, and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and ventilator-associated pneumonia[J]. Biomed Res Int, 2021, 20(21): 234-245.
- [3] 武爱萍, 吴玉枝. COPD病人机械通气并发VAP感染病原菌分布及抗菌药物耐药性分析[J]. 护理研究, 2019, 33(6): 1075-1077.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [5] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement[M]. M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.
- [6] CHEN S, ZOU D. Prognosis of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia with *Stenotrophomonas maltophilia* versus *klebsiella pneumoniae* in intensive care unit: A retrospective cohort study[J]. Clin Respir J, 2022, 16(10): 669-676.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [8] RAHAL A, ANDREO A, LE GALLOU F, et al. Enterobacter cloacae complex outbreak in a neonatal intensive care unit: Multifaceted investigations and preventive measures are needed[J]. J Hosp Infect, 2021, 11(6): 87-90.
- [9] RIGATTO M H, FALCI D R, ZAVASCKI A P. Clinical use of polymyxin B[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 11(4): 197-218.
- [10] 喻茂文, 孙玉燕, 童贤利, 等. ICU感染患者分离肺炎克雷伯菌AmpC酶、ESBLs基因检测及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(6): 806-810.
- [11] ELZENY H, MOHAMED W, DAEF E, et al. Detection of multiple extensively-drug resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones from patients with ventilator-associated pneumonia in Egypt[J]. J Med Microbiol, 2023, 72(6): 1-10.
- [12] XIONG L, SU L, TAN H, et al. Molecular epidemiological analysis of ST11-K64 extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections outbreak in intensive care and neurosurgery units based on whole-genome sequencing[J]. Front Microbiol, 2021, 12(7): 709-718.
- [13] 李娟, 付鸿雁, 邹方强. 急诊重症机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素及预防措施[J]. 吉林医学, 2022, 43(12): 3427-3429.
- [14] 刘银梅, 吴晓松, 杨惠英, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌呼吸机相关肺炎发病及预后危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(22): 3378-3383.
- [15] 李雯, 徐丹, 成孟芹. 消化内科老年患者医院感染病原菌分布、危险因素分析及对策研究[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(4): 467-471.
- [16] 谢朝云, 熊芸, 李耀福, 等. 呼吸机相关性肺炎血流感染相关因素分析[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(3): 167-172.
- [17] 徐晓耘, 袁咏梅, 陈晓君, 等. 呼吸机相关性肺炎患者血清IL-8, TNF- α , MCP-1的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 2624-2627.

(责任编辑: 李阳飞)