

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 院内感染患者耐药情况及危险因素

李永芬¹, 孙成春², 公衍文³, 孙黎³, 刘书亚¹

(1.泰山医学院研究生部,泰安 271000;2.济南军区总医院药剂科,济南 250031;3.济南军区总医院实验诊断科,济南 250031)

摘要 目的 分析 5 例院内感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的耐药情况和可能引起院内感染的高危因素。**方法** 选取 2016 年 8 月济南军区总医院神经外科 5 例院内获得性 CRKP 感染的住院患者,查阅病历资料了解患者病情及治疗经过,对分离的病原菌耐药情况及危险因素进行分析。**结果** 5 例细菌培养结果均为 CRKP,主要耐药机制为产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC 型)。药敏结果显示 5 株 CRKP 对大多数抗菌药物表现出明显耐药性。敏感性高的药物是替加环素(100.0%),其次是阿米卡星(60.0%)和头孢美唑(60.0%)。**结论** 患者意识障碍、免疫力低、长期应用广谱抗菌药物以及接受侵袭性操作治疗可能是耐药菌株在病房内传播的高危因素,陪护人员及患者家属也可能是 CRKP 的一条传播途径。合理使用抗菌药物,加强病区环境卫生及消毒管理,加强院感监测和防控,提高患者免疫力,注意高危人群的临床检测和监控,限制有关人员进出病房等措施是预防和控制 CRKP 院内感染的关键。

关键词 感染,院内;肺炎,耐碳青霉烯类;克雷伯菌;耐药性
中图分类号 R978.11;R969.3 **文献标识码** B **文章编号** 1004-0781(2018)01-0059-04
DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.015

院内感染又称为医院感染,是指住院患者在医院内获得的感染,包括住院期间发生的感染和在医院内获得、出院后发生的感染。在我国,革兰阴性肠杆菌科肺炎克雷伯菌是院内感染占第二位的致病菌,占9.03%^[1]。近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物在临床广泛应用,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae,CRE)的检出率逐年增高,临床分离的 CRE 中最为常见的是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*,CRKP)^[2],其主要耐药机制为产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC 型碳青霉烯酶)^[3]。近年来济南军区总医院 CRE 检出率也呈缓慢增高趋势,CRKP 的检出率增幅最大,为分析 CRKP 菌株的耐药性和可能引起院内感染的高危因素,笔者就 2016 年 8 月该院微生物室连续(非重复)检出的 5 例 CRKP 进行分析,以便更好地预防和控制院内感染。

1 临床资料

1.1 一般资料 该院实验诊断科微生物室 2016 年 8 月检出的(非重复)CRKP 菌株 5 例,样本采集存在时

收稿日期 2016-12-15 **修回日期** 2017-02-11
作者简介 李永芬(1990-),女,山东枣庄人,在读硕士,从事临床药学方面的研究。电话:0531-51666963,E-mail:yf_leyx2015087@126.com。
通信作者 孙成春(1965-),女,山东莒南人,主任药师,硕士生导师,硕士,从事临床药理学和临床药学方面的研究。电话:0531-51666963,E-mail:yaolike295@126.com。

间连续性,查阅相关病例资料发现标本均来源于神经外科病区同一病房且均在短期内接受了气管切开、气管插(拔)管、拔引流管、换药等诊疗护理,符合《医院感染诊断标准》,考虑科室内感染的可能。菌株 1~5 分别对应患者病例编号 1~5,其中男 2 例,女 3 例;年龄 27~68 岁,平均(47±1)岁。所有患者均接受去骨瓣减压术或血肿引流术、血肿清除术等神经外科手术治疗,其中留置胃管 5 例,气管插管 3 例,呼吸机辅助呼吸者 2 例,既往有基础疾病(高血压)者 3 例。

1.2 临床表现及细菌培养 患者术后均处于不同程度意识障碍,气管切开状态或呼吸机辅助呼吸,血常规示白细胞计数 $>10\times10^9\cdot L^{-1}$,痰液量多,双肺呼吸音粗,听诊可闻及湿音。细菌培养结果见表 1,耐改良 Hodge 试验结果阳性,说明耐药机制为产 KPC 型碳青霉烯酶。

表 1 5 例患者细菌培养及鉴定结果

病例 序号	性别	年龄/ 岁	标本 类型	采样时间	细菌培养	改良 Hodge 实验
1	女	68	痰	2016-08-04	肺炎克雷伯菌	+
2	男	47	痰	2016-08-05	肺炎克雷伯菌	+
3	女	47	痰	2016-08-06	肺炎克雷伯菌	+
4	女	27	痰	2016-08-17	肺炎克雷伯菌	+
5	男	48	尿	2016-08-18	肺炎克雷伯菌	+

“+”:阳性结果

2 耐药情况分析

2.1 碳青霉烯酶表型试验及药敏试验结果 笔者采

用改良 Hodge 试验进行碳青霉烯酶表型确证,实验结果均为阳性(在划线与抑菌圈交叉处细菌均有增强生长的趋势),说明耐药机制为产 KPC 型碳青霉烯酶。采用 K-B 法进行药敏试验,结果显示所有菌株均对头孢吡肟、氨曲南、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦等多种抗菌药物表现出明显的耐药性。对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南、美罗培南均耐药。对替加环素敏感最高,对阿米卡星、头孢美唑敏感性好,敏感率为 60%,其次是复方磺胺甲 唑,敏感率为 40%;对庆大霉素和左氧氟沙星敏感性较差,敏感率仅为 20%。具体结果见表 2。

2.2 抗菌药物治疗与转归 神经外科患者起病较急,多由急诊入院急行手术治疗,除基础疾病需长期服药以外,术前及术中多数未接受抗菌药物治疗。本文 5 例均急诊入院,术前及术中未予预防用抗菌药物,术后多应用注射用头孢曲松钠 2 g 加 0.9%氯化钠注射液 100 mL,静脉续滴,qd,预防感染。感染发生后,医生及时留取患者各种标本并送检,以明确病原学诊断。综合考虑个体因素,结合痰培养及药敏试验结果分别制定抗菌药物治疗方案,联合祛痰、雾化排痰及高压氧治疗等综合治疗方案,结果恢复良好 3 例,自动出院 2 例(病例 1 和病例 5 检出 CRKP 后家属放弃治疗)。病例 2,3,4 抗菌药物治疗经过如下:病例 2,患者颅内血肿清除术后立即予注射用头孢呋肟钠(0.75 g,静脉滴注,bid),1 d 后改用注射用头孢曲松钠(2 g,静脉滴注,qd)预防感染。2 d 后气管切开,最高体温 38.5℃,双肺可闻及湿 音,胸部 CT 提示肺炎。血常规:白细胞计数 $10.51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $8.62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。留取、送检痰标本并选用亚胺培南/

西司他丁(0.5 g,静脉滴注,q8h)+盐酸万古霉素(0.5 g,静脉滴注,q6h)控制感染。3 d 后痰培养及结果显示 CRKP,对替加环素和头孢美唑敏感,遂调整抗菌药物方案为替加环素(50 mg,静脉滴注,q12 h)+注射用头孢美唑钠(1 g,静脉滴注,q12h),治疗 1 周,病情好转。

例 3,患者手术后 3 d 内体温不稳定,最高体温 39.2℃,血常规:白细胞计数 $14.72 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $12.74 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,排除手术热。鉴于痰培养及脑脊液细菌培养结果未回,不能排除颅内感染,将头孢曲松(2 g,静脉续滴,qd)改为盐酸万古霉素(1 g,静脉滴注,q12h)+比阿培南(0.3 g,静脉滴注,q8h)。2 d 后患者体温维持在 $(37.2 \pm 0.2)^\circ C$,脑脊液未培养出细菌,排除颅内感染,拔除引流管。次日患者体温再次升高至 38.5℃,将比阿培南改为亚胺培南/西司他丁(0.5 g,静脉滴注,q8h),3 d 后根据药敏结果将亚胺培南/西司他丁改为替加环素(50 mg,静脉滴注,q12h)。治疗 2 周后患者痰培养结果为碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌,以后均未培养出 CRKP。说明在治疗过程中,病原菌的耐药性在不断变化,这与费东生等^[4]研究结果一致。

例 4,患者术后深度昏迷,予注射用头孢曲松(2 g,静脉滴注,qd)+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg,静脉推注,q12h)治疗 2 d 预防感染。术后第 3 天,患者体温最高达 38.8℃。血常规:白细胞计数为 $15.56 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $8.17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。予比阿培南(0.3 g,静脉滴注,q8h)+乳酸环丙沙星氯化钠注射液(0.4 g,静脉滴注,q12h)治疗 5 d,患者痰量仍多,伴轻度腹泻。考虑该患者免疫力低,应用比阿

表 2 5 例肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率及敏感率

抗菌药物	菌株 1	菌株 2	菌株 3	菌株 4	菌株 5	敏感率(S)	中介率(I)	耐药率(R)
						%		
替加环素(TGC)	S	S	S	S	S	100.0	0.0	0.0
阿米卡星(AK)	R	S	S	S	R	60.0	0.0	40.0
复方磺胺甲 唑(SXT)	S	S	R	R	R	40.0	0.0	60.0
头孢美唑(CMZ)	R	S	S	S	R	60.0	0.0	40.0
多西环素(DO)	S	I	R	R	R	20.0	20.0	60.0
庆大霉素(CN)	R	R	S	R	R	20.0	0.0	80.0
左氧氟沙星(LEV)	R	R	R	S	R	20.0	0.0	80.0
亚胺培南(IPM)	R	R	R	R	R	0.0	0.0	100.0
美罗培南(MEM)	R	R	R	R	R	0.0	0.0	100.0
氨曲南(ATM)	R	R	R	R	R	0.0	0.0	100.0
头孢吡肟(FEP)	R	R	R	R	R	0.0	0.0	100.0
阿莫西林/克拉维酸(AMC)	R	R	R	R	R	0.0	0.0	100.0
哌拉西林/他唑巴坦(TZP)	R	R	R	R	R	0.0	0.0	100.0

培南易造成正常菌群失调^[5-7],遂根据药敏结果将抗菌药物更换为头孢美唑(1 g,静脉滴注,q8h)+左氧氟沙星(0.5 g,静脉滴注,qd),继续治疗 3 d。术后第 10 天患者左侧额部手术切口见液体流出,周围伴红肿,细菌培养结果为 CRKP。吴晓文^[8]研究结果表明头孢哌酮/舒巴坦联合莫西沙星可有效治疗肺炎克雷伯菌肺炎,鉴于药敏结果显示对阿米卡星敏感,将治疗方案改为头孢哌酮舒巴坦钠(3 g,静脉滴注,q8h)+阿米卡星(0.4 g,静脉推注,q12h),治疗 2 周病情好转。

3 院内感染危险因素分析及对策

目前该院近 5 年(2011 年 1 月—2015 年 12 月)检出的肠杆菌科细菌仍保持对碳青霉烯类抗菌药物的高敏感率,由于产 KPC 酶、金属酶或其他耐药机制导致对碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌约占 2%,但肺炎克雷伯菌的耐药率由 1.2% 不断增加到 4.7%,仍低于 2015 年度(2014 年 10 月—2015 年 9 月)我国肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率(数据来源于全国耐药监测网:全国为 7.6%,山东省为 5.2%)。肺部感染是神经外科患者术后主要院内感染之一,肺炎克雷伯菌是重要条件致病菌。2016 年 8 月该院神经外科共收治患者 69 例,其中发生 CRKP 院内感染 5 例,感染率为 7.24%,低于三级医院的平均感染率 8%^[9],说明该院的院内感染防治工作效果良好,但 1 周内检出多例应引起高度重视。患者意识障碍、长期应用广谱抗菌药物以及接受侵袭性操作治疗的感染率分别为 13.51%,17.39%,16.67%,与对应项目比较差异有统计学意义($P<0.05$),感染相关因素比较见表 3。

表 3 医院感染相关因素比较

项目	总例数	感染例数	发生率/%
意识障碍			
有	37	5	13.51 ^{*1}
无	32	0	0.00
抗菌药物使用时间			
<7 d	27	0	0.00
7~14 d	19	1	5.26
>14 d	23	4	17.39 ^{*2}
侵袭性操作			
有	24	4	16.67 ^{*3}
无	45	1	2.22
合计	69	5	7.25

与无意识障碍比较, $\chi^2=4.086$,^{*1} $P<0.05$;与抗菌药物使用<14 d 比较, $\chi^2=4.381$,^{*2} $P<0.05$;与无侵袭性操作比较, $\chi^2=4.053$,^{*3} $P<0.05$

3.1 CRKP 产生的主要危险因素 一般来说神经外科

患者术后抵抗力差,极易发生感染,广谱抗菌药物的应用往往不可避免。本文 5 例患者术前及术中均未接受预防用抗菌药物,这可能是导致院内感染发生的危险因素之一,但术后长期使用广谱抗菌药物,不仅可能诱导产生 CRE,也可导致患者病情反复、病程延长,增加院内感染概率。预防用药时要考虑个体因素,严格规范用法用量、使用途径和间隔时间,尽量避免长期应用广谱抗菌药物。

由于细菌鉴定及药敏试验结果需要时间,医生不能及时了解感染的具体信息,一般都是先予经验性用药,在经验性治疗之前及时留取、送检患者标本十分必要。研究表明^[10],如果感染患者一开始选择的治疗药物不当,即使后来调整为敏感的抗菌药物,也不能提高患者的生存率。因此需根据细菌鉴定以及药敏试验结果结合病情综合考虑,制定合理的联合用药方案,尽量避免频繁更换抗菌药物,减少耐药菌株的产生^[11-12]。

3.2 CRKP 传播的主要危险因素 由于编码 CRKP 耐药基因位于可转移基因元件上,易引起耐药基因在不同菌种及菌属间水平传播。病例 2 和病例 3 感染发生在侵袭性治疗之后,CRKP 检出后立即对该科随机进行 10 例医护人员手培养及病房内 5 例物表培养(呼吸机、病房门把手、衣物等)和 3 例空气培养,分别有 3 例手培养、1 例物表培养和 1 例空气培养检出可疑致病菌(未进一步菌种鉴定),洗手前阳性率(30%)大于洗手后(10%),洗手后仍有致病菌检出可能是由于个别人员洗手过程不规范导致。CRKP 传播及繁殖能力较强,若医护人员在对存在意识障碍的患者进行检查、换药、尤其是侵袭性治疗^[13]时,若没有严格规范无菌操作、加强保护措施,极易引起 CRKP 在病房内传播。研究表明病房物品发生污染时空气中细菌数量增加,也有导致患者发生院内感染的可能性^[14-16]。

病例 1,2,3 手术后均有意识障碍,机体免疫力低且代偿能力差,增加了院内感染的概率^[17-18]。意识障碍伴随吞咽反射、咳嗽反射功能减退或消失,痰液不易咳出等也是引起神经外科患者术后医院感染的危险因素之一^[19]。对于此类患者,在诊疗过程要加强营养、促醒、提高患者免疫力,时刻注意患者病情发展,做好临床检测和监控工作。

患者家属及陪护人员随意进出病房是病例 4 和病例 5CRKP 感染最为直接的传播途径之一。家属均不同程度违反了一些病房管理^[20-22]的要求,既影响患者休息,也增加病房内交叉感染的可能。该院对患者家属开展教育工作,引导他们对 CRKP 建立正确的认识和防范意识,严格执行各项病房管理措施,限制有关人

员进出病房,未出现新增感染。

综上所述,预防 CRE 院内感染的关键在于合理使用抗菌药物;严格执行消毒隔离制度,加强环境监测;提高患者免疫力,注意高危人群的临床检测和监控;限制有关人员进出病房,避免交叉感染。该院对本文中 5 例院内感染高度重视,及时采取并严格执行上述感控措施,获得较好的控制效果。

参考文献

- [1] 田磊,陈中举,孙自镛,等.2005—2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(3):275-283.
- [2] 文细毛,任南,吴安华,等.全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变化趋势[J].中华医院感染学杂志,2011,21(2):350-355.
- [3] NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(10):1791-1798.
- [4] 费东生,曹延会,南川川,等.耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌呼吸机相关性肺炎的危险因素[J].中国老年医学杂志,2014,34(21):5973-5976.
- [5] QIN X, YANG Y, HU F, et al. Hospital clonal dissemination of enterobacter aerogenes producing carbapenemase KPC-2 in a Chinese teaching hospital[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(Pt 2):222-228.
- [6] 董婧,朱慧,沈振华,等.比阿培南与其他抗菌药物对某院临床分离致病菌的体外敏感性比较[J].中国医院药学杂志,2016,36(7):585-588.
- [7] 李明艳,杨志杰,赖军华,等.泵注比阿培南延长给药时间治疗 ICU 重症感染临床研究[J].中国医院药学杂志,2016,36(2):142-145.
- [8] 吴晓文.头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星治疗 AECOPD 合并肺炎克雷伯菌肺炎的疗效观察[J].中国处方药,2014,12(6):16-17.
- [9] 陈健,高聪.434 例急性脑卒中患者医院感染分析[J].中华医院感染学杂志,2004,14(5):530-532.
- [10] 胡忠杰,苗佩宏.循证药学与合理使用抗菌药物[J].医药导报,2008,27(6):721-723.
- [11] 倪明,田德英.细菌耐药--挑战与对策[J].医药导报,2016,35(3):219-223.
- [12] 白慧,韩冬茹,文友民,等.165 例感染性疾病临床会诊分析[J].医药导报,2016,35(12):1374-1378.
- [13] 戴助.1 例手术后并发颅内及肺部感染的药学监护[J].医药导报,2016,35(5):534-536.
- [14] 陈惠清,林晨曦,周春莲.环境卫生质量对预防 ICU 多重耐药菌医院感染作用的研究[J].中国消毒学杂志,2014,31(5):493-494.
- [15] 傅响玲,李丽玲,胡晓静,等.新生儿重症监护病房高频接触物体表面细菌污染情况研究[J].护理学杂志,2016,31(19):8-10.
- [16] 胡洁蔓,杨蕊,刘文平.国内外听诊器消毒措施的研究进展[J].护理学杂志,2016,31(5):110-112.
- [17] KANG C I, WI Y M, LEE M Y, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(2):312-317.
- [18] 聂佳.耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌感染 1 例[J].中华肺部疾病杂志,2015,9(1):101-102.
- [19] ANDRADE L N, MINARINI L A, PITONDO-SILVA A, et al. Determinants of beta-lactam resistance in meningitis-causing enterobacteriaceae in Brazil [J]. Can J Microbiol, 2010, 56(5):399-407.
- [20] 吕露露,郭红,胡力云,等.脑卒中患者照顾者综合照顾能力现状及影响因素分析[J].护理学杂志,2016,31(11):1-4.
- [21] 尚旭丽,吴芳,赵明红,等.预防神经外科吸入性肺炎护理管理流程的构建与应用[J].护理学杂志,2016,31(2):32-34.
- [22] 方婷,庄一渝,张秀伟.ICU 患者及家属决策参与临床应用研究进展[J].护理学杂志,2016,31(6):109-112.
- [23] 王丽萍,郑敏,张宁,等.神经外科患者家属规范化管理难以实施的原因分析及对策[J].医学信息 2014, 27(36):381.
- [24] 范翠.浅谈神经外科病房患者家属的管理[J].健康大视野,2013,21(1):364-365.