

徐林飞

(台州市立医院泌尿外科,浙江 台州 318000)

摘要:目的 对我院尿路感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的临床特点、耐药性及危险因素进行分析,为临床防控提供依据。**方法** 选择2018年6月-2019年6月我院尿液培养分离出的98株肺炎克雷伯菌(Kpn),收集标本对应的患者临床资料,进行Kpn鉴定与培养、药物敏感试验,按药敏结果分为碳青霉烯耐药组(CRKP)和敏感组(CSKP),分析其临床特点及危险因素。**结果** 98株Kpn中有40株是CRKP(40.82%);年龄 ≥ 65 岁(87.50%)、糖尿病(37.50%)、经尿道操作史(67.50%)及抗生素暴露史患者(95.00%)比例均超过30.00%;尿路感染的CRKP对氨苄西林、头孢曲松、哌拉西林舒巴坦钠的耐药率均达到100.00%,对替加环素(10.00%)、多粘菌素(15.00%)的耐药率较低,低于对碳青霉烯类敏感的CSKP($P<0.05$);CRKP组患者与CSKP组患者的细菌清除率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 尿路感染CRKP对抗生素普遍耐药,但对替加环素、多粘菌素仍敏感,建议联合用药。另外,对于年龄大、基础疾病多的患者应减少经尿道操作、大量广谱抗生素的暴露,同时按照药敏试验结果选用敏感抗菌药物降低尿路感染CRKP的发生。

关键词: 尿路感染;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌;药物敏感试验

中图分类号:R446.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.21.009

文章编号:1006-1959(2022)21-0046-04

Analysis of Clinical Characteristics and Risk Factors of Carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* in Urinary Tract Infection

XU Lin-fei

(Department of Urology Surgery, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics, drug resistance and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in urinary tract infection in our hospital, and to provide evidence for clinical prevention and control. **Methods** A total of 98 strains of *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) isolated from urine culture in our hospital from June 2018 to June 2019 were selected. The clinical data of the patients corresponding to the specimens were collected for Kpn identification and culture and drug sensitivity test. According to the results of drug sensitivity, they were divided into carbapenem-resistant group (CRKP) and sensitive group (CSKP), and their clinical characteristics and risk factors were analyzed. **Results** Totally 40 of 98 strains of Kpn were CRKP (40.82%); the proportion of patients with age ≥ 65 years (87.50%), diabetes (37.50%), history of transurethral operation (67.50%) and history of antibiotic exposure (95.00%) was more than 30.00%. The resistance rates of CRKP to ampicillin, ceftriaxone and piperacillin sulbactam sodium in urinary tract infection were 100.00%, and the resistance rates to tigecycline (10.00%) and polymyxin (15.00%) were lower than those of carbapenem-sensitive CSKP ($P<0.05$). There was significant difference in bacterial clearance rate between CRKP group and CSKP group ($P<0.05$). There was no significant difference in mortality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** CRKP in urinary tract infection is generally resistant to antibiotics, but it is still sensitive to tigecycline and polymyxin. It is recommended to combine drugs. In addition, for patients with older age and more underlying diseases, transurethral operation and exposure to a large number of broad-spectrum antibiotics should be reduced, and sensitive antibiotics should be selected according to the results of drug sensitivity test to reduce the occurrence of CRKP in urinary tract infection.

Key words: Urinary tract infection; Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Drug sensitivity test

泌尿系统感染是临床上常见疾病,是仅次于呼吸道感染的感染性疾病,其中肺炎克雷伯菌(*klebsiella pneumoniae*, Kpn)是引起该病的前2位病菌之一^[1]。近年来,多中心耐药监测显示Kpn对碳青霉烯类药物的耐药率明显上升,在耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(carbapenem resistant enterobacteriaceae, CRE)中占主导地位^[2]。耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染

率的不断增加,给疾病控制和治疗带来了巨大挑战。为更好地了解我院尿路感染CRKP菌株临床感染特点及耐药特性,本研究收集我院2018年6月-2019年6月尿培养分离的Kpn菌株,筛选出CRKP及碳青霉烯敏感Kpn(carbapenem sensitive *klebsiella pneumoniae*, CSKP),对感染患者的临床特点、药物抗菌活性及危险因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年6月-2019年6月台州市立医院门诊及住院患者尿液培养分离出的共98株Kpn,排除相同患者的重复标本,留取清晨第一次中段尿。纳入标准:尿培养Kpn菌落数 $>10^5$ CFU/ml,尿常规示白细胞 ≥ 5 个/高倍视野(男性)或 ≥ 10 个/高倍视野(女性),或伴有尿频、尿急、尿痛等

基金项目:1.浙江省自然科学基金项目(编号:LY12H05009);2.2020年浙江省台州市科技项目(编号:20ywa33)

作者简介:徐林飞(1986.4-),男,浙江杭州人,硕士,主治医师,主要从事泌尿道感染、膀胱癌的诊治研究

排尿不适症状。排除标准:①碳青霉烯类抗生素药敏试验表现为中介者;②资料不完整者。

1.2 方法

1.2.1 Kpn 鉴定与培养 依据《全国临床检验操作规程》对细菌进行接种培养,Vitek-2 compact 全自动细菌鉴定仪对细菌进行鉴定。标准菌株均购自中国医学菌种保藏中心,为 ATCC700603 和 ATCC43816。

1.2.2 资料收集 收集本院门诊及住院病人的临床资料,包括性别、年龄、有无糖尿病、有无高血压病、有无慢性肾病、有无长期激素或免疫抑制剂应用史、有无经尿道操作史(留置导尿、膀胱镜检查、输尿管镜手术等)、入院前外院治疗病史、入院前抗生素使用史、各类抗生素使用情况。细菌清除标准:在最后一次尿培养阳性结果后再次培养结果为阴性,尿常规白细胞恢复正常。

1.2.3 药物敏感试验 药敏试验:采用 Vitek 2 Compact 仪器配套药敏卡 AST-GN16,操作和结果判读参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2017 年标准执行。碳青霉烯类抗生素耐药标准:药敏试验中对碳青霉烯类抗生素如(亚胺培南、厄他培南、美罗培南)任何一种耐药者即判断为耐药。按药敏结果分为碳青霉烯耐药组(CRKP)和敏感组(CSKP),比较两组患者的临床特点并分析耐药的危险因素。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件对本研究数据进行统计学分析,计数资料采用(n)和($\%$)表示,行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRKP 患者临床资料 98 株 Kpn 中对碳青霉烯类耐药的有 40 株,耐药率达 40.82%;40 例 CRKP 患者的临床资料见表 1。

2.2 尿路感染患者 CRKP 感染前抗生素使用情况 尿路感染患者 CRKP 感染前使用喹诺酮类抗生素最多,其次为头孢菌素类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、青霉素类,见表 2。

2.3 Kpn 患者预后情况 40 例 CRKP 感染患者中,最终死亡 8 例,细菌清除 10 例;CSKP 菌株感染 58 例患者中,最终死亡 5 例,细菌清除 47 例,见表 3。

2.4 尿路感染 CRKP 和 CSKP 的耐药性比较 CRKP 对碳青霉烯类耐药率高达 40.82%,对氨苄西林、头孢曲松、哌拉西林舒巴坦钠的耐药率均达到 100.00%,而对替加环素(10.00%)、多粘菌素(15.00%)较敏感;CRKP 与 CSKP 对氨苄西林、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、头孢唑啉、复方新诺明的耐药性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CRKP 对头孢曲松、哌拉西林舒巴坦钠、头孢哌酮/舒巴坦钠、阿米卡星、氨曲南等其他多种受试抗生素的耐药性高于 CSKP,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 Kpn 患者预后比较 CRKP 组患者与 CSKP 组患者的细菌清除率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 1 CRKP 患者临床资料($n, \%$)

项目	n	构成比
性别(男/女)	10/30	25.00/75.00
年龄 ≥ 65 岁	35	87.50
糖尿病	15	37.50
慢性肾病	2	5.00
高血压病	8	20.00
应用激素或免疫抑制剂	12	30.00
经尿道操作史	27	67.50
外院转入患者	4	10.00
抗生素暴露史	38	95.00

表 2 尿路感染患者 CRKP 感染前抗生素使用情况($n, \%$)

抗生素种类	n	构成比
青霉素类	10	25.00
头孢菌素类	30	75.00
氨基糖苷类	15	30.00
喹诺酮类	32	80.00
碳青霉烯类	20	50.00

表 3 Kpn 患者预后情况($n, \%$)

预后	CRKP 感染患者($n=40$)		CSKP 感染患者($n=58$)	
	n	构成比	n	构成比
细菌清除	10	25.00	47	81.03
死亡	8	20.00	5	8.60

表 4 尿路感染 CRKP 和 CSKP 的耐药性比较($\%$)

抗菌药物	CRKP($n=40$)			CSKP($n=58$)		
	耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率
头孢曲松	100.00	0.00	0.00	18.97	1.72	80.03
头孢哌酮/舒巴坦钠	92.50	5.00	2.50	15.52	6.90	77.58
哌拉西林/他唑巴坦	100.00	0.00	0.00	12.07	3.45	84.48
氨苄西林	100.00	0.00	0.00	94.83	1.72	3.45

表4(续)

抗菌药物	CRKP(<i>n</i> =40)			CSKP(<i>n</i> =58)		
	耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率
阿米卡星	67.00	0.00	33.00	20.69	1.72	77.59
庆大霉素	72.50	0.00	27.50	60.34	1.72	37.94
环丙沙星	77.50	2.50	20.00	58.62	6.90	34.48
左氧氟沙星	92.50	5.00	2.50	81.30	5.17	13.80
头孢唑林	87.50	2.50	10.00	79.31	8.62	12.07
复方新诺明	40.00	7.50	52.50	36.21	1.72	62.07
氨曲南	95.00*	5.00	0.00	31.03	3.45	65.52
替加环素	10.00	0.00	90.00	0.00	0.00	100.00
多粘菌素	15.00	0.00	85.00	0.00	0.00	100.00

表5 Kpn 患者预后比较(%)

预后	CRKP 感染患者(<i>n</i> =40)	CSKP 感染患者(<i>n</i> =58)	χ^2	<i>P</i>
细菌清除率	25.00	81.03	30.547	0.000
死亡率	20.00	8.60	2.664	0.103

3 讨论

本研究显示,2018年6月-2019年6月我院门诊及住院尿路感染患者尿液共培养出98株Kpn,其中CRKP为40株,耐药率达40.82%,与国内外情况相似^[3]。目前Kpn对碳青霉烯类抗菌药物耐药现象广泛存在,其全球耐药率为20.00%~70.00%^[4-6]。王凤等^[7]对解放军总医院2013-2017年Kpn感染分析发现,CRKP比例由2013年的3.20%增至2017年的29.30%。

通过对我院尿路感染CRKP的临床特点分析发现,女性老年患者耐药率(75.00%)高于男性老年患者(25.00%)。考虑原因:①女性尿道解剖相较于男性短直,更容易引起尿路感染;②老年女性因雌激素减退,尿道粘膜的防御能力下降。在CRKP患者中,年龄 ≥ 65 岁(87.50%)、糖尿病(37.50%)、经尿道操作史(67.50%)及抗生素暴露史患者(95.00%)比例均超过30.00%,提示这些因素很可能是导致尿路感染CRKP的危险因素。分析原因:危重患者有留置导尿管,泌尿外科患者如尿道狭窄、尿结石及经尿道手术等^[7];而老年患者免疫力低下,这些都容易导致感染CRKP^[8,9]。研究显示^[10-12],CRKP一般由内科传播至外科,尤其在ICU检出率较高,其中糖尿病、住院时间长、超长时间应用广谱抗生素、侵入性检查与治疗是感染CRKP的常见风险因素。

我院有部分患者来源于下级医院,这些患者往往有长期、大量广谱抗生素暴露史,在本研究40例CRKP感染患者中有4例患者由下级医院转诊而

来,入院前有广谱抗生素暴露者为38例,暴露率达95.00%,而广谱抗生素的暴露极易使Kpn出现耐药性^[13,14]。

本研究显示,尿路感染的CRKP对氨苄西林、头孢曲松、哌拉西林舒巴坦钠的耐药率均达到100.00%,而对替加环素(10.00%)、多粘菌素(15.00%)的耐药率较低。另外,CRKP与CSKP对氨苄西林、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、头孢唑啉、复方新诺明的耐药性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CRKP对头孢曲松、哌拉西林舒巴坦钠、头孢哌酮/舒巴坦钠、阿米卡星、氨曲南等其他多种受试抗生素的耐药性高于对CSKP,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示目前尿路感染Kpn的耐药问题已相当严峻,对头孢类、青霉素类、喹诺酮类及氨基糖苷类药物普遍耐药,随着尿路感染CRKP的逐年增多,有效的治疗药物却很有限。研究显示^[15,16],单类抗生素治疗CRKP易产生耐药性,单独使用碳青霉烯类药物或多粘菌素类抗生素治疗的失败率更高,尤其是单独使用替加环素治疗CRKP引起的菌尿症时,易导致耐药,而联合治疗不易产生耐药性。本研究显示,CRKP组患者与CSKP组患者的细菌清除率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。一般认为CRKP的死亡率高于CSKP,CRKP感染的致死率为40.00%~70.00%,而CSKP感染致死率为20.00%~30.00%^[17-19]。这与本研究不同,但国外也有报道CRKP感染与CSKP感染的患者死亡率无显著差

异^[20],考虑原因如下:①患者预后受多方面因素影响,如原发疾病的严重程度、患者的年龄、免疫力、治疗方案的选择等,菌株的耐药性虽然会给治疗带来一些困难,但并不能决定预后;②细菌的毒力决定其致病性、感染严重程度及凶险程度。

本研究不足之处:由于临床上CRKP尿路感染例数相对较少,本研究纳入的CRKP患者数量相对较少,后续将积累更多的样本进一步综合分析,为尿路感染CRKP的防控提供理论依据。

综上所述,了解与CRKP尿路感染相关的危险因素对于降低CRKP发生率有重要意义;同时,对高危患者采取相应的预防措施非常有必要,有效控制尿路感染CRKP已迫在眉睫。临床应按照药敏试验结果选用敏感的抗菌药物,对于CRKP患者建议联合用药,减少侵袭性操作,改善患者免疫功能。

参考文献:

[1]Artero-López J,Gutiérrez-Soto B,Expósito-Ruiz M,et al.Etiology of urinary tract infections in our health area and susceptibility profile of the most common uropathogens [J].Archivos Espanoles de Urología,2021,74(2):197-207.

[2]Karimi K,Zarei O,Sedighi P,et al.Investigation of Antibiotic Resistance and Biofilm Formation in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae[J].Int J Microbiol,2021,2021:5573388.

[3]翁丽贞,朱立岳,陈梦琳,等.不同年龄段老年患者医院获得性尿路感染病原菌分布及耐药性分析 [J].检验医学,2016,7(31):576-580.

[4]Dai G,Xu Y,Kong H,et al.Klebsiella pneumoniae Risk factors for carbapenem-resistant infection and associated clinical outcomes[J].Am J Transl Res,2021,13:7276-7281.

[5]Ortega M,Marco F,Soriano A,et al.Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic catheter-acquired urinary tract infection in a single institution from 1991 to 2010 [J].J Infect,2013,67(4):282-287.

[6]Anton Paduraru DT,Miftode EG,Iliescu ML,et al.Knowledge of adolescent girls regarding sexually transmitted diseases a study in a rural area from North Eastern Romania [J].Rev Cercet Interv Soc,2020,69:143-155.

[7]王凤,赖开生,安静娜,等.2013-2017年某三甲医院产KPC肺炎克雷伯菌流行特征研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(24):5521-5524,5529.

[8]Cui H.Distribution and drug resistance of pathogens causing urinary tract infection in patients with urinary calculi [J].Am J Transl Res,2021,13:10554-10561.

[9]Karampatakis T,Tsergouli K,Iosifidis E,et al.Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in in-

tensive care[J].J Hosp Infect,2018,99(4):396-404.

[10]Vardakas KZ,Matthaiou DK,Falagas ME,et al.Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in the intensive care unit [J].J Infect,2015,70(6):592-599.

[11]Koksál E,Tulek N,Sonmezer MC,et al.Investigation of risk factors for community acquired urinary tract infections caused by extended spectrum beta lactamase Escherichia coli and Klebsiella species[J].Investig Clin Urol,2019,60:46-53.

[12]Tofas P,Skiada A,Angelopoulou M,et al.Carbapenemase producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases[J].Int J Antimicrob Agents,2016,47:335-339.

[13]Wang Z,Qin RR,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.

[14]Yan JR,Pu SL,Jia XJ,et al. Multidrug resistance mechanisms of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains isolated in chongqing, China [J].Ann Lab Med,2017,37(5):398-407.

[15]Gheitani L,Fazeli H,Moghim S,et al.Frequency Determination of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae (CRKP) Isolated from hospitals in Isfahan of Iran and Evaluation of Synergistic Effect of Colistin and Meropenem on them [J].Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2018,64(1):70-74.

[16]Zhang Y,Wang Q,Yin Y,et al.Epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network [J].Antimicrob Agents Chemother,2018,62:e01882-e01917.

[17]Iredell J,Brown J,Tagg K.Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications [J].BMJ,2016,352:h6420.

[18]Shamsrizi P,Gladstone BP,Carrara E,et al.Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria producing extended spectrum beta lactamases: A systematic review and meta analysis [J].BMJ Open,2020,10:e030266.

[19]Ata A,Hunea IM,Dorneanu O,et al.Biochemical changes and risk factors in the prognosis of antibiotics susceptibility in urinary tract infections [J].Rev Chim,2019,70:1822-1825.

[20]Kofteridis DP,Valachis A,Dimopoulou D,et al.Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection/colonization: a case-control study [J].J Infect Chemother,2014,20(5):293-297.

收稿日期:2021-10-17;修回日期:2022-01-07

编辑/成森