

· 临床研究 ·

# 医院内感染和社区感染儿童肺炎克雷伯杆菌临床特点及耐药性分析\*

何足元<sup>1</sup>, 陈志敏<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学第四附属医院儿科, 广西柳州 545005; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院儿科, 杭州 310003)

**摘要:**目的 探讨医院内感染与社区感染儿童肺炎克雷伯杆菌(KP)的临床特点,并对其进行耐药性作简要分析。方法 收集广西医科大学第四附属医院 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的经痰液细菌培养确定为 KP 的肺炎患儿 79 例,分为院内感染组(11 例)和社区感染组(68 例),记录患儿临床信息,对痰液细菌作药敏试验并检测超广谱 β-内酰胺酶。结果 院内感染组检出超广谱 β-内酰胺酶阳性菌株 10 例(90.9%, 9/11),对头孢唑啉、氨苄西林/舒巴坦、青霉素类、头孢曲松、氨曲南、头孢吡肟和头孢他啶等药物产生高度耐药,对环丙沙星、头孢替坦和哌拉西林/三唑巴坦等药物敏感。社区感染组共检出超广谱 β-内酰胺酶阳性菌株 12 例(17.6%, 12/68),对青霉素类药物产生高度耐药,而对于其他类型抗菌药物未产生明显耐药性。结论 超广谱 β-内酰胺酶阳性的 KP 感染肺炎的多重耐药性问题较为严重,应引起重视,在治疗上医院内感染和社区感染患儿在抗菌药物的选用上应区别对待。

**关键词:**克雷伯菌,肺炎;β内酰胺酶类;药物耐受性

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)36-4382-03

## The clinical characteristics and resistance analysis of children infected with *Klebsiella pneumoniae* in community and nosocomial\*

He Zuyuan<sup>1</sup>, Chen zhimin<sup>2</sup>

(1. The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China;

2. Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

**Abstract:** Objective To investigate clinical characteristics of children infected with *Klebsiella pneumoniae* (KP) in community and nosocomial, and analysis briefly about their resistance. Methods 79 cases of children with pneumonia identified as KP infection by the method of sputum bacterial culture were collected and divided into nosocomial infection group (11 cases) and community infection group (68 cases) from January 2009 to December 2012. The clinical information were recorded, sputum bacterial susceptibility and extended-spectrum β-lactamase enzyme were tested. Results 10 cases and 12 cases of extended-spectrum β-lactamase enzyme strains were detected from nosocomial infection group and community infection group, respectively. The children infected KP had a high degree of resistance to cefazolin, ampicillin/sulbactam, head penicillin, ceftriaxone, aztreonam, cefepime and ceftazidime, while sensitive to ciprofloxacin, cefotetan and piperacillin/tazobactam in the nosocomial infection group. 12 cases in community infection group produce highly resistant to penicillin-type drugs, but were not obvious resistance to other types of antibiotics. Conclusion Multi-drug resistance problems are serious in the pneumonia children who infected KP and the extended-spectrum β-lactamase enzyme is positive. Infected children should be treated differently in the selection of antibiotics in the treatment of infection in community and nosocomial.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*; beta-lactamase; drug tolerance

肺炎是小儿常见的呼吸系统疾病,是小儿死亡的首要原因,严重威胁小儿健康<sup>[1]</sup>。肺炎克雷伯杆菌(*klebsiella pneumoniae*, KP)亦称肺炎杆菌,是一种常见的兼性厌氧的革兰阴性杆菌,为医院呼吸内科感染的重要病原之一<sup>[2]</sup>。近年来随着头孢菌素类抗菌药物的滥用及不合理使用,致使临床分离的 KP 对头孢菌素类抗菌药物的耐药性日趋增强,甚至出现“超级细菌”,其中最主要因素就是产生了超广谱 β-内酰胺酶<sup>[3]</sup>。因此临床检测 KP 的耐药性对合理指导用药具有重要意义,本研究对广西医科大学第四附属医院 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 79 例 KP 肺炎患儿痰液培养中的病原菌进行耐药性分析,以期能为临床更加合理地用药提供参考依据,现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集广西医科大学第四附属医院 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的经痰液细菌培养确定为 KP 的肺炎

患儿 79 例。院内感染组 11 例,其中男 7 例,女 4 例;平均年龄(6.5±2.7)个月,院内感染组 11 例肺炎患儿包括 6 例入院时因处于潜伏期而在入院 2 d 或 2 d 以上的时间内发生肺炎,4 例在医院内感染 KP 后在出院 2 d 内发生肺炎,1 例因严重的基础疾病不得不反复入院治疗并应用广谱抗菌药物;社区感染组 68 例,男 43 例,女 25 例;平均年龄(6.3±1.5)个月,社区感染组 68 例肺炎患儿均为在社区感染了具有明确潜伏期的病原菌而在进入广西医科大学第四附属医院治疗 2 d 内(病原菌潜伏期)发生肺炎。两组肺炎患儿在平均年龄、性别比例方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。病例入选标准:(1)依据肺炎患儿的主要临床症状、X 线片、肺部体征以及血常规等检查符合第 7 版《诸福棠实用儿科学》的相关诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)连续 2 次获 2 次以上痰液培养 KP 均为单一或主要菌群。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床信息的记录** 肺炎患儿入院后记录其性别、年龄、

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070004)。 作者简介:何足元(1965~),本科,副主任医师,主要从事医疗质量管理科的研究。

表 1 院内感染组与社区感染组 KP 对 14 种抗菌药物的耐药性分析

抗菌药物	院内感染组(n=11)				社区感染组(n=68)			
	敏感株(n)	中介株(n)	耐药株(n)	耐药率(%)	敏感株(n)	中介株(n)	耐药株(n)	耐药率(%)
哌拉西林	0	0	11	100.0	6	3	59	86.8 <sup>a</sup>
哌拉西林/三唑巴坦	9	1	1	9.1	68	0	0	0.0 <sup>a</sup>
氨苄西林	0	0	11	100.0	0	0	68	100.0
氨苄西林/舒巴坦	1	0	10	90.9	36	4	28	41.2 <sup>a</sup>
头孢替坦	11	0	0	0.0	66	2	0	0.0
头孢唑啉	0	0	11	100.0	29	5	34	50.0 <sup>a</sup>
头孢曲松	0	0	11	100.0	54	1	13	19.1 <sup>a</sup>
头孢他啶	0	0	11	100.0	60	2	6	8.8 <sup>a</sup>
头孢吡肟	0	0	11	100.0	65	3	0	0.0 <sup>a</sup>
美罗培南	11	0	0	0.0	68	0	0	0.0
亚氨培南	11	0	0	0.0	68	0	0	0.0
氨曲南	0	0	11	100.0	47	1	25	36.8 <sup>a</sup>
环丙沙星	9	0	2	18.2	68	0	0	0.0 <sup>a</sup>
阿米卡星	11	0	0	0.0	68	0	0	0.0

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与院内感染组比较。

体征、症状、血常规、发病前用药情况、抗菌药物使用情况及 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)值(呼吸机相关性肺炎患儿在发生院内感染时的血常规值)。

**1.2.2 方法** 痰液的收集:所有研究对象均需在严格无菌环境下操作,将一次性无菌吸痰管由患儿鼻孔伸至呼吸道下端,再通过负压将痰液吸引至无菌接收器皿中;药敏试验:使用法国梅里埃(BioMerieux)公司微生物分析仪对痰液中检出的细菌进行鉴定,并测定药敏及超广谱  $\beta$ -内酰胺酶。微生物分析仪及试剂盒均购于法国 BioMerieux 公司。药敏试验结果判断参考美国临床实验室标准化协会(NCCLS)于 2004 年制订的标准。大肠埃希菌(ATCC)25922 为质检菌株。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,计数资料采用例或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,检验标准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿血常规及药敏试验结果** 79 例肺炎患儿的白细胞计数(white blood cell count, WBC)计数均介于  $3.6 \times 10^9/L \sim 25.8 \times 10^9/L$ , CRP  $> 8$  mg/L 者 32 例(40.5%),最高值为 139 mg/L。院内感染组 CRP 值与 WBC 计数分别为  $(19.7 \pm 10.5)$ mg/L 和  $(12.9 \pm 4.2) \times 10^9/L$ , 社区感染组 CRP 值与 WBC 计数分别为  $(22.9 \pm 18.3)$ mg/L 和  $(11.3 \pm 5.0) \times 10^9/L$ , 两组 CRP 值与 WBC 计数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。痰液细菌培养结果显示 79 例均连续两次检出 KP 且是单一菌或优势菌。混合菌感染共有 18 例(22.8%),其中大肠埃希菌 7 例(8.9%),铜绿假单胞菌 6 例(7.6%),表皮葡萄球菌 3 例(3.8%)以及真菌 2 例(2.5%)。院内感染组检出超广谱  $\beta$ -内酰胺酶菌株 10 例(90.9%, 9/11),对头孢唑啉、氨苄西林/舒巴坦、青霉素类、头孢曲松、氨曲南、头孢吡肟和头孢他啶等药物产生高度耐药,对环丙沙星、头孢替坦和哌拉西林/三唑巴坦等药物敏感。社区感染组共检出超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性菌株 12 例(17.6%, 12/68),对青霉素类药物产生高度耐药,而对于其他类型抗菌药物未产生明显耐药性。两组间超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性菌株检出率比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

## 3 讨论

KP 是医院内肺炎感染和社区获得性肺炎的重要机

会致病菌。目前已成为年龄小且伴有基础疾病的肺炎患儿较为常见的感染病原菌,可存在于患儿的呼吸道或肠道中,一旦儿童机体抵抗力降低时就可趁机而入引起呼吸道、泌尿道以及皮肤等组织感染,还可能引起脓毒症,危及患儿生命安全<sup>[5]</sup>。当患儿无明显临床特征时,也应考虑感染 KP 肺炎的可能,CRP 值和 WBC 计数均可作为诊断细菌性肺炎的参考,利于早期诊断与治疗<sup>[6]</sup>。

本研究资料显示院内感染组患儿的临床症状较普通社区获得性肺炎重,需要氧疗甚至是机械通气,且抗菌药物使用的种类多、时间较长,更容易产生耐药性。文献报道 KP 耐药性的发生机制和细菌产生超广谱  $\beta$ -内酰胺酶有关,超广谱  $\beta$ -内酰胺酶为质粒介导,起作用的底物较多,可由接合、转化以及转导等方式使已产生耐药的基因在菌株间相互转移、扩散,进而导致严重的院内感染的发生<sup>[7]</sup>。超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的产生是细菌耐药的突出问题,该酶可水解多种青霉素类、头孢菌素类以及单酰胺类药物,对于氟喹酮类、氨基糖苷类和磺胺类药物具有交叉耐药性。Nicola 等<sup>[8]</sup>报道 KP 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶率呈不断升高趋势,可达到 78%。而中国的 KP 导致的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶产生率呈现一定的地域特征,经济发达地区的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶产生率显著高于经济欠发达地区<sup>[9-14]</sup>,如北京的 KP 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶率达到近 70%。本研究资料显示 KP 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶率为 27.8%,可能与院内感染组产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性率高而样本量少,社区感染组阳性率低而样本量低有关。

院内感染组与社区感染组患儿均对青霉素类抗菌药物呈高度耐药,而对喹诺酮类、加酶抑制剂的复合抗菌药物(哌拉西林/三唑巴坦)、碳青霉烯类、头霉素(头孢替坦)和阿米卡星较为敏感。院内感染组对多种抗菌药物的耐药性较社区感染组严重,对头孢菌素类、单酰胺类抗菌药物如氨曲南、青霉素类药物高度耐药。由此可见院内感染 KP 的肺炎患儿多重耐药问题严重,特别是对第四代头孢菌素如头孢吡肟的耐药为临床用药敲响了警钟。因院内感染组和社区感染组的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性菌株的检出率差异较大,在治疗时应予以区别对待,以做到抗菌药物的合理使用。

## 参考文献:

[1] Sękowska A, Gospodarek E, Kamińska D. Antimicrobial

- susceptibility and genetic similarity of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(6):993-997.
- [2] Goff DA, Jankowski C, Tenover FC. Using rapid diagnostic tests to optimize antimicrobial selection in antimicrobial stewardship programs[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(8):677-687.
- [3] Martín-Pozo A, Oteo J, Sáez D, et al. Urinary tract infection by multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; case report[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2012, 25(4):295-296.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:1175-1180.
- [5] Cury AP, Andreazzi D, Maffucci M, et al. The modified Hodge test is a useful tool for ruling out *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67(12):1427-1431.
- [6] Marquez P, Terashita D, Dassey D, et al. Population-based incidence of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* along the continuum of care, los angeles county[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(2):144-150.
- [7] Fu Y, Zhang W, Wang H, et al. Specific patterns of gyrA mutations determine the resistance difference to ciprofloxacin and levofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*[J]. *BMC Infect Dis*, 2013(13):8.
- [8] Nicola FG, Nieves J, Smayevsky J. Evaluation of phenotypic methods for the detection of KPC carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Rev Argent Microbiol*, 2012, 44(4):290-302.
- [9] 陈娟, 戴文鑫. 海南省人民医院院内下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(21):4278-4280.
- [10] 何丽芸, 王应健, 李季美. 婴幼儿社区获得性肺炎克雷伯菌肺炎的临床特点及耐药分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(11):827-829.
- [11] Maruno T, Ooiwa Y, Takahashi K, et al. A liver abscess deprived a healthy adult of eyesight; endogenous endophthalmitis associated with a pyogenic liver abscess caused by serotype k1 *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Intern Med*, 2013, 52(8):919-922.
- [12] Ertas F, Acet H, Kaya H, et al. Implantable cardioverter defibrillator pocket infection caused by *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Afr Health Sci*, 2012, 12(3):388-389.
- [13] Farida H, Severin JA, Gasem MH. Nasopharyngeal carriage of *klebsiella pneumoniae* and other gram-negative bacilli in pneumonia-prone age groups in semarang, indonesia[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(5):1614-1616.
- [14] Foyosal MJ, Rahman MM, Prodhan MS. PCR based molecular detection of the Gyr-B-2 gene from the *klebsiella* Sp. isolates from patients who were suffering with pneumonia and urinary tract infections(UTIs)[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(1):23-25.

(收稿日期:2013-08-23 修回日期:2013-09-22)

(上接第 4381 页)

- Fail, 2013, 35(5):633-639.
- [4] 李贵星, 贺勇, 罗通行, 等. 一氧化氮水平、低钠血症和心功能对肝肾综合征发病的影响[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(36):2534-2537.
- [5] Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, et al. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6):1019-1024.
- [6] 吕日英, 李仕雄. 肝性脑病患者预后的危险因素分析[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(11):1687-1689.
- [7] 罗玉兰, 陈伟庆, 翁亚光, 等. 肝硬化并发 SBP 患者腹水中脂多糖结合蛋白的变化及意义[J]. *重庆医学*, 2011, 40(32):3283-3284, 3286.
- [8] Hinz M, Wree A, Jochum C, et al. High age and low sodium urine concentration are associated with poor survival in patients with hepatorenal syndrome[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(1):92-99.
- [9] Tavakkoli H, Yazdanpanah K, Mansourian M. Noradrenalin versus the combination of midodrine and octreotide in patients with hepatorenal syndrome: randomized clinical trial[J]. *Int J Prev Med*, 2012, 3(11):764-769.
- [10] 聂鑫, 贺勇, 李贵星, 等. 肝肾综合征与肝性脑病的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(3):475-478.
- [11] Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, et al. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(5):459-472.
- [12] Kalambokis GN, Pappas K, Tsianos EV. Terlipressin improves pulmonary pressures in cirrhotic patients with pulmonary hypertension and variceal bleeding or hepatorenal syndrome[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(4):434-437.
- [13] Katsushima F, Takahashi A, Suzuki T, et al. A case of overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis with marked elevation of IgM[J]. *Fuku-shima J Med Sci*, 2013, 59(1):63-67.
- [14] Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(2):131-139.
- [15] Roni DA, Pathapati RM, Kumar AS, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccination in cirrhosis of liver[J]. *Adv Virol*, 2013(2013):196704.

(收稿日期:2013-08-08 修回日期:2013-09-29)