

儿科住院患者感染产ESBLs肺炎克雷伯杆菌的耐药性

徐中良 董其勇 向萍

重庆医科大学附属永川医院药学部 (重庆永川 402160)

【摘要】目的：分析产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌的检出率及耐药性。方法：对 2011 年 7 月至 2012 年 6 月儿科住院患者痰标本产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的分离情况及药敏特性进行回顾性分析。结果：分离出肺炎克雷伯杆菌 159 株，其中产 ESBLs 菌 95 株，检出率为 59.75%。在产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌中，阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和亚胺培南的耐药率分别为 54.74%、47.37%、83.16%、16.84% 和 3.16%，头孢西丁的耐药率为 61.05%，氟喹诺酮类、氨基糖苷类的耐药率处于较低水平。结论：在儿科住院患者痰标本中产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的检出率较高，碳青霉烯类仍是针对产 ESBLs 菌株作用最强的一类抗菌药物，哌拉西林/他唑巴坦与其他 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制药比较其耐药率较低。

【关键词】肺炎克雷伯杆菌；超广谱 β -内酰胺酶；耐药性

【中图分类号】R978; R725.1

【文献标识码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.004

Resistance of extended-spectrum β -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae* in pediatric inpatients

Xu Zhong-liang, Dong Qi-yong, Xiang Ping. Yongchuan Hospital Chongqing Medical University, Chongqing Yongchuan 402160, China

【Abstract】Objective: To study the prevalence and resistance of extended-spectrum β -lactamases(ESBLs)-producing *Klebsiella pneumoniae*. Methods: A retrospective analysis was performed on the isolates and drug sensitivity of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* in sputum specimens, which were taken from pediatric patients hospitalized from July, 2011 to June, 2012. Results: A total of 159 *Klebsiella pneumoniae* were isolated, 95 (59.75%) strains of *Klebsiella pneumoniae* were ESBLs-producing strains. Resistance to amoxicillin / clavulanic acid, ticarcillin / clavulanic acid, ampicillin / sulbactam, piperacillin / tazobactam and imipenem were 54.74%, 47.37%, 83.16%, 16.84% and 3.16%, respectively, in ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*, resistance to cefoxitin was 61.05%, resistance to quinolones and aminoglycosides was lower. Conclusion: The prevalence of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* is high in sputum specimens from hospitalized pediatric patients. The ESBLs-producing strains showed the highest sensitivity to carbapenems, piperacillin / tazobactam has the lower resistance than other beta-lactam / beta-lactamases inhibitors.

【Key words】*Klebsiella pneumoniae*; Extended-spectrum β -lactamases; Resistance

在亚洲许多国家，肺炎克雷伯杆菌是引起社区获得性肺炎的第二位病原菌，也是呼吸道感染的常见病原菌。由细菌质粒介导的超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)是肺炎克雷伯杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物产生耐药的主要机制之一，其能水解青霉素类、头孢菌素类及单环类抗菌药物。多项研究显示，儿童感染包括肺炎克雷伯杆菌在内的产 ESBLs 细菌主要与医疗相关性感染有关，慢性疾病、频繁住院和反复感染等都更容易导致这类细菌感染^[1-3]。因此，监测产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的耐药情况对正确的治

疗方案选择和良好的感染控制都具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

肺炎克雷伯杆菌分离自 2011 年 7 月至 2012 年 6 月儿科住院患者痰标本。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.2 细菌鉴定及药敏试验

采用梅里埃 Vitek 32 全自动微生物鉴定系统鉴定。采用纸片扩散法进行药敏实验，按照

CLSI 2009 版为标准判定药敏结果。产 ESBLs 菌株的检测采用 CLSI 推荐的纸片筛选法与表型确证实验。

1.3 数据分析与处理

对不同抗菌药物的耐药率比较采用 SPSS11.5.0 软件的 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本分布

儿科住院患者一般痰培养中共检测出肺炎克雷伯杆菌 159 株, 其中男性 102 例, 女性 57 例, 男女比例为 1:0.56; 年龄 29d 至 11 岁, 中位年龄 66d。产 ESBLs 菌 95 株检出率为 59.75%。

2.2 肺炎克雷伯杆菌对抗菌药物的耐药情况

产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌对哌拉西林、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦的耐药率显著高于哌拉西林/他唑巴坦 ($P<0.05$); 亚胺培南对产 ESBLs 菌

具有良好敏感性, 其耐药率分别与阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦比较, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); 产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌对头孢唑林、头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟的耐药率显著高于头孢西丁 ($P<0.05$); 对妥布霉素、庆大霉素的耐药率显著高于阿米卡星 ($P<0.05$)。结果见表 1。

3 讨论

超广谱 β -内酰胺酶是由质粒介导的水解酶, 作用的底物广泛并可在不同种细菌间传播。到目前为止有超过 500 种不同类型的 β -内酰胺酶被分离出来^[4]。在世界范围内 ESBLs 已成为革兰阴性菌产生耐药性的一个越来越重要的原因^[5]。

本研究显示哌拉西林/他唑巴坦在 ESBLs 阴性菌中未检出耐药肺炎克雷伯杆菌, 而产 ESBLs 菌中哌拉西林和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率分别为 98.95% 和 16.84%, 其差异具有显著性统计意义; 同时阿莫西林/克拉维酸、

表1 不同抗菌药物耐药率的比较

药品名称	ESBLs(+)				ESBLs(-)			
	耐药株数	百分率/%	χ^2	P	耐药株数	百分率/%	χ^2	P
阿莫西林/克拉维酸	52	54.74	29.682 ^a 61.440 ^b	0.000 0.000	0	0		
替卡西林/克拉维酸	45	47.37	20.306 ^a 49.173 ^b	0.000 0.000	0	0		
氨苄西林	94	98.95			62	96.88		
氨苄西林/舒巴坦	79	83.16	83.558 ^a 123.921 ^b	0.000 0.000	2	3.13	2.032 ^a 2.032 ^b	0.154 0.154
哌拉西林	94	98.95	131.359 ^a	0.000	52	81.25	87.579 ^a	0.000
哌拉西林/他唑巴坦	16	16.84	9.883 ^b	0.002	0	0		
氨曲南	95	100.00			3	4.69		
亚胺培南	3	3.16			0	0		
头孢唑林	95	100.00	45.948 ^c	0.000	5	7.81	1.360 ^c	0.244
头孢吡肟	95	100.00	45.948 ^c	0.000	3	4.69	0.208 ^c	0.648
头孢噻肟	95	100.00	45.948 ^c	0.000	2	3.13	0.000 ^c	1.000
头孢西丁	58	61.05			2	3.13		
头孢他啶	95	100.00	45.948 ^c	0.000	1	1.56	0.341 ^c	0.559
头孢曲松	95	100.00	45.948 ^c	0.000	2	3.13	0.000 ^c	1.000
环丙沙星	12	12.63			0	0		
加替沙星	6	6.32			0	0		
左氧氟沙星	7	7.37			0	0		
阿米卡星	2	2.11			0	0		
妥布霉素	27	28.42	25.434 ^d	0.000	3	4.69	3.072 ^d	0.080
庆大霉素	37	38.95	39.523 ^d	0.000	1	1.56	1.008 ^d	0.315
复方新诺明	56	58.95			20	31.25		

注: a:与哌拉西林/他唑巴坦比较; b:与亚胺培南比较; c:与头孢西丁比较; d:与阿米卡星比较

替卡西林 / 克拉维酸和氨苄西林 / 舒巴坦在产 ESBLs 菌中显示出较高的耐药率, 分别与哌拉西林 / 他唑巴坦比较耐药率, 其差异均具有显著性统计意义。在恶性血液肿瘤化疗后感染患儿的回顾性分析中, 哌拉西林 / 他唑巴坦对产 ESBLs 细菌保持了良好的敏感性, 而阿莫西林 / 克拉维酸耐药率较高^[6]。故认为哌拉西林 / 他唑巴坦对产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的作用优于其他三种 β -内酰胺类 / β -内酰胺酶抑制剂, 其原因可能是他唑巴坦的抑酶作用强于克拉维酸和舒巴坦。

儿科患者的病例对照研究发现, 近期抗菌药物暴露是诱发产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌感染的最重要因素, 碳青霉烯类抗菌药物仍是针对产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌活性最强的抗菌药物^[7]。在成人患者的研究发现, 治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌菌血症时碳青霉烯类优于氟氧头孢, 多变量分析显示氟氧头孢是增加患者死亡率的独立危险因素^[8]。相关的回顾性分析也显示, 采用碳青霉烯类经验治疗与死亡率降低相关, 而头孢吡肟经验性治疗具有增加患者死亡率的风险^[9]。本研究显示亚胺培南在 ESBLs 阴性菌中未检出耐药菌, 在产 ESBLs 菌中其耐药率与 β -内酰胺类 / β -内酰胺酶抑制剂比较, 其差异均具有显著性统计意义; 同样显示出碳青霉烯类对产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌作用最强, 与上述报道相符。同时在产 ESBLs 菌中出现了亚胺培南耐药的菌株。而在儿童肾病综合征合并尿路感染的回顾性分析中, 产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌等细菌对亚胺培南的敏感率为 100%^[10]。但一项针对新生儿院内感染的调查显示, 产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的分离率高达 91.4%, 其对亚胺培南的耐药率为 1.5%, 呈多药耐药特性^[11]。研究发现, 膜孔蛋白减少可能是肺炎克雷伯杆菌对碳青霉烯类耐药的原因之一^[12]。预防性使用抗菌药物不当、经验治疗及长期小剂量使用碳青霉烯类都可能增加产 ESBLs 细菌感染的机会^[13]。提示不同研究中亚胺培南耐药率的差异可能与该类药物的不合理使用相关, 因此临床应加强监测, 并合理使用此类抗菌药物。

研究发现, 在体外药敏试验中, 有些头孢菌素对产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌敏感, 但给予 MICs 的中介剂量时患者治疗失败率为 100%, 而给予最低抑菌浓度 (MIC) 剂量有 54% 的患者治疗失败^[14]。目前根据临床实验室标准协会 (CLSI) 的推荐意见, 产 ESBLs 菌株均应视为对所有头孢菌素耐药。新近的研究表明在体外试验中, ESBLs 的基因型与头孢菌素类对产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的敏感性相关^[15]。本研究显示在 ESBLs 阴性菌中头孢西丁与第一、第三、第四代头孢菌素比较耐药率, 其差异均不具有显著性统计意义; 而在产 ESBLs 菌中与上述头孢菌素类比较, 差异均有显著性统计意义; 由于其耐药率达到 61.05%, 提示头孢西丁的经验使用需谨慎, 临床需结合药敏结果针对性用药。

本研究显示产 ESBLs 菌中喹诺酮类药物处于低水平耐药。在成人住院患者的病例对照研究中, 前期使用抗菌药物特别是喹诺酮类是导致多药耐药产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌感染的独立危险因素^[16]。相关研究提示在儿科喹诺酮类药物对产 ESBLs 或 AmpC 酶肺炎克雷伯杆菌造成的选择压力不重要, 而由质粒介导的耐药基因 *qnr* 水平传播可能是造成儿科菌株耐药的重要原因^[17]。本研究显示氨基糖苷类药物阿米卡星的敏感性较高, 这可能与该类抗生素存在较多不良反应, 患儿较少使用相关。

近年来, 各个国家和地区产 ESBLs 菌的检出率明显不同, 对同一类别抗菌药物的耐药性也存在差别, 这可能与 ESBLs 的种类和各种 ESBLs 的特性不同相关。我国的相关研究显示产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌检出率达到 52.4%, 且耐药率呈上升趋势^[18]。本研究也显示我院儿科住院患者痰标本中产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的检出率较高。由于 ESBLs 引起的耐药可增加临床治疗难度, 导致患儿住院时间延长, 针对产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的预防与治疗就显得非常重要。有关住院患儿院内感染的分析显示, 良好的手部卫生和严格的无菌操作仍是控制感染的重要因素^[19]。也有研究强调明确产 ESBLs

菌株在住院患者中的分布特点, 以及良好的抗菌药物政策可以减低产 ESBLs 菌株感染风险^[20]。因此, 加强监测、隔离和消毒, 合理使用抗菌药物是预防产 ESBLs 菌感染的重要措施。针对 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌的治疗, 建议对严重感染或其他抗菌药物治疗效果不佳时, 可选用碳青霉烯类; 由于产 ESBLs 菌对 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制药较为敏感, 其中哌拉西林/他唑巴坦的敏感性最高, 可首选用于产 ESBLs 菌所致的轻至中度感染; 头霉素类和头孢菌素类抗菌药物的选用, 临床医生需要从肺炎克雷伯杆菌的耐药性出发, 基于病原菌培养及药敏试验针对性使用。

【参考文献】

- [1] Dias A, Olivera G, Olivera H, et al. Extended-spectrum β -lactamase producing bacilli in a paediatric hospital [J]. Acta Med Port, 2011, (Suppl 2) : 197-206.
- [2] Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing pathogens in a children's hospital: a 5-year experience [J]. Am J Infect Control, 2009, 37(6): 435-441.
- [3] Al Muharrmi Z, Rafay AM, Balkhair A, et al. Extended-spectrum β -lactamase in Omani Children: Study of prevalence risk factors and clinical outcomes at Sultan Qaboos University Hospital Sultanate of Oman [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2008, 8(2): 171-177.
- [4] Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices [J]. Drugs, 2010, 70(3): 313-333.
- [5] Enoch DA, Brown F, Sismey AW, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a UK district hospital: an observational study [J]. J Hosp Infect, 2012, 81(4): 270-277.
- [6] 郑卓军, 汤永民. 恶性血液肿瘤患儿化疗后感染产ESBLs细菌耐药性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(7): 518-520.
- [7] Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in Southern Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2007, 40(3): 248-254.
- [8] Yang CC, Li SH, Chuang FR, et al. Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in patients on maintenance hemodialysis [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(1): 206.
- [9] Chopra T, Marchaim D, Veltman J, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(7): 3936-3942.
- [10] 宋少娜, 张碧丽, 王文红, 等. 97 例肾病综合征合并尿路感染患儿的病原菌分布及药敏分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(9): 657-660.
- [11] 麦菁芸, 董琳, 林振浪, 等. 新生儿医院感染的调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(12): 915-920.
- [12] MereuŃĂ AI, Enache EM, DumitraŃcu A, et al. Carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae clinical isolates from urinary tract infections [J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2011, 115(2): 531-535.
- [13] Kuster SP, Hasse B, Huebner V, et al. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia at a tertiary care university hospital in Switzerland [J]. Infection, 2010, 38(1): 33-40.
- [14] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory [J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(6): 2206-2212.
- [15] Maina D, Revathi G, Kariuki S, et al. Genotypes and cephalosporin susceptibility in extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae in the community [J]. J Infect Dev Ctries, 2012, 6(6): 470-477.
- [16] Park SY, Kang CI, Joo EJ, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae [J]. Microb Drug Resist, 2012, 18(5): 518-524.
- [17] Wang A, Yang Y, Liu Q, et al. Occurrence of qnr-positive clinical isolates in Klebsiella pneumoniae producing ESBL or AmpC-type beta-lactamase from five pediatric hospitals in China [J]. FEMS Microbiol Lett, 2008, 283(1): 112-116.
- [18] Wang XR, Chen JC, Kang Y, et al. Prevalence and characterization of plasmid-mediated blaESBL with their genetic environment in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in patients with pneumonia [J]. Chin Med J (Engl). 2012, 125(5): 894-900.
- [19] Lee CY, Chen PY, Huang FL, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center-6 years' experience [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2009, 42(2): 160-165.
- [20] Paluchowska P, Skalkowska M, Spelak A, et al. Occurrence of alert pathogens in hospital environment. Part 1. ESBL-producing enterobacteriaceae strains [J]. Med Dosw Mikrobiol, 2012, 64(1): 35-43.