

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205683

· 论 著 ·

## 器官移植术后并发耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染的危险因素

彭威军<sup>1</sup>, 赖晓全<sup>1</sup>, 谭莉<sup>1</sup>, 巫艳<sup>2</sup>

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 医院感染管理科; 2. 试剂管理办公室, 湖北 武汉 430030)

**[摘要]** **目的** 探讨器官移植术后并发耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)医院感染的危险因素,为 CRKP 的防控提供依据。**方法** 选取某院器官移植病房 2014 年 1 月 1 日—2018 年 7 月 31 日确诊为 CRKP 医院感染的 54 例住院患者为病例组,选择同期该科室确诊为碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)医院感染的 27 例住院患者为对照组,采取回顾性病例对照研究方式进行研究。**结果** 两组患者医院感染部位均以下呼吸道(42.59%和 48.15%)和手术部位(44.44%和 25.93%)为主;除头孢唑林外,两组器官移植术后患者分离肺炎克雷伯菌对其他 20 种抗菌药物的耐药率比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。单因素分析显示,年龄、送检前抗菌药物使用种类  $\geq 3$  种、送检前有碳青霉烯类使用史、送检前有抗真菌药物使用史均与器官移植术后患者发生 CRKP 医院感染相关(均  $P < 0.05$ );多因素分析显示,年龄、送检前抗菌药物使用种类  $\geq 3$  种、送检前有碳青霉烯类使用史是器官移植术后患者发生 CRKP 医院感染的独立危险因素。**结论** 应针对危险因素加强器官移植术后患者的医院感染防控措施,尤其是碳青霉烯类抗生素的合理使用。

**[关键词]** 器官移植术;肺炎克雷伯菌;碳青霉烯类耐药;医院感染

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* healthcare-associated infection after organ transplantation

PENG Wei-jun<sup>1</sup>, LAI Xiao-quan<sup>1</sup>, TAN Li<sup>1</sup>, WU Yan<sup>2</sup> (1. Department of Healthcare-associated Infection management; 2. Reagent Management Office, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) healthcare-associated infection (HAI) after organ transplantation, and provide evidence for prevention and control of CRKP. **Methods** 54 hospitalized patients who were diagnosed with CRKP HAI in organ transplantation ward of a hospital from January 1, 2014 to July 31, 2018 were selected as the case group, and 27 hospitalized patients diagnosed with carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* (CSKP) HAI during the same period were selected as the control group, retrospective case-control study was conducted. **Results** Infection sites of two groups of patients were mainly lower respiratory tract (42.59% and 48.15%) and surgical site (44.44% and 25.93%); except for ceftazolin, resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to other 20 kinds of antimicrobial agents in two groups of patients were all statistically different (all  $P < 0.05$ ). Univariate analysis showed that patients' age, antimicrobial use  $\geq 3$  type, carbapenem use, and antifungal use before specimen detection were all associated with CRKP HAI in patients after organ transplantation (all  $P < 0.05$ ); multivariate analysis showed that patients' age, antimicrobial use  $\geq 3$  type, and carbapenem use before specimen detection were independent risk factors for CRKP HAI in patients after organ transplantation. **Conclusion** Prevention and control measures of HAI in patients after organ transplantation should be strengthened according to risk factors, especially the rational use of carbapenems.

[收稿日期] 2020-02-08

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(71473098)

[作者简介] 彭威军(1990-),男(汉族),湖南省娄底市人,技师,主要从事多重耐药菌的感染防控研究。

[通信作者] 巫艳 E-mail:443737672@qq.com

[Key words] organ transplantation; *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem resistance; healthcare-associated infection

肺炎克雷伯菌是一种常见的引起医院感染或社区感染的条件致病菌<sup>[1]</sup>。自 2001 年第 1 株产 KPC 耐药菌株在美国被发现以来<sup>[2]</sup>,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)在全球迅速蔓延开来,其检出率呈日益增长的趋势。2006—2016 年全国 CHINET 细菌耐药监测网数据<sup>[3]</sup>显示,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率显著上升(美罗培南从 0.3% 上升至 17.9%,亚胺培南从 0.7% 上升至 15.4%)。碳青霉烯类药物是治疗多重耐药肠杆菌科细菌感染的最后防线,CRKP 的出现给临床治疗带来了巨大的挑战<sup>[4]</sup>。美国疾病控制与预防中心(CDC)已将耐碳青霉烯类的肠杆菌科细菌(CRE)列为“紧急”威胁等级的细菌之一<sup>[5]</sup>。器官移植术后患者由于需要长期服用免疫抑制剂,且多伴有严重基础疾病,免疫力较为低下,更容易受到 CRKP 的侵袭,导致肺部感染、血流感染等常见并发症的发生,引起严重后果<sup>[6-7]</sup>。目前,国内关于 CRKP 感染危险因素分析的文献比较多,但多集中于重症监护病房和新生儿科<sup>[8-9]</sup>,器官移植术后患者并发 CRKP 感染危险因素的研究较少。故本研究旨在了解器官移植术后患者发生 CRKP 医院感染的相关因素,以便采取相应防控措施,有效降低器官移植术后患者 CRKP 医院感染的发生。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择某大型三级甲等综合性医院器官移植病房 2014 年 1 月 1 日—2018 年 7 月 31 日确诊为 CRKP 医院感染的住院患者为病例组,并选择同期该科室确诊为碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)医院感染的住院患者为对照组,采取回顾性病例对照研究方式进行研究。纳入标准:器官移植术结束 48 h 后检出肺炎克雷伯菌的医院感染患者;排除标准:器官移植术后 48 h 内检出肺炎克雷伯菌的患者、检出标本仅来自供体组织的患者,并排除定植、临床资料不全以及重复感染的患者。本研究已获医院伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 医院感染诊断标准参考 2001 年卫生部发布的《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[10]</sup>。药敏结果判定采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的纸片扩散法(K-B)及最小抑菌浓度(MIC)

法,将对美罗培南或亚胺培南中的至少一种耐药(MIC $\geq$ 4 mg/L)的肺炎克雷伯菌判定为 CRKP。

1.3 调查方法及内容 采用回顾性病例对照研究,通过蓝蜻蜓医院感染实时监控系統筛选出 2014 年 1 月 1 日—2018 年 7 月 31 日符合纳入和排除标准的病例,并结合医院海泰电子病历系统收集以下信息:(1)基本信息,包括患者性别、年龄、入院时间、出院时间、有无基础疾病等;(2)手术情况,包括手术时间、手术时长、术中失血量;(3)感染情况,包括标本送检时间、标本类型、病原菌类型、感染部位、有无合并其他病原菌等;(4)送检前侵入性操作情况,包括有无气管插管/切开、经外周静脉穿刺置入中心静脉导管(PICC)/中心静脉置管(CVC)、导尿管留置等;(5)送检前抗菌药物使用种类、抗菌药物使用时长、清蛋白浓度,是否使用抗真菌药物、糖皮质激素,是否有输血史;(6)其他,药敏结果,是否再次移植和手术等。

1.4 统计分析 应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析,两组间的比较计量资料采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验,计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。将单因素分析中有统计学差异的变量纳入多因素 logistic 回归分析,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 感染部位分布 共纳入病例组 54 例,对照组 27 例;两组感染部位均以下呼吸道(42.59% 和 48.15%)和手术部位(44.44% 和 25.93%)为主。见表 1。

表 1 器官移植术后两组患者医院感染部位分布

Table 1 Distribution of HAI sites in two groups of patients after organ transplantation

感染部位	病例组		对照组	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
手术部位	24	44.45	7	25.93
下呼吸道	23	42.59	13	48.15
血液系统	5	9.26	2	7.41
泌尿系统	2	3.70	4	14.81
胆道	0	0.00	1	3.70
合计	54	100.00	27	100.00

2.2 耐药情况 除头孢唑林外,两组患者分离肺炎克雷伯菌对其他 20 种抗菌药物的耐药率比较,差异均存在统计学意义(均  $P < 0.05$ );且除复方磺胺甲

噁唑与替加环素外,病例组对 18 种抗菌药物的耐药率均高于对照组(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者分离肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* isolated from two groups of patients (%)

抗菌药物	病例组 (n=54)	对照组 (n=27)	$\chi^2$	P	抗菌药物	病例组 (n=54)	对照组 (n=27)	$\chi^2$	P
哌拉西林	100.00	88.89	6.231	0.034 <sup>b</sup>	氨曲南	100.00	62.96	19.523	<0.001 <sup>a</sup>
氨苄西林/舒巴坦	100.00	88.89	6.231	0.034 <sup>b</sup>	亚胺培南	100.00	0.00	81.000	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	100.00	48.15	30.321	<0.001 <sup>a</sup>	美罗培南	100.00	0.00	81.000	<0.001
阿莫西林/克拉维酸	100.00	70.37	14.581	<0.001 <sup>a</sup>	阿米卡星	79.63	18.52	27.844	<0.001
头孢唑林	100.00	96.30	2.025	0.333 <sup>b</sup>	庆大霉素	85.19	48.15	12.481	<0.001
头孢呋辛钠	100.00	81.48	10.658	0.003 <sup>b</sup>	妥布霉素	85.19	51.85	10.414	0.001
头孢他啶	100.00	55.56	24.762	<0.001 <sup>a</sup>	替加环素	7.41	29.63	5.393	0.020 <sup>a</sup>
头孢噻肟	100.00	81.48	10.658	0.003 <sup>b</sup>	左氧氟沙星	88.89	37.04	23.802	<0.001
头孢吡肟	100.00	59.26	22.104	<0.001 <sup>a</sup>	环丙沙星	94.44	66.67	8.914	0.003 <sup>a</sup>
头孢哌酮/舒巴坦	100.00	55.56	24.762	<0.001 <sup>a</sup>	复方磺胺甲噁唑	35.19	66.67	7.189	0.007
头孢西丁	100.00	33.33	46.286	<0.001					

注:a 为采用连续校正法,b 为采用 Fisher 确切概率法。

2.3 单因素分析 单因素分析结果显示,年龄、送检前抗菌药物使用种类 $\geq 3$ 种、送检前有碳青霉烯类使用史、送检前有抗真菌药物使用史均与器官移

植术后患者 CRKP 医院感染相关(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 器官移植术后患者 CRKP 医院感染单因素分析

Table 3 Univariate analysis on CRKP HAI in patients after organ transplantation

相关因素	病例组(n=54)	对照组(n=27)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	53.54 ± 11.26	47.44 ± 10.35	2.357	0.021
送检前住院天数(d)	9.50(5.00,25.25)	18.00(8.00,24.00)	583.500	0.145 <sup>c</sup>
手术后住院天数(d)	9.00(5.00,19.00)	9.00(6.00,42.00)	647.000	0.411 <sup>c</sup>
送检前白蛋白浓度(g/L)	39.55 ± 5.43	38.35 ± 5.15	0.956	0.342
手术时长(h)	7.11 ± 2.85	8.18 ± 3.49	-1.399	0.166
术中失血量(ml)	100.00(50.00,800.00)	900.00(187.50,1 950.00)	316.500	0.005 <sup>c</sup>
男性(例)	40	22	0.550	0.458
合并其他病原菌(例)	35	17	0.027	0.870
有基础疾病(例)	26	14	0.099	0.753
送检前有气管插管/切开史(例)	7	2	0.141	0.708 <sup>a</sup>
送检前有 CVC 置管史(例)*	29	16	0.225	0.635
送检前有导尿管留置史(例)	54	27	**	**
送检前有输血史(例)	47	23	0.053	0.819
送检前有糖皮质激素使用史(例)	50	26	0.463	0.660 <sup>b</sup>
送检前抗菌药物使用种类 $\geq 3$ 种(例)	37	11	5.753	0.016
送检前有抗菌药物使用史(例)	54	27	**	**

续表 3 (Table 3, Continued)

相关因素	病例组(n = 54)	对照组(n = 27)	$\chi^2/t$	P
青霉素类	0	2	4.101	0.108 <sup>b</sup>
$\beta$ -内酰胺酶抑制剂	46	25	0.357	0.550 <sup>a</sup>
头孢类	11	5	0.039	0.844
碳青霉烯类	42	15	4.263	0.039
氨基糖苷类	3	1	0.131	1.000 <sup>b</sup>
糖肽类	8	4	0.000	1.000 <sup>a</sup>
四环素类	1	3	3.287	0.105 <sup>b</sup>
喹诺酮类	16	13	2.686	0.101
磺胺类	6	1	1.428	0.415 <sup>b</sup>
送检前有抗真菌药物使用史(例)	46	16	6.739	0.009
再次移植史(例)	5	0	2.717	0.161 <sup>b</sup>
再次手术史(例)	15	10	0.635	0.425

注:a 为采用连续校正法;b 为采用 Fisher 确切概率法;c 为变量不符合正态性分布,采用 Wilcoxon 秩和检验;\* 为送检前只有 CVC 无 PICC 史,\*\* 为无法计算卡方值。

2.4 多因素分析 将单因素分析中有统计学意义的结果纳入 logistic 回归分析,采用逐步向后的分析方法,结果显示,年龄、送检前抗菌药物使用种类  $\geq 3$  种、送检前有碳青霉烯类使用史是器官移植术后患者 CRKP 医院感染的独立危险因素。见表 4。

表 4 器官移植术后患者 CRKP 医院感染多因素分析

Table 4 Multivariate analysis on CRKP HAI in patients after organ transplantation

相关因素	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
年龄	0.065	0.026	5.979	0.014	1.067(1.013~1.123)
送检前抗菌药物使用种类 $\geq 3$ 种	1.156	0.528	4.783	0.029	3.177(1.128~8.950)
送检前有碳青霉烯类使用史	1.348	0.572	5.559	0.018	3.848(1.255~11.798)

### 3 讨论

肺炎克雷伯菌可以在胃肠道、皮肤、鼻咽部等多个部位发生定植和感染,且易被诱导成耐药菌株,导致高致病率和高致死率,文献<sup>[11]</sup>报道 CRKP 引起的菌血症致死率高达 48%。本研究除复方磺胺甲噁唑与替加环素外,病例组对头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类等 18 种常用抗菌药物的耐药率显著高于对照组,表明一旦发生 CRKP 感染,患者几乎无药可用,是导致在临床中治疗 CRKP 感染患者愈发棘手的原因之一<sup>[11]</sup>。本研究中未发现气管切开/插

管、CVC 等有创性操作与 CRKP 医院感染相关,而在以往研究<sup>[12-13]</sup>中均上述为高危因素,可能是由于器官移植科的病种特性导致的,器官移植术后患者绝大部分都会存在上述侵入性操作,在一定程度上弱化了此关联。

本研究发现年龄是 CRKP 医院感染的独立危险因素,与研究<sup>[14-15]</sup>结果一致。随着年龄增长,各项器官功能均开始减退,机体的免疫功能无论是获得性免疫还是固有免疫均存在不可逆的退化,老年人本来就是各种感染的高危人群,而器官移植术存在手术时间长、出血量大、常规应用免疫抑制剂等特点<sup>[16]</sup>,更加重了老年人发生感染的风险。因此对于老年患者,应该及时开展 CRE 筛查,加强营养,加强感染控制,以防范医院感染的发生。

本研究结果显示,送检前抗菌药物使用种类  $\geq 3$  种、送检前有碳青霉烯类使用史、送检前有抗真菌药物使用史均为器官移植术后患者 CRKP 医院感染的危险因素,其中送检前抗菌药物使用种类  $\geq 3$  种和送检前有碳青霉烯类使用史是其独立危险因素,与相关研究<sup>[13,17-18]</sup>结果相似。器官移植术后患者需要常规应用免疫抑制剂,为防范可能的细菌和真菌感染,临床医生会大量应用碳青霉烯类、抗真菌类药物及其他抗菌药物,多联广谱抗微生物治疗方案在积极救治患者的同时也带来了细菌耐药的风险<sup>[7]</sup>。抗菌药物滥用是公认的导致细菌耐药的危险因素,抗菌药物的使用会对细菌产生选择性压力,诱导细菌启动耐药机制,而多种抗菌药物的同时应用会加

速此过程,导致多重耐药菌的产生<sup>[17]</sup>;并且还有研究<sup>[19]</sup>表明,抗真菌类药物的使用可能与 CRKP 患者死亡相关。因此,有必要采取严格的抗微生物药物管理措施,在选择抗微生物药物特别是碳青霉烯类药物时更应持谨慎态度,以减少 CRKP 医院感染的发生。

由于本医院器官移植术后患者 CRKP 医院感染的发病率较低,且耐药菌株所占的比例相对较高,导致样本量偏少,且病例数远大于对照数,在一定程度上影响了结果的可靠性。另外,本研究未能对耐药菌株进行分子流行病学研究,无法从基因学的角度进行危险因素分析,后续将加大样本量,并深化分子流行病学研究及分子耐药机制研究,为 CRKP 医院感染的防控提供更可靠的依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] 徐忆秋,胡仁静,万林,等. 感染耐碳青霉烯类抗生素的肺炎克雷伯菌患者死亡危险因素分析[J]. 职业与健康, 2017, 33(24): 3373-3375, 3379.
- [2] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4): 1151-1161.
- [3] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [4] 祝俊英,王春,孙燕,等. 儿童患者中分离的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌分子流行病学分析及耐药机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5): 578-582.
- [5] Zowawi HM, Forde BM, Alfaresi M, et al. Stepwise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15082.
- [6] 邵强,何晓顺,廖康,等. 肝移植术后血行感染中产超广谱  $\beta$  内酰胺酶大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌流行病学、细菌学及临床回顾性分析[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2011, 5(5): 421-424.
- [7] 谭庆,孙煦勇,曲海燕,等. 器官移植患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(11): 2613-2615.
- [8] 蔡冰超,顾崎,沈瑞红,等. ICU 患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21): 4847-4849.
- [9] 谭莉,涂敏,彭威军,等. 新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(18): 2811-2814.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [11] Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Hosp Infect, 2013, 83(4): 307-313.
- [12] Qi Y, Wei Z, Ji S, et al. ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(2): 307-312.
- [13] Borer A, Sidel-Odes L, Eskira S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae* [J]. Am J Infect Control, 2012, 40(5): 421-425.
- [14] 徐网兰. ICU 内不同部位肺炎克雷伯菌的耐药性及耐碳青霉烯类抗生素菌株感染的危险因素分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [15] Jiao Y, Qin Y, Liu J, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study [J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(2): 68-74.
- [16] 魏绪霞,黎利娟,安玉玲,等. 器官移植 ICU 院内感染病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2017, 6(1): 54-58.
- [17] 马红映,汪丽,虞亦鸣,等. 院内获得耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1456-1458.
- [18] 孙晔佳,顾克菊. 某院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出与耐药表型分布[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(2): 130-133, 137.
- [19] 钟秀君,汤杰,顾克菊,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药性及预后相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1201-1205.

(本文编辑:刘思娣、左双燕)

**本文引用格式:**彭威军,赖晓全,谭莉,等. 器官移植术后并发耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(8): 710-714. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205683.

**Cite this article as:** PENG Wei-jun, LAI Xiao-quan, TAN Li, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* healthcare-associated infection after organ transplantation [J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(8): 710-714. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205683.