

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20246131

· 论 著 ·

重症医学科肺炎克雷伯菌耐药率变迁及中外数据库对比

冯诚悻¹, 张丽伟¹, 王洋洋², 江淑芳¹, 狄佳¹, 樊金诺³

(1. 常州市第一人民医院感染管理处, 江苏 常州 213000; 2. 常州市第一人民医院微生物室, 江苏 常州 213000; 3. 常州市武进人民医院急诊内科, 江苏 常州 213000)

[摘要] **目的** 对比常州市第一人民医院重症医学科(简称 CZFPH-ICU)和美国重症监护医疗信息库第 IV 版(MIMIC-IV)中肺炎克雷伯菌(KP)检出情况和耐药率,以及 CZFPH-ICU 中 KP 耐药率、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)检出率的变迁。**方法** 回顾性分析 2017—2019 年 CZFPH-ICU 与 MIMIC-IV 中检出 KP 的标本分布和耐药率差异,以及 2017—2023 年 CZFPH-ICU KP 标本分布、耐药率,不同标本来源的 KP、CRKP 检出率的变化趋势。**结果** 2017—2019 年 CZFPH-ICU 共检出 KP 2 434 株,以痰标本为主;MIMIC-IV 数据库中共检出 KP 1 137 株,以尿标本为主。与 MIMIC-IV 相比,CZFPH-ICU 中检出的 KP 对常用抗菌药物均呈现出更高的耐药率。2020—2023 年 CZFPH-ICU 共检出 KP 4 874 株,仍以痰标本为主,且痰、尿、引流液和胆汁标本中 CRKP 的检出分别从 2017—2019 年的 17.77%、20.15%、24.22%、24.07%,下降至 2020—2023 年的 12.99%、13.56%、13.63%、8.00%(均 $P < 0.05$)。2017—2023 年 CZFPH-ICU 分离的 KP 对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南等常用抗生素的耐药率变化趋势为 2017—2019 年呈现上升,2020—2022 年出现下降,2023 年略有回升。2023 年 CZFPH-ICU 分离的 KP 对头孢他啶/阿维巴坦、多黏菌素 B 及替加环素的耐药率分别为 21.28%、10.22%、7.03%。**结论** 近 7 年 CZFPH-ICU 中 KP 耐药率存在缓慢下降趋势,但仍高于国外 MIMIC-IV 数据库中 KP 的耐药率。医院应加强各项感染防控措施,有效控制 KP 耐药和感染。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; MIMIC-IV 数据库; 重症医学科; 标本分布; 耐药率变迁

[中图分类号] R181.3⁺2

Changes in antimicrobial resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit and comparison between Chinese and foreign databases

FENG Cheng-yi¹, ZHANG Li-wei¹, WANG Yang-yang², JIANG Shu-fang¹, DI Jia¹, FAN Jin-nuo³ (1. Department of Infection Management, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, China; 2. Department of Microbiology, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, China; 3. Department of Emergency Medicine, Changzhou Wujin People's Hospital, Changzhou 213000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the detection rates and antimicrobial resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* (KP) between the intensive care unit of The First People's Hospital of Changzhou (CZFPH-ICU) and the American Medical Information Mart for Intensive Care-IV (MIMIC-IV), as well as the changes in the antimicrobial resistance rate of KP and detection rate of carbapenem-resistant KP (CRKP) in CZFPH-ICU. **Methods** Differences in specimen distribution and antimicrobial resistance rate of KP detected from CZFPH-ICU and MIMIC-IV from 2017 to 2019, as well as the changing trends of specimen distribution, antimicrobial resistance rate, detection rates of KP and CRKP from different specimen sources in CZFPH-ICU from 2017 to 2023 were retrospectively analyzed. **Results** A total of 2 434 strains of KP were detected in CZFPH-ICU from 2017 to 2019, mainly from sputum specimens. A

[收稿日期] 2024-02-18

[基金项目] 常州市卫健委科技项目(QN202355)

[作者简介] 冯诚悻(1989-),男(汉族),江苏省常州市人,主治医师,主要从事医院感染防控研究。

[通信作者] 樊金诺 E-mail: 190879360@qq.com

total of 1 137 strains of KP were detected from MIMIC-IV database, mainly from urine specimens. Compared with MIMIC-IV, KP detected from CZFPH-ICU showed higher resistance rate to commonly used antimicrobial agents. A total of 4 874 strains of KP were detected from CZFPH-ICU from 2020 to 2023, mainly from sputum specimens. The detection rates of CRKP from sputum, urine, drainage fluid and bile specimens decreased from 17.77%, 20.15%, 24.22% and 24.07% in 2017–2019 to 12.99%, 13.56%, 13.63% and 8.00% in 2020–2023, respectively (all $P < 0.05$). The changing trend of resistance rate of KP isolated from CZFPH-ICU from 2017 to 2023 to commonly used antimicrobial agents such as piperacillin/tazobactam, imipenem, and meropenem increased in 2017–2019, decreased in 2020–2022, and slightly increased in 2023. In 2013, the resistance rates of KP isolated from CZFPH-ICU to ceftazidime/avibactam, polycyclin B and tigacycline were 21.28%, 10.22% and 7.03%, respectively. **Conclusion** In recent 7 years, resistance rate of KP from CZFPH-ICU showed a slow decline trend, but it was still higher than that in foreign MIMIC-IV database. Hospitals should strengthen various infection prevention and control measures to effectively control KP resistance and infection.

[**Key words**] *Klebsiella pneumoniae*; MIMIC-IV database; intensive care unit; specimen distribution; antimicrobial resistance change

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是一种高度多样化的病原体,其通常不仅定植于人体肠道菌群中,也在环境中广泛存在^[1]。过去十年中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)在中国医疗机构中急剧增加^[2]。CRKP 具有广泛耐药的趋势,其感染特征是病原菌耐药率高、治疗困难和病死率高,是临床治疗的难点之一^[3]。2017 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将 CRKP 列为最紧迫的威胁,需要加强其监测和预防^[4]。重症医学科(intensive care unit, ICU)的患者通常病情危重、免疫力低下, KP 定植是患者后续住院期间引起医院感染的重要危险因素,同时 KP 也是 ICU 获得性血流感染最常分离的病原菌,并且预后不佳^[5]。虽然目前国内外医疗机构对于 KP 在 ICU 危重患者中分布及耐药情况已有较多研究,但是对于不同地域医疗机构的比较却鲜有涉及。因此,本研究基于常州市第一人民医院(The First People's Hospital of Changzhou)重症医学科(以下简称 CZFPH-ICU)和美国重症监护医疗信息库第 IV 版(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV)^[6]微生物培养数据,回顾性分析 2017—2023 年 ICU 患者 KP 检出情况和耐药性变迁,以探讨不同时期、地域、抗菌药物使用政策对 KP 耐药率的影响,为危重症 KP 感染患者合理使用抗菌药物提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性收集 CZFPH-ICU 2017—2023 年住院患者检出 KP 的标本分布和耐药信息。MIMIC-IV 数据库于 2020 年正式发布,是以 2008—2019 年美国波士顿贝斯以色列女执事医疗数据中心重症患者的医疗数据构建的数据库(MIMIC-IV 数据库授权使用证书编号:31397927)。由于出于对患者隐私的保护, MIMIC-IV 中患者真实入院时间均为 3 年的时间区间,因此本文提取其中 2017—2019 年区间数据做比较。本研究已通过常州市第一人民医院伦理委员会的伦理审查,伦理批号:(2023)科第 163 号。

1.2 标本鉴定与培养 采集 CZFPH-ICU 患者的痰、支气管肺泡灌洗液、全血及引流液等标本,进行培养和药物敏感性试验(药敏试验)。细菌鉴定采用基质辅助激光解吸飞行时间质谱(德国布鲁克公司产品)进行鉴定,药敏试验使用 Phoenix-100 全自动细菌鉴定药敏仪(美国 BD 公司产品)的 NMIC-413 单药敏板,药敏试验结果参照美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)M100-S31 文件 2021 年标准进行判定^[7], KP 药敏试验折点厄他培南最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, 或亚胺培南 MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, 或美罗培南 MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$,

满足任意一项则判定为 CRKP。质控菌株为 KP ATCC BAA1705 (为 CRKP, 来自国家卫生计生委临床检验中心)。MIMIC-IV 中的微生物培养及药敏数据从 microevents 中提取。MIMIC-IV 中 KP 根据提取的药敏试验结果参照上述标准进行判定。

1.3 分析指标 研究按照数据来源 (CZFPICU 与 MIMIC-IV) 和时间段 (2017—2019 年与 2020—2023 年) 分组进行分析。对于同一患者相同标本分离的相同菌株, 仅使用首次分离株的信息。比较国内外数据库中 KP 标本分布、耐药菌比例和耐药率差异, 并分析 CZFPICU KP 标本分布、CRKP 检出率和对抗菌药物耐药率的变迁。

1.4 统计分析 采用 PostgreSQL 16 从 MIMIC-

IV 数据库提取数据。应用 Python 3.9 进行数据处理及统计分析, 定性资料采用频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验、趋势性 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KP 检出情况 2017—2019 年 CZFPICU 共检出 KP 2 434 株, 以痰标本为主, 其中 CRKP 463 株, 占 19.02%; MIMIC-IV 数据库中共检出 KP 1 137 株, 以尿标本为主, 其中 CRKP 5 株, 占 0.44%。见表 1。

表 1 2017—2019 年 CZFPICU、MIMIC-IV 不同标本来源 CRKP 检出情况

Table 1 Detection of CRKP from different specimen sources from CZFPICU and MIMIC-IV, 2017–2019

标本	CZFPICU			MIMIC-IV			χ^2	P
	KP 株数	CRKP 株数	检出率 (%)	KP 株数	CRKP 株数	检出率 (%)		
痰	1 300	231	17.77	74	0	0	15.807	<0.001
尿	268	54	20.15	815	2	0.25	162.943	<0.001
支气管肺泡灌洗液	63	16	25.40	28	0	0	8.628	0.003
全血	204	30	14.71	102	2	1.96	11.796	<0.001
引流液	223	54	24.22	22	0	0	6.834	0.008
脓液	194	25	12.89	18	0	0	2.630	0.105
咽拭子	54	19	35.19	35	0	0	15.657	<0.001
胆汁	54	13	24.07	12	0	0	7.877	0.005
血管导管尖端	29	13	44.83	5	1	20	1.085	0.298
伤口分泌物	11	3	27.27	3	0	0	1.041	0.308
其他标本	34	5	14.71	23	0	0	3.708	0.054
合计	2 434	463	19.02	1 137	5	0.44	234.989	<0.001

2.2 CZFPICU KP 标本来源及 CRKP 检出变迁情况 2020—2023 年 CZFPICU 共检出 KP 4 874 株, 以痰标本为主。其中 CRKP 689 株, 占 14.14%, 较 2017—2019 年 CRKP 检出率有所降低 ($P < 0.05$)。痰、尿、引流液和胆汁标本中 CRKP 的检出率分别从 2017—2019 年的 17.77%、20.15%、24.22%、24.07% 下降至 2020—2023 年的 12.99%、13.56%、13.63%、8.00% (均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 KP 对抗菌药物耐药情况 2017—2019 年, 与 MIMIC-IV 相比, CZFPICU 检出的 KP 对常用抗

菌药物均呈现出更高的耐药率, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。除阿米卡星外, CZFPICU 检出的 KP 对所检测抗菌药物的耐药率均 $> 50%$, KP 耐药率居前三位的抗菌药物分别是头孢呋辛、氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星, 耐药率分别为 71.43%、66.59%、64.61%。MIMIC-IV 中 KP 对常见抗菌药物的耐药率普遍较低, 对美罗培南的耐药率仅为 0.44%, 但对氨苄西林/舒巴坦的耐药率较高, 达 16.27%。见表 3。

表 2 2017—2023 年 CZFPH-ICU KP 标本分布及 CRKP 检出率变迁情况

Table 2 Changes in the distribution of KP specimens and detection rates of CRKP from CZFPH-ICU, 2017 - 2023

标本来源	2017—2019 年			2020—2023 年			χ^2	P
	KP 株数	CRKP 株数	检出率(%)	KP 株数	CRKP 株数	检出率(%)		
痰	1 300	231	17.77	2 478	322	12.99	15.559	<0.001
尿	268	54	20.15	627	85	13.56	6.220	0.013
支气管肺泡灌洗液	63	16	25.40	372	86	23.12	0.156	0.693
全血	204	30	14.71	369	50	13.55	0.146	0.702
引流液	223	54	24.22	411	56	13.63	11.306	<0.001
脓液	194	25	12.89	303	32	10.56	0.630	0.427
咽拭子	54	19	35.19	133	25	18.80	5.733	0.167
胆汁	54	13	24.07	75	6	8.00	6.459	0.011
血管导管尖端	29	13	44.83	51	20	39.22	0.240	0.624
伤口分泌物	11	3	27.27	31	2	6.45	3.356	0.067
其他标本	34	5	14.71	24	5	20.83	0.370	0.543
合计	2 434	463	19.02	4 874	689	14.14	29.184	<0.001

表 3 2017—2019 年 CZFPH-ICU、MIMIC-IV 检出 KP 对抗菌药物的耐药情况

Table 3 Antimicrobial resistance of KP detected from CZFPH-ICU and MIMIC-IV, 2017 - 2019

抗菌药物	CZFPH-ICU			MIMIC-IV			χ^2	P
	检测株数	耐药株数	耐药率(%)	检测株数	耐药株数	耐药率(%)		
氨苄西林/舒巴坦	449	299	66.59	1 137	185	16.27	385.307	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	456	271	59.43	963	26	2.70	601.795	<0.001
头孢呋辛	14	10	71.43	97	14	14.43	23.452	<0.001
头孢他啶	456	259	56.80	1 137	99	8.71	432.037	<0.001
头孢曲松	13	8	61.54	1 137	119	10.47	34.127	<0.001
头孢吡肟	455	291	63.96	1 137	89	7.83	563.371	<0.001
美罗培南	333	178	53.45	1 137	5	0.44	671.566	<0.001
阿米卡星	455	193	42.42	62	3	4.84	32.736	<0.001
庆大霉素	456	263	57.68	1 137	57	5.01	562.791	<0.001
妥布霉素	16	10	62.50	1 137	55	4.84	98.618	<0.001
环丙沙星	438	283	64.61	1 137	98	8.62	541.078	<0.001
复方磺胺甲噁唑	334	194	58.08	1 137	161	14.16	272.371	<0.001

2.4 KP 耐药率变迁 2017—2023 年 CZFPH-ICU 分离的 KP 对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南等常用抗生素的耐药率变化趋势为 2017—2019 年呈现上升,2020—2022 年出现下降,2023 年略有回升,耐药率变化趋势有统计学意义

(均 $P < 0.05$)。头孢他啶/阿维巴坦作为新晋治疗 CRKP 的复方抗生素制剂,2023 年 KP 对其耐药率已达 21.28%,替加环素和多黏菌素 B 对 KP 的耐药率较低,分别为 10.22%、7.03%。见表 4。

表 4 2017—2023 年 CZFPH-ICU KP 对抗菌药物的耐药率变迁情况

Table 4 Changes in antimicrobial resistance rates of KP detected from CZFPH-ICU, 2017–2023

抗菌药物	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年		2021 年		2022 年		2023 年		Z	P
	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)		
氨苄西林/舒巴坦	52	50.98	109	70.78	138	71.50	122	64.55	76	43.18	73	33.18	143	55.86	-5.131	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	46	42.59	100	64.52	125	64.77	110	57.89	64	36.57	52	23.74	127	49.22	-5.230	<0.001
阿莫西林/克拉维酸	47	43.52	92	62.16	126	65.28	104	54.74	68	38.64	52	23.64	128	50.00	-4.819	<0.001
头孢唑林	55	75.34	110	92.44	139	94.56	124	75.15	93	55.03	88	45.13	151	62.92	-9.052	<0.001
头孢他啶	36	33.33	96	61.94	127	65.80	116	60.73	71	40.11	63	28.64	129	50.19	-3.371	<0.001
头孢噻肟	50	46.30	108	70.59	136	70.47	76	73.08	4	33.33	11	28.95	10	40.00	-1.834	0.067
头孢吡肟	52	48.15	108	69.68	131	68.23	115	59.90	74	42.53	64	29.09	133	51.55	-5.557	<0.001
头孢他啶/阿维巴坦	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	20	21.28	2.216	0.027
头孢哌酮/舒巴坦	-	-	-	-	-	-	41	48.24	62	38.75	52	28.89	119	51.97	1.314	0.189
氨曲南	52	48.15	104	67.53	130	67.36	117	60.94	75	42.86	67	30.45	135	52.73	-4.929	<0.001
亚胺培南	46	42.59	92	59.74	120	61.86	96	50.53	55	31.43	40	18.18	106	41.25	-6.543	<0.001
美罗培南	45	41.67	55	58.51	78	59.54	100	52.36	55	31.79	40	18.26	109	43.43	-4.535	<0.001
厄他培南	4	57.14	3	50.00	-	-	32	37.21	53	35.81	34	20.61	75	41.90	-	-
阿米卡星	8	7.41	83	53.90	102	52.85	63	32.81	40	22.60	24	10.91	61	23.64	-5.852	<0.001
庆大霉素	52	48.15	99	63.87	112	58.03	69	35.94	60	33.90	55	25.00	115	44.57	-5.592	<0.001
妥布霉素	5	71.43	5	62.50	-	-	25	28.41	46	27.88	29	16.11	68	29.31	-	-
四环素	56	52.34	95	64.19	140	72.54	124	66.31	75	43.10	75	34.09	101	39.45	-7.656	<0.001
替加环素	-	-	-	-	-	-	16	18.82	13	8.07	5	2.82	23	10.22	-1.681	0.093
氯霉素	25	24.51	99	67.35	133	68.91	114	60.32	41	23.70	34	16.19	65	28.51	-8.995	<0.001
左氧氟沙星	47	44.34	97	62.99	129	73.30	110	85.94	62	87.32	61	100	122	69.32	5.331	<0.001
环丙沙星	51	47.66	102	66.23	130	73.45	116	86.57	70	90.91	78	100	125	70.22	5.343	<0.001
莫西沙星	44	44.00	95	65.07	127	66.84	68	48.23	4	3.31	9	5.36	2	1.48	-15.537	<0.001
复方磺胺甲噁唑	55	50.93	60	63.16	79	60.31	97	51.32	44	27.16	55	30.22	106	45.49	-4.781	<0.001
多黏菌素 B	-	-	-	-	-	-	17	65.38	14	43.75	10	8.06	18	7.03	-8.646	<0.001

注：- 表示无数据。

3 讨论

2017 年 2 月,为了指导新的抗菌药物研究和开发,WHO 公布了迫切需要开发新抗菌药物的病原体清单,其中包含 KP 在内的 6 种病原体被指定为“优先地位”^[8]。经典型肺炎克雷伯菌(cKP)分离株由数百种序列类型和荚膜基因类型组成^[9],并且通常毒力较低,这可能是其在住院和免疫低下患者中处于优势菌群的原因^[10]。cKP 在临床中有一个重要的子集是 CRKP,导致肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗生素耐药的机制包括碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)、外膜蛋白缺失或突变以及外排泵过表达,其中最重要的是产生碳

青霉烯酶,包括 KPC、新德里金属 β-内酰胺酶(New Delhi metallo-β-lactamase, NDM)、亚胺培南金属 β-内酰胺酶(imipenemase metallo-β-lactamase, IMP)和 OXA-48 类碳青霉烯酶(oxacillinase-48-type carbapenemases, OXA-48)^[11]。在中国,KPC-2、KPC-12、IMP-4、IMP-8、OXA-1 和 OXA-47 均存在于碳青霉烯酶中,KPC-2 是导致 KP 对碳青霉烯类抗生素耐药的最常见原因^[12]。近年来 CRKP 的临床检出率在不同年龄段明显上升,达到 19.9%,且 ICU 危重患者 CRKP 检出率明显高于普通病房患者的检出率^[13],严重威胁患者生命。

本研究对比分析 2017—2019 年 CZFPH-ICU 与 MIMIC-IV 中 KP 标本分布及 CRKP 检出率可知,CZFPH-ICU KP 标本来源主要以痰标本为主,

且各类标本均检出 CRKP, 检出率达 19.02%, 其中血管导管尖端 CRKP 检出率最高, 达 44.83%。而 MIMIC-IV 中 KP 标本来源主要为尿标本, 仅有尿、血及血管导管尖端标本培养出 5 株 CRKP, 检出率仅为 0.44%。造成此情况的原因可能与两种数据来源医院的患者群体病情以及医疗操作习惯的不同有关。一项研究^[14]表明, 纽约市的 CRKP 检出率 2006—2014 年呈下降趋势, 尤其是尿路感染。2017—2023 年 CZFPH-ICU 中 CRKP 检出总体呈下降趋势, 特别是在痰、尿、引流液、胆汁这些标本中下降明显。CRKP 在 CZFPH-ICU 检出率趋势变化也与中国细菌耐药监测网(CHINET)报道的细菌耐药率表现一致, 表明近几年持续监测和合理使用抗菌药物获得了一定效果。

2017—2019 年 CZFPH-ICU 患者中检出的 KP 对各类抗菌药物的耐药率均明显高于 MIMIC-IV 来源的 KP, 可能与医生对抗菌药物的选择使用和标本送检时机相关。2017—2023 年 CZFPH-ICU 中, 大多数抗菌药物对 KP 耐药率的变化大致可分为 3 个阶段: 2017—2019 年耐药率持续上升, 2020—2022 年持续下降, 2023 年有所回升, 但未达到 2019 年的耐药率水平, 总体呈缓慢下降趋势。这可能与 2020—2022 年新型冠状病毒感染大流行期间严格的感染控制措施和个人防护的高度重视, 有效减缓了 KP 耐药性的发生和发展有关^[15]。2023 年 KP 对抗菌药物的耐药率有所回升但仍与前期最高点有一定差距, 与该院对抗菌药物合理使用的重视密不可分, 同时也可能与近年来临床中高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)检出增多相关^[16]。相较于 cKP 的高耐药率, 大多数 hvKP 对抗菌药物表现为高敏感性^[17], 但其能引起多部位感染, 通常进展迅速。同时国外的一项研究^[18]表明, 相较于普通病房, 收住病情危重患者的 ICU hvKP 检出率更高。CZFPH-ICU KP 对氟喹诺酮类抗菌药物耐药率居高不下的情况与伊朗德黑兰一所医院研究结果相似^[19], 后者通过聚合酶链式反应(PCR)和测序结果显示, 分离株 *gyrA* 和 *parC* 靶位点突变对环丙沙星耐药影响最大。2017—2023 年 CZFPH-ICU KP 对碳青霉烯类抗生素耐药率变化情况与 2023 年 CHINET 细菌耐药监测结果一致, 且 2023 年 CZFPH-ICU 中碳青霉烯类抗生素耐药率距既往耐药峰值均有 20% 左右的降幅, 分析原因可能与该院 ICU 中这类药物的使用优先级下降、良好的用药指征以及临床药师在线实时审查制度落实相关。近年来, 新的 β -内酰胺类抗生素/

β -内酰胺酶抑制剂组合也在不断研发, 如美罗培南/法硼巴坦对 CRKP 体外活性较高^[20], 以及亚胺培南/瑞来巴坦对产 KPC 为主的 CRKP 具有良好的体外抗微生物活性^[21], 这些都可能是未来 CRKP 感染治疗的新选择。头孢他啶/阿维巴坦也是一种新的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂, 于 2019 年在中国上市, 是治疗产 KPC 肠杆菌引起感染的前驱复合性抗生素^[22]。然而, 2023 年 CZFPH-ICU KP 对头孢他啶/阿维巴坦耐药率已达 21.28%, 研究^[23]表明, 该抗菌药物的广泛使用促使 CRKP 的耐药基因 *bla_{KPC}* 发生突变, 以适应不断增加的抗菌药物压力。CZFPH-ICU KP 对多黏菌素 B 耐药率为 13.47%, 处于较低水平。虽然肾毒性和异质性耐药是其在临床中广泛应用于治疗 CRKP 的两大限制因素^[24-25], 但是多项研究^[26-27]表明 KPC 变异体并不影响多黏菌素对其敏感性, 提示多黏菌素 B 在治疗 KPC 变异的 CRKP 感染方面仍具有潜在优势。CZFPH-ICU KP 对替加环素耐药率最低, 仅为 8.80%。替加环素被誉为治疗多重耐药革兰阴性杆菌引起的复杂感染的最后一道防线之一^[28], 但也有其局限性, 在治疗 CRKP 引起的血流感染时, 由于替加环素的血药稳态浓度较低, 更被推荐作为联合用药之一^[29]。并且近些年耐替加环素 KP 的报道给临床治疗带来了新的挑战, 而我国学者研究发现 ML-7 盐酸盐作为替加环素的佐剂可以有效逆转耐替加环素 KP 的敏感性^[30], 为这一领域提供了有价值的参考依据。

面对日渐严峻的耐药形势, 如何遏制多重耐药菌传播也是 ICU 医务人员需要思考的难题。我国学者^[31]对其所在医院 ICU CRKP 定植或感染患者的周边环境以及医务人员采样及同源性分析发现, CRKP 检出患者周边环境及医务人员手、工作服检出 CRKP 较多, 且存在传播。因此, 在管理层面上增加感染控制集束化措施, 如 1 h 脓毒症集束化方案、手卫生、主动筛查、去定植及接触隔离结合病区情况的辩证使用, 将推动感染控制工作更好地进行^[32]。

本研究存在一定的局限性, 首先由于 MIMIC-IV 数据库没有 2020 年以后的数据, 耐药率变迁的国内外比较无法更新近四年的变化, 对于新型冠状病毒感染流行期间导致的耐药性改变无法和国外进行对比。其次耐药率变迁的研究需要大量的样本数据来支撑结论, 本研究对于 KP 的耐药率变迁只能反映该院 ICU 的情况, 无法以此结果外推到本地区或本市 ICU KP 耐药情况。此外, 本文是回顾性研

究,可能存在数据不完整或不准确的可能,导致选择偏倚。

综上所述,CZFPH-ICU 与 MIMIC-IV 在 2017—2019 年检出 KP 的标本分布以及耐药率明显不同,CZFPH-ICU 检出 KP 的标本主要以痰为主,且对常见抗菌药物耐药率(除阿米卡星外)均 >50%,高于 MIMIC-IV 的数据。2017—2023 年 CZFPH-ICU CRKP 检出率呈下降趋势。耐药率方面:除环丙沙星和左氧氟沙星外,其余抗菌药物耐药率均呈下降趋势,但临床仍需持续落实感染控制集束化措施,以降低对患者健康的危害。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Zou Q, Li Y. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. N Engl J Med, 2021, 385(9): 833.
- [2] Hu FP, Wang MG, Zhu DM, et al. CHINET efforts to control antimicrobial resistance in China[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 21: 76–77.
- [3] Soares de Moraes L, Gomes Magalhaes GL, Material Soncini JG, et al. High mortality from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Microb Pathog, 2022, 167: 105519.
- [4] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318–327.
- [5] Chen J, Li JH, Huang FF, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* pneumonia developing secondary *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 102.
- [6] Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset[J]. Sci Data, 2023, 10(1): 1.
- [7] Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, et al. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st edition [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0021321.
- [8] Baraldi E, Lindahl O, Savic M, et al. Antibiotic pipeline coordinators[J]. J Law Med Ethics, 2018, 46(Suppl 1): 25–31.
- [9] Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(6): 344–359.
- [10] Kochan TJ, Nozick SH, Medernach RL, et al. Genomic surveillance for multidrug-resistant or hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* among United States bloodstream isolates [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 603.
- [11] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9): 785–796.
- [12] Wang Q, Wang XJ, Wang J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012–2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 2): S196–S205.
- [13] Gao L, Lv Y, Li Y. Analysis of the drug resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the China antimicrobial resistance surveillance trial program, 2007–2018[J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(8): 944–950.
- [14] Park SO, Liu JF, Furuya EY, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in three New York city hospitals trended downwards from 2006 to 2014[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(4): ofw222.
- [15] Lyu JW, Chen HM, Bao JW, et al. Clinical distribution and drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Guangzhou, China from 2017 to 2021[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 1189.
- [16] Chen DJ, Zhang YR, Wu JF, et al. Analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and classic *Klebsiella pneumoniae* infections in a Chinese hospital[J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(5): 3883–3890.
- [17] Chen JJ, Zhang H, Liao XL. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 5243–5249.
- [18] Rafat C, Messika J, Barnaud G, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, a 5-year study in a French ICU[J]. J Med Microbiol, 2018, 67(8): 1083–1089.
- [19] Sani GS, Ghane M, Babaekhou L. Fluoroquinolone-resistance mechanisms and molecular epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Iran[J]. Folia Microbiol (Praha), 2023, 68(4): 633–644.
- [20] Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, et al. *In vitro* activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(2): 144–150.
- [21] Carpenter J, Neidig N, Campbell A, et al. Activity of imipenem/relebactam against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* with high colistin resistance[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(11): 3260–3263.
- [22] Yin DD, Wu S, Yang Y, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the *in vitro* activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4): e02431–18.
- [23] Bianco G, Boattini M, Iannaccone M, et al. Carbapenemase detection testing in the era of ceftazidime/avibactam-resistant KPC-producing *Enterobacteriales*: a 2-year experience [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 24: 411–414.

- [24] Nang SC, Azad MAK, Velkov T, et al. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(2): 679 – 728.
- [25] Tian Y, Zhang QY, Wen LR, et al. Combined effect of polymyxin B and tigecycline to overcome heteroresistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0015221.
- [26] Shi QY, Han RR, Guo Y, et al. Multiple novel ceftazidime-avibactam-resistant variants of *bla*_{KPC-2}-positive *Klebsiella pneumoniae* in two patients [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0171421.
- [27] Shi QY, Yin DD, Han RR, et al. Emergence and recovery of ceftazidime-avibactam resistance in *bla*_{KPC-33}-harboring *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 isolates in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 4): S436 – S439.
- [28] Ding L, Shen SQ, Chen J, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: the new threat to global public health [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(4): e0000823.
- [29] Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S565 – S575.
- [30] Sun LL, Sun L, Li X, et al. A novel tigecycline adjuvant ML-7 reverses the susceptibility of tigecycline-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 809542.
- [31] Yan ZQ, Zhou Y, Du MM, et al. Prospective investigation of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* transmission among the staff, environment and patients in five major intensive care units, Beijing [J]. *J Hosp Infect*, 2019, 101(2): 150 – 157.
- [32] Li ML, Wang XL, Wang JH, et al. Infection-prevention and control interventions to reduce colonisation and infection of intensive care unit-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year quasi-experimental before-and-after study [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 8.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:冯诚怿,张丽伟,王洋洋,等.重症医学科肺炎克雷伯菌耐药率变迁及中外数据库对比[J].中国感染控制杂志,2024,23(10):1241 – 1248. DOI: 10.12138/j.issn.1671 – 9638.20246131.

Cite this article as: FENG Cheng-yi, ZHANG Li-wei, WANG Yang-yang, et al. Changes in antimicrobial resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit and comparison between Chinese and foreign databases [J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(10): 1241 – 1248. DOI: 10.12138/j.issn.1671 – 9638.20246131.