

大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性比较

王莉洁, 梁志欣, 喻航, 吴珍, 陈良安
解放军总医院呼吸内科, 北京 100853

摘要:目的 探讨大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌所致血流感染的临床特征和耐药性差异。方法 回顾性分析 2014 年 1 月 - 2015 年 12 月本院发生大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌血流感染的住院患者的临床特征、产超广谱 β 内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamase, ESBL) 情况及药敏结果。结果 共纳入血流感染患者 436 例, 其中大肠埃希菌感染 282 例 (64.7%), 肺炎克雷伯菌感染 154 例 (35.3%)。肺炎克雷伯菌感染患者死亡率 (20.1%) 高于大肠埃希菌感染死亡率 (9.2%) ($P=0.002$)。大肠埃希菌最常见感染来源为胰胆系感染 (30.1%) 和泌尿道感染 (20.2%), 肺炎克雷伯菌最常见感染来源为肺部感染 (37.7%)。产 ESBL 菌株检出率在大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染患者中分别为 56.8% 和 24.8% ($P < 0.001$)。与肺炎克雷伯菌相比, 大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药率较高, 达 63% ~ 64.8%。总体耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌占比为 11% ~ 12.9%, 其中大肠埃希菌对亚胺培南和厄他培南耐药率分别为 2.2%、2.9%, 而肺炎克雷伯菌耐药率则高达 26.8% ~ 30.7%。两种细菌对阿米卡星的耐药率较低, 为 9.3% (4.4% ~ 18.2%)。结论 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌所致血流感染的临床特征和预后存在较大差异。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率高达 26.6% ~ 30.5%。应加强抗菌药物合理使用和医院感染控制。

关键词: 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌; 血流感染; 耐药性

中图分类号: R 517.6; R 516.1 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)04-0306-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.004
网络出版时间: 2017-03-06 10:37 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170306.1037.002.html

Bloodstream infection caused by *Escherichia coli* versus *Klebsiella pneumoniae*: Clinical characteristics and drug resistance

WANG Lijie, LIANG Zhixin, YU Hang, WU Zhen, CHEN Liang'an

Department of Respiratory Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Liang'an. Email: chenliangan301@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and drug resistance in patients with bloodstream infection (BSI) due to *K. pneumoniae* or *E. coli*. **Methods** We conducted a retrospective analysis on patients with BSI due to *K. pneumoniae* or *E. coli* from January 2013 to December 2015 in Chinese PLA General Hospital. Data were collected on underlying diseases, source of infection, production of extended spectrum β -lactamase (ESBL), and drug sensitive test. **Results** Four hundred and thirty-six cases of BSI were enrolled in our study, with 282(64.7%) *E. coli* BSI and 154(35.3%) *K. pneumoniae* BSI. In-hospital 30-day mortality of patients were higher in *K. pneumoniae* (20.1%) than that in *E. coli* (9.2%) ($P=0.002$). The most common sources of infection were pancreaticobiliary infection (30.1%) and urinary tract infection (20.2%) due to *E. coli*, and lung infection (37.7%) due to *K. pneumoniae*. ESBL was isolated from 56.8% of *E. coli* BSI and 24.8% of *K. pneumoniae* BSI, respectively ($P < 0.001$). Compared with *K. pneumoniae*, the resistance rates to fluoroquinolone were higher in *E. coli* (63% -64.8%). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains accounted for an overall rate of 11% -12.9%, in which the resistance rates were up to 26.8%-30.7% for *K. pneumoniae*, and 2.2%-2.9% for *E. coli*. The resistance rate to amikacin (9.3%) was the lowest in the two strains. **Conclusion** The clinical characteristics and prognosis of BSI caused by *E. coli* and *K. pneumoniae* are significantly different. Both strains show high resistance rates to major antibiotics with Carbapenem-resistant rates of 26.8%-30.7% in *K. pneumoniae*. Rational use of antibiotics and hospital infection control should be strengthened in clinical practice.

Keywords: *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; bloodstream infection; drug resistance

在我国, 肠杆菌科细菌感染近年来不断增加, 已成为医院感染的主要病原菌, 以大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌感染最常见^[1-2]。大肠埃希菌和肺炎

克雷伯菌已成为产超广谱 β 内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamases, ESBL) 的代表菌株^[3]。这类菌株具有较高的耐药性, 其诱发的血流感染危重且预后较差, 给临床诊疗带来很大挑战。掌握大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性差异, 对合理选用抗菌药物、有效控制医院感染具有重要意义^[4]。本文对我院大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌血流感染患者资料进行回顾性分析, 比较两者临床特征与耐药性的差异。

收稿日期: 2016-12-13

基金项目: 部委级资助项目; 军队“十二五”重点项目 (BWS11J057)

Supported by the key Projects in the Military Program during the Twelfth Five-year Plan Period (BWS11J057)

作者简介: 王莉洁, 女, 在读硕士。研究方向: 呼吸系统疾病诊治与肺癌。Email: wljeve123@126.com

通信作者: 陈良安, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: chenliangan301@163.com

资料和方法

1 资料 连续收集 2014 年 1 月 - 2015 年 12 月本院血培养阳性的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染病例, 剔除重复血培养阳性记录。排除年龄 < 16 岁、24 h 内出入院、病例资料不全的患者。最终纳入 436 例血流感染患者。感染来源由临床医师结合体液(痰、浆膜腔积液、引流液、尿液等)微生物学检验结果以及患者临床症状体征判断确定。

2 细菌培养鉴定与药敏试验 采用 BacT/A-ert3D 全自动血培养仪对血标本进行培养, 经 VITEK2-Compact(法国梅里埃公司)全自动细菌分析仪对菌种进行鉴定。药敏试验采用 K-B 琼脂扩散法, 试验方法与判定标准严格按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准。产超广谱 β 内酰胺酶菌株的确证试验采用纸片扩散法, 用头孢他啶 (30 μ g) 和头孢他啶 / 克拉维酸 (30 μ g/10 μ g); 头孢噻肟 (30 μ g) 和头孢噻肟 / 克拉维酸 (30 μ g/10 μ g), 分别测定抑菌环直径, 加克拉维酸后抑菌环直径较不加克拉维酸的抑菌环直径 ≥ 5 mm 时判定为产 ESBL 菌株。

3 方法 采用回顾性研究方法。收集患者相关病史资料包括人口学特征、基础疾病(包括心脑血管疾病、慢性肺病、实体肿瘤、血液病、风湿免疫疾病、慢性肾功能不全)、感染部位、预后情况等。比较大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征与耐药性异同。

4 统计学方法 使用 SPSS22.0 软件进行统计学处理。计量资料的组间比较采用 *t* 检验, 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组一般情况比较 436 例血流感染患者中, 大肠埃希菌感染 282(64.7%) 例, 肺炎克雷伯菌感染 154(35.3%) 例。两组在性别构成上的差异有统计学意义, 肺炎克雷伯菌感染中男性患者占 68.2%, 高于大肠埃希菌的 56.4%($P=0.018$)。肺炎克雷伯菌感染患者 30 d 死亡率为 20.1%(31/154), 显著高于大肠埃希菌感染的 9.2%($P=0.002$)。两组基础疾病分布差异无统计学意义。见表 1。

2 两组感染来源部位比较 大肠埃希菌血流感染

患者中, 最常见的感染来源为胆胰系感染 (30.1%); 其次为泌尿系感染 (20.2%)。肺部感染 (37.7%) 是发生肺炎克雷伯菌血流感染最常见的感染来源, 其次为腹腔内感染 (22.1%) 和胆胰系感染 (20.8%)。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染的来源分布存在显著差异。见表 2。

3 两组药敏试验比较 大肠埃希菌中产 ESBL 菌株检出率为 56.8%(155/273); 肺炎克雷伯菌中 ESBL 检出率为 24.8%(38/153), 两组差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。除碳青霉烯类药物外, 产 ESBL 菌株耐药率均显著高于非产 ESBL 菌株的耐药率。肺炎克雷伯菌对厄他培南、亚胺培南的耐药率高达 26.8% 及 30.7%, 而大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物的耐药性普遍高于肺炎克雷伯菌。见表 3。

表 1 大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌血流感染患者临床特征比较

Tab. 1 Characteristics of patients in *E. coli* group vs *K. pneumoniae* bacteraemia group (n, %)

Variable	<i>E. coli</i> (n=282)	<i>K. pneumoniae</i> (n=154)	<i>P</i>
Demographic			
Male	159(56.4)	105(68.2)	0.018
Age (yrs, $\bar{x} \pm s$)	56.7 \pm 16.4	58.5 \pm 16.7	0.281
Age \geq 65 yrs	87(30.9)	54(35.1)	0.329
30-day mortality	26(9.2)	31(20.1)	0.002
Underlying diseases			
Cancer (solid tumour)	144(51.1)	69(44.8)	0.230
Cardiovascular disease	71(25.2)	50(32.5)	0.117
Diabetes mellitus	57(20.2)	30(19.5)	0.901
Haematological malignancy	33(11.7)	12(7.8)	0.249
Chronic renal failure	18(6.4)	14(9.1)	0.338
Pulmonary disease	4(1.4)	4(2.6)	0.461
Autoimmune diseases	5(1.8)	3(1.9)	1.000

表 2 两组血流感染患者的感染来源比较

Tab. 2 Sources of infection in two groups (n, %)

Source of bacteremia	<i>E. coli</i> (n=282)	<i>K. pneumoniae</i> (n=154)	<i>P</i>
Pancreaticobiliary tract	85(30.1)	32(20.8)	0.042
Pneumonia	34(12.1)	58(37.7)	< 0.001
Urinary tract	57(20.2)	12(7.8)	0.001
Intra-abdominal	34(12.1)	34(22.1)	0.008
Catheter-related infection	7(2.5)	24(15.6)	< 0.001
Surgical wound	13(4.6)	8(5.2)	0.871
Gastrointestinal tract	14(5.0)	6(3.9)	0.811
Liver abscess	13(4.6)	7(4.5)	1.000
Skin or soft tissue	18(6.4)	2(1.3)	0.015
Unknown	23(8.2)	9(5.8)	0.445

表 3 大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌耐药性比较
Tab. 3 Antimicrobial susceptibility of *E. coli* vs *K. pneumoniae* isolates (n, %)

Antibacterial drugs	<i>E. coli</i> (n=273)		<i>K. pneumoniae</i> (n=153)	
	ESBL- (n=118)	ESBL+ (n=155)	ESBL- (n=115)	ESBL+ (n=38)
Ampicillin	79(66.9)	155(100)	105(91.3)	38(100)
Ampicillin/sulbactam	43(36.4)	78(50.3)	41(35.7)	25(65.8)
Piperacillin/tazobactam	26(22.0)	59(38.1)	38(33.0)	20(52.6)
Cefazolin	34(28.8)	155(100)	39(33.9)	37(97.4)
Ceftazidime	16(13.6)	67(43.2)	37(32.2)	19(50.0)
Ceftriaxone	16(13.6)	143(92.3)	38(33.0)	31(81.6)
Cefepime	10(8.5)	52(33.5)	38(33.0)	14(36.8)
Aztreonam	17(14.4)	104(67.1)	38(33.0)	28(73.7)
Ertapenem	7(5.9)	1(0.6)	38(33.0)	9(23.7)
Imipenem	5(4.2)	1(0.6)	38(33.0)	3(7.9)
Amikacin	3(2.5)	9(5.8)	22(19.1)	6(15.8)
Gentamicin	41(34.7)	81(52.3)	26(22.6)	12(31.6)
Ciprofloxacin	59(50.0)	118(76.1)	40(34.8)	19(50.0)
Levofloxacin	54(45.8)	118(76.1)	40(34.8)	16(42.1)
Nitrofurantoin	20(16.9)	40(25.8)	62(53.9)	23(60.5)
Sulfamethoxazole	61(51.7)	103(66.5)	33(28.7)	21(55.3)

讨论

近年来肠杆菌科细菌检出率呈明显上升趋势,尤其是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,在我国住院患者革兰阴性菌中的临床分离率居前2位^[5]。本研究表明,肺炎克雷伯菌血流感染与大肠埃希菌感染患者在性别构成上存在显著差异,肺炎克雷伯菌感染中男性较多(68.2%),既往相关研究中未见类似报道,这可能与样本量大小不同相关。肺炎克雷伯菌血流感染患者30 d死亡率显著高于大肠埃希菌血流感染,这一结果与大多数报道一致^[6-7]。肺炎克雷伯菌血流感染预后较差,提示临床医师应尤其关注肺炎克雷伯菌血流感染患者,做到早期诊断并及时有效控制感染。本研究中,血流感染患者最常见的基础疾病为恶性实体肿瘤(48.9%),其次,患心脑血管疾病、糖尿病、恶性血液病或慢性肾衰等基础疾病者较多见^[8]。由于恶性肿瘤、血液病及代谢性疾病属于消耗性疾病,且大多数需要长期放化疗、激素或免疫抑制剂等治疗,进一步抑制机体免疫力,使得患者血流感染的概率增大^[9]。在感染来源方面,肺炎克雷伯菌血流感染最常见感染来源为肺部感染(37.7%)和腹腔内感染(22.1%),而大肠埃希菌感染以胰胆系感染来源最多(30.1%),这一发现与相关的研究结果相近^[10]。病原菌的感染来源特征,可指导临床医师对不同部位引起的血流感染针对性地选择经验性抗感染

治疗。

产ESBL大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染的耐药率高,是造成其抗感染治疗困难的主要原因^[11-12]。本组药敏结果显示,产ESBL菌株在肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌中的检出率分别为24.8%和56.8%,与全国平均检出率相近^[5,13]。产ESBL菌株对青霉素类、第3、4代头孢菌素、氨基糖苷类、氨基糖苷类及喹诺酮类等抗菌药物耐药率均显著高于非产ESBL菌株,与多数文献报道相符^[5,14-15]。这是由于ESBL主要通过质粒在细菌之间传播,不但能水解 β -内酰胺类抗生素,同时也携带氨基糖苷类、喹诺酮类和磺胺类等耐药基因,易造成多重耐药并引起细菌感染暴发流行等^[16]。大肠埃希菌对头孢菌素和喹诺酮类等常用抗菌药物的耐药率更高,这可能与大肠埃希菌产ESBL检出率显著高于肺炎克雷伯菌有关,与陈金云等^[17]的研究结果相似。根据药敏结果,大肠埃希菌对亚胺培南和厄他培南的敏感性高,对其血流感染患者,可考虑首选碳青霉烯类药物。本研究中,出现耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)高达11%~12.9%,其中主要为肺炎克雷伯菌,其对亚胺培南和厄他培南的耐药率达到26.8%和30.7%,明显高于文献报道水平^[18-19],这可能与我院碳青霉烯类药物不合理使用有关,应该引起医务人员高度重视和警惕。

总之,肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌血流感染的感染来源、预后及耐药性均有明显差异。两种细菌ESBL检出率及耐药性差异较大,且对常用抗菌药物表现出较高的耐药率。临床医师应充分认识细菌感染的不同临床特征,加强血培养分离肠杆菌科细菌的耐药性监测,根据不同病原菌分布情况和药敏结果合理使用抗菌药物。

参考文献

- 田磊, 陈中举, 孙自镛, 等. 2005-2014年CHINET肠杆菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 275-283.
- 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005-2014年CHINET克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.
- 季淑娟, 顾怡明, 谭文涛, 等. 中国部分地区大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌超广谱 β 内酰胺酶基因型研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 590-593.
- Cheng WL, Hsueh PR, Lee CC, et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Appropriateness of empirical treatment matters [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(2): 208-215.
- 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.

(上接308页)

- 6 Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs : a matched cohort study [J] . *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27 (11) : 1226-1232.
- 7 Leistner R, Güntke S, Sakellariou C, et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) -positive *K. pneumoniae* and *E. coli* : an analysis of the disease burden in a large cohort [J] . *Infection*, 2014, 42 (6) : 991-997.
- 8 丁月平, 陆军, 俞云松, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性及其所致血流感染的危险因素 [J] . *中华临床感染病杂志*, 2015, 8 (2) : 102-107.
- 9 赵志刚, 邱添, 梁志欣, 等. 医院获得性铜绿假单胞菌血流感染临床特征及死亡危险因素分析 [J] . *解放军医学院学报*, 2016, 37 (4) : 324-327.
- 10 包健. 院内大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析及分布 [J] . *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8 (2) : 235-238.
- 11 Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (6) : 1987-1994.
- 12 Shaikh S, Fatima J, Shakil S, et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases : Types, epidemiology and treatment [J] . *Saudi J Biol Sci*, 2015, 22 (1) : 90-101.
- 13 陈荣, 王磊利, 沈定霞, 等. 医院获得性血流感染的6种常见病原菌耐药性及患者死亡情况分析 [J] . *军医进修学院学报*, 2010, 31 (4) : 326-328.
- 14 李军, 陈桂林. 产ESBLs大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析及分布 [J] . *河北医药*, 2016, 38 (18) : 2857-2858.
- 15 Kim SH, Kwon JC, Choi SM, et al. *Escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever : factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome [J] . *Ann Hematol*, 2013, 92 (4) : 533-541.
- 16 赵华, 饶荣. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药性分析 [J] . *药物不良反应杂志*, 2014, (4) : 224-226.
- 17 陈金云, 李珺, 范国萍, 等. 肠杆菌科细菌感染的耐药性分析及分布特点 [J] . *实用预防医学*, 2016, 23 (5) : 570-572.
- 18 查翔远, 潘晓龙, 胡志军, 等. 2010-2014年血培养分离菌的分布及耐药性分析 [J] . *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16 (5) : 602-607.
- 19 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2010年中国CHINET血流感染的病原菌分布及耐药性 [J] . *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12 (4) : 251-258.