

## 论著·临床研究

## 多重耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素及治疗方案比较

刘 洋<sup>1</sup>, 郑丹丹<sup>2</sup>, 韩逸超<sup>2</sup>, 史玮炀<sup>2</sup>, 戴尔宽<sup>2</sup>, 李 敏<sup>1</sup>, 郑 冰<sup>1</sup>

上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200127

**[摘要]** 目的· 分析多重耐药肺炎克雷伯菌 (MDR-Kpn) 感染的高危因素及不同治疗方案的疗效差异。方法· 收集并分离医院内 110 株 MDR-Kpn, 进行药敏试验。通过查询电子病历系统, 51 例患者为 MDR-Kpn 感染组; 同病区相同基础疾病且分离到 Kpn 的 51 例患者作为对照组。对 MDR-Kpn 感染和对照组患者共 39 项临床指标进行单因素分析, 对有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析。将感染组患者, 按治疗结局分为治疗无效组和有效组, 比较抗生素使用时间。**结果**· 药敏试验结果显示: 110 株 MDR-Kpn 对磺胺类、磷霉素和阿米卡星的敏感性较高。单因素分析结果显示: 输血、有创通气、吸痰等 12 个临床指标为感染高危因素 ( $P<0.05$ )。有效组 (28 例) 和无效组 (23 例) 在抗生素的使用时间上比较, 碳青霉烯类的差异有统计学意义 ( $P=0.025$ )。**结论**· 控制和消除高危因素对预防及减少 MDR-Kpn 的感染生长有积极意义; 合理使用碳青霉烯类抗生素对预后有利。

**[关键词]** 多重耐药肺炎克雷伯菌; 感染高危因素; 耐药性; 治疗方案

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.016 **[中图分类号]** R446.5 **[文献标志码]** A

## High-risk factors of infection of multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* and analysis of therapeutic effects

LIU Yang<sup>1</sup>, ZHENG Dan-dan<sup>2</sup>, HAN Yi-chao<sup>2</sup>, SHI Wei-yang<sup>2</sup>, DAI Er-kuan<sup>2</sup>, LI Min<sup>1</sup>, ZHENG Bing<sup>1</sup>

Department of Laboratory Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** **Objective**· To analyze high-risk factors of infection of multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* (MDR-Kpn) and difference of therapeutic effects for different treatments. **Methods**· One hundred and ten MDR-Kpn strains were collected from a hospital. K-B slip diffusion method was utilized to detect the drug susceptibility of all the strains. Based on electronic medical records system, MDR-Kpn infected group included 51 patients and control group was picked out, including 51 patients as well (by 1:1 ratio basing on the infected group according to the rules of under the same department, similar basic disease and all the patients in the control group isolated with the strain of Kpn). Thirty-nine clinical information of MDR-Kpn infected and control groups are collected to make single-factor analysis of high risk factors of the infection with MDR-Kpn. Multi-factor analysis was utilized between MDR-Kpn infected and control groups. The lasting time of different antibiotics used in MDR-Kpn infected patients were made statistics between effective and inefficacy patients. **Results**· Drug susceptibility test showed that sulfonamide, phosphonomycin and amikacin, were the three most sensitive antibiotics for 110 MDR-Kpn strains. 12 clinical information, such as blood transfusion, sputum suction, invasive ventilation were all high-risk factors for the infection of MDR-Kpn ( $P<0.05$ ). The lasting time during with carbapenems ( $P=0.025$ ) was statistically different between effective ( $n=28$ ) and non-effective group ( $n=23$ ) of MDR-Kpn infection patients. **Conclusion**· Controlling and eliminating high-risk factors do help to protect and decrease the infection of MDR-Kpn. Using carbapenems correctly has great influence on prognosis.

**[Key words]** multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae*; high-risk factors; drug resistance; therapeutic schemes

近 30 年来, 医院多重耐药肺炎克雷伯菌 (multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae*, MDR-Kpn) 分离率逐年升高<sup>[1]</sup>。在治疗 Kpn 感染方案选择上, 碳青霉烯类抗生素往往是最佳和最后的选择<sup>[2]</sup>。然而在使用该药的过程中, Kpn 耐药性逐步增强, 以致出现了 MDR-Kpn。研究<sup>[3]</sup>显示 Kpn 对抗生素耐药的主要机制包括产生碳青霉烯酶, 伴有头孢菌素酶 (AmpC) 大量生成和 / 或广谱  $\beta$ -内酰胺酶

(ESBL) 生成、膜孔蛋白变异等。可能存在一些高危因素, 能够促使上述耐药机制启动或加速, 导致 Kpn 对于碳青霉烯类药物的敏感性下降甚至产生强耐药性, 变为 MDR-Kpn, 而造成临床疗效不佳。因此, 找到引起 MDR-Kpn 感染的高危因素至关重要, 可为临床预防 MDR-Kpn 感染提供借鉴。对于感染 MDR-Kpn 的患者, 常规的一、二线抗生素疗效不佳<sup>[4]</sup>, 造成治疗延误或者恶化, 所以本

[基金项目] 上海青年临床医技人才培养资助计划 (沪医卫基[2016]05 号) (Shanghai Youth Clinical Medical Staff Training Program, [2016] 05)。

[作者简介] 刘 洋 (1994—), 男, 本科生; 电子信箱: 541909941@qq.com。

[通信作者] 郑 冰, 电子信箱: 85750524@qq.com。



研究对抗生素种类和使用时间进行研究, 希望能够找到对MDR-Kpn感染的患者有效的治疗方案。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

收集2014年1月—2015年7月上海交通大学医学院附属仁济医院分离的110株非重复MDR-Kpn。全部菌株使用法国生物梅里埃公司Vitek-2 Compact全自动微生物分析系统鉴定, 并经基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MF)验证菌种。通过查询电子病历系统, 其中51例患者感染MDR-Kpn, 为感染组; 同期, 按1:1比例查找同病区相同基础疾病且分离到Kpn的51例患者作为对照组。标本来源于痰( $n=59$ )、引流液( $n=12$ )、血液( $n=12$ )、尿液( $n=11$ )、胆汁( $n=3$ )、插管( $n=3$ )、咽喉拭子( $n=1$ )和脓液( $n=1$ )。

通过查询电子病历系统, 将感染组患者分为有效组(28例)和无效组(23例, 其中死亡18例), 针对临幊上常用的一线药物(三或四代头孢、酶抑制剂、碳青霉烯类、喹诺酮)、二线药物(替加环素、磷霉素、磺胺类等), 分析不同药物使用时间在有效组与无效组之间的差异, 比较不同治疗方案的疗效。

收集患者39项临床指标, 包括性别, 年龄, 是否合并心脏病、慢性肺部疾病、血液疾病、肝病、神经系统疾病, 是否使用免疫抑制剂, 社区获得性感染或医源性感染, 住院距获得Kpn培养阳性结果间隔时间, 是否曾入住重症监护病房(ICU)以及连续入住时间, 90 d内是否接受手术、有创通气、输血、肠外营养、引流管、导尿管、血管插管、吸痰、鼻饲管, 此次住院前90 d内是否有住院史、抗生素使用史(若有抗生素使用史, 是否使用头孢类、碳青霉烯类、喹诺酮类、酶抑制剂、青霉素类、氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、硝咪唑类、磷霉素类、糖肽类、林可胺类、呋喃妥因类、磺胺类)。

### 1.2 药敏试验

按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的K-B纸片扩散法测定受试菌株对13种抗菌药物的敏感性, 抗菌药物包括氨苄西林、哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢克洛、头孢呋辛、头孢唑啉、头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢哌酮、亚胺培南、美罗培南、庆大霉素、阿米卡星、磷霉素、环丙沙星、复方磺胺。K-B纸片法测定结果参照CLSI 2015年版的标准判读。测定多黏菌素B、替加环素、厄他培南、

美罗培南和亚胺培南的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)范围、 $\text{MIC}_{50}$ 和 $\text{MIC}_{90}$ 。

### 1.3 判定标准

1.3.1 治疗有效及无效的判定<sup>[5]</sup> 符合以下条件可以判定为有效: 细菌培养阴性; 临床症状改善(包括退烧、肺炎症状部分或完全改善、吸痰需求减少); 胸部X线片显示病变区域减少或消失; 实验室检查显示血气指标好转, C-反应蛋白、降钙素原、白细胞指标正常。否则, 判定为无效。

1.3.2 感染及定植的判定<sup>[6]</sup> 若细菌培养阳性患者符合以下任一条件, 判定为感染: 有临床症状; 有影像学表现; 不明原因发烧(体温大于38℃)或者白细胞指标异常(<4 000个/mm<sup>3</sup>或≥12 000个/mm<sup>3</sup>)。若细菌培养阳性患者符合以下任2个条件, 判定为感染: 浓痰伴或不伴有痰性质的改变; 痰分泌量增多; 吸痰次数增多; 咳嗽、呼吸急促、呼吸困难突然出现或者恶化; 出现啰音或支气管音; 肺通气功能恶化。若不符合上述条件, 则判定为定植。

1.3.3 MDR-Kpn的定义<sup>[5-6]</sup> 对6类治疗Kpn的抗菌药物中的全部或大多数耐药, 则定义为多重耐药(药物包括抗假单胞菌青霉素、三或四代头孢、碳青霉烯类、单环β-内酰胺类、喹诺酮类、舒巴坦、四环素和氨基糖苷类)。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。对患者的一般情况、基础疾病、阳性培养前的治疗过程、阳性培养前90 d内使用的抗生素种类等共39项临床指标进行单因素分析, 定性资料比较采用 $\chi^2$ 检验, 定量资料比较采用t检验。若一个定量数据中出现0或2个以上的数值小于5, 则应用Fisher检验, 计算出P值, 再对 $P<0.05$ 的变量进行多因素Logistic回归分析, 计算出OR值和95%CI。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 药敏试验结果

MDR-Kpn对于其中10种抗生素表现出很高的耐药率, 头孢唑林耐药110株(100%), 头孢呋辛耐药110株(100%), 头孢他啶耐药110株(100%), 亚胺培南耐药109株(99.1%), 环丙沙星耐药109株(99.1%), 美罗培南耐药109株(99.1%), 头孢噻肟耐药103株(93.6%), 氨苄西林耐药99株(90%), 庆大霉素耐药96株(87.3%), 氨苄西林钠舒巴坦钠耐药93株(84.6%), 阿米



卡星耐药 73 株 (66.4%)，磷霉素耐药 48 株 (43.6%)，磺胺类耐药 31 株 (28.2%)。对氨苄西林、庆大霉素、头孢唑林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢噻肟、亚胺培南、环丙

沙星、美罗培南的耐药率均 >85%，体现出很强的耐药性；对于磷霉素较敏感 (<50%)，对磺胺类最为敏感。MIC 结果见表 1。

表 1 110 株 MDR-Kpn 菌株 MIC 结果

Tab 1 Summary of MIC results among 110 strains of MDR-Kpn

抗生素	MIC 范围 / (mg/mL)	$MIC_{50}/$ (mg/mL)	$MIC_{90}/$ (mg/mL)	R/%	I/%	S/%
多黏菌素 B	0.30 ~	1.00	8.00	25.00	0	75.00
替加环素	0.13 ~ 2.00	0.50	1.00	0	0	100.00
厄他培南	16.00 ~	128.00	>128.00	100.00	0	0
美罗培南	2.00 ~	128.00	>128.00	99.00	1.00	0
亚胺培南	4.00 ~ 128.00	64.00	128.00	100.00	0	0

注：MIC 范围中，部分抗生素最大 MIC 只能测试到 128 mg/mL。R 表示耐药，I 表示中介，S 表示敏感。

## 2.2 危险因素分析

**2.2.1 MDR-Kpn 感染组与对照组危险因素比较** 组间比较结果显示，合并肺部慢性疾病 ( $P=0.038$ )，阳性培养前的治疗过程中入住 ICU ( $P=0.002$ )、有创通气 ( $P=0.009$ )、输血 ( $P=0.028$ )、肠外营养 ( $P=0.004$ )、吸痰 ( $P=0.006$ )，阳性培养前 90 d 内有住院史 ( $P=0.022$ )、有抗生素使用史 ( $P=0.030$ )，在阳性培养前 90 d 内使用（联合使用和单独使用）碳青霉烯类 ( $P=0.013$ )、酶抑制剂 ( $P=0.021$ )、硝咪唑 ( $P=0.029$ )、糖肽类 ( $P=0.000$ )，差异均有统计学意义（表 2）。

表 2 MDR-Kpn 感染组与对照组危险因素比较 (n=51)

Tab 2 Risk factor of MDR-Kpn infection between infected group and control group (n=51)

项目	MDR-Kpn 感染组	对照组	$OR (95\% CI)$	P 值
年龄 / 岁	69.84±18.0	67.25±20.1		0.457
性别 (男) / n (%)	39 (76.5)	35 (68.6)	1.486 (0.688 ~ 3.210)	0.375
<b>基础疾病 / n (%)</b>				
合并高血压	19 (37.3)	19 (37.3)	1.000 (0.499 ~ 2.004)	1.000
合并糖尿病	14 (27.5)	7 (13.7)	2.378 (1.033 ~ 5.479)	0.087
合并心脏病	17 (33.3)	15 (29.4)	1.200 (0.583 ~ 2.469)	0.670
合并癌症	10 (19.6)	4 (7.8)	2.866 (1.055 ~ 7.786)	0.084
合并慢性肺疾病	3 (5.9)	15 (19.6)	0.256 (0.072 ~ 0.908)	0.038
合并肝病	6 (11.8)	3 (5.9)	2.133 (0.652 ~ 6.982)	0.295
合并血液疾病	5 (9.8)	1 (2.0)	5.435 (1.016 ~ 29.061)	0.207
合并神经系统疾病	15 (29.4)	13 (25.5)	1.218 (0.576 ~ 2.576)	0.657
医源性感染	43 (84.3)	39 (76.5)	1.654 (0.684 ~ 3.997)	0.318
<b>阳性培养前的治疗过程</b>				
阳性培养前住院时间 / d	17	13	1.000 (0.377 ~ 2.656)	0.151
免疫抑制 / n (%)	7 (13.7)	7 (13.7)	3.684 (1.803 ~ 7.530)	1.000
入住 ICU / n (%)	35 (68.6)	19 (37.3)		0.002

(续表 2)

项目	MDR-Kpn 感染组	对照组	$OR (95\% CI)$	P 值
ICU 入住时间 / d	24.6±45.0	11.9±31.5	1.744 (0.885 ~ 3.437)	0.084
手术 / n (%)	27 (52.9)	20 (39.2)	2.973 (1.475 ~ 5.993)	0.164
有创通气 / n (%)	27 (52.9)	14 (27.5)	2.435 (1.223 ~ 4.846)	0.009
输血 / n (%)	28 (54.9)	17 (33.3)	2.050 (1.030 ~ 4.083)	0.028
引流管 / n (%)	32 (62.7)	23 (45.1)	4.055 (1.829 ~ 8.992)	0.074
肠外营养 / n (%)	20 (39.2)	7 (13.7)	1.371 (0.697 ~ 2.697)	0.004
鼻饲管 / n (%)	29 (56.7)	25 (29.0)	3.368 (1.612 ~ 7.038)	0.427
吸痰 / n (%)	23 (45.1)	10 (19.6)	1.705 (0.820 ~ 3.546)	0.006
导尿管 / n (%)	37 (72.5)	31 (60.8)	2.378 (0.959 ~ 5.899)	0.208
血管导管 / n (%)	44 (86.3)	37 (72.5)		0.087
<b>病史 (MDR-Kpn 感染 90 d 内) / n (%)</b>				
有住院史	23 (45.1)	12 (23.5)	2.670 (1.304 ~ 5.466)	0.022
有抗生素史	20 (39.2)	10 (19.6)	2.645 (1.256 ~ 5.571)	0.030
<b>阳性培养前 90 d 内使用抗生素 / n (%)</b>				
头孢类	37 (72.5)	33 (64.7)	1.442 (0.690 ~ 3.012)	0.393
碳青霉烯类	39 (76.5)	27 (52.9)	2.889 (1.358 ~ 6.145)	0.013
喹诺酮类	25 (49.0)	25 (49.0)	1.000 (0.510 ~ 1.959)	1.000
酶抑制剂	11 (21.6)	3 (5.9)	4.400 (1.523 ~ 12.712)	0.021
青霉素	7 (13.7)	8 (15.7)	0.855 (0.328 ~ 2.232)	0.780
氨基糖苷类	8 (15.7)	8 (15.7)	1.000 (0.397 ~ 2.520)	1.000
大环内酯类	0 (0)	1 (2.0)		1.000
四环素类	2 (3.9)	5 (9.8)	0.376 (0.079 ~ 1.782)	0.240
硝咪唑类	12 (23.5)	4 (7.8)	3.615 (1.371 ~ 9.531)	0.029
磷霉素	6 (11.8)	4 (7.8)	1.567 (0.513 ~ 4.785)	0.505
糖肽类	31 (60.8)	13 (25.5)	4.531 (2.212 ~ 9.282)	0.000
磺胺类	2 (3.9)	1 (2.0)	2.041 (0.279 ~ 14.923)	1.000
其他内酰胺类 <sup>①</sup>	5 (9.8)	1 (2.0)	5.435 (1.016 ~ 29.061)	0.092

注：<sup>①</sup>包括氨曲南、拉氧头孢。



**2.2.2 多因素 Logistic 回归分析** 将单因素分析中有统计学意义的危险因素作为变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 仅合并慢性肺疾病这一项的  $OR$  值  $<1$ , 而入住 ICU、有创通气、输血、肠外营养、吸痰、阳性培养前 90 d 内有住院史或抗生素使用史(碳青霉烯类、酶抑制剂、硝咪唑和糖肽类抗生素)  $OR$  值均  $>1$ 。其中  $OR$  值最高的 3 项危险因素分别为吸痰、阳性培养前 90 d 内使用糖肽类和肠外营养(表 3)。二元 Logistic 回归分析结果显示, 仅吸痰在感染组与对照组间的差异有统计学意义( $P=0.049$ )。

**表 3 MDR-Kpn 感染组与对照组多因素 Logistics 回归分析**  
Tab 3 Multi-factor Logistics regression analysis of MDR-Kpn infection group and control group

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
<b>合并慢性肺疾病</b>			
阳性培养前治疗过程	0.333	0.055 ~ 2.012	0.231
入住 ICU	1.627	0.563 ~ 4.697	0.369
有创通气	1.363	0.406 ~ 4.579	0.616
输血	1.790	0.534 ~ 5.994	0.345
肠外营养	2.181	0.623 ~ 7.626	0.222
吸痰	3.090	1.004 ~ 9.518	0.049
<b>病史</b>			
阳性培养前 90 d 内有住院史	2.112	0.285 ~ 15.647	0.464
阳性培养前 90 d 内有抗生素史	1.817	0.235 ~ 14.057	0.567
<b>阳性培养前 90 d 内使用抗生素</b>			
碳青霉烯类	1.681	0.542 ~ 5.216	0.368
酶抑制剂	1.651	0.312 ~ 8.738	0.555
硝咪唑类	1.318	0.265 ~ 6.545	0.736
糖肽类	2.416	0.838 ~ 6.963	0.102

### 2.3 MDR-Kpn 感染治疗方案疗效比较

在 51 例 MDR-Kpn 感染病例中, 治疗有效组与无效组在抗生素的使用时间上比较, 碳青霉烯类的差异有统计学意义( $P=0.025$ ), 见表 4。

**表 4 抗生素使用时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**  
Tab 4 Comparison of days of antibiotics for treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

抗生素	使用时间/d	P 值
<b>三或四代头孢</b>		
有效组 (n=9)	3.78 ± 3.63	0.138
无效组 (n=8)	9.37 ± 12.96	
<b>酶抑制剂</b>		
有效组 (n=5)	4.40 ± 2.19	0.659
无效组 (n=5)	4.60 ± 1.34	

(续表 4)

抗生素	使用时间/d	P 值
<b>替加环素</b>		
有效组 (n=6)	9.00 ± 9.76	0.857
无效组 (n=1)	7.00 ± 0.00	
<b>碳青霉烯类</b>		
有效组 (n=11)	12.36 ± 9.11	0.002
无效组 (n=13)	6.23 ± 2.95	
<b>喹诺酮</b>		
有效组 (n=9)	11.67 ± 9.04	0.099
无效组 (n=5)	6.40 ± 3.84	
<b>磺胺类</b>		
有效组 (n=5)	12.36 ± 11.34	0.933
无效组 (n=3)	13.00 ± 11.7	
<b>磷霉素</b>		
有效组 (n=5)	14.14 ± 8.75	0.694
无效组 (n=3)	18.00 ± 0.00	

### 3 讨论

Kpn 是一种常见的呼吸道和肠道条件致病菌。近几年来, 随着超广谱  $\beta$ -内酰胺酶和头孢菌素酶在肠杆菌科中广泛传播, 菌株对多种药物产生了不同程度的耐药性, 碳青霉烯类药物往往是 MDR-Kpn 感染的最佳选择和最后选择。然而, 随着碳青霉烯类药物在临床上的广泛应用, 世界各地已经出现了对碳青霉烯类药物敏感度下降甚至耐药菌株, 成为 MDR-Kpn 感染治疗的一个新难题<sup>[3]</sup>。因此, 更加需要细致的预防措施和有效的治疗方案, 遏制其越演越烈的流行趋势。

有研究发现, 存在相关的危险因素促使 Kpn 产生耐药性并影响患者预后<sup>[7]</sup>。本研究在对于 MDR-Kpn 感染的危险因素的分析中, 发现基础肺部疾病的患者虽然 Kpn 培养结果呈阳性, 但往往不是多重耐药的。目前, 无相关文献对此现象进行解释, 有待于进一步的研究。而入住 ICU、吸痰、输血、有创通气、肠外营养、前 90 d 有住院史的这些患者大多数是医源性感染, 揭示了 MDR-Kpn 的流行与医院关系密切<sup>[8]</sup>。患者往往是在治疗过程中受到感染, 而在有创治疗过程中患者感染风险更高<sup>[7]</sup>。因此, 定期按标准消毒, 严格规定治疗过程规范和使用时间, 对于避免 MDR-Kpn 的感染有积极意义。此外, 入住 ICU、输血、肠外营养的患者, 往往因病情或手术后身体较为虚弱, 抵抗力弱, 对于 MDR-Kpn 的感染同样有促进的作用<sup>[9]</sup>。对于患者阳性培养前 90 d 内的抗生素使用史, 尤其



是前 90 d 内使用了碳青霉烯类、糖肽类、酶抑制剂、硝咪唑类等抗生素，对 MDR-Kpn 感染起到了促进作用，这些抗生素能够使菌株更快、更强地产生耐药性<sup>[4]</sup>。这些抗生素往往是医院治疗中常用的抗菌药物，如不加注意，可能会使 MDR-Kpn 在医院中流行甚至爆发。因此，临床医师在使用上述抗生素时，应多加考虑，当患者伴随其他疾病但具有 Kpn 生长的证据或感染的趋势时，尽量选择其他类别的抗生素或者避免长时间使用上述抗菌药物，防止或拖延 Kpn 产生多重耐药性，这对于防止 MDR-Kpn 的感染有积极意义。本研究结果显示，吸痰的危险系数最高，多因素分析结果显示吸痰能够促进 MDR-Kpn 感染，临幊上应多加注意。本研究对危险因素的分析结果，有助于提高临幊对于 MDR-Kpn 感染的认识和预防能力。

将本研究的药敏试验结果与其他文献对比可发现，我国 MDR-Kpn 对一线常规抗生素如青霉素、三或四代头孢、碳青霉烯类药物、喹诺酮类等抗生素具有很强的耐药性，对于二线药物如磷霉素、磺胺类比较敏感。而在国外的研究中发现<sup>[4, 8]</sup>，MDR-Kpn 对于一线药物中的某些碳青霉烯类药物（美罗培南、亚胺培南）比较敏感，而对于青霉素类、其他的碳青霉烯类、喹诺酮类抗生素具有很强的耐药性，对二线药物中的多黏菌素、替加环素十分敏感。因此，在临幊上，治疗 MDR-Kpn 感染的患者时应考

虑国家、地区不同菌株之间差异，根据药敏试验结果进行给药。然而，给予二线药物如阿米卡星、多黏菌素、磺胺类、替加环素和磷霉素等抗生素进行治疗，与给予一线药物的患者相比，前者收到较好的疗效。

在本研究的临床疗效分析中，单药使用的疗效尚无明显差异；但在抗生素使用时间上，碳青霉烯类药物使用时间的长短与预后有密切关系。研究已经揭示了临床疗效与抗生素治疗时间有关联。在本研究中，碳青霉烯类抗生素治疗时间较长时，临床疗效更好。虽然，在单药使用中，疗效没有明显差异；但是，根据药敏试验结果，在制定治疗方案时，若考虑联合敏感抗生素进行治疗，可能会使患者有更好的预后<sup>[10]</sup>。在临床治疗中，对于碳青霉烯类抗生素的使用时间要充足，并且适当结合其药敏结果进行合理治疗，可以获得更好的疗效。

MDR-Kpn 目前有流行趋势，其多重耐药性给临幊上的抗生素选择和应用方案带来了很多困难。通过本研究对于其危险因素的分析，找出了 MDR-Kpn 感染的高危因素，对于从源头上控制和预防 MDR-Kpn 的感染有积极意义，有助于遏制其进一步传播。此外，本研究还从抗生素使用时间对于预后的影响方面进行分析，得到了具有统计学意义的结果，有助于为感染 MDR-Kpn 的患者提供更好的治疗方案。

## 参·考·文·献

- [1] 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.
- [2] Song W, Suh B, Choi JY, et al. In vivo selection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by OmpK36 loss during meropenem treatment[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 65(4): 447-479.
- [3] Huang SR, Liu MF, Lin CF, et al. Molecular surveillance and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47(3): 187-196.
- [4] Findlay J, Hamouda A, Dancer SJ, et al. Rapid acquisition of decreased carbapenem susceptibility in a strain of *Klebsiella pneumoniae* arising during meropenem therapy[J]. Clin Microbiol Infection, 2012, 18(2): 140-146.
- [5] Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study[J]. Respir Med, 2008, 102(3): 407-412.
- [6] Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, et al. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2005, 5: 24.
- [7] Hussein K, Raz-Pastor 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.
- [8] Benenson S, Navon-Venezia S, Carmeli Y, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* endocarditis in a young adult. Successful treatment with gentamicin and colistin[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(5): e295-e298.
- [9] Dhar S, Martin ET, Lephart PR, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation, stratified by its multilocus sequence typing: ST258 versus Non-ST258[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(1): ofv213.
- [10] Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, et al. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply "precision medicine" to antimicrobial chemotherapy?[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(6): 761-781.

[收稿日期] 2017-03-01

[本文编辑] 吴洋

