

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20221872

· 论 著 ·

中国西南地区 3 所综合性医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学特征及耐药性

胡小品¹, 袁国航², 吴瑶瑶², 刘维佳², 杨斌³, 韩婧², 陈琳⁴, 欧阳瑶⁵, 刘琳²

(1. 贵州大学医学院, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州省人民医院呼吸与危重症医学科, 贵州 贵阳 550000; 3. 贵州省人民医院中心实验室, 贵州 贵阳 550000; 4. 四川省人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610072; 5. 遵义医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 贵州 遵义 563006)

[摘要] 目的 检测中国西南地区 3 所综合性医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的流行病学特征及耐药性, 为 CRKP 感染防控提供依据。方法 收集 2019 年 1—12 月中国西南地区 3 所三级甲等医院检出的 159 株 CRKP, 采用微量肉汤稀释法检测 CRKP 菌株的药物敏感性, 利用聚合酶链反应(PCR)进行碳青霉烯酶基因鉴定和多位点序列分型, 比较患者的侵入性操作、抗菌药物使用、实验室检查和转归等临床信息。结果 159 株 CRKP 中, 50.9% 来自痰标本。94.3% CRKP 感染患者接受过侵入性操作, 血流感染患者病死率为 66.7%。所有菌株对碳青霉烯类均不敏感, 对左氧氟沙星和阿米卡星耐药率分别为 85.5%、81.1%。全部 CRKP 菌株均检测出碳青霉烯酶基因, KPC-2 检出率为 86.8%。ST11 是中国西南地区最流行的克隆型。结论 中国西南地区流行的 CRKP 菌株表现出耐药性强的特点, 血流感染患者转归和预后差, 迫切需要加强感染控制措施和提高预防意识。

[关键词] 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 临床特征; 分子流行病学; 耐药机制

[中图分类号] R181.3⁺2 R378.99⁺6

Molecular epidemiological characteristics and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in three general hospital in southwest China

HU Xiao-pin¹, YUAN Guo-hang², WU Yao-yao², LIU Wei-jia², YANG Bin³, HAN Jing², CHEN Lin⁴, OUYANG Yao⁵, LIU Lin² (1. School of Medicine, Guizhou University, Guiyang 550000, China; 2. Department of Respiratory & Critical Care Medicine, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, China; 3. Department of Central Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, China; 4. Department of Respiratory & Critical Care Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 5. Department of Respiratory & Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563006, China)

[Abstract] **Objective** To detect the epidemiological characteristics and resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in three general hospitals in southwest China, provide basis for the prevention and control of CRKP infection. **Methods** 159 strains of CRKP isolated in three tertiary first class hospitals in southwest China from January to December 2019 were collected, antimicrobial susceptibility of CRKP strains was detected by micro-broth dilution method, identification and multilocus sequence typing of carbapenemase gene were carried out by polymerase chain reaction (PCR). Clinical information of patients such as invasive procedure, antimicrobial use,

[收稿日期] 2021-09-08

[基金项目] 国家自然科学基金(81560003); 贵州省高层次创新型人才培养项目(GZSYQCC[2016]005)

[作者简介] 胡小品(1998-), 男(汉族), 贵州省安顺市人, 硕士研究生, 主要从事微生物学研究。

[通信作者] 刘琳 E-mail: liulin@gzu.edu.cn

laboratory examination and prognosis were compared. **Results** 50.9% of 159 CRKP strains were from sputum specimens. 94.3% of patients with CRKP infection had received invasive procedure, mortality of patients with bloodstream infection was 66.7%. None of strains were susceptible to carbapenems, resistance rates to levofloxacin and amikacin were 85.5% and 81.1% respectively. Carbapenemase gene was detected in all CRKP strains, detection rate of KPC-2 was 86.8%. ST11 was the most prevalent clone in southwest China. **Conclusion** The prevalent CRKP strains in southwest China is characterized by high drug resistance, prognosis and outcome of patients with bloodstream infection is poor, it is urgent to strengthen infection control measures and improve prevention awareness.

[Key words] carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CPKP); clinical characteristic; molecular epidemiology; resistance mechanism

耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)的耐药性是医疗面临的紧迫问题之一,其菌株毒力强,感染患者病情重,治疗药物选择有限,目前全球已发表的研究中 CRE 感染已经达到近 60% 的病死亡率^[1-3]。美国国家医疗保健安全网(National Healthcare Safety Network, NHSN)和医院感染监测系统(National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS)监测数据显示,CRE 在医疗保健相关感染中的比率已从 2001 年 1.2% 增加到 2011 年的 4.2%,其中感染率的增加主要集中在克雷伯菌属(*Klebsiella spp.*),从 1.6% 增加至 10.4%。中国已有研究关注耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)在国内的分子流行病学特征和分布^[4-9]。2007 年中国首次报道 CRKP,至此之后几乎每个省都已发现 CRE^[4-5]。中国一项多中心研究收集了 2014—2015 年来自全国 27 个省市 999 株 CRE,其中 CRKP 以 70% 位居首位,远高于大肠埃希菌(16%)和其他肠杆菌目细菌(13%)^[5]。中国 CRKP 对碳青霉烯类的耐药率在 2014 年攀升至 13.4%^[6-7],已经成为导致临床严重感染和治疗失败的最重要耐药菌。因此,本研究以中国西南地区 3 所三级甲等医院收集的 CRKP 为研究对象,比较 CRKP 感染患者的临床特征、实验室检查和转归等信息,检测 CRKP 的流行病学特征及耐药性,为 CRKP 感染的预防与治疗提供实验室数据和临床信息。

1 资料与方法

1.1 菌株收集与鉴定 收集 2019 年 1—12 月来自贵州省人民医院、四川省人民医院和遵义医科大学附属医院等 3 所三级甲等医院共 159 株对碳青霉烯类不敏感的 KP 菌株(排除来源于同一患者的菌株),按照全自动微生物分析系统(Phoenix[™]-100,

BD,美国)及 CRKP 菌株基因组 DNA 为模板扩增 RNA 聚合酶 β 亚单位基因(*rpoB*)进行细菌鉴定后^[10],参照 2019 年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)应用改良 Hodge 试验进行表型验证。159 株 KP 均确定为 CRKP 并纳入本研究,ATCC 700603 为质控菌株。

1.2 临床数据采集 根据美国疾病控制与预防中心(CDC)和 NHSN 标准,收集 CRKP 感染患者的临床和流行病学资料,包括 CRKP 菌株标本来源(痰、血、腹腔积液、尿、伤口分泌物和其他类型标本)、患者基础资料(性别、年龄、基础疾病)、CRKP 阳性培养 30 天前侵入性操作及留置导管情况(深静脉置管、气管插管/气管造瘘、导尿管、透析)、CRKP 阳性培养 30 天前抗菌药物使用(抗菌药物单药治疗、联合治疗、使用第三/四代头孢菌素、使用碳青霉烯类抗生素)、实验室检查(外周血白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原)和临床转归(痊愈、好转/转院、死亡)。该研究由贵州省人民医院研究伦理委员会审核批准(No. 2015022)。

1.3 药敏试验 采用微量肉汤稀释法检测米罗培南、亚胺培南、庆大霉素、阿米卡星、左氧氟沙星、头孢曲松、头孢他啶、头孢西丁、氨基曲南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦 11 种抗菌药物对 CRKP 的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。

1.4 碳青霉烯酶基因检测 利用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR),以 CRKP 细菌基因组 DNA 为模板,扩增 CRKP 菌株中碳青霉烯酶基因 KPC、GES、IMP、VIM、NDM 和 OXA-48,引物见表 1^[11-12]。扩增产物双向测序后与 GenBank 数据库进行比对,确定 CRKP 菌株携带的碳青霉烯酶基因。

1.5 多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST) 根据巴斯德研究所 MLST 网站(<http://>

bigsdB, pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html), 分别以 159 株 CRKP 菌株基因组 DNA 为模板, 扩增 7 个管家基因 (*gapA*、*infB*、*mdh*、*pgi*、*phoE*、*rpoB*、*tonB*) 后进行 MLST^[13]。

表 1 扩增碳青霉烯酶基因的引物序列、退火温度及产物大小

Table 1 Primer sequence, annealing temperature, and product size for amplification of carbapenemase gene

目的基因	引物序列(5'-3')	退火温度(°C)	片段长度(bp)
KPC-2	F: GTATCGCCGTCTAGTTCTGC	55	637
	R: GGTCGTGTTCCCTTTAGCC		
IMP	F: CATGGTTTGGTGGTTCTTGT	60	488
	R: ATAATTTGGCGACTTTGGC		
NDM-1	F: GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC	55	621
	R: CGGAATGGCTCATCACGATC		
GES	F: GCTTCATTCACGCACTATT	59	323
	R: CGATGCTAGAAACCGCTC		
OXA-48	F: GCTTGATCGCCCTCGATT	60	281
	R: GATTTGCTCCGTGGCCGAAA		
VIM	F: ATTGGTCTATTTGACCGCGTC	55	780
	R: TGCTACTCAACGACTGAGCG		

注: F 为上游引物, R 为下游引物。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用例数和百分比表示, 无序分类计数资料组间比较采用 Fisher 确切概率法, 等级分类计数资料比较采用秩和检验。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基础情况 159 例 CRKP 感染患者中男性占 59.1% (94 例), 年龄 [M(P₂₅, P₇₅): 64 (52 ~ 78)] 岁, 其中 ≥ 65 岁患者占 50.3% (80 例), 77.4% (123 例) 患有 2 种和/或 2 种以上基础疾病。见表 2。

2.2 CRKP 感染患者临床特征、实验室检查及转归 94.3% 患者在获得 CRKP 培养阳性前都接受过侵入性操作, 其中标本来源为痰和血的两组患者比率高于尿和腹腔积液组 (均 P < 0.05)。伤口分泌物组患者实施气管插管/气管造瘘的比率高于痰、尿、腹腔积液组 (P < 0.05)。痰、血、伤口分泌物组患者使用导尿管的比率高于腹腔积液组 (均 P < 0.05)。抗菌药物使用方面, 腹腔积液组的单药治疗比率高

表 2 159 例 CRKP 感染患者基本特征

Table 2 Basic characteristics of 159 patients with CRKP infection

项目	例数	比率 (%)
性别		
男性	94	59.1
女性	65	40.9
年龄 (岁)		
18 ~	37	23.3
50 ~	42	26.4
65 ~	51	32.1
> 80	29	18.2
基础疾病		
糖尿病	37	23.3
心脏病 ^a	65	40.9
高血压	70	44.0
免疫缺陷 ^b	9	5.7
肝病 ^c	42	26.4
神经系统疾病 ^d	89	56.0
呼吸系统疾病 ^e	145	91.2
肾疾病 ^f	70	44.0
糖皮质激素使用史	42	26.4
免疫抑制剂使用史	0	0.0
肿瘤 ^g	14	8.8
无基础疾病	4	2.5
入住重症监护病房 (ICU)	107	67.3

注: a 包括充血性心力衰竭、冠心病、瓣膜置换、先天性心脏病; b 包括脾切除、化学治疗、粒细胞缺乏; c 包括肝炎、肝硬化、肝脓肿、肝功能异常、脂肪肝; d 包括脑卒中、一过性脑缺血发作、中枢性瘫痪、脑膜炎; e 包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、哮喘、间质性肺病、肺炎、呼吸衰竭; f 包括慢性肾疾病、氮质血症; g 包括呼吸道、消化道、妇产科、血液和神经系统相关肿瘤。

于其他各组 (均 P < 0.05); 伤口分泌物组患者使用第三/四代头孢菌素的比率高于痰、尿来源患者 (P < 0.05); 血、伤口分泌物组患者使用碳青霉烯类高于其余各组 (均 P < 0.05)。各组患者的 C 反应蛋白和降钙素原比较, 差异无统计学差异 (P > 0.05)。标本来源为血患者的转归最差, 病死率较高, 为 66.7%。见表 3。

2.3 药敏试验结果 159 株 CRKP 均为多重耐药菌 (multidrug-resistant organism, MDRO), 对头孢他啶、头孢西丁、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、氨曲南和庆大霉素的耐药率均为 100%, 对其他抗菌药物的耐药率为 81.1% ~ 96.9%。见表 4。

表 3 CRKP 不同标本来源患者的临床特征、实验室检查及转归[例(%)]

Table 3 Clinical characteristics, laboratory examination and outcome of patients of different CRKP specimen sources (No. of cases[%])

项目	痰 (n = 81)	血 (n = 33)	尿 (n = 18)	腹腔积液 (n = 15)	伤口分泌物 (n = 12)	χ^2	P
侵入性操作	78(96.3)	33(100.0)	15(83.3) ^{ab}	12(80.0) ^{ab}	12(100.0)	10.281	0.013
深静脉置管	69(85.2)	30(90.9)	15(83.3)	12(80.0)	12(100.0)	3.140	0.526
气管插管/气管造瘘	57(70.4)	27(81.8)	9(50.0)	6(40.0) ^{ab}	12(100.0) ^{acd}	17.149	0.001
导尿管	75(92.6)	33(100.0)	15(83.3) ^b	9(60.0) ^{ab}	12(100.0) ^d	16.848	0.001
透析	6(7.4)	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(25.0)	6.029	0.127
抗菌药物使用							
单药治疗	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(20.0) ^{abc}	0(0.0)	12.252	0.001
多药治疗	74(91.4)	33(100.0)	17(94.4)	12(80.0)	12(100.0)	6.557	0.100
第三/四代头孢菌素	60(74.1)	27(81.8)	9(50.0) ^{ab}	15(100.0) ^{ac}	12(100.0) ^{ac}	16.105	0.002
碳青霉烯类	48(59.3)	27(81.8) ^a	9(50.0) ^b	9(60.0)	12(100.0) ^{acd}	14.943	0.004
实验室检查(血)							
白细胞($\times 10^9/L$)						9.404	0.040
<4	18(22.2)	6(18.2)	6(33.3)	0(0.0)	0(0.0)		
>10	63(77.8)	27(81.8)	12(66.7)	15(100.0)	12(100.0)		
C 反应蛋白(mg/L)						7.814	0.329
<5	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
5~10	6(7.4)	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(25.0)		
>10	72(88.9)	30(90.9)	18(100.0)	15(100.0)	9(75.0)		
降钙素原(ng/mL)						3.194	0.531
0.05~2	36(44.4)	15(45.5)	12(66.7)	3(20.0)	3(25.0)		
>2	27(33.3)	15(45.5)	6(33.3)	3(20.0)	6(50.0)		
病程和转归						54.501	<0.001
康复	17(21.0)	2(6.1)	6(33.3)	3(20.0)	5(41.7)		
转院(含好转)	57(70.4)	9(27.3)	12(66.7)	12(80.0)	6(50.0)		
死亡	7(8.6)	22(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)		

注: a 表示与痰标本组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); b 表示与血标本组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); c 表示与尿标本组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); d 表示与腹腔积液标本组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

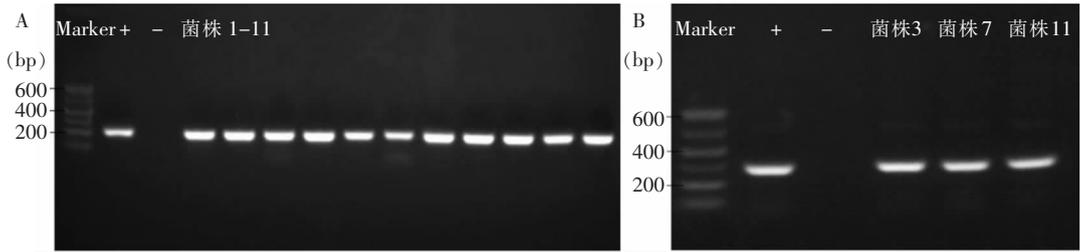
表 4 159 株 CRKP 对 11 种抗菌药物的耐药情况

Table 4 Resistance of 159 strains of CRKP against 11 kinds of antimicrobial agents

抗菌药物	耐药菌株数	耐药率(%)
哌拉西林/他唑巴坦	145	91.2
头孢他啶	159	100.0
头孢曲松	154	96.9
头孢哌酮/舒巴坦	159	100.0
头孢西丁	159	100.0
氨基南	159	100.0
亚胺培南	159	100.0
美罗培南	159	100.0
阿米卡星	129	81.1
庆大霉素	159	100.0
左氧氟沙星	136	85.5

2.4 碳青霉烯类基因检测 159 株 CRKP 菌株均检测出碳青霉烯酶基因, 其中 129 株(81.1%)只携带 KPC-2, 21 株(13.2%)只携带 NDM-1, 9 株(5.7%)同时携带 KPC-2 和 NDM-1。9 株同时携带 KPC-2 和 NDM-1 的菌株中, 6 株(66.7%)来自血培养。未检测出 GES、IMP、VIM 和 OXA-48 基因。见图 1。

2.5 MLST 结果 159 株 CRKP 共检测出 8 种序列型, 其中最流行的序列类型为 ST11(64.2%)。不同来源医院的 CRKP 菌株 MLST 构成比较, 差异有统计学差异($\chi^2 = 28.927, P = 0.002$), 其中 ST244 分型的菌株全部来源于遵义医科大学附属医院。见表 5。



A:KPC-2 扩增产物电泳图;B:NDM-1 扩增产物电泳图。

图 1 CRKP 耐药基因扩增产物电泳图

Figure 1 Electrophoresis map of amplification products of CRKP resistance genes

表 5 不同来源医院的 CRKP 菌株 MLST 构成情况[株(%)]

Table 5 MLST of CRKP strains from different hospitals (No. of isolates[%])

来源医院	菌株数	ST11	ST2792	ST524	ST35	ST789	ST1066	ST29	ST244
贵州省人民医院	85	64(75.3)	4(4.7)	3(3.5)	3(3.5)	5(5.9)	2(2.4)	4(4.7)	0(0.0)
四川省人民医院	38	23(60.5)	3(7.9)	5(13.2)	1(2.6)	4(10.5)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)
遵义医科大学附属医院	36	15(41.7)	2(5.6)	1(2.8)	1(2.8)	10(27.8)	2(5.6)	1(2.8)	4(11.1)
合计	159	102(64.2)	9(5.7)	9(5.7)	5(3.1)	19(11.9)	5(3.1)	6(3.8)	4(2.5)

3 讨论

本项目收集来自中国西南地区 3 所三级甲等医院临床标本分离的 159 株 CRKP,检测 CRKP 菌株的耐药性、携带的耐药基因及 MLST,结合患者临床特征、实验室检查和转归,分析中国西南地区流行的 CRKP 菌株分子流行病学特征,研究结果是对国内 CRKP 菌株多中心流行病学调查的有力补充。

该项目中 CRKP 感染的死亡患者主要来自血流感染(66.7%)。既往荟萃分析和系统回顾分析表明,CRKP 感染病死率在北美、南美、欧洲和亚洲分别为 33.24%、46.71%、50.06%、44.82%,其中血流感染病死率和入住 ICU 患者的病死率较高,分别为 54.30%、48.9%^[14]。首先,本项目大多数血流感染患者在 CRKP 培养阳性前接受了深静脉置管和气管插管/机械通气等侵入性操作。国内一项报道收集了来自上海地区的 100 株 CRKP,发现有创机械通气会导致更高的 CRKP 感染率^[15]。其次本研究中全部血流感染患者在培养出 CRKP 前接受了多种抗菌药物治疗,81.8%的患者接触了第三/四代头孢菌素或碳青霉烯类抗生素。住院治疗 and 累积抗菌药物使用史,尤其是既往使用 β-内酰胺类和碳青霉烯类抗生素被认为是与 CRE 感染相关的独立危险因素^[16-17]。尽管从伤口分泌物分离出 CRKP 的患者实施气管插管/气管造瘘、使用第三/四代头孢

菌素/碳青霉烯类和外周血白细胞升高的比率较高,但这部分患者大多数为外伤和外科手术患者,在外科主要疾病得到控制后,并没有导致较差的预后。本研究中未观察到尿路感染患者的死亡,尽管我国另外 14 个省三级甲等医院的数据发现 CRKP 尿路感染的病死率高达 30.3%^[9],但是从全球流行病学数据来看,常常与高病死率风险相关的是 CRKP 导致的血流感染,尿路感染未显示出过高的病死率^[18]。

本研究提示产碳青霉烯酶是中国西南地区 CRKP 耐药的重要原因,KPC-2 是该地区最流行的耐药基因。CRKP 携带的碳青霉烯酶基因具有地域差异,如我国陕西省分离的 76 株 CRE 携带率最高的基因是 NDM(97%)^[5],国内另两项研究也分别发现在湖南和重庆地区流行的 CRKP 也是以携带 NDM 为主^[9, 19]。除了产碳青霉烯酶以外,超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)和/或 AmpC 头孢菌素酶(AmpC)同时兼具膜通透性的改变也会使肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药^[20]。但产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌与非产碳青霉烯酶的菌株相比具有更高的毒力,对美罗培南的 MIC 更高,14 天病死率也有显著上升^[21],是 CRKP 最主要的耐药机制。目前认为在中国出现新的 CRKP 菌株主要途径是现有耐药菌株的克隆传播和特定动力元件的传递,提示未来控制 CRKP 的策略应该集中于抑制关键耐药菌株中碳青霉烯酶编码基因的传递^[9]。

本研究中所有 CRKP 均为 MDRO,对庆大霉素和阿米卡星的耐药率分别达到 100%、81.1%,对左氧氟沙星耐药率为 85.5%,高于国外和国内其他省份报道的耐药率^[22-23]。本研究中大多数菌株(86.8%)携带 KPC-2 基因,国内一项新生儿 CRKP 医院感染暴发回顾性研究^[24]发现,产 KPC-2 的 CRKP 菌株对部分抗菌药物的 MIC 值比产 NDM-1 的菌株更高。另外,本项目中一半以上的患者在 65 岁以上,且来自 ICU,病情重,既往也有多次使用抗菌药物的病史。目前对 CRKP 的治疗仍然非常棘手,体外药敏试验并不能完全反映 CRKP 在体内对药物的治疗反应。即使对阿米卡星和多粘菌素敏感的 CRKP 感染患者,肾毒性仍然是临床医生需要重视的问题^[25]。对于 CRKP 血流感染的患者,接受以高剂量碳青霉烯类抗生素为基础的联合治疗,似乎能带来更好的临床收益^[26]。也有报道新型抗菌药物如头孢他啶/阿维巴坦的使用可能会与更好的临床预后和生存率有关^[23]。

本研究所收集的 CRKP 菌株在遗传上相对保守,大多数属于 ST11 型(64.2%),与国内 CRKP 的主流克隆型一致^[9],但是 3 所医院的序列分型构成比仍然有差异。ST244 分型的菌株没有在位于贵阳的 2 所医院检出,全部来源于遵义医科大学附属医院。欧美国家主要流行的 CRKP 是 ST258 型,与国内流行的 ST11 同属于克隆复合体 258 (clonal complex,CC),主要与 KPC 型和 NDM 型碳青霉烯酶流行相关^[27-28]。本课题组在既往研究中比较了 37 株 ST11 型及非 ST11 型 CRKP 菌株在患者年龄、性别、感染途径、抗菌药物使用情况等,虽然未发现统计学差异^[29],但是 CRKP 分离菌株的分子生物学分型对 CRKP 传染现状监测、传染源追踪、传播途径调查和暴发识别仍具有重要意义。

本研究的不足之处是住院患者 CRKP 感染率的信息缺失。但是可以明确的是,中国西南地区流行的 CRKP 菌株耐药性强,尤其血流感染患者预后差,病死率高,迫切需要加强感染控制措施和提高预防意识,这将对中国西南地区临床控制 CRKP 的传播和感染具有重要意义。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(10): 1791-1798.
- [2] Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, et al. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(1): 30-34.
- [3] Balkan II, Aygün G, Aydın S, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 26: 51-56.
- [4] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 763-765.
- [5] Zhang R, Chan EWC, Zhou HW, et al. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains in China[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3): 256-257.
- [6] Xiao YH, Wang J, Li Y, et al. Bacterial resistance surveillance in China: a report from Mohnarlin 2004-2005[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27(8): 697-708.
- [7] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S9-S14.
- [8] Xu A, Zheng B, Xu YC, et al. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S1-S8.
- [9] Zhang YW, Wang Q, Yin YY, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: report from the China CRE Network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e01882-17.
- [10] Diancourt L, Passet V, Verhoef J, et al. Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(8): 4178-4182.
- [11] ArabacıÇ, Dal T, Başyigit T, et al. Investigation of carbapenemase and *mcr-1* genes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13(6): 504-509.
- [12] El-Badawy MF, El-Far SW, Althobaiti SS, et al. The first Egyptian report showing the co-existence of *bla*_{NDM-25}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-181}, and *bla*_{GES-1} among carbapenem-resistant *K. pneumoniae* clinical isolates genotyped by BOX-PCR[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 1237-1250.

- [13] An SC, Chen JC, Wang ZW, et al. Predominant characteristics of CTX-M-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with lower respiratory tract infection in multiple medical centers in China[J]. FEMS Microbiol Lett, 2012, 332(2): 137 - 145.
- [14] Xu LF, Sun AA, Ma XL. Systematic review and Meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 18.
- [15] Zheng B, Dai YX, Liu Y, et al. Molecular epidemiology and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in eastern China[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1061.
- [16] Patel N, Harrington S, Dihmess A, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant *Enterobacteriaceae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(7): 1600 - 1608.
- [17] Wang Q, Zhang Y, Yao X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* nosocomial infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(10): 1679 - 1689.
- [18] Hauck C, Cober E, Richter SS, et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(6): 513 - 519.
- [19] Yan JR, Pu SL, Jia XJ, et al. Multidrug resistance mechanisms of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in Chongqing, China[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(5): 398 - 407.
- [20] Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(1): 95 - 108.
- [21] Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 257 - 264.
- [22] Han JH, Goldstein EJC, Wise J, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a network of long-term acute care hospitals[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(7): 839 - 844.
- [23] Dong F, Zhang Y, Yao KH, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a Chinese children's hospital; predominance of New Delhi metallo- β -lactamase-1[J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(2): 154 - 160.
- [24] Yu J, Tan K, Rong ZH, et al. Nosocomial outbreak of KPC-2- and NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal ward: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 563.
- [25] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e00883 - 17.
- [26] Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(2): 244 - 248.
- [27] Oteo J, Saez D, Bautista V, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6344 - 6347.
- [28] Williamson DA, Sidjabat HE, Freeman JT, et al. Identification and molecular characterisation of New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1)- and NDM-6-producing *Enterobacteriaceae* from New Zealand hospitals[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(6): 529 - 533.
- [29] 杨雪, 刘琳, 赵丹, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因检测与分子流行病学研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 1977 - 1980, 1985.
- Yang X, Liu L, Zhao D, et al. Detection of drug resistance gene of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and molecular epidemiological study[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47(15): 1977 - 1980, 1985.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:胡小品,袁国航,吴瑶瑶,等.中国西南地区3所综合性医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学特征及耐药性[J].中国感染控制杂志,2022,21(2):121-127. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20221872.

Cite this article as: HU Xiao-pin, YUAN Guo-hang, WU Yao-yao, et al. Molecular epidemiological characteristics and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in three general hospital in southwest China[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(2): 121 - 127. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20221872.