

# 控制烧伤患者抗碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌的感染和传播

郇京宁

**Controlling infection and spread of carbapenems-resistant *Klebsiella pneumoniae* among burn patients** Huan Jingning.

Department of Burns and Plastic Surgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Huan Jingning, Email: jnhuan@sina.com

**【Abstract】** The emergence and spread of carbapenems-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in burn ward is an important threat to burn management. CRKP isolates are resistant to almost all available antibiotics and are susceptible only to polymyxins and tigecycline. The mechanism of the drug resistance of CRKP is associated with the plasmid-encoded carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), a carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase. Antibiotics which can currently be used to treat CRKP infection include polymyxins, tigecycline, and some aminoglycosides. The efficacy of using antibiotics in combination is better than that of single-agent therapy for the treatment of CRKP infection in bloodstream. In order to control CRKP infection in burn patients, strategies for preventing CRKP dissemination in burn ward are strongly advocated.

**【Key words】** Burns; *Klebsiella pneumoniae*; Antibacterial agents; Drug resistance; Carbapenemase

**【关键词】** 烧伤; 克雷伯菌,肺炎; 抗菌药; 抗药性; 碳青霉烯酶

多药耐药菌感染已成为烧/创伤等重症患者治疗中面临的主要问题之一。继耐药铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌之后,肠杆菌科细菌也成为严重烧伤感染的重要细菌。肠杆菌科细菌中,多药耐药的大肠杆菌、肺炎克雷伯菌是引起医院内感染的常见病原菌。

肺炎克雷伯菌广泛存在于自然界中,易在呼吸道和肠道定植,是引起医院内感染的常见条件致病菌,可以产超广谱  $\beta$  内酰胺酶(ESBL)和头孢菌素水解酶(AmpC)等,常引起肺部、血液、创面等多个部位感染。相比其他抗生素而言,碳青霉烯类抗生素对  $\beta$  内酰胺酶水解作用的耐受能力较强,临床抗菌治疗效果明显,因而多年来一直被用作治疗肺炎



克雷伯菌感染的首选药物。随着碳青霉烯类抗生素在临床上的广泛应用,抗碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌(CRKP)在世界各地相继出现,并呈流行趋势。由于 CRKP 对几乎所有抗生素耐药,临床治疗十分棘手。

## 1 流行病学

CRKP 自 1997 年被 MacKenzie 等<sup>[1]</sup>首次报道以来,已陆续在包括我国在内的多个国家检出,甚至出现局部地区流行<sup>[2]</sup>。2000 年,美国检出肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率为 1%,该数据于 2007 年上升为 8%。我国检出的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率在 2005 年仅为 4.8%,于 2012 年升至 10.7%<sup>[3]</sup>。最常见的 CRKP 感染是血液感染,约占 52%;其次是呼吸和泌尿系统感染,约占 30%;其余为创面软组织感染<sup>[4]</sup>。烧伤患者创面也有 CRKP 检出<sup>[5-6]</sup>,甚至可伴有创面脓毒症。在 2014 年国内多起重大灾难性突发事件的烧伤患者救治过程中,从许多严重烧伤患者创面分泌物中检出 CRKP,部分患者甚至出现 CRKP 血液感染和深静脉导管感染,危及生命。由此可见,CRKP 已成为严重烧伤患者感染的重要病原菌,因此需要特别重视。

## 2 耐药机制

CRKP 的耐药机制主要有以下几种:(1)产碳青霉烯酶,如金属  $\beta$  内酰胺酶(MBL)和肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)等。(2)ESBL 和/或 AmpC 过度表达,从而分解各种抗生素。(3)外膜孔蛋白丢失,改变细菌外膜通透性,阻止或减少抗生素进入菌体内。(4)主动外排机制,将进入菌体内的抗生素泵出至菌体外。(5)药物靶位改变,降低靶蛋白与抗生素的亲合力。(6)形成生物膜,阻止抗生素接触菌体。以上机制中,以产碳青霉烯酶最为重要。

碳青霉烯酶主要是在碳青霉烯类抗生素广泛应用过程中,细菌获得的能水解碳青霉烯类抗生素并导致其 MIC 值升高从而耐药的  $\beta$  内酰胺酶,其编码基因多位于可移动基因元件上,如接合性质粒或转

座子、整合子等,因而又被称为获得性碳青霉烯酶。碳青霉烯酶可分为 A、B、D 类,其中 A、D 类活性位点含丝氨酸,被称为丝氨酸酶。A 类碳青霉烯酶包括 SME1、SME2、SME3、IMI1、IMI2、NMC-A、GES 及 KPC 等,主要存在于肠杆菌科细菌中,介导高水平耐药,可被克拉维酸和他唑巴坦抑制。B 类碳青霉烯酶如 IMP、VIM、GIM、SPM-1 及 NDM-1,因活性位点含锌离子而被称为 MBL,其特点是酶水解能力较强,不能水解氨曲南和可被乙二胺四乙酸(EDTA)抑制。D 类碳青霉烯酶包括 OXA 系列酶类,如 OXA-23、OXA-24、OXA-25、OXA-26、OXA-27、OXA-40、OXA-48、OXA-50、OXA-51、OXA-55、OXA-58、OXA-60、OXA-62 等,主要存在于鲍氏不动杆菌中,介导低水平耐药,对碳青霉烯类和头孢菌素类抗生素水解能力较弱,大部分不能被克拉维酸和 EDTA 抑制。肺炎克雷伯菌获得性碳青霉烯酶中主要是 A 类酶,包括 IMI、SME 和 KPC,其中 KPC 最为重要;B 类酶则较为少见。

2001 年,有学者在美国北卡罗来纳州检出的肺炎克雷伯菌中首次检测到 KPC<sup>[7]</sup>;2003 年,在马里兰州检出的肺炎克雷伯菌中又检测到 KPC-2;之后在纽约检出的肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌中检测到 KPC-3。目前,共检出 12 种 KPC 亚型,不同亚型 KPC 对  $\beta$  内酰胺酶的水解效能不同。KPC-2 不能被临床常用的  $\beta$  内酰胺酶抑制剂所抑制,而 KPC-3 对头孢他啶的水解活性约为 KPC-2 的 30 倍。我国于 2006 年首次分离出产 KPC-2 的肺炎克雷伯菌<sup>[8]</sup>,目前该类菌已成为国内 CRKP 的主要流行株。KPC 能高效水解青霉素、头孢菌素、氨曲南和碳青霉烯类抗生素,并且可以通过可移动基因元件在不同菌种及菌属间水平传播。将 KPC 基因转染至铜绿假单胞菌、大肠杆菌、黏质沙雷菌、阴沟肠杆菌等细菌中,可诱导这些革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药<sup>[9-10]</sup>。这也是在许多烧伤病房几乎同时检出对碳青霉烯类抗生素耐药的铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌等菌株的原因之一。

尽管产 KPC 不是 CRKP 对碳青霉烯类抗生素耐药的唯一机制,但其特殊性在于使用常规的耐药筛选方法不能确定其是否存在。既往多数情况下,亚胺培南对肺炎克雷伯菌的 MIC 值为 2 ~ 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。尽管 KPC 已造成碳青霉烯类抗生素对肺炎克雷伯菌的 MIC 值有所增加,但尚未达到美国临床和实验室标准协会(CLSI)2009 年制定的药物敏感试验折点 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,因此常被误判为产 ESBL 菌株,而非

CRKP。既往有 7% ~ 87% 的 CRKP 被报告对亚胺培南敏感<sup>[11]</sup>,而误导临床治疗中医师对抗生素的选择。2012 年,CLSI 将亚胺培南的药物敏感试验折点降至 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,以便及时检出 CRKP,选择具有针对性的治疗和防范措施,阻止其相互传播和暴发流行。此外,需要特别注意的是,质粒介导的 AmpC、ESBL、MBL、其他  $\beta$  内酰胺酶及喹诺酮类耐药基因(如 *qnr*)等,极有可能共存于 CRKP 中,在临床治疗选用抗生素时应充分考虑。

### 3 抗生素选择

CRKP 血液感染的病死率约为 72%,其他部位感染的病死率则仅为 22%<sup>[6]</sup>。CRKP 血液感染病死率高的原因是针对 CRKP 感染的治疗措施极少,而且血液感染之后通常很快出现脓毒症和脓毒性休克表现,治疗起来更加困难。鉴于目前大多数 CRKP 分离株对几乎所有抗生素耐药,仅对多黏菌素及替加环素敏感,个别分离株还可能对阿米卡星等尚存敏感性,因此多黏菌素、替加环素、部分氨基糖苷类抗生素等是治疗 CRKP 最主要的选择。

多黏菌素包括多黏菌素 B 和多黏菌素 E,是由多黏芽孢杆菌产生的多肽类抗生素,其表面含有带正电荷的游离氨基,能与革兰阴性菌细胞膜的磷脂中带负电荷的磷酸根结合,使细菌细胞膜面积扩大,通透性增加,细胞内磷酸盐、核苷酸等成分外漏,导致细菌死亡。多黏菌素对多数革兰阴性杆菌有杀灭作用,对生长繁殖期和静止期细菌都有效。多黏菌素的半衰期为 9 ~ 13 h,主要不良反应是肾毒性和神经毒性。肾毒性的发生机制不明,发生率为 14% ~ 53%,与多黏菌素使用时间和剂量有关,停药后肾功能一般可恢复正常。神经毒性发生率为 4% ~ 6%,包括感觉异常、共济失调、神经肌肉阻滞等。多黏菌素 B 的成人用药剂量为 150 万 U/d,分 3 次静脉滴注。笔者曾经使用多黏菌素 B 分别治疗耐药铜绿假单胞菌和 CRKP 血液感染的严重烧伤患者,用药 2 周后血液细菌均被清除,使用 2 ~ 3 周后患者出现肾毒性和神经毒性表现,诸如尿中出现管型、肌酐轻度升高、口周麻木以及皮肤蚁走感等。因此,肾功能本已受损的患者在使用多黏菌素时应相对减少剂量,且避免与其他具有肾脏损伤作用的药物合用,用药期间应该密切观察肾功能变化,及时调整用药剂量或停药。

多黏菌素虽可用于治疗 CRKP 感染,但是单独使用的失败率依然较高。有报道显示,单独使用多

黏菌素治疗 CRKP 感染的失败率为 73%，而多黏菌素联合其他抗生素治疗的失败率仅为 29%<sup>[12]</sup>。因此，临床治疗 CRKP 感染时应该选择以多黏菌素为基础的联合用药方案。我国目前尚无多黏菌素供应，呼吁政府和相关企业能引进或生产多黏菌素供临床使用，以应对临床 CRKP 以及其他泛耐药革兰阴性菌的感染和流行。

替加环素是一种甘氨酸环素，通过与细菌 30 S 核糖体亚基结合，阻止蛋白合成而抑制细菌生长，对多数肠杆菌科细菌具有抗菌活性。替加环素进入人体后，在皮肤、胆囊、肠道、肺组织等处浓度较高，在血液和尿液中浓度低，因此将其用于治疗血液感染及尿路感染的效果欠佳。尽管替加环素在体外对产 KPC 和 MBL 的肠杆菌科细菌具有较高的抗菌活性，但单独使用的治疗方案失败率较高，必须联合其他药物使用。

无论使用何种抗生素，单独用药治疗 CRKP 感染的失败率明显高于联合用药，在治疗呼吸系统感染方面尤其明显，因此，必须强调联合用药。关于一组 CRKP 血液感染患者 30 d 病死率的分析显示，单独用药的病死率为 54.3%，而联合用药的病死率为 34.1%。其中多黏菌素 + 替加环素、替加环素 + 庆大霉素、多黏菌素 + 庆大霉素联合治疗，病死率分别为 30.4%、50%、57%；多黏菌素、替加环素以及美罗培南三者联合治疗，病死率则进一步降低，为 12.5%<sup>[13]</sup>。国外针对 CRKP 感染的治疗，一般以多黏菌素为基础联合其他药物，如多黏菌素 + 替加环素、多黏菌素 + 氨基糖苷类抗生素、多黏菌素 + 碳青霉烯类抗生素等<sup>[14]</sup>。替加环素和多黏菌素具有不同的抗菌机制，两者联合具有协同效应<sup>[15]</sup>。国内目前尚无多黏菌素供应，且没有关于针对 CRKP 感染治疗有效的报道。有鉴于此，笔者建议治疗 CRKP 感染时，联合使用碳青霉烯类抗生素 + 替加环素、碳青霉烯类抗生素 + 氨基糖苷类抗生素、替加环素 + 氨基糖苷类抗生素、替加环素 + 喹诺酮类抗生素等。尽管 CRKP 产 KPC，但以碳青霉烯类抗生素为主的联合用药对于治疗 CRKP 感染依然具有较好疗效<sup>[16]</sup>。有报道显示，长时间高剂量静脉滴注碳青霉烯类抗生素同时联合其他抗生素，也可以控制 CRKP 感染，降低 CRKP 血液感染患者的病死率<sup>[17]</sup>。近年来，有学者联合使用美罗培南和厄他培南治疗 CRKP 血液感染患者，取得了较好疗效，其可能的机制是一种碳青霉烯类抗生素消耗 KPC，另一种则发挥更大的结合与水解细菌的作用<sup>[18]</sup>。2014 年，

CLSI 提出按照剂量依赖性原则判断肠杆菌科细菌对头孢吡肟的敏感性，即依据目前药物敏感试验折点，某种肠杆菌科细菌对头孢吡肟属于耐药，如果提高头孢吡肟用药剂量也可以有效杀灭该细菌，则判断为敏感。因此，临床检测显示某种 CRKP 株属于剂量依赖性敏感菌株时，也可以选用头孢吡肟治疗，建议同时联合使用其他抗生素。

#### 4 感染控制措施

严格的抗生素管理和感染控制措施，是有效防止 CRKP 进一步流行的重要手段。美国疾病预防控制中心及美国疾病管制中心医院感染管制实施建议委员会制定的、包括 CRKP 在内的抗碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌 (CRE) 感染防治指南指出，对高危患者实施严格的细菌学监控和干预措施，能有效控制 CRE 的传播<sup>[19]</sup>。根据该指南要求和烧伤患者的特点，针对烧伤患者 CRKP 感染的预防和控制，应该重点做好以下几个方面的工作<sup>[20-21]</sup>。

减少危险因素。烧伤患者通常伴有免疫功能低下、长期使用包括碳青霉烯类抗生素在内的广谱抗生素、气管插管、深静脉置管甚至持续血液净化治疗等，属于 CRKP 易感染高危人群。因此，首先应该尽量去除或减少已存在的危险因素，诸如适时手术切除 III 度烧伤创面，尽早拔除深静脉导管和气管套管，以减少潜在的感染病灶。需要保留导管者，也应该定期更换气管套管和深静脉导管，防止导管上形成肺炎克雷伯菌生物膜而成为血液感染的来源。

规范侵入性操作。对各类医务人员进行严格培训，规范各项侵入性操作，避免医源性感染。任何临床操作前后必须洗手，强化手卫生管理有助于减少交叉感染的发生率。

细菌学监测和消毒隔离。定期对创面分泌物、痰液、各种导管附着物、血液进行细菌学调查，一旦确定 CRKP 定植或感染，必须对患者进行接触隔离，对其医疗和生活用品实施有效消毒措施，避免 CRKP 传播。目前国内某些烧伤科要求对感染抗甲氧西林金黄色葡萄球菌、多药耐药鲍氏不动杆菌等细菌的患者实施接触隔离措施，但未对 CRKP 感染作明确规定。鉴于 CRKP 感染和局部流行的危险性，建议对 CRKP 定植和感染患者也实施接触隔离措施。

严格执行抗生素分级管理制度。根据细菌的药物敏感试验结果选择有针对性的窄谱抗生素，尽量减少碳青霉烯类抗生素的使用，以保护现有抗生素的有效性。

## 参考文献

- [1] MacKenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Lancet*, 1997, 350(9080):783.
- [2] Arnold RS, Thom KA, Sharma S, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria [J]. *South Med J*, 2011, 104(1):40-45.
- [3] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(5):321-330.
- [4] Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009, 30(10):972-976.
- [5] 刘小玲, 彭代智, 薛亮, 等. 烧伤患者肺炎克雷伯菌的耐药表型及同源性分析 [J]. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(2):96-100.
- [6] 董晓霞, 曹海燕. 肺炎克雷伯菌产碳青霉烯酶的表型调查 [J]. *中国中医药咨询*, 2011, 3(10):347-348.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(8):3365-3370.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(10):256-260.
- [11] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(4):228-236.
- [12] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(6):1119-1125.
- [13] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7):943-950.
- [14] Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports [J/OL]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2012, 11:32 [2012-12-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552987/>.
- [15] Albur M, Noel A, Bowker K, et al. Bactericidal activity of multiple combinations of tigecycline and colistin against NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6):3441-3443.
- [16] Robilotti E, Deresinski S. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J/OL]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6:80 [2014-09-04]. <http://f1000.com/prime/reports/m/6/80>.
- [17] Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4):2322-2328.
- [18] Oliva A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(6):1718-1720.
- [19] Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing *enterobacteriaceae* and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* Toolkit [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(7):810-817.
- [20] Munoz-Price LS, Quinn JP. Deconstructing the infection control bundles for the containment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26(4):378-387.
- [21] Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Drug Resist*, 2013, 7:9-14.

(收稿日期:2014-11-18)

(本文编辑:谢秋红)

## · 消息 ·

## 第十二届全国烧伤救治专题研讨会征文通知

由本刊编辑委员会及中华医学会烧伤外科学分会主办、解放军第九七医院承办,以“烧伤医学面临的挑战与对策”为主题的“第十二届全国烧伤救治专题研讨会”(专题学术组稿会),定于2015年6月在江苏省徐州市召开。本研讨会为国家级继续医学教育项目,将授予参会者国家级继续医学教育项目学分;符合要求的文稿可优先刊登于本刊;被收入会议论文集后,可在当年“中国重要会议论文全文数据库”中检索阅读。

征文内容:(1)烧伤临床救治中面临的疑难问题与对策;(2)烧伤学科发展面临的问题与对策;(3)烧伤医学发展中需要解决的其他重要问题;(4)与烧伤救治相关的新理论、新经验、新方法、新技术。

征文要求:未公开发表或近1年来发表但未在本系列研讨会上交流过的论文,请提供全文及300~500字中文摘要各1份。摘要撰写顺序:文题、作者姓名、邮政编码、作者单位、目的、方法、结果、结论。

截稿日期:2015年3月30日。只接受电子版投稿,电子版文件名格式为“邮编+作者名-题目”,如“400038XXX-XXXXX”,请发Email至fuyim2007@vip.163.com,并在“主题”栏中注明“研讨会征文”。电话:023-65460398(可传真)。联系人:付佑梅。

特别提醒:欢迎用视频文件投稿(5 min以内),同时附中文摘要1份。

本刊编辑部