

# 老年患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染危险因素及预后分析

李晓君, 黄兴辉\*, 周晓红, 郭健芬, 袁琳, 段妍

**摘要:** **目的** 探讨老年患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌 (CRKP) 血流感染的危险因素、死亡危险因素以及抗感染治疗。**方法** 收集广州市某院 2018—2022 年连续 5 年因 CRKP 血流感染的 70 例患者的人口学资料及临床资料, 根据患者的年龄分为年轻组和老年组, 分组分析老年患者 CRKP 血流感染危险因素。将老年患者 CRKP 血流感染 30 d 预后分为存活组和死亡组, 分析 CRKP 血流感染患者的死亡相关危险因素以及治疗方案。**结果** 住院到感染时间延长、有呼吸衰竭、消化系统疾病、泌尿道感染等基础病是  $\geq 65$  岁老年患者 CRKP 血流感染危险因素。55 例老年 CRKP 血流感染患者 30 d 死亡率为 54.5%, 住院到感染时间延长、降钙素原水平增高、进行机械通气、合并感染性休克均是老年患者 CRKP 血流感染死亡的危险因素, 住院到感染时间延长 ( $OR=1.071, P=0.032$ )、合并感染性休克 ( $OR=7.101, P=0.014$ ) 是老年患者 CRKP 血流感染死亡的独立危险因素。44 例患者 30 d 死亡率为 50.0% (22/44), 30 d 死亡率在单药组治疗与联合用药治疗组方案差异无统计学意义; 抗感染治疗方案中, 以碳青霉烯类药物 (28 例) 为基础的治疗是最常见的用药方案, 有 7 例亚胺培南联合替加环素的治疗方案, 30 d 病死率为 85.7% (6/7), 有 3 例亚胺培南联合米诺环素的治疗方案, 3 例患者 30 d 结局均存活。**结论** 老年患者 CRKP 血流感染后死亡率高, 感染后常规剂量替加环素治疗可增加患者死亡风险; 使用碳青霉烯类药物联合米诺环素对降低 CRKP 血流感染患者死亡率有积极意义。

**关键词:** 老年患者; 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌; 血流感染; 死亡; 危险因素

中图分类号: R515.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708 (2024) 02-0162-09

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.02.004

## Risk factors and prognosis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in elderly patients

LI Xiaojun, HUANG Xinghui, ZHOU Xiaohong, GUO Jianfen, YUAN Lin, DUAN Yan (Department of Infection Control, the Second Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong, Guangzhou 510095, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bloodstream infection, risk factors for mortality, and anti-infective therapy in elderly patients. **Methods** The demographic and clinical data of 70 patients with CRKP bloodstream infection were collected in a hospital for 5 consecutive years from 2018 to 2022. The patients were assigned to young group (< 65 years old) or elderly group ( $\geq 65$  years old) to analyze the risk factors of CRKP bloodstream infections in the elderly patients. The elderly patients with CRKP bloodstream infection were compared between the 30-day deaths and survivors to analyze the risk factors and antimicrobial treatment regimens for 30-day mortality of elderly patients. **Results** Longer time from admission to infection and underlying diseases such as respiratory failure, digestive system disease, and urinary tract infection were risk factors for CRKP bloodstream infection in elderly patients. The 30-day mortality rate was 54.5% in the 55 elderly patients with CRKP bloodstream infection. Longer time from admission to infection, elevated levels of procalcitonin, indwelling mechanical ventilation, and septic shock were risk factors for 30-day death from CRKP bloodstream infection in the elderly patients.

**基金项目:** 广东省中医药局面上项目 (20231045)。

**作者单位:** 广东省第二中医院院感科, 广州 510095; \*质控科。

**第一作者简介:** 李晓君 (1985—), 男, 学士, 副主任技师, 主要从事细菌耐药监测及多耐药菌感染防控。

**通信作者:** 李晓君, E-mail: 314025602@qq.com。

Longer time from admission to infection ( $OR=1.071, P=0.032$ ) and septic shock ( $OR=7.101, P=0.014$ ) were independent risk factors for 30-day death from CRKP bloodstream infection in the elderly patients. The correlation between antimicrobial therapy and 30-day mortality was analyzed in 44 elderly

patients, the overall 30-day mortality rate of which was 50.0% (22/44). Antimicrobial monotherapy and combination therapies did not show statistically significant difference in the 30-day mortality. Carbapenem-based therapies (28 cases) was the most common regimen in this study. Imipenem combined with tigecycline (7 cases) was associated with a 30-day mortality rate of 85.7% (6/7). Imipenem combined with minocycline (3 cases) was associated with a 30-day survival of 100%. **Conclusions** CRKP bloodstream infection is associated with a high mortality rate in elderly patients. Standard-dose tigecycline treatment may increase the risk of death in elderly patients. Carbapenems combined with minocycline may have a positive effect on 30-day outcome of patients with CRKP bloodstream infection.

**Keywords:** elderly patient, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, bloodstream infection, risk factor, mortality

全国细菌耐药监测网 (CARSS) 数据显示<sup>[1]</sup>, 肺炎克雷伯菌是老年患者临床分离最多的致病菌之一, 而且分离的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率持续上升, 在 2014—2019 年的 6 年内耐药率增加超过一倍, 携带耐药基因的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌 (CRKP) 菌株在全国迅速播散流行<sup>[2]</sup>。另一方面老年患者因罹患基础疾病等因素, 是血流感染 (BSI) 的高发人群, 一旦发生 CRKP 血流感染, 会导致患者延长住院时间、增加医疗费用, 且老年人脏器功能差, 多预后不良<sup>[3-4]</sup>。为提供老年患者更多针对性预防控制措施, 我们收集 70 例老年住院患者肺炎克雷伯菌血流感染病例进行分析, 报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 调查对象

回顾性收集广州市某三甲医院 2018 年 1 月—2022 年 12 月连续 5 年病区收治的 182 例肺炎克雷伯菌血流感染患者的相关人口学资料及临床资料。纳入标准: 达到血流感染诊断标准, 住院期间至少 1 次血培养分离检出 CRKP; 若患者出现多次血培养分离检出肺炎克雷伯菌, 取首次阳性时资料, 能够获得 30 d 随访资料。根据纳入标准, 筛选获得 70 例患者。根据感染的肺炎克雷伯菌的年龄, 分为老年组 (55 例) 和年轻组 (15 例), 分析老年患者 CRKP 血流感染危险因素; 以 30 d 作为转归观察期, 将 55 例老年 CRKP 血流感染患者分为死亡组 (30 例) 和存活组 (25 例), 分析患者死亡相关危险因素; 55 例 CRKP 血流感染的老年患者中, 去除 7 例死亡以及 4 例抗菌药物使用时间不足 48 h 的患者, 将 44 例按照用药及药物 MIC 情况, 比较不同抗菌药物治疗方案对患者预后的影响。

### 1.2 细菌鉴定及药物敏感试验

血培养使用 BD9120 以及 BACTEC FX 血培养仪 (美国 BD 公司)。报警阳性标本, 严格按照《全

国临床检验操作规程》进行分离<sup>[5]</sup>, 转种后, 使用汇吉 EXS3000 质谱仪 (重庆中元) 对菌种进行鉴定, VITEK-2 Compact 全自动细菌分析仪 (法国生物梅里埃公司) 进行药敏试验。

### 1.3 收集资料

使用医院电子病例系统收集性别、年龄、体温、住院时间、住院到感染天数、血流感染前合并的基础疾病 [呼吸衰竭、肺炎、慢性阻塞性肺疾病、脑出血、脑梗死、阿尔茨海默病、冠心病、心功能不全、心绞痛、高血压、胆囊炎、胆囊结石、泌尿道感染、慢性肾功能不全、糖尿病、低蛋白血症、电解质紊乱、褥疮、贫血]、过去 30 d 手术史、是否合并感染性休克等临床资料, 使用院感监测系统收集病例感染前抗生素的暴露情况、抗生素治疗方案以及侵袭性操作 (过去 3 d 是否机械通气、静脉置管、留置导尿管) 等感染相关资料, 使用检验 LIS 系统收集发病时白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、合并其他微生物培养阳性情况以及抗菌药物对分离菌 MIC 等指标数据。

### 1.4 定义

按照《医院感染诊断标准 (试行)》<sup>[6]</sup> 进行血流感染诊断标准的判断。原发性感染是指不能从其他部位找到血培养阳性的来源; 继发性血流感染是指患者体内已经存在明确的其他部位细菌感染病灶, 然而血培养分离出与机体感染灶相同病原体引起的血流感染; 感染性休克是指由感染后引起的全身微循环障碍及多个脏器功能障碍的综合征<sup>[7]</sup>。抗菌药物暴露定义为发病前 30 d 使用抗菌药物超过 3 d。根据送检血标本培养得到体外抗菌结果前后使用抗菌药物情况分为经验性抗菌治疗以及针对性使用抗菌药物, 联合治疗定义为在得到体外药敏结果后 48 h 内使用 2 种或以上对革兰阴性杆菌有活性的抗菌药物, 各种抗菌药物的使用时间需超过 48 h。

## 1.5 统计学方法

收集的资料使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。采用  $t$  检验比较正态分布定量资料，偏态分布定量资料使用 Mann-Whitney  $U$  检验进行比较；定性资料根据样本量及相关情况采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法；logistic 回归对单因素分析差异有统计学意义的因素进行多因素分析；生存分析使用 Kaplan-Meier 法以及 log-rank 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

本研究 70 例 CRKP 血流感染患者中  $\geq 65$  岁老年患者 55 例，占 78.6%。老年组性别、住院时间、感染时体温、WBC、CRP、PCT 等指标与年轻组患者相似，差异无统计学意义。住院到感染天数差异有统计学意义 ( $U=173.000, P < 0.05$ )。见表 1。老年组在血流感染的同时，在呼吸道、泌尿等系统同时分离其他病原菌感染 34 例 (61.8%)，6 例多重感染，5 例下呼吸道两种细菌感染，1 例泌尿道两种细菌感染；分离肺炎克雷伯菌 22 例，铜绿假单胞菌 5 例，白念珠菌 4 例，黏质沙雷菌 2 例，鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希

菌、洋葱伯克霍尔德菌、屎肠球菌、热带念珠菌、光滑念珠菌各 1 例；55 例 CRKP 血流感染合并下呼吸道感染 13 例，合并泌尿道感染 7 例，合并胸腔感染、腹腔感染各 1 例，原发性血流感染 33 例。年轻组合并感染 11 例 (73.3%)，其中 1 例下呼吸道两种细菌感染；分离肺炎克雷伯菌 8 例，鲍曼不动杆菌 2 例，铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌各 1 例；合并下呼吸道感染 5 例，合并泌尿道感染 3 例，原发性血流感染 7 例。

### 2.2 CRKP 血流感染的危险因素分析

单因素分析结果显示，对比年轻组患者，住院到感染时间延长、有呼吸衰竭、心血管系统疾病、消化系统疾病、泌尿道感染等基础病是老年组患者 CRKP 血流感染的危险因素，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。慢性阻塞性肺疾病、脑出血等各因素两组血流感染均无明显相关性。

### 2.3 多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中住院到感染时间延长、呼吸衰竭、心血管系统疾病、消化系统疾病、泌尿道感染等有统计学意义的变量引入条件 logistic 二元回归方程，结果显示，住院到感染时间延长、呼吸衰竭、消化系统疾病、泌尿道感染是老年患者 CRKP 血流感染的独立危险因素。见表 1。

表 1 不同年龄组 CRKP 血流感染临床特点的感染单因素和多因素分析

Table 1 Univariate and multivariate logistic regression analyses of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in different age groups of patients

Variable	Elderly $\geq 65$ years ( $n=55$ )	Young $< 65$ years ( $n=15$ )	$P$ value*	OR (95% CI)	$P$ value**
Male	34 (61.8)	13 (86.7)	0.132		
Age/years	79.7 $\pm$ 8.3	53.8 $\pm$ 7.0	<0.001		
Hospital stay/d	25.6 $\pm$ 14.8	26.5 $\pm$ 12.4	0.830		
Days from admission to infection	21.5 (17)	4 (14)	0.001	1.085 (1.005-1.171)	0.038
Temperature/ $^{\circ}$ C	38.1 $\pm$ 1.1	37.8 $\pm$ 1.0	0.343		
White blood cell count/( $\times 10^9$ /L)	18.97 $\pm$ 26.27	12.55 $\pm$ 7.30	0.354		
C-reactive protein/(mg/L)	117.65 $\pm$ 68.56	91.34 $\pm$ 63.61	0.186		
Procalcitonin/( $\mu$ g/L)	4.38 (17.14)	2.16 (15.04)	0.289		
Respiratory disease	51 (92.7)	12 (80.0)	0.145		
Respiratory failure	25 (45.5)	1 (6.7)	0.006	13.337 (1.187-149.829)	0.036
Pneumonia	39 (70.9)	13 (86.7)	0.216		
COPD	4 (7.3)	0	0.282		
Cerebrovascular disease	43 (78.2)	10 (66.7)	0.357		
Cerebral hemorrhage	11 (20.0)	3 (20.0)	1.000		
Cerebral infarction	34 (61.8)	7 (46.7)	0.291		
Alzheimer's disease	4 (7.3)	1 (6.7)	0.936		
Cardiology	47 (85.5)	9 (60.0)	0.029	3.057 (0.487-19.188)	0.233
Coronary heart disease	14 (25.5)	3 (20.0)	1.000		

表 1 (续)  
Table 1 (continued)

Variable	Elderly ≥65 years (n=55)	Young <65 years (n=15)	P value*	OR (95% CI)	P value**
Cardiac insufficiency	21 (38.2)	7 (46.7)	0.291		
Angina pectoris	4 (7.3)	1 (6.7)	0.936		
Hypertension	38 (69.1)	8 (53.3)	0.254		
Gastrointestinal & liver disease	23 (41.8)	1 (6.7)	0.011	12.602 ( 1.197-132.642 )	0.035
Chronic cholecystitis	6 (10.9)	0	0.181		
Gallstone	8 (14.5)	0	0.117		
Urinary system disease	36 (65.5)	6 (40.0)	0.074		
Urinary tract infections	30 (54.5)	3 (20.0)	0.018	11.502 ( 1.847-71.642 )	0.009
Chronic renal insufficiency	15 (27.3)	4 (26.7)	0.963		
Diabetes mellitus	19 (34.5)	3 (20.0)	0.282		
Hypoproteinemia	9 (16.4)	3 (20.0)	0.740		
Septic shock	17 (30.9)	1 (6.7)	0.057		
Electrolyte disorder	6 (10.9)	1 (6.7)	0.627		
Bed sores	7 (12.7)	4 (26.7)	0.189		
Anemia	13 (23.6)	4 (26.7)	0.808		
Surgery	4 (7.3)	2 (13.3)	0.457		
Indwelling invasive devices					
Mechanical ventilation	19 (34.5)	5 (33.3)	0.930		
Intravenous catheter	39 (70.9)	11 (73.3)	0.854		
Indwelling urinary catheter	47 (85.5)	13 (86.7)	0.905		
Prior antibiotic use					
Beta-lactam/lactamase inhibitors	38 (69.1)	11 (73.3)	0.751		
Carbapenems	17 (30.9)	2 (13.3)	0.175		
Other antibiotics	26 (47.3)	7 (46.7)	0.967		
Prior ICU stay	13 (23.6)	4 (26.7)	0.808		

Data are presented as number ( % ) or mean ± SD or median ( interquartile range ) unless otherwise specified.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MODS, multiple organ dysfunction syndrome.

\*P values for univariate analysis; \*\*P values for multivariate analysis.

## 2.4 生存函数

70 例患者中，老年组 30 d 死亡 30 例，死亡率 54.5% ( 30/55 )，其中因 CRKP 血流感染导致死亡 13 例，占死亡数的 43.3%；年轻组 30 d 死亡 2 例，死亡率 13.3% ( 2/15 )，其中因 CRKP 血流感染导致死亡 1 例。对 70 例 CRKP 血流感染患者 30 d 内是否存活作为结局变量，对相关资料进行 log-rank 检验及 Kaplan-Meier 生存函数分析( 图 1 )，结果显示，两组生存时间差异有统计学意义 ( P<0.05 )，且老年组患者的死亡率 ( 54.5% ) 显著高于年轻组 ( 13.3% )。见图 1。

## 2.5 患者预后的单因素分析

根据 30 d 转归作为结局，将老年组 55 例患者分为死亡组及生存组，根据两组的资料进行死亡危险因素的单因素分析。结果显示，死亡组住院

到感染天数、PCT 高于生存组；感染前进行机械通气、合并感染性休克是老年患者 CRKP 血流感染死亡的危险因素。见表 2。

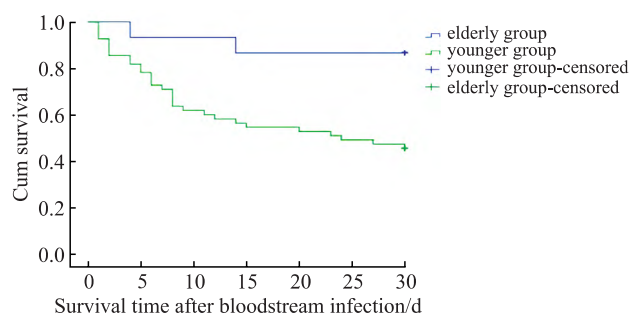


图 1 不同年龄段 CRKP 血流感染 30 d 死亡的 Kaplan-Meier 分析

Figure 1 Kaplan-Meier analysis of 30-day survival of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in different age groups

## 2.6 患者 30 d 死亡的多因素分析

将住院到感染时间、PCT、进行机械通气、感染性休克等指标应用 logistic 回归模型分析, 结果显示, 住院到感染时间延长 ( $OR=1.071$ ,

$P=0.032$ ), 感染性休克 ( $OR=7.101$ ,  $P=0.014$ ) 是造成 CRKP 血流感染老年患者死亡的独立危险因素。见表 2。

表 2 老年患者 CRKP 血流感染 30 d 死亡的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analyses of risk factors for 30-day mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in elderly patients

Variable	Deaths (n=30)	Survivors (n=25)	P value*	OR (95% CI)	P value**
Male	20 (66.7)	14 (56.0)	0.412		
Age/years	82.3 ± 8.0	79.4 ± 8.5	0.199		
Hospital stay/d	26.0 ± 17.6	25.3 ± 10.6	0.862		
Days from admission to infection	25.5 ± 13.2	17.0 ± 10.2	0.011	1.071 (1.006-1.141)	0.032
Temperature/°C	37.9 ± 0.9	38.3 ± 1.2	0.164		
White blood cell count/(×10 <sup>9</sup> /L)	11.75 (7.23)	14.78 (13.33)	0.198		
C-reactive protein/(mg/L)	132.23 ± 64.95	99.90 ± 68.06	0.078		
Procalcitonin/(μg/L)	7.03 (50.43)	1.21 (13.60)	0.033	1.008 (0.989-1.027)	0.417
Respiratory disease	24 (80.0)	23 (92.0)	0.209		
Respiratory failure	17 (56.7)	8 (32.0)	0.067		
Pneumonia	18 (60.0)	21 (84.0)	0.051		
COPD	2 (6.7)	2 (8.0)	0.850		
Cerebrovascular disease	23 (76.7)	23 (92.0)	0.024		
Cerebral hemorrhage	4 (13.3)	7 (28.0)	0.176		
Cerebral infarction	17 (56.7)	17 (68.0)	0.389		
Alzheimer's disease	1 (3.3)	3 (12.0)	0.218		
Cardiology	27 (90.0)	20 (80.0)	0.295		
Coronary heart disease	9 (30.0)	5 (20.0)	0.397		
Cardiac insufficiency	14 (46.7)	7 (28.0)	0.156		
Angina pectoris	2 (6.7)	2 (8.0)	0.740		
Hypertension	22 (73.3)	16 (64.0)	0.456		
Gastrointestinal & liver disease	9 (30.0)	3 (12.0)	0.108		
Chronic cholecystitis	5 (16.7)	1 (4.0)	0.134		
Gallstone	5 (16.7)	3 (12.0)	0.625		
Urinary tract infections	13 (43.3)	17 (68.0)	0.067		
Chronic renal insufficiency	6 (20.0)	9 (36.0)	0.185		
Diabetes mellitus	9 (30.0)	10 (40.0)	0.437		
Hypoproteinemia	7 (23.3)	2 (8.0)	0.126		
Septic shock	14 (46.7)	3 (12.0)	0.006	7.101 (1.476-34.171)	0.014
Electrolyte disorder	3 (10.0)	3 (12.0)	0.813		
Bed sores	2 (6.7)	5 (20.0)	0.14		
Anemia	6 (20.0)	7 (28.0)	0.487		
Surgery	2 (6.7)	2 (8.0)	0.85		
Indwelling invasive devices					
Mechanical ventilation	14 (46.7)	5 (20.0)	0.038	3.813 (0.964-15.077)	0.056
Intravenous catheter	22 (73.3)	17 (68.0)	0.665		
Indwelling urinary catheter	24 (80.0)	23 (92.0)	0.209		
Prior antibiotic use					
Beta-lactam/lactamase inhibitors	22 (73.3)	16 (64.0)	0.456		
Carbapenems	12 (40.0)	5 (20.0)	0.110		
Other antibiotics	13 (43.3)	13 (52.0)	0.522		
Prior ICU stay	10 (33.3)	3 (12.0)	0.064		

Data are presented as number (%) or mean ± SD or median (interquartile range) unless otherwise specified.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MODS, multiple organ dysfunction syndrome.

\*P values for univariate analysis; \*\*P values for multivariate analysis.

## 2.7 抗生素治疗方案分析

44 例老年组患者 30 d 死亡率为 50.0% (22/44)。对生存和死亡组经验性治疗、针对性诊疗及抗菌

药物治疗方案进行分析, 接受单独一种抗菌药物治疗以及联合用药治疗方案差异无统计学意义。见表 3。

表 3 44 例老年患者 CRKP 血流感染抗菌药物治疗方案 30 d 生存情况

Table 3 Antimicrobial treatment regimens for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections and the corresponding 30-day survival status in 44 elderly patients

Variable	30-day deaths (n=22)	30-day survivor (n=22)	P value
Inappropriate empiric therapy	16 (72.7)	10 (45.5)	0.066
Inappropriate targeted treatment	11 (50.0)	15 (68.2)	0.220
Monotherapy	12 (54.5)	15 (68.2)	0.353
Carbapenem	8 (36.4)	6 (27.3)	0.517
Beta-lactam/lactamase inhibitors	3 (13.6)	3 (13.6)	1.000
Combination therapy	10 (45.5)	7 (31.8)	0.353
Tigecycline-based combination therapies	6 (27.3)	2 (9.1)	0.118
Carbapenem-based combination therapies	9 (40.9)	5 (22.7)	0.195
Minocycline-based combination therapies	1 (4.5)	3 (13.6)	0.294

Data are presented as number (%) unless otherwise specified.

以碳青霉烯类抗生素为基础的治疗是本研究中最多的用药方案。单用或联合使用碳青霉烯类抗生素患者共有 28 例, 以碳青霉烯类抗生素单药治疗 30 d 死亡率为 57.1% (8/14), 联合用药 30 d 死亡率为 64.3% (9/14)。

28 例碳青霉烯类抗生素治疗的患者给药方案分别为美罗培南 (0.5 g 每 8 小时 1 次)、亚胺培南 (1 g 每 8 小时 1 次, 1 g 每 6 小时 1 次)。14 例单用碳青霉烯类治疗中, 美罗培南 (0.5 g 每 8 小时 1 次) 治疗 2 例, 30 d 均生存; 亚胺培南 (1 g 每 8 小时 1 次, 1 g 每 6 小时 1 次) 治疗 12 例, 30 d 死亡 8 例。在以碳青霉烯类联合用药治疗方案中, 3 例接受联合米诺环素的患者均生存, 亚胺培南给药方案为 1 g 每 8 小时 1 次, 平均使用时间 9 d, 米诺环素使用时间分别为 5、5、4 d, 米诺环素使用剂量为 2 例首日 200 mg 每 12 小时 1 次, 次日起 100 mg 每 12 小时 1 次, 1 例首日及次日均为 100 mg 每 12 小时 1 次。碳青霉烯类联合替加环素治疗方案的患者 7 例, 1 例生存, 6 例死亡, 生存病例为亚胺培南 1 g 每 8 小时 1 次以及替加环素 50 mg 每 12 小时 1 次。

以亚胺培南 MIC 值为基础, 采用碳青霉烯类抗生素为基础的联合用药治疗方案的 14 例患者, MIC 为 8 mg/L 有 1 例, 为碳青霉烯类 + 氨基糖苷类 + 喹诺酮类三联抗菌治疗方案, 给药方案为美罗培南 0.5 g 每 8 小时 1 次、拉氧头孢 0.5 g 每 12 小时 1 次、依替米星 100 mg 每 8 小时 1 次, 30 d 结局为存活; MIC  $\geq$  16 mg/L 有 13 例, 治疗方案均为两药联合抗

菌, 30 d 死亡率为 69.2%。

8 例以替加环素为基础的治疗方案中, 3 例体外药物敏感试验均为敏感的患者, 结果 3 例均死亡; 其余 5 例 MIC  $\geq$  8 mg/L 患者中, 3 例死亡, 2 例存活, 8 例患者替加环素维持剂量均为 50 mg 每 12 小时 1 次。见表 4。

## 3 讨论

随着近年来 CRKP 检出率的持续上升, CRKP 血流感染的发生率从 2007 年的 0.04/10 000 患者日增加到 2014 年的 1.77/10 000 患者日<sup>[8]</sup>。老年患者因本身基础病等原因, 是血流感染的高危人群, 同时也是 CRKP 血流感染的高危人群<sup>[3, 9]</sup>, 一旦发生 CRKP 血流感染后预后极差, ICU 患者死亡率甚至超过 60%<sup>[10]</sup>。WHO 将 CRKP 及引起的感染列为紧急威胁<sup>[11]</sup>。CRKP 的快速增长以及导致的感染应引起高度重视, 但目前国内外鲜见对于老年群体中 CRKP 引起血流感染情况的分析报道。我们通过回顾性收集和分析过去 5 年老年住院患者中肺炎克雷伯菌导致血流感染的临床资料和危险因素及预后影响因素。

本研究结果显示, 对比年轻组, 65 岁及以上老年患者 CRKP 血流感染与以下 2 个方面因素相关: ①基础疾病增多。对比年轻组, 老年患者罹患呼吸衰竭、心血管系统疾病增多。心、肺等重要脏器功能降低, 患者活动受限, 免疫功能下降, 入院后可能导致住院时间延长, 尤其是呼吸衰竭的老年患者, 通气障碍、呼吸道产生的分泌物不

表 4 老年患者 CRKP 血流感染主要治疗方案及临床结局

Table 4 Clinical outcomes after treatment with leading antimicrobial regimens in the elderly patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

Antimicrobial regimen	MIC / (mg/L)	Duration/d	Dosing regimen	Number (%)	30-day death/n (%)
Beta-lactam/lactamase inhibitors					
Cefoperazone-sulbactam	NA (IPM ≥ 64)	7	1.5 g q12h	6 (13.6)	3 (50.0)
Ceftriaxone-tazobactam	NA	6	1 g q8h	3 (6.8)	3 (100)
Cefotaxime-sulbactam	NA	7.5	0.75 g q8h	1 (2.3)	0
Carbapenem					
Meropenem	NA (IPM ≥ 16)	12	0.5 g q8h	2 (4.5)	0
Imipenem	≥ 16	8	1 g q6h	14 (31.8)	8 (57.1)
Imipenem	≥ 16	7.6	1 g q8h	6 (13.6)	4 (66.7)
Imipenem	8	19	1 g q8h	5 (11.4)	3 (60.0)
Carbapenem-based combination therapies					
Imipenem + tigecycline	≥ 16	4	1 g q8h	14 (31.8)	9 (64.3)
	≥ 8	3.5	50 mg q12h	2 (4.5)	1 (50.0)
Imipenem + tigecycline	≥ 16	6.5	1 g q6h	2 (4.5)	2 (100)
	≥ 8	6.5	50 mg q12h		
Imipenem + tigecycline	≥ 16	5.5	1 g q6h	2 (4.5)	2 (100)
	2	3.5	50 mg q12h		
Imipenem + tigecycline	≥ 16	12	1 g q6h	1 (2.3)	1 (100)
	1	13	50 mg on day 1, q12h		
Imipenem + minocycline (different doses)	≥ 16	9	1 g q8h		
	NA	4.5	200 mg on day 1, 100 mg q12h	2 (4.5)	0
	NA	5	100 mg q12h	1 (2.3)	0
Imipenem + amikacin	≥ 16	7	1 g q6h	1 (2.3)	1 (100)
	≤ 2	5	200 mg q12h		
Imipenem + gentamicin	≥ 16	7	1 g q6h	1 (2.3)	1 (100)
	NA	3	80 mg q24h		
Imipenem + cefotaxime-sulbactam	≥ 16	6	1 g q6h	1 (2.3)	1 (100)
	NA	6	0.75 g q8h		
Meropenem + latamoxef + etimicin	NA (IPM=8)	11	0.5 g q8h	1 (2.3)	0
	NA	7	0.5 g q12h		
	NA	16	100 mg q8h		
Tigecycline + ceftriaxone-tazobactam	NA (IPM ≥ 8)	11	50 mg q12h	1 (2.3)	0
	NA	9	0.5 g q12h		
Minocycline + cefotaxime-sulbactam	NA	5	200 mg on day 1, 100 mg q12h	1 (2.3)	1 (100)
	NA	11	0.75 g q8h		

MIC, minimum inhibitory concentration; NA, not available; IPM, imipenem.

能清理, 增加 CRKP 血流感染的概率。史瑶等<sup>[12]</sup> 研究显示, 年龄 > 60 岁、泌尿道感染、有呼吸衰竭、消化系统疾病、心血管系统疾病等都是 CRKP 感染的危险因素, 呼吸衰竭是 CRKP 感染的独立危险因素。巴西一项通过对 2013—2015 年的医院病例队列研究发现, 老龄化是血流感染的重要危险因素, 随着年龄的增加, 基础病及并发症增多, 导致老年人血流感染的发病率有显著增加<sup>[3]</sup>; 而且 Chen 等<sup>[13]</sup> 报道显示, 在老年患者中心血管系统疾病增多是老年患者 CRKP 血流感染的重要危险因素, 与本研究类似。②细菌入血机会增多。肺炎克雷伯菌属于肠道正常菌群同时也是引起老年患

者泌尿道感染的临床常见分离菌<sup>[1]</sup>, 若患者合并消化道出血、消化性溃疡、胰腺炎等消化系统疾病或泌尿道感染, 更容易引起肠道或泌尿道菌株包括 CRKP 入血导致血流感染。Li 等<sup>[14]</sup>、Yuan 等<sup>[15]</sup> 研究显示, 合并消化系统疾病或泌尿系统等多部位感染是 CRKP 血流感染的独立危险因素。

本研究老年组患者, 30 d 死亡率 54.5%, 显著高于年轻组的 13.3%。不同报道显示, 不同年龄段 CRKP 感染患者死亡率、预后的危险因素有较大的差异。Xu 等<sup>[16]</sup> 一项回顾性文献荟萃分析显示, 2 462 例感染 CRKP 的一般患者, 综合死亡率为 42.14%; 余青虹等<sup>[17]</sup> 统计的儿童 CRKP 感染死亡

率低于 11.8%；而老年重症患者或合并肿瘤严重基础病人群，CRKP 血流感染的死亡率超过 62.2%<sup>[18]</sup>。而本研究中 CRKP 血流感染死亡率 54.5%，高于儿童以及全年龄组人群，低于老年重症人群以及严重基础病人群。

对老年 CRKP 血流感染患者预后单因素分析发现，影响其预后的危险因素较多，入院到感染时间延长、PCT 增高、进行机械通气、合并感染性休克都是死亡的危险因素，且感染性休克是独立危险因素。荟萃分析显示<sup>[19]</sup>，患者状况和疾病严重程度是 CRKP 感染死亡的重要危险因素，老年患者基础疾病增多，行动能力受限，免疫功能下降，住院时间延长，造成患者状况变差，机械通气机会增加，一旦 CRKP 血流感染，治疗手段有限，容易发生感染性休克，休克后需要叠加缩血管等药物的使用，加重脏器的缺血，进一步增加死亡风险<sup>[10]</sup>。研究显示，序贯器官衰竭评估（SOFA）分数越高以及患者基础状态越差则老年患者血流感染死亡率也相应增加，对于这类高风险人群，使用脱抑素 C、D-二聚体等检验指标联合急性生理与慢性健康状况评价 II（APACHE II）、SOFA 进行评估，可进一步提高患者预后的预测价值<sup>[9, 19]</sup>。

对于 CRKP 血流感染患者，中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家组建议根据抗菌药物药敏试验情况，以多黏菌素、头孢他啶-阿维巴坦或替加环素为基础进行联合治疗，对于重症患者必要时可予三药联合治疗<sup>[20]</sup>。考虑到既往多黏菌素以及头孢他啶-阿维巴坦国内缺乏或未推广使用的情况，以碳青霉烯类抗生素或替加环素为基础的治疗方案成为本研究的主要治疗方案。本研究 44 例老年患者中，单用或联合使用碳青霉烯类抗生素患者 28 例，无论是单药还是联合用药对于 CRKP 血流感染的老年患者预后差异无统计学意义。其可能原因为大部分老年患者血流感染后，病情较为严重，常合并其他系统感染，且耐药率高，可选用药物少，以碳青霉烯类为基础的治疗方案效果有限。

本研究中以碳青霉烯类抗生素为治疗方案的 28 例病例中，3 例用美罗培南患者均存活，入住科室均为非 ICU；25 例用亚胺培南患者，ICU 来源占 60%（15/25），30 d 死亡 17 例，死亡率 68.0%。有报道显示，ICU 中 CRKP 感染的老年重症患者因病情严重等因素，死亡率甚至超过 60%<sup>[10]</sup>。另一方面，有研究显示<sup>[21]</sup>，以美罗培南、替加环素、

多黏菌素不同药物为基础对不同抗感染治疗方案疗效进行观察，发现美罗培南治疗组在三组中死亡率最高，28 d 死亡率达 92.9%，与本研究使用美罗培南治疗相反。本研究中，美罗培南治疗方案预后良好可能与患者本身病情严重程度相关，对于美罗培南能否作为 CRKP 血流感染的主要治疗方案，因病例数据等限制，仍需进一步观察。

本研究中以碳青霉烯类抗生素为基础的联合用药治疗方案 14 例患者，13 例分离菌亚胺培南的 MIC 值  $\geq 16$  mg/L，死亡率为 69.2%（9/13），1 例分离菌亚胺培南的 MIC 值为 8 mg/L，使用碳青霉烯类 + 氨基糖苷类 + 喹诺酮类三联用药治疗方案，30 d 结局为生存。Daikos 等<sup>[22]</sup> 研究显示，碳青霉烯类药物 MIC 值  $> 8$  mg/L 时患者的死亡率显著高于 MIC  $\leq 8$  mg/L 的死亡率。在以碳青霉烯类抗生素为基础的二联治疗方案中，有 7 例亚胺培南联合替加环素，30 d 死亡率为 85.7%（6/7），有 3 例亚胺培南联合米诺环素，患者 30 d 结局均存活。因替加环素的浓度在人体血流中分布较低，治疗棘手的 CRKP 血流感染应加大剂量，并结合药敏试验情况与其他药物联合治疗，报道显示，使用维持剂量 100 mg 每 12 小时 1 次的替加环素治疗或者联合氨基糖苷类等药物治疗，可显著降低 CRKP 血流感染患者死亡率；另一方面对于一些肠杆菌科细菌引起的血流感染，单用替加环素治疗死亡率反而有所增加<sup>[23-25]</sup>。首剂用量不足以及未针对血流感染情况加大剂量治疗，可能是本研究中替加环素治疗失败的一个重要原因。与替加环素相比较，米诺环素有更理想的 PK/PD 参数和更少的不良反应；米诺环素口服吸收后蛋白结合率以及生物利用度高，另外比起替加环素等药物，米诺环素更容易渗透到血液、体液中发挥作用。有报道显示<sup>[26]</sup>，以 200 mg、2 次/d 的米诺环素为基础，联合美罗培南或多黏菌素，成功治疗了 3 例 CRKP 血流感染的患者。

由于本项目是一个单中心的回顾性研究，纳入的病例数以及老年患者 CRKP 血流感染相关报道相对较少，存在一定的局限性，结果可能存在一定偏倚。

#### 参考文献

- [1] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年老年患者常见临床分离细菌耐药性监测报告 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 112-123.
- [2] 龙华婧, 邱芳华, 刘道利, 等. 中国 2017-2019 年耐碳青霉烯



- 肺炎克雷伯菌耐药基因及流行克隆特征[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1008-1015.
- [3] DA SILVA N C Z, DA ROCHA J A, DO VALLE F M, et al. The impact of ageing on the incidence and mortality rate of bloodstream infection: A hospital-based case-cohort study in a tertiary public hospital of Brazil[J]. Trop Med Int Health, 2021, 26(10): 1276-1284.
- [4] CRISTINA M L, ALICINO C, SARTINI M, et al. Epidemiology, management, and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in hospitals within the same endemic metropolitan area[J]. J Infect Public Heal, 2018, 11(2): 171-177.
- [5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 629-631.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [7] 医学名词审定委员会, 感染病学名词审定分委员会. 感染病学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 40, 231.
- [8] ALICINO C, GIACOBBE D R, ORSI A, et al. Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(10): 415.
- [9] 汪浪, 张智琪, 沈雪, 等. 老年脓毒症患者临床特征及预后影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 377-383.
- [10] 杨向红, 何方, 吕智全, 等. 老年危重病患者院内获得性耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染预后的相关因素[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(5): 530-534.
- [11] World Health Organisation. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics[EB/OL]. [2023-03-02]. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
- [12] 史瑶, 朱敏, 杜明梅, 等. ICU患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(10): 1473-1476.
- [13] CHEN Y, CHEN Y, LIU P, et al. Risk factors and mortality for elderly patients with bloodstream infection of carbapenem resistance *Klebsiella pneumoniae*: a 10-year longitudinal study[J]. BMC Geriatr, 2022, 22(1): 573.
- [14] LI Y, LI J, HU T, et al. Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary hospital in North China[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 79.
- [15] YUAN Y, WANG J, YAO Z, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and outcomes[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13(1): 207-215.
- [16] XU L, SUN X, MA X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 18.
- [17] 余青虹, 程杰, 徐慧婷, 等. 儿童肺炎克雷伯菌血流感染临床特征及菌株药物敏感性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(6): 610-615.
- [18] LIU C, LIU L, JIN M M, et al. Molecular epidemiology and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in Wuhan, China[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(1): 68-76.
- [19] QIAN Y, BI Y, LIU S, et al. Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis and a systematic review[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 7340-7350.
- [20] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.
- [21] 孙武铭, 周华, 沈丽莎, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌血流感染不同抗感染治疗方案的疗效与安全性[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8): 566-571.
- [22] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, 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.
- [23] 杨修文, 崔俊昌, 赵进, 等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征与死亡危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2): 142-149.
- [24] DEMIRLENK Y M, GÜCER L S, UKU D, et al. A meta-analysis for the role of aminoglycosides and tigecyclines in combined regimens against colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(5): 761-769.
- [25] TUMBARELLO M, TRECARCHI E M, DE ROSA F G, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(7): 2133-2143.
- [26] POGUEJ M, NEELAKANTAA, MYNATTRP, et al. Carbapenem-resistance in gram-negative bacilli and intravenous minocycline: an antimicrobial stewardship approach at the Detroit Medical Center[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(Suppl 6): S388-S393.

收稿日期: 2023-06-02 修回日期: 2023-09-05