

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research2019 ~ 2023 年新疆地区肺炎克雷伯菌
耐药性监测Surveillance of antimicrobial in *Klebsiella pneumoniae* in Xinjiang region from 2019
to 2023热那古·艾山¹, 陈 娜²,
季 萍²(1. 新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院
检验科 新疆维吾尔自治区 喀什 844000; 2. 新
疆医科大学 第一附属医院 检验科 新疆维吾尔
自治区 乌鲁木齐 830054)RENAGU · Aishan¹,
CHEN Na², JI Ping²(1. Laboratory Department, The Second
People's Hospital of Kashi Prefecture,
Xinjiang Uygur Autonomous Region,
Kashgar 844000, Xinjiang Uyghur
Autonomous Region, China; 2. Laboratory
Department, The First Affiliated Hospital
of Xinjiang Medical University, Urumqi
830054, Xinjiang Uyghur Autonomous
Region, China)

作者简介:热那古·艾山(1991-),女,主管检
验师,主要从事细菌耐药机制研究
通信作者:季萍,主任技师,硕士生导师
Tel: (0991)4366136
E-mail: jiping4847860@163.com

摘要:目的 了解2019~2023年新疆地区临床分离肺炎克雷伯菌的分布及耐药
变迁,为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 收集2019~2023年新疆地区
住院病人送检的标本,用全自动细菌鉴定分析仪 VITEK-2 compact 和
VITEK-MS对临床分离株进行菌株鉴定并进行药敏试验,用K-B纸片法做补
充。**结果** 5年间共检出肺炎克雷伯菌72 678株,其中产超广谱 β -内酰胺酶
(ESBLs)菌株19 061株,检出率为26.23%。菌株主要来源于痰液、尿液、血液
等。科室分布前3位的是重症医学科、呼吸科和儿科。肺炎克雷伯菌对第三代
头孢菌素头孢曲松和头孢他啶耐药率分别为21.42%和15.73%。对碳青霉烯
类耐药率在6.82%~7.48%;对阿米卡星耐药率为4.15%。**结论** 肺炎克雷伯
菌已成为临床最常见的致病菌之一,新疆地区检出的肺炎克雷伯菌耐药情况不
容乐观,为了提高抗菌药物的治疗效果,应连续监测本地区的抗菌药物的耐药情
况,根据药敏结果合理选用抗菌药物。

关键词: 抗菌药物;肺炎克雷伯菌;耐药性;医院感染**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.005**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)24-3477-05

Abstract: Objective To understand the distribution and antibiotic resistance changes of clinical isolated *Klebsiella pneumoniae* in Xinjiang from 2019 to 2023, and provide a basis for the rational use of antibiotics in clinical practice. **Methods** Clinical isolates from Xinjiang region between 2019 and 2023 were collected and identified and subjected to drug sensitivity tests using the fully automated bacterial identification analyzer VITEK-2 compact and VITEK-MS, supplemented by the K-B paper method. **Results** Over the course of 5 years, a total of 72 678 strains of *Klebsiella pneumoniae* were detected, among which 19 061 were extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) producing strains, accounting for a detection rate of 26.23%. The strains mainly come from sputum, urine, blood, etc. The top three departments in terms of strain distribution were the intensive care medicine, respiratory medicine, and pediatrics. The resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to third-generation cephalosporins ceftriaxone and ceftazidime were 21.42% and 15.73%, respectively. The resistance rates to carbapenems ranged from 6.82% to 7.48%, and the resistance rate to amikacin was 4.15%. **Conclusion** *Klebsiella pneumoniae* has become one of the

most common pathogenic bacteria in clinical practice. The resistance of *Klebsiella pneumoniae* detected in Xinjiang is not optimistic. In order to improve the treatment effect of antibiotics, the resistance of antibiotics in the local area should be continuously monitored, and antibiotics should be selected reasonably based on drug sensitivity results.

Key word: antibiotics; *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; nosocomial infection

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)属于肠杆菌目,是导致肺炎、尿路感染、败血症、伤口感染和脑膜炎等临床感染的常见条件致病菌之一。据中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)监测数据显示,全国临床革兰阴性菌中肺炎克雷伯菌分离率稳居第2^[1]。抗微生物药物耐药性已被世界卫生组织列为十大全球公共卫生威胁之一,给国家经济及卫生系统带来了沉重的负担,因为其会明显延长患者的住院时间,需要投入更昂贵的药物及重症护理^[2]。由于不同地区医疗机构之间,细菌分布及其耐药性存在着明显差异,及时准确地掌控本地区近年的细菌耐药变迁,对本地区临床治疗及预防耐药传播具有重要意义^[3]。本研究对新疆地区近5年肺炎克雷伯菌耐药性进行分析,旨在为新疆地区抗菌药物选取提供合理参考。

材料与方法

1 材料

菌株来源 收集2019年~2023年新疆地区住院病人送检的各类标本,标本的分离培养严格按照《全国临床检验操作规程(第四版)^[4]》要求进行。同一患者、相同部位分离的重复菌株,只用第1株。

标准菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853,均来自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)。

药品与试剂 AST-GN13药敏板(包含阿米卡星、氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、头孢吡肟、头孢替坦、头孢他啶、头孢曲松、环丙沙星、厄它培南、庆大霉素、亚胺培南、左旋氧氟沙星、呋喃妥因、哌拉西林/他唑巴坦、妥布霉素、复方新诺明等16种测试药品)、Kirby-Bauer(K-B)药敏纸片(阿米卡星、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南、厄它培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星、呋喃妥因、头孢替坦、复方新诺明等共16种)、血平板、麦康凯、巧

克力及穆勒-欣顿(Mueller-Hinton, MH)琼脂培养基,均由法国生物梅里埃公司生产。

仪器 VITEK 2-compact全自动微生物分析仪及VITEK-MS细菌鉴定仪,均由法国生物梅里埃公司生产。

2 细菌培养与鉴定

各类临床标本接种在相应的平板上(血平板、麦康凯、巧克力),37℃,培养18~24 h。细菌鉴定采用VITEK-2 compact全自动微生物分析仪及VITEK-MS细菌鉴定仪,操作过程严格按照《全国临床检验操作规程(第四版)^[4]》要求进行。

3 药敏试验

采用VITEK 2-compact全自动微生物分析仪配套的AST-GN13药敏板进行药敏实验。采用K-B法做复核。K-B法操作按《全国临床检验操作规程^[4]》标准执行。药敏使用质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

4 数据处理

参照美国临床及实验室标准委员会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M 100. S35^[5]推荐的方法判读药敏结果,用WHONET 5.6软件处理数据。

结 果

1 临床分离菌株的标本来源

收集2019年~2023年新疆地区住院病人送检的各类标本,5年间共检出肺炎克雷伯菌72 678株,检出产超广谱β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamases, ESBLs)菌株19 061株,总检出率为26.23%。菌株主要来源为痰液、尿液、血液等,排在前5位标本类型,见表1。

2 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药性

肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素头孢曲松和头孢他啶耐药率分别为21.42%和15.73%,对头霉素类药物头孢替坦耐药率为5.95%,对碳青霉烯类耐药率在6.82%~7.48%,对阿米卡星耐药率为4.15%,其

他药物耐药率均 >10% ,见表 2。

3 肺炎克雷伯菌在不同科室中的耐药率

肺炎克雷伯菌科室分布前 3 位的是重症医学科 (16.93% , 12 305 株/72 678 株),呼吸科 (10.78% , 7 835 株/72 678 株),儿科 (3.93% , 2 854 株/72 678 株)。重症医学科、呼吸科、儿科抗菌药物耐药率依次降低,(除妥布霉素和呋喃妥因)。肺炎克雷伯菌在不同科室中的耐药率见表 3。

4 肺炎克雷伯菌在不同性别、年龄人群中的耐药率

2019 ~ 2023 年共检出肺炎克雷伯菌 72 678 株,男性患者 (44 733 例)分离菌株耐药率高于女性患者 (27 945 例) (除复方新诺明); <18 岁患者 (5 454 例)分离菌株耐药率低于 ≥18 岁患者 (67 224 例)耐药率 (除氨曲南,头孢曲松,氨苄西/林舒巴坦)。不同性别、年龄人群分离肺炎克雷伯菌耐药率见表 4。

表 3 主要科室的耐药率 (%)

Table 3 Drug resistance rates in major departments (%)

Antimicrobial agent	Intensive care Department of		
	medicine	respiratory	Pediatrics
Aztreonam	22.71	11.39	5.35
Ceftazidime	21.61	5.71	2.65
Ceftriaxone	28.00	10.34	5.93
Cefepime	19.08	5.48	1.63
Cefotetan	14.09	5.56	2.86
Piperacillin – tazobactam	17.93	3.42	1.63
Ampicillin – sulbactam	27.04	16.67	9.70
Imipenem	11.29	2.33	1.48
Etapenem	11.26	1.13	0.53
Amikacin	5.11	2.74	0.70
Tobramycin	15.50	23.29	5.10
Gentamicin	12.01	8.97	3.24
Ciprofloxacin	27.50	12.90	5.03
Levofloxacin	22.20	6.85	1.87
TMP – SMZ	19.51	6.85	3.34
Nitrofurantoin	27.76	50.00	7.44

表 1 菌株主要的标本来源及构成比 (%)

Table 1 Main sources of strain specimens and their composition ratios (%)

Specimen type	2019 (n = 10 996)		2020 (n = 9 642)		2021 (n = 12 292)		2022 (n = 15 271)		2023 (n = 25 709)		2019 – 2023 (n = 72 678)	
	No. of strain	Proportion (%)	No. of strain	Proportion (%)	No. of strain	Proportion (%)	No. of strain	Proportion (%)	No. of strain	Proportion (%)	No. of strain	Proportion (%)
Sputum	6 671	60.67	5 689	59.00	7 433	60.47	9 722	63.66	17 276	67.20	46 014	63.31
Urine	1 745	15.87	1 624	16.84	2 141	17.42	2 227	14.58	3 145	13.28	10 879	14.96
Blood	527	4.79	461	4.78	532	4.33	729	4.77	931	3.62	3 173	4.32
Secretion	458	4.17	373	3.87	460	3.74	570	3.73	873	3.40	2 712	3.73
Pus	406	3.69	304	3.15	402	3.27	481	3.15	695	2.70	2 143	2.95

表 2 肺炎克雷伯菌对各类抗菌药物的耐药率 (%)

Table 2 Resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to various antibiotics (%)

Antimicrobial agent	2019	2020	2021	2022	2023	2019 – 2023
	(n = 10 996)	(n = 9 642)	(n = 12 292)	(n = 15 271)	(n = 25 709)	(n = 72 678)
Aztreonam	17.81	20.36	18.23	13.08	16.15	17.52
Ceftazidime	15.95	18.03	16.67	15.91	14.20	15.73
Ceftriaxone	24.40	25.42	23.13	20.61	18.43	21.42
Cefepime	12.50	14.63	18.52	13.82	13.00	13.21
Cefotetan	4.09	5.44	6.69	7.52	6.40	5.95
Piperacillin – tazobactam	11.67	13.04	13.22	12.51	11.37	11.95
Ampicillin – sulbactam	25.47	27.54	24.41	23.19	18.85	23.08
Imipenem	5.26	6.09	7.64	9.22	8.33	7.48
Etapenem	4.67	4.28	5.05	7.46	8.87	6.82
Amikacin	5.00	4.88	5.37	4.50	2.87	4.15
Tobramycin	15.91	17.42	13.23	11.74	10.48	12.96
Gentamicin	15.70	15.08	11.82	10.10	8.14	11.48
Ciprofloxacin	25.03	26.59	24.99	22.30	20.78	23.10
Levofloxacin	18.27	20.01	18.75	17.35	16.42	17.41
TMP – SMZ	21.78	22.95	18.71	16.46	14.61	17.62
Nitrofurantoin	20.91	27.50	29.67	24.78	20.97	23.91

TMP – SMZ: Trimethoprim – sulfamethoxazole.

表 4 不同性别、年龄人群分离肺炎克雷伯菌耐药率(%)
Table 4 Drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* isolated from different gender and age groups (%)

Antimicrobial agent	Gender		Age	
	Male	Female	<18years	≥18 years
Aztreonam	17.45	16.07	17.39	16.90
Ceftazidime	15.47	14.04	13.34	15.07
Ceftriaxone	20.14	19.42	21.23	19.76
Cefepime	13.79	12.23	11.42	13.34
Cefoetitan	6.95	6.07	4.32	6.83
Piperacillin – tazobactam	12.67	10.59	8.58	12.12
Ampicillin – sulbactam	21.22	20.73	27.43	20.86
Imipenem	8.82	7.36	6.14	8.43
Etapenem	8.20	6.05	2.47	7.66
Amikacin	3.98	3.49	2.56	3.89
Tobramycin	13.19	12.60	10.15	13.20
Gentamicin	9.50	9.43	8.65	9.53
Ciprofloxacin	22.15	20.91	17.56	22.00
Levofloxacin	17.37	15.99	9.84	17.37
TMP – SMZ	15.61	16.21	13.14	16.05
Nitrofurantoin	24.98	22.25	22.83	23.75

讨 论

肺炎克雷伯菌是人类呼吸道和肠道的一种常见定植菌,随着近年来临床研究的不断深入以及抗菌药物滥用状况的发生,肺炎克雷伯菌已经成为医院感染和免疫缺陷者感染的主要致病菌。肺炎克雷伯菌在临床上尤其在重症监护室中是一种常见的医院感染源。在患者免疫力低下的状况下,肺炎克雷伯菌能引起多种感染,包括肺炎、血流感染、尿路感染等,尤其以呼吸道感染最为常见,严重感染甚至可能导致败血症和多器官功能衰竭^[6-7]。近年来,多重耐药、广泛耐药甚至全耐药的肺炎克雷伯菌株的出现,使其治疗变得极为困难,对公共卫生构成了巨大威胁。

由于肺炎克雷伯菌耐药性的复杂性和多样性,需要更多的研究来深入了解其耐药机制,并寻找有效的解决方案。现有的文献表明肺炎克雷伯耐药菌的耐药机制比较复杂,是由多种因素共同引起,可以概括为以下 5 个方面:①多种 β-内酰胺酶的生成;②细菌细胞膜外膜孔蛋白的缺失;③细菌外排泵系统的过度外排作用;④持久性细菌的存活;⑤细菌生物膜的形成。其中以酶的产生为主,包括肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)、新

德里金属 β-内酰胺酶-1(New Delhi metallo-β-lactamase-1, NDM-1)、维罗纳整合子编码金属 β-内酰胺酶(Verona integron-encoded metallo-β-lactamase, VIM)、亚胺培南酶(imipenemase, IPM)和苯唑西林酶-48 型(oxa cillinase-48, OXA-48)在内的碳青霉烯酶。

本研究显示,在肺炎克雷伯菌主要来源为痰液,其次是尿液,与国内研究结果一致^[8-9]。科室分布前三位的是重症医学科、呼吸科及儿科。肺炎克雷伯菌在主要科室中的耐药率提示,重症医学科主要抗菌药物耐药率高于呼吸科和儿科。重症医学科患者多病情危重、治疗时间较长,存在气管切开、气管插管、导尿管、中心静脉导管等侵入性管道,患者营养状态较差,感染风险较高,抗菌药物使用强度高,抗菌药物耐药率高。儿科患者考虑到儿童特殊群体,抗菌药物使用强度低,抗菌药物耐药率低。本研究还显示,肺炎克雷伯菌在临床上的耐药状况尚可,肺炎克雷伯菌对头孢曲松、氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星、呋喃妥因耐药率均大于 20%。肺炎克雷伯菌对氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星及头孢他啶耐药率均低于 20%。肺炎克雷伯菌对头孢替坦、亚胺培南、厄他培南、阿米卡星耐药率均低于 10%,研究认为其可能是较为合适的待选药物。根据 2024 年全国细菌耐药监测报告显示,肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素的耐药率全国平均为 26.6%,高于本地区肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素的耐药率。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率全国平均为 10%,高于本地区肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率。本地区肺炎克雷伯菌耐药率低于全国平均水平,可能与地理位置偏远,医疗条件有限有关。2020 年~2022 年由于新冠疫情标本量减少,收治的重症病人较多,这 3 年耐药率有所起伏。2023 年耐药率较 2022 年明显降低,可能与 2023 年加强抗菌药物管理及临床合理用药水平提升有关。

面对这种日益严重的耐药问题,积极寻找新的抗菌药物、研究组合疗法和抗生素增敏剂,并探索细菌的基因调控机制对临床感染治疗和抗菌药物使用具有重要意义和指导价值。目前,对肺炎克雷伯菌耐药机制了解的主要挑战在于耐药菌株的快速演化和治疗方法的有限性。未来的研究需深入探究耐药机制的分子基础,包括耐药基因的传播和耐药菌株的环境适应性。同时,研发新的抗生素或替代疗法,如针对特定耐药机制的小分子抑制剂或噬菌体治疗^[10],以及加强耐药菌株的监测和预防

措施,对于有效应对肺炎克雷伯菌的耐药性至关重要。通过这些综合措施,可望在未来更有效地控制这一公共卫生问题。

参考文献:

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(5):521—530.
- [2] 李耘,郑波,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021—2022 年革兰氏阳性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(23):3509—3524.
- [3] 刘衍伶,曾令兵,胡妮娅,等. 2021 年南昌大学第一附属医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2023,23(3):364—370.
- [4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程(第4版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015 年:574—628.
- [5] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100[EB/OL]. 2025-01-27 [2025-09-01]. <https://clsi.org/shop/standards/m100/>.
- [6] 黄汉莲,黄婷婷,马雯,等. 深圳某综合医院 2016—2019 年肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性变迁分析[J]. 热带医学杂志,2020,20(7):924—927.
- [7] 陈胜男,吴英,张小玲,等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药性分析[J]. 现代医药卫生,2019,35(9):1389—1391.
- [8] WANG N,ZHAN M,WANG T, *et al.* Long-term characteristics of clinical distribution and resistance trends of carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* infections;2014—2022 [J/OL]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 1279—1295. 2023-03-04 [2025-09-01]. <https://doi.org/10.2147/IDR.S401807>.
- [9] LI W, LIU C, HO H C, *et al.* Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: An ecological study with nationwide panel data [J/OL]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 30: 100628. 2022-11-01 [2025-09-01]. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100628>.
- [10] 陈虹,康梅. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯耐药机制及抗菌药物治疗策略[J]. 国际检验医学杂志,2025,46(15):1867—1872, 1878.

(收稿日期 2025-09-02)

· 科学文摘 ·

晚期乳腺癌中早期与延迟使用 CDK4/6 抑制剂的比较

引自:JONGBLOED E M, WORTELBOER N, DE WEERD V, *et al.* Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer: Circulating tumor DNA analysis of a randomized phase 3 trial. *Nat Med*, 2025, 31(11): 3662—3667.

CDK4/6 抑制剂(CDK4/6i)可改善晚期雌激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌患者的临床结局。该研究比较了在一线或二线内分泌治疗中加用 CDK4/6 抑制剂对二线治疗后疾病进展时间[即两线治疗后的无进展生存期(progression-free survival after two lines of treatment, PFS2)]的影响,并评估了总生存期、一线治疗后无进展生存期(PFS after one line of treatment, PFS1)、健康相关生活质量、毒性和成本效益等次要终点。结果显示 PFS2 无显著差异;然而,在个体患者层面可能存在差异。通过预设的循环肿瘤 DNA 分析,本研究开展了一项探索性研究,旨在评估治疗前血浆循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)水平是否能识别出在一线治疗中受益于 CDK4/6 抑制剂的患者。研究采用改良的快速非整倍体筛查测序系统,对参与该试验的 409 例女性患者一线治疗前的游离 DNA 进行分析。该检测提供全基因组非整倍体评分,可反映 ctDNA 水平。研究分别对 ctDNA 高分组(非整倍体评分 ≥ 5)和 ctDNA 低分组(非整倍体评分 < 5)进行 PFS1 和 PFS2 的 Cox 比例风险分析。在 409 例患者中,共有 141 例患者在基线时表现出高全基因组非整倍体评分。在一线 CDK4/6 抑制剂策略与二线策略的对比中,高非整倍体组和低非整倍体组的 PFS2 风险比分别为 0.58(95% 置信区间 0.38~0.88)和 1.36(95% 置信区间 0.95~1.96)。治疗策略与非整倍体评分对 PFS2 存在显著的交互作用($P=0.004$)。总之,本研究表明治疗前 ctDNA 水平可用于识别能在一线 CDK4/6 抑制剂治疗中获益的患者。