

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.10.014

· 论 著 ·

119 例泌尿系感染住院患儿病原菌及耐药性分析

赵一鸣, 刘小荣, 王晓玲, 樊剑锋, 凌晨, 陈植, 孟群 (首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要] 目的: 回顾性分析北京儿童医院泌尿系感染的住院患儿病原菌分布特征及耐药情况, 为临床合理应用抗菌药物提供科学依据。方法: 选取我院 2016 年 1 月至 2016 年 12 月 119 例泌尿系感染住院患儿的中段尿样本进行细菌鉴定和药敏试验。结果: 119 例样本中共分离出阳性菌株 74 例, 阳性检出率为 62.2%, 其中屎肠球菌 30 株 (40.5%) 占首位, 其次为大肠埃希菌 15 株 (20.3%)、肺炎克雷伯杆菌 6 株 (8.1%) 和铜绿假单胞菌 6 株 (8.1%)。药敏试验结果显示, 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶检出率为 53.3% (8/15)、33.3% (2/6)。屎肠球菌对万古霉素、替加环素全部敏感, 大肠埃希菌对碳青霉烯类及哌喹妥因全部敏感。临床经验性用药中拉氧头孢用量最大, 其次是头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南。结论: 泌尿系感染住院患儿以屎肠球菌、大肠埃希菌为主, 及时监测病原菌的种类分布及药物敏感性特征, 选择合适的抗生素, 对控制泌尿系统感染有重要意义。

[关键词] 儿童; 泌尿系感染; 病原菌; 耐药性; 抗菌药物

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)10-0045-03

Pathogenic Bacteria and Drug Resistance in 119 Inpatients with Urinary Tract Infection

Zhao Yiming, Liu Xiaorong, Wang Xiaoling, Fan Jianfeng, Ling Chen, Chen Zhi, Meng Qun (Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To retrospectively analyze the distribution characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria in hospitalized children with urinary tract infection in Beijing Children's Hospital, so as to provide scientific basis for clinical rational application of antibiotics. **Methods:** A total of 119 hospitalized children with urinary tract infection were collected from Jan. 2016 to Dec. 2016 to perform bacterial identification and susceptibility test. **Results:** There are 74 strains of gram-positive bacilli were isolated from 119 copies of specimens with the positive rate of 62.2%, among which 30 strains (40.5%) of *Enterococcus faecium* took the lead, followed by 15 strains (20.3%) of *Escherichia coli*, 6 strains (8.1%) of *Klebsiella pneumo* and 6 strains (8.1%) of *pseudomonas aeruginosa*. The results of drug susceptibility test showed that the detection rate of extended-spectrum β -lactamase produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* was 53.3% (8/15) and 33.3% (2/6). *Enterococcus faecium* was sensitive to vancomycin and tigecycline, and *Escherichia coli* was sensitive to carbapenem and nitrofurantoin. The clinical use of the drug was the highest in the amount of cephalosporin, followed by ceftriaxone, cefoperazone/sulbactam and meropenem. **Conclusion:** *Enterococcus faecium* and *Escherichia coli* are main pathogenic bacterium in the hospitalized children with urinary tract infection. In order to control the disease, it is important to monitor the distribution of pathogenic bacteria and the characteristics of drug sensitivity and select appropriate antibiotics.

[Keywords] children; urinary tract infection; pathogen; drug resistance; antibiotics

泌尿系感染是儿童常见的感染性疾病之一, 婴幼儿临床表现多不典型, 可有发热、神萎、纳差症状, 严重者可致高热惊厥、败血症甚至危及生命。部分患儿多次复发, 引起肾脏不可逆损害。随着抗生素的广泛应用, 耐药菌株不断出现, 给该病的治疗带来极大困难。为了解住院患儿泌尿系感染的病原菌分布及对药物的敏感性, 为临床合理应用抗菌药提供依据, 收集我院 2016 年因泌尿系感染住院的 119 例患儿资料进行整理, 对其中 74 例尿培养呈阳性结果病例进行细菌学及抗菌药使用分析。

1 资料和方法

1.1 诊断标准

根据中华医学会儿科学分会制定的泌尿系感染诊断治疗指南^[1], 清洁中段尿离心沉渣白细胞 ≥ 5 个/HP,

即可怀疑为泌尿系感染。尿细菌培养及菌落计数是诊断的主要依据, 清洁中段尿培养菌落数 $> 10^5$ /mL 可确诊, $10^4 \sim 10^5$ /mL 为可疑, $< 10^4$ /mL 为污染。

1.2 尿液样本收集

怀疑泌尿系感染的患儿, 硼酸清洗尿道口留取中段尿或行膀胱穿刺术取尿, 置于无菌尿管中, 立即送检。

1.3 抗菌药物应用

经验性给予第三代头孢菌素治疗, 随后根据临床症状体征及尿培养结果调整治疗药物。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共收集泌尿系感染患儿 119 例, 男 70 例, 女

作者简介: 赵一鸣 (1983.11-), 女, 硕士, 主要从事儿童肾内科临床药学工作, E-mail: yawenyiming@163.com。

通讯作者: 刘小荣 (1965.04-), 女, 博士, 教授, 主要从事儿童肾内科临床工作, E-mail: desin2000@sina.com。

49 例。0~1 岁 53 例, >1~3 岁 17 例, >3~6 岁 17 例, >6~10 岁 22 例, >10~18 岁 10 例。年龄 1.58(0.37, 7.73) 岁, 体质量 10.2(6.8, 24.6) kg, 住院时间 9(6, 12) d。

2.2 病原菌分布

119 例患儿尿培养呈阳结果者 74 例, 阳性检出率为 62.2%, 11 例尿培养菌群数 <10⁴/mL 者考虑为污染, 其余为阴性结果。74 例阳性患儿中, 7 例患儿有 2 次尿培养阳性结果: 1 例由尿肠球菌变成白色念珠菌, 1 例由尿肠球菌变成大肠埃希菌, 2 例由肺炎克雷伯菌变成尿肠球菌, 2 例由大肠埃希菌变成尿肠球菌, 1 例由大肠埃希菌变成粪肠球菌。培养菌群见表 1。

表 1 泌尿系感染患儿细菌分布及构成比

菌种	株数	构成比/%
尿肠球菌	30	40.5
大肠埃希菌	15	20.3
肺炎克雷伯菌	6	8.1
铜绿假单胞菌	6	8.1
白色念珠菌	4	5.4
粪肠球菌	4	5.4
洋葱伯克霍尔德菌	3	4.1
鲍曼醋酸钙复合不动杆菌	2	2.7
奇异变形菌	1	1.4
阴沟肠杆菌	1	1.4
变形杆菌	1	1.4
沙门菌	1	1.4
合计	74	100

2.3 药敏结果

本研究对细菌培养阳性的前两位菌群的敏感、耐药及中度敏感结果进行统计, 结果见表 2、表 3。尿肠球菌对万古霉素、利奈唑胺、喹努普汀/达福普汀及替加环素全部敏感, 大肠埃希菌对碳青霉烯类及呋喃妥因全部敏感。

药敏试验结果显示, 革兰阴性杆菌产超广谱 β-内酰胺酶菌株共 10 株, 其中大肠埃希菌 8 株(产酶率 53.3%, 8/15), 肺炎克雷伯杆菌 2 株(产酶率 33.3%, 2/6)。

表 2 尿肠球菌药敏试验结果 %

抗菌药物	株数	尿肠球菌 (n=30)		
		敏感率	中介	耐药率
氨苄西林	30	3.3	0	96.7
呋喃妥因	28	46.4	53.6	0
庆大霉素	30	0	6.7	93.3
左氧氟沙星	30	6.6	23.4	70.0
青霉素	30	0	0	100
四环素	29	31.0	0	69.0
万古霉素	30	100	0	0
环丙沙星	30	10.0	3.3	86.7
高水平链霉素	30	96.7	0	3.3
利奈唑胺	30	100	0	0
喹努普汀/达福普汀	30	100	0	0
替加环素	30	100	0	0
红霉素	28	0	0	100

表 3 大肠埃希菌药敏试验结果 %

抗菌药物	株数	大肠埃希菌 (n=15)		
		敏感率	中介率	耐药率
庆大霉素	15	80.0	0	20.0
头孢曲松	15	26.7	0	73.3
头孢他啶	15	60.0	0	40.0
头孢吡肟	12	33.3	0	66.7
头孢唑林	8	12.5	12.5	75.0
头孢西丁	12	75.0	0	25.0
头孢呋辛	13	7.6	15.4	77.0
头孢哌酮/舒巴坦	15	66.7	6.7	26.7
复方磺胺甲噁唑	15	40.0	0	60.0
厄他培南	15	100	0	0
亚胺培南	15	100	0	0
美罗培南	15	100	0	0
阿米卡星	7	100	0	0
呋喃妥因	15	100	0	0
环丙沙星	15	66.7	0	33.3
氨苄西林	8	12.5	12.5	75
阿莫西林/舒巴坦	10	40.0	30.0	30.0

2.4 药物治疗

119 例患儿住院抗菌药物使用情况见表 4。临床经验性用药中拉氧头孢用量最大, 其次是头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南。抗菌药物应用过程中, 均未发生药物不良反应。

表 4 住院患儿抗菌药使用频次

药品名称	使用频次	构成比/%
拉氧头孢	58	37.9
头孢曲松	26	17.0
头孢哌酮/舒巴坦	19	12.4
美罗培南	19	12.4
利奈唑胺	9	5.9
头孢孟多	7	4.7
头孢他啶	6	3.9
厄他培南	5	3.2
氟康唑	4	2.6
合计	153	100

3 讨论

3.1 菌群分析

通过对 2016 年我院泌尿系感染的住院患儿 119 例病原菌分析发现, 主要病原菌为尿肠球菌, 而其他报道首位多为大肠埃希菌^[1-2]。我院住院患儿多数感染中毒表现重, 炎症指标明显升高, 部分存在畸形, 病程长, 需要长期使用抗菌药物, 这些特点和尿肠球菌细胞壁厚、对许多抗生素固有耐药、治疗难度大的特点相符^[3-4]。由于婴幼儿泌尿系统的特殊性, 增加了尿肠球菌感染的风险, 同时尿肠球菌感染多与尿路器械操作、留置导尿

管、尿路结构异常有关^[5]。在婴幼儿人群中,要格外注意尿肠球菌感染的风险。

在我院 2016 年门诊及住院患儿的全部尿液标本中,大肠埃希菌依然居首位,而在住院病人中以尿肠球菌居首位。培养出的 15 株大肠埃希菌中有 8 例产超广谱 β -内酰胺酶,对碳青霉烯类全部敏感,而对头孢哌酮/舒巴坦敏感约 66.0%。有文献^[2]报道,中国 10 年间大肠埃希菌耐药性呈上升趋势,耐药性与长期使用第三代头孢菌素或同类间频繁更换密切相关。本研究结果显示,婴幼儿大肠埃希菌耐药性也呈上升趋势,需要儿科医师引起高度重视。另外,无论是否产广谱 β -内酰胺酶,大肠埃希菌对呋喃妥因全部敏感,与其他报道呋喃妥因对大肠埃希菌耐药率低相一致^[6],可作为口服用药治疗怀疑或确诊大肠埃希菌感染的患儿^[7]。但呋喃妥因在部分婴幼儿胃肠道反应较大,依从性不佳,即使应用肠溶片,因小婴儿需要分剂量,会破坏肠溶衣,仍不能避免胃肠道反应,同时加用胃黏膜保护剂可减少不良反应发生,可供临床参考。

3.2 治疗分析

我院抗生素使用中,拉氧头孢使用量居首位,该药属于氧头孢烯类,不容易产生耐药性,抗菌谱广,和第三代头孢菌素相仿,每 12 h 一次的给药方式延长了给药时间间隔,可有效对抗产超广谱酶的大肠埃希菌^[8]。但拉氧头孢结构中有四氮唑基团,有文献报道^[9]容易影响维生素 K 的合成,有一定出血倾向,在我院使用中,尚未发现上述不良反应。排在第 2 位的是头孢曲松,考虑因为该药经过双通道排泄,对肾脏损伤小,且在肾功能不全患者中,不需要调整使用量,然而头孢曲松在儿童中的用药安全性还有待进一步确立^[10]。但需要特别注意的是大肠埃希菌对头孢曲松耐药率高达 70%,故从控制感染的角度上考虑,头孢曲松并不适合作为婴幼儿泌尿系感染的首选用药。

头孢哌酮/舒巴坦为第三代头孢菌素,在 15 株大肠埃希菌株中,有 1 例中度敏感,4 例耐药。耐药率相对较高,考虑原因和临床用药时间有关,虽然有的患儿为每日 2 次给药,但不是每 12 h 一次给药。有文献^[11]报道头孢哌酮/舒巴坦为严格时间依赖性抗菌药,给药时间的不同使头孢哌酮/舒巴坦不能满足给药间隔(T) $>$ 最小抑菌浓度(MIC)时间达到 40%,人为降低了疗效,不能有效清除细菌,还容易诱导菌群耐药,也需引起临床医生注意。

临床医生往往希望迅速控制感染,倾向选择特殊级抗菌药,对于泌尿系畸形患儿一旦出现产超广谱 β -内酰胺酶,立即改为美罗培南,而忽略第三代头孢菌素/酶抑制剂或厄他培南,因此美罗培南使用位列第 3 位。美罗培南的广泛使用有可能增加菌群的耐药性。抗菌药物

使用疗程通常为 2 周,与文献推荐相符^[12]。

从近 10 年的耐药趋势看,头孢菌素的耐药率较高,而对复方磺胺甲噁唑、呋喃妥因等抗菌药的耐药率呈下降趋势^[13]。但相比起复方磺胺甲噁唑易造成肾损伤,呋喃妥因恰恰在泌尿系浓度中较高,对肾脏毒性相对较小,耐药率低,故推荐呋喃妥因作为泌尿系感染的序贯治疗,可联用胃黏膜保护剂提高耐受性。

泌尿系感染为婴幼儿常见病之一,以尿肠球菌及大肠埃希菌感染最为多见,临床中需控制特殊级抗生素的使用,避免经验性用药,应根据药敏结果针对性用药,避免抗菌药物的滥用,控制多重耐药菌的产生。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(七):泌尿系感染诊断治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(11): 814-816.
- [2] 陈椰, 谢永强, 魏青. 儿童泌尿系感染病原菌分布及耐药性 10 年变迁[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(6): 525-527.
- [3] 王文红, 张碧丽, 张璋, 等. 148 例儿童肠球菌性尿路感染临床特点与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(11): 2662-2664.
- [4] 苏敏, 黄海林, 杜廷义, 等. 儿童泌尿道感染 980 株病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(8): 35-38.
- [5] SCHMIDT B, COPP H L. Work up of pediatric urinary tract infection [J]. Urol Clin North Am, 2015, 42(4): 519-526.
- [6] 邓法文. 泌尿系感染病原菌分布及耐药性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(17): 3890-3892.
- [7] NISHA K V, VEENA S A, RATHIKA S D, et al. Antimicrobial susceptibility, risk factors and prevalence of bla cefotaximase, temoneira, and sulfhydryl variable genes among *Escherichia coli* in community-acquired pediatric urinary tract infection [J]. J Lab Physicians, 2017, 9(3): 156-162.
- [8] ITO A, TATSUMI Y, WAJIMA T, et al. Potent antibacterial activities of latamoxef (moxalactam) against ESBL producing *Enterobacteriaceae* analyzed by Monte Carlo simulation [J]. JPN J Antibiot, 2014, 67(2): 109-122.
- [9] 司继刚. 抗菌药物致凝血障碍原因分析与对策[J]. 医药导报, 2015, 34(6): 758-761.
- [10] ZENG L, CHOONARA I, ZHANG L, et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review protocol [J]. BMJ Open, 2017, 7(8): e016273.
- [11] 区林华, 李斌. 依据 PK/PD 参数优化抗菌药物给药方案 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(8): 121-122.
- [12] 程川, 林涛. 现阶段儿童尿路感染的流行病学及诊治[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(5): 61-65.
- [13] 沈继录, 潘亚萍, 徐元宏, 等. 2005-2014 年 CHINET 大肠埃希菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 129-140.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-07-19 修回日期:2018-01-15)