

小儿血流感染肺炎克雷伯菌的临床特点及耐药率分析

吴 鹏¹,周 凯^{1*},胡 静¹,徐 飞²

¹南京医科大学附属儿童医院感染科,²检验科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:分析小儿血流感染肺炎克雷伯菌的临床特点及其对常用抗菌药物的耐药率。方法:回顾性分析2012年1月—2016年12月经血培养确诊为肺炎克雷伯菌感染87例患儿临床资料。结果:出生1个月以内的患儿占31.03%,49例发热,大部分患儿外周白细胞总数和C反应蛋白升高,42.52%发生严重脓毒症,64.37%存在基础性疾病,其中以先天性心脏病和血液病常见;体外药敏试验,肺炎克雷伯菌对氨苄西林完全耐药,对阿米卡星(1.15%)和庆大霉素(5.75%)耐药率低;影响患儿预后的不良因素为耐亚胺培南菌感染、严重脓毒症,而耐亚胺培南菌感染易发生严重脓毒症。临床治愈好转71例,死亡16例。结论:新生儿及存在基础病如先天性心脏病、血液病等患儿的肺炎克雷伯菌血流感染发病率高,病情重且病死率高,耐亚胺培南菌感染及严重脓毒症患儿预后差。

[关键词] 肺炎克雷伯菌;血流感染;临床分布;耐药率;儿童

[中图分类号] R517.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1611-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181129

2012年中国CHINET细菌耐药监测网发现在我国血培养临床分离菌中,克雷伯菌属占血流感染分离菌的第3位(9.8%),其中91.8%为肺炎克雷伯菌^[1]。有统计儿童血流感染的724株分离致病菌中,肺炎克雷伯菌有91株,占第2位,其中73.6%产超广谱 β -内酰胺酶^[2]。近年来耐亚胺培南肺炎克雷伯菌株(imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, IRKP)在东部地区检出率呈上升趋势,现通过回顾性分析87例肺炎克雷伯菌血流感染患儿的临床资料,为合理用药和制定相应防治策略提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2012年1月—2016年12月在南京医科大学附属儿童医院收治出现临床症状、血培养为肺炎克雷伯菌且符合血流感染标准^[3]的87例住院患儿,对其临床特点、治疗及分离菌株的耐药等情况进行分析。脓毒症和严重脓毒症诊断标准参考儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)^[4]。

1.2 方法

1.2.1 细菌培养鉴定

血液分离出的肺炎克雷伯菌87株(同一患者同

一部分的菌株不重复计入),由VITEK-2Compact全自动鉴定仪进行鉴定,血液培养使用法国生物梅里埃BACTK/ALERT 3D和美国BACTEC FX400鉴定系统,质控菌株为肺炎克雷伯菌ATCC 700603和大肠埃希菌ATCC 25922,均购自卫生部临床检验中心。

1.2.2 药敏试验

采用K-B纸片扩散法测定致病菌株对抗菌药物的敏感性,参照2014年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准分析药敏结果。抗菌药物包括氨苄西林、头孢唑林、阿莫西林克拉维酸、氨苄西林舒巴坦、头孢噻肟、头孢呋辛、头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、氨曲南、头孢西丁、哌拉西林他唑巴坦、复方新诺明、左氧氟沙星、庆大霉素、阿米卡星。

1.3 统计学方法

资料数据应用SPSS 14.0进行统计学分析,计数资料以百分比或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学分布

87例患儿中,年龄1 d~13岁11个月,平均年龄(0.9 ± 0.8)个月,1个月以内占31.03%。患儿数量最多的前5个科室为心胸外科、血液肿瘤科、新生儿内

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(2016NJMU104)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhoukailuck@163.com

科、新生儿外科和内科重症病房,其中心胸外科占26.44%。发病季节以夏秋季(71.26%)多见(表1)。

表1 流行病学资料分布及构成比

项目	例数	构成比(%)
性别		
男	42	48.28
女	45	51.72
年龄		
<1个月	27	31.03
1~6个月	25	28.74
>6个月	35	40.23
发病季节		
冬春季	25	28.74
夏秋季	62	71.26
科室分布		
心胸外科	23	26.44
血液肿瘤科	17	19.54
新生儿内科	10	11.49
新生儿外科	9	10.34
内科重症病房	7	8.05
外科重症病房	6	6.89
心脏内科	5	5.75
脑外科	5	5.75
消化内科	3	3.45
肾脏内科	1	1.15
呼吸内科	1	1.15

2.2 临床特征

49例伴有发热,外周血白细胞总数 $>10 \times 10^9/L$ 占63.22%,其中35例(40.23%)外周血白细胞总数为 $(20\sim40) \times 10^9/L$,且以中性粒细胞增高为主。除败血症诊断外,以支气管肺炎、化脓性脑膜炎及腹腔感染多见,有37例(42.52%)发生严重脓毒症。56例(64.37%)存在基础性疾病,其中以先天性心脏病和血液病常见(表2)。

2.3 体外药敏试验结果

IRKP阴性68例,IRKP阳性19例,肺炎克雷伯菌株对氨苄西林完全耐药(100.00%),对阿米卡星(1.15%)和庆大霉素(5.75%)耐药率低(表3)。

2.4 亚胺培南耐药菌感染患儿的临床特征

IRKP阳性组与IRKP阴性组患儿发热、外周血白细胞总数 $>10 \times 10^9/L$ 、C反应蛋白 $>10 \text{ mg/L}$ 和原发基础性疾病比例差异均无统计学意义($P > 0.05$),而严重脓毒症比例差异有统计学意义($P=0.002$,表4)。

表2 临床症状及构成比

项目	例数	构成比(%)
症状		
发热	49	56.32
气促	23	26.44
咳嗽	21	24.14
青紫	13	14.94
呕吐	10	11.49
临床诊断		
败血症	87	100.00
支气管肺炎	43	49.43
化脓性脑膜炎	10	11.49
腹腔感染	8	9.19
尿路感染	2	2.30
皮肤感染	2	2.30
基础疾病		
先天性心脏病	25	28.74
血液病	17	19.54
消化道畸形	9	10.34
车祸伤	4	4.60
系统性红斑狼疮	1	1.15
外周白细胞($\times 10^9/L$)		
4~10	32	36.78
>10	55	63.22
C反应蛋白增高	62	71.26

表3 IRKP阳性和IRKP阴性肺炎克雷伯菌耐药情况 [n(%)]

抗生素	IRKP阴性 (n=68)	IRKP阳性 (n=19)	平均耐药 (n=87)
氨苄西林	68(100.00)	19(100.00)	87(100.00)
头孢唑林	53(77.94)	18(94.74)	71(81.61)
阿莫西林克拉维酸	42(61.76)	18(94.74)	60(68.97)
氨苄西林舒巴坦	39(57.35)	18(94.74)	57(65.52)
头孢噻肟	38(55.88)	18(94.74)	56(64.37)
头孢呋辛	38(55.88)	18(94.74)	56(64.37)
头孢吡肟	33(48.53)	17(89.47)	50(57.47)
亚胺培南	0(0.00)	17(89.47)	17(19.54)
头孢他啶	30(44.11)	16(84.21)	46(52.87)
氨曲南	30(44.11)	16(84.21)	46(52.87)
头孢西丁	24(35.29)	18(94.74)	42(48.28)
哌拉西林他唑巴坦	24(35.29)	13(68.42)	37(42.53)
复方新诺明	21(30.88)	6(31.58)	27(31.03)
左氧氟沙星	6(8.82)	5(26.35)	11(12.64)
庆大霉素	3(4.41)	2(10.53)	5(5.75)
阿米卡星	0(0.00)	1(5.26)	1(1.15)

2.5 临床预后

71例治愈好转,治愈好转率81.61%;16例

表4 IRKP阳性和IRKP阴性肺炎克雷伯菌感染患儿临床特征对比 [n(%)]

组别	发热	外周WBC>10×10 ⁹ /L	C反应蛋白>10 mg/L	原发基础性疾病	严重脓毒症
IRKP阳性组(n=19)	11(57.89)	13(68.42)	16(84.21)	10(52.63)	14(73.68)
IRKP阴性组(n=68)	38(55.88)	42(61.76)	46(67.68)	33(48.53)	23(33.82)
χ ² 值	0.145	0.815	2.316	0.682	6.228
P值	0.806	0.348	0.114	0.405	0.002

(18.39%)预后差,12例(13.79%)未愈,放弃治疗后死亡,4例(4.60%)院内死亡,其中IRKP感染13例(13/16,81.25%)。所有患儿入院后给予对症支持治疗,同时给予哌拉西林他唑巴坦或三代头孢治疗,治疗效果不佳(包括后来放弃治疗及院内死亡)时改用碳青霉烯类抗菌药物,并根据药敏实验结果及时调整用药。44例加用亚胺培南抗感染患儿中28例病情好转。影响患儿预后不良的相关因素为亚胺培南耐药菌感染($\chi^2=68.45, P < 0.001$)、严重脓毒症($\chi^2=24.40, P < 0.001$)。

3 讨论

肺炎克雷伯菌是机会致病菌,当抵抗力下降时可经呼吸道及肠道黏膜入侵而引起血流感染。使用呼吸机支持、广谱抗菌药物、其他部位培养出产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌、以及深静脉置管的患者容易发生血流感染^[5-6]。本研究发现31.03%患儿为出生1个月以内,64.37%存在基础性疾病,其中以先天性心脏病和血液病常见,科室分布以心胸外科、血液肿瘤科、新生儿内科、新生儿外科和内科重症病房最多见,可见年龄小、存在原发基础性疾病患儿易发生血流感染,这可能与自身免疫力弱有关。71.26%发病于夏秋季节,考虑与南京夏秋季温差大导致患儿就诊量多有关。临床表现上,患儿大多数发热、外周白细胞总数和C反应蛋白升高,和其他细菌血流感染无明显区别,缺乏特异性表现。但有42.52%患儿发生严重脓毒症,其中18.39%治疗无效死亡,提示肺炎克雷伯菌血流感染病情重、病死率高。麦箐芸等^[7]发现新生儿肺炎克雷伯菌血流感染最常见的表现是气促、呼吸暂停,病情恶化进展至多器官功能障碍综合征、弥散性血管内凝血较大肠埃希菌血流感染时间短。在欧洲爱尔兰,肺炎克雷伯菌血液感染患者死亡率为20%,其中88%是在血培养取样后30 d内死亡^[8]。以上资料均提示肺炎克雷伯菌血流感染病情凶险,病死率高。

研究发现18.39%患儿未愈死亡,影响患儿预后的相关不良因素为亚胺培南耐药菌感染、严重脓毒

症。近期1项Meta分析发现碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染患者的病死率明显高于碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌感染患者^[9],与本研究结果相符。近期南非一所儿童医院调查410例肺炎克雷伯杆菌血液感染住院患儿发现,95%是医院获得性或医疗相关感染,5%的儿童为社区获得,有26.6%在确诊30 d内死亡,死亡危险因素为HIV感染、伴有皮肤糜烂及入住儿科重症监护病房后继发感染^[10]。值得注意的是,研究还发现除败血症诊断外,支气管肺炎最多见,有43例(49.43%),提示肺部确诊肺炎克雷伯菌感染后,要常规血培养检查以明确有无继发血流感染。

近年来儿童血流感染肺炎克雷伯菌对青霉素及各代头孢的耐药性不断增加,且多重耐药菌株逐渐增多。2012年CHINET血培养临床分离肺炎克雷伯菌属产超广谱β-内酰胺酶菌株占30.2%,碳青霉烯类耐药率11.2%~19.8%^[1]。研究发现菌株对阿米卡星(1.15%)、庆大霉素(5.75%)耐药率较低,由于耳毒性、肾毒性等不良反应较大,在儿科临床应用受限。儿科临床对肺炎克雷伯菌血流感染患儿常给予哌拉西林他唑巴坦治疗,但本研究发现其耐药率达42.53%,提示南京地区哌拉西林他唑巴坦已不能作为患儿的经验用药,这需引起高度重视。碳青霉烯类药物是抗革兰氏阴性杆菌引起严重感染的最后手段,但研究显示亚胺培南的耐药率也已达19.54%,其耐药机制与KPC-2基因及KPC-3基因有关^[11-12]。美国报道了一家儿童医院CRKP爆发,在15例中收集了18株耐药菌株,所有菌株均对环丙沙星敏感^[11]。北京儿童医院回顾性研究发现CRKP均对黏菌素敏感^[12]。目前临床治疗肺炎克雷伯菌血流感染患儿,建议根据卫计委制定的2015年版《抗菌药物临床应用指导原则》用药。对于CRKP治疗,替加环素、黏菌素等联合用药是最佳选择^[12],治疗儿科患者无效时,推荐谨慎使用阿米卡星、庆大霉素及环丙沙星。但目前没有明确数据显示哪种联合治疗是最佳方案,对于儿科患者更

需要大量临床资料来分析。

综上所述,新生儿及存在基础病如先天性心脏病、血液病等患儿的肺炎克雷伯菌血流感染发病率高,病情重且病死率高,IRKP感染及严重脓毒症患儿预后差。本研究为单中心横断面调查,结果存在一定局限性,但仍对临床有借鉴作用。

[参考文献]

[1] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2012年中国CHINET血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(6):474-481

[2] 刘建华,周秀珍,张智洁,等. 儿童血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国小儿急救医学,2013,20(6):643-645

[3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试用)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314-320

[4] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急救医学分会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. 中华儿科杂志,2015,53(8):576-580

[5] 翟金龙,王虑,赵良,等. 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌血流感染患者的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(21):4817-4819

[6] 马李平,冯吁珠,杜兴冉. 肺炎克雷伯菌血流感染耐药及死亡的危险因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(12):1466-1470

[7] 麦箐芸,杨祖钦,朱敏丽,等. 新生儿肺炎克雷伯菌败血症与大肠埃希菌败血症临床特点及耐药性的比较[J]. 中华围产医学杂志,2011,14(4):245-250

[8] Brady M, Cunney R, Murchan S, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection, antimicrobial resistance and consumption trends in Ireland: 2008 to 2013[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(11):1777-1785

[9] 吴风,胡锡池,胡仁静. 感染碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌患者全因死亡Meta分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2):217-221

[10] Buys H, Muloiwa R, Bamford C, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections at a South African children's hospital 2006-2011, a cross-sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1):570

[11] Stillwell T, Green M, Barbadora K, et al. Outbreak of KPC-3 producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a US pediatric hospital[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2015, 4(4):330-338

[12] Dong F, Zhang Y, Yao K, 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

[收稿日期] 2017-05-26

(上接第1600页)

贫血患病率及血清铁蛋白水平调查[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(1):62-66

[7] Vuong J, Qiu Y, La M, et al. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values?"[J]. Am J Hematol, 2014, 89(7):671-677

[8] Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H, et al. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin re-

ceptor expression and hepcidin expression in human pregnancy[J]. Int J Obes(Lond), 2015, 39(4):571

[9] Jones AD, Zhao G, Jiang YP, et al. Maternal obesity during pregnancy is negatively associated with maternal and neonatal iron status[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(8):918-924

[10] 中华医学会儿科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南(2018)[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(3):145-152

[收稿日期] 2018-04-27