

论著·临床研究

新生儿肺炎克雷伯菌败血症临床特点和药敏分析

麦菁芸 朱敏丽 陈春 贺孝良 林振浪

(温州医学院附属育英儿童医院新生儿科,浙江 温州 325027)

[摘要] 目的 探讨新生儿肺炎克雷伯菌败血症的临床特点及药物敏感情况,为早期诊断和合理治疗提供依据。方法 对2000年1月至2009年8月确诊的42例肺炎克雷伯菌败血症新生儿的临床资料及药敏结果进行回顾性分析。结果 新生儿肺炎克雷伯菌败血症临床表现多样,以发热或低体温、呼吸道症状及喂养不耐受多见,95%的病例C反应蛋白(CRP)增高,病死率为21%。早发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症对阿莫西林/棒酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦较敏感,晚发型仅对头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南敏感,均对青霉素类、头孢菌素类敏感率低。肺炎克雷伯菌产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株高达92%,其中晚发型败血症ESBLs检出率明显高于早发型(100% vs 70%, $P < 0.05$)。结论 新生儿肺炎克雷伯菌败血症临床表现多无特异性,CRP检测对早期诊断有一定价值。早发型与晚发型败血症对药物的敏感性有差异。

[中国当代儿科杂志,2010,12(9):700-703]

[关键词] 败血症;肺炎克雷伯菌;抗生素;新生儿

[中图分类号] R722.13⁺5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)09-0700-04

Clinical characteristics of neonatal *Klebsiella pneumoniae* sepsis and the antibiotic sensitivity pattern of strains

MAI Jing-Yun, ZHU Min-Li, CHEN Chun, HE Xiao-Liang, LIN Zhen-Lang. Department of Neonatology, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Lin Z-L, Email: linzhenlang@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics of neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* and the antibiotic sensitivity pattern of *Klebsiella pneumoniae* strains. **Methods** The clinical data of 42 cases of neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* from January, 2000 to August, 2009 were retrospectively studied. **Results** The clinical presentations were non-specific, including fever or hypothermia, tachypnea, apnea and feeding intolerance. C-reactive protein (CRP) level increased in 95% of the cases. The mortality was 21%. In neonates with early onset sepsis, *Klebsiella pneumoniae* strains were sensitive to amoxicillin/clavulanic-acid, piperacillin/tazobactam, cefoxitin, imipenem, cefoperazone/and sulbactam. In neonates with late onset sepsis, the sensitive antibiotics of *Klebsiella pneumoniae* strains were less, including cefoxitin, piperacillin/tazobactam and imipenem. *Klebsiella pneumoniae* strains were not sensitive to penicillins and cephalosporins in either neonates with early onset sepsis or late onset sepsis. The extended spectrum β-lactamases (ESBLs)-producing strains were found in 92% of the cases. The neonates with late onset sepsis presented a higher prevalence of ESBLs-producing strains than those with early onset sepsis (100% vs 70%; $P < 0.05$). **Conclusions** The clinical manifestations of neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* are usually non-specific. CRP detection is valuable for early diagnosis of sepsis. There are differences in the antibiotic sensitivity of strains between the neonates with early onset and late onset *Klebsiella pneumoniae* sepsis. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (9):700-703]

Key words: Sepsis; *Klebsiella pneumoniae*; Antibiotics; Neonate

肺炎克雷伯菌是新生儿败血症常见的病原菌之一。近年来随着抗生素的广泛应用,该菌的耐药性不断增加,许多为产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株,对大部分青霉素类、头孢菌素类抗生素耐药,治疗较为棘手。为了解新生儿肺炎克雷伯菌败血症的临床特点以及耐药现状,现将我院新生儿科2000年1月至2009年8月收治的42例新生儿肺炎克雷伯菌败血症资料总结如下。

[收稿日期]2010-04-14;[修回日期]2010-05-13
[作者简介]麦菁芸,女,硕士研究生,住院医师。
[通信作者]林振浪,主任医师。

1 资料和方法

1.1 对象

2000年1月至2009年8月我院收治新生儿败血症838例(包括血培养阴性的临床诊断败血症病例),血培养证实为肺炎克雷伯菌导致的败血症42例,符合2003年制定的全国统一新生儿败血症诊断标准^[1]。

1.2 方法

对42例新生儿肺炎克雷伯菌败血症患儿的临床表现、实验室检查及预后等临床资料及药敏试验结果进行回顾性分析。并将早发型肺炎克雷伯菌败血症(发病日龄≤3 d)与晚发型肺炎克雷伯菌败血症(发病日龄>3 d)进行比较分析。

1.3 统计学分析

应用SPSS 17.0统计学软件对数据进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用例数表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

血培养证实为肺炎克雷伯菌导致的败血症42例中,2000~2004年10例,2005~2009年32例;早发型肺炎克雷伯菌败血症12例(29%),晚发型肺炎克雷伯菌败血症30例(71%);男31例,女11例;早产儿31例(74%),其中极低出生体重儿17例(41%)(包括超低出生体重儿2例),足月儿11例(26%),平均胎龄 32 ± 5 周,平均出生体重 $2\,029 \pm 995$ g,平均住院时间 35 ± 26 d。外周静脉置入中心静脉导管(PICC)11例(26%),脐静脉置管9例(2%),其余患儿均有外周静脉留置针供输液。气管插管、机械通气16例(38%)。

2.2 临床表现

临床表现多样化,可累及多个器官。最常见的表现是发热或低体温,气促、呼吸暂停等呼吸道症状及喂养不耐受等。其中早发型者以发热或低体温多见,其次为气促、呼吸暂停及黄疸;晚发型者以气促、呼吸暂停多见,其次为发热或低体温以及喂养不耐受。见表1。

2.3 原发感染灶或潜在感染因素

早发型者以宫内或产时感染为主,有羊水Ⅱ度

污染、胎膜早破、难产等;晚发型者以呼吸道感染为主,其中肺炎12例(40%),包括呼吸机相关性肺炎6例(20%)。见表2。

表1 早发型与晚发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症临床表现比较 [例(%)]

临床表现	早发型 (n=12)	晚发型 (n=30)	χ^2 值	P 值
发热或低体温	9(75)	13(43)	3.446	0.063
气促、呼吸暂停	6(50)	20(67)	0.427	0.514
喂养不耐受	4(33)	13(43)	0.062	0.804
黄疸	5(42)	1(3)	7.394	0.007
反应、精神差	5(42)	10(33)	0.023	0.879
腹泻、腹胀、呕吐	2(17)	10(33)	0.493	0.483
肝肿大、肝功能损害	2(17)	9(30)	0.249	0.617
感染性休克	0(0)	2(7)	0.013	0.909
皮疹	2(17)	1(3)	0.727	0.394
硬肿症	1(8)	2(7)	0.000	1.000
肾功能损害	0(0)	3(10)	0.224	0.636
惊厥	1(8)	1(3)	0.0	1.0

表2 早发型与晚发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症原发感染灶或潜在的易感因素比较 [例(%)]

原发感染灶或潜在易感因素	早发型 (n=12)	晚发型 (n=30)	χ^2 值	P 值
难产	2(17)	0(0)	2.218	0.136
羊水Ⅱ度污染	1(8)	0(0)	0.230	0.631
胎膜早破	4(33)	2(7)	3.038	0.081
腹胀、腹泻、呕吐	2(17)	7(35)	0.004	0.954
肺炎	2(17)	12(40)	1.181	0.277
脐炎	1(8)	6(20)	0.210	0.647
母亲急性阑尾炎	0(0)	1(3)	0.000	1.000
PICC	0(0)	1(3)	0.000	1.000
脐静脉置管	0(0)	1(3)	0.000	1.000

2.4 实验室检查

2.4.1 药敏试验 药敏试验结果示肺炎克雷伯菌对青霉素类、头孢菌素类敏感率低(0~18%),对氨基糖苷类、喹诺酮类、碳青霉烯类敏感率高(75~100%)。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株检出率高,其中晚发型ESBLs阳性率(100%)明显高于早发型(70%)($P < 0.05$)。见表3。

2.4.2 血常规和C反应蛋白(CRP) 42例患儿中WBC $> 20 \times 10^9/L$ 18例(43%),WBC $< 5 \times 10^9/L$ 5例(12%),PLT $< 100 \times 10^9/L$ 22例(52%),CRP ≤ 8 mg/L 2例(5%), ~ 100 mg/L 20例(48%), > 100 mg/L 20例(48%)。早发及晚发型患儿的WBC、PLT、CRP异常率差异无统计学意义。

2.4.3 脑脊液检查 共有8例患儿行脑脊液检查,其中2例异常,早发及晚发型患儿各1例,白细

胞分别为 $312 \times 10^6/\text{L}$ 和 $38 \times 10^6/\text{L}$, 蛋白 1.87 g/L 和 0.41 g/L , 培养(-)。余 6 例常规、生化均正常, 培养无细菌生长。

2.4.4 其他 2 例痰培养、1 例脐静脉置管末端培养、1 例中段尿培养以及 1 例皮肤分泌物培养均为肺炎克雷伯菌, 药敏与血培养一致。

表 3 早发型与晚发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症药敏试验结果比较 [例(%)]

	早发型	晚发型	χ^2 值	P 值
阿米卡星	9/11(82)	28/30(93)	0.257	0.612
氨苄西林	0/12(0)	0/29(0)	-	-
庆大霉素	9/12(75)	24/30(80)	0.0	1.000
头孢唑啉	2/11(18)	0/29(0)	2.382	0.123
头孢呋辛	2/11(18)	0/27(0)	5.182	0.078
头孢噻肟	2/11(18)	1/29(3)	0.824	0.364
头孢他啶	2/11(18)	1/29(3)	0.824	0.364
头孢吡肟	2/11(18)	1/29(3)	0.824	0.364
头孢西丁	6/8(75)	21/21(100)	5.639	0.069
环丙沙星	11/11(100)	28/30(93)	0.004	0.952
亚胺培南	10/10(100)	30/30(100)	-	-
复方 SMZ	6/11(55)	15/30(50)	0.067	0.769
阿莫西林/棒酸	7/10(70)	7/28(25)	6.413	0.021
氨苄西林/舒巴坦	2/10(20)	2/28(7)	1.293	0.279
哌拉西林/他唑巴坦	9/10(90)	20/26(77)	0.788	0.645
头孢哌酮/舒巴坦	5/6(83)	3/18(17)	9.000	0.007
ESBLs 阳性	7/10(70)	29/29(100)	9.425	0.013

2.5 治疗

38 例患儿在血培养及药敏试验结果未回报前静脉给予头孢噻肟、头孢他啶、头孢呋新或头孢曲松治疗。然后根据血培养及药敏结果调整、选用敏感抗生素, 如美罗培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦等。16 例呼吸困难患儿予以气管插管、机械通气, 3 例坏死性小肠结肠炎患儿予以禁食、胃肠减压等处理。

2.6 转归

42 例患儿中并发多器官功能损害 4 例(10%), 坏死性小肠结肠炎 4 例(10%), 化脓性脑膜炎 2 例(5%), DIC 2 例(5%), 胸腔积液 1 例(2%)。最终治愈 28 例(67%), 好转 5 例(12%), 2 例(5%) 因合并坏死性小肠结肠炎、肠穿孔死亡, 7 例(17%) 经积极抗感染、支持治疗后病情无明显好转, 家属放弃治疗后死亡, 病死率为 21%。其中早发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症死亡 3 例(25%), 晚发型死亡 6 例(20%) ($P>0.05$)。

3 讨论

肺炎克雷伯菌为条件致病菌, 分布于正常呼吸

道、消化道中, 一旦进入伤口、肺部或泌尿系统后即出现很强的致病力, 是社区和医院获得性感染的常见致病菌。资料显示近年来肺炎克雷伯菌败血症呈增长趋势, 并逐渐成为院内感染主要致病菌^[2-3]。考虑可能与近年来广泛使用抗生素, 尤其是头孢菌素类抗生素导致机体菌群失调和早产儿、极低出生体重儿成活率提高相关。

本研究中肺炎克雷伯菌败血症临床表现中早发型者以体温波动多见, 其次为呼吸道症状及黄疸; 晚发型者以气促、呼吸暂停等呼吸系统症状多见, 其次为体温波动以及喂养不耐受, 临床表现多为非特异性, 因此早期诊断比较困难。实验室检查中外周血 WBC 异常率仅为 55%, 但 CRP 增高达 95%, 此与 Khassawneh 等^[4]报道相近, 提示 CRP 对早期诊断肺炎克雷伯菌败血症有一定的价值。原发感染灶或潜在的感染因素中显示早发型者宫内或产时感染 7 例, 占 58%; 晚发型者肺炎 12 例, 占 40%, 其中呼吸机相关性肺炎 6 例, 提示宫内或产时感染以及呼吸道感染为主要感染途径。

令人担忧的是本研究中不同发病日龄新生儿肺炎克雷伯菌败血症药敏结果对头孢菌素类敏感率均很低(0~18%), 与李晓瑜等^[5]报道相近, 这与近年来医院普遍使用, 甚至社区医院、诊所滥用头孢三代抗生素, 导致头孢菌素类对肺炎克雷伯菌普遍耐药有关。早发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症对阿莫西林/棒酸、头孢哌酮/舒巴坦敏感率较晚发型高, 考虑早发型多为产时或宫内感染, 而部分晚发型为医院多重耐药菌感染有关。从本研究药敏试验结果可知, 肺炎克雷伯菌对头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南仍然敏感, 与朱敏丽等^[6]报道相近, 考虑与 ESBLs 一般不能水解头霉素类、含酶抑制类和碳青霉烯类的药物相关, 而且头孢西丁近年我院新生儿科临床未使用, 哌拉西林/他唑巴坦极少使用。亚胺培南 100% 敏感, 未发现耐药, 但其为超广谱抗生素, 临床应严格掌握使用指征, 控制使用, 以免引起严重菌群失调等不良反应。阿米卡星、庆大霉素、环丙沙星由于近年来较少使用(目前国内禁用或慎用儿童), 敏感率较高(75%~100%)。因此, 一旦怀疑为新生儿肺炎克雷伯菌败血症, 早发型可选用阿莫西林/棒酸或头孢哌酮/舒巴坦, 晚发型应选用亚胺培南、头孢西丁或哌拉西林/他唑巴坦等药物。

本研究显示晚发型新生儿肺炎克雷伯菌败血症 ESBLs 阳性率比早发型高, 考虑与肺炎克雷伯菌的特点是可经抗菌药物诱导或在抗菌药物选择性压力下产生 ESBLs, 并可经质粒介导, 通过接合、转化和

传导等方式在细菌之间传递^[7],从而导致临床产ESBLs菌株快速增长相关。Paterson等^[8]报道医院内肺炎克雷伯菌感染的产ESBLs菌检出率为30.8%,而本组检出率为92%,远远高于其数据,其原因可能与本地区和我院近几年临床广泛使用第三代头孢菌素和其他广谱β-内酰胺类抗菌药物有关。为避免细菌对抗菌药物多重耐药现象,临床上应严格控制抗生素的使用,避免滥用头孢三代抗生素。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.

[2] 丁晓春,汪清,陈小倩,肖志辉,冯星. 新生儿重症监护病房肺炎克雷伯菌医院感染62例临床分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2008, 23(5):269-272.

[3] 胡劲涛,谢宗德,陈平洋,贺晓日,王涛,薄涛. 新生儿肺炎克雷

伯菌败血症临床分析[J]. 中国急救医学,2007, 27(1):27-29.

[4] Khassawneh M, Khader Y, Abuqtaish N. Clinical features of neonatal sepsis caused by resistant gram-negative bacteria[J]. *Pediatr Int*, 2009, 51(3):332-336.

[5] 李晓瑜,陈东平,庄思齐,陈伟琪,李易娟,黄越芳. 26例新生儿肺炎克雷伯菌感染的临床特征及药敏分析[J]. 中国当代儿科杂志,2003, 5(5):461-463.

[6] 朱敏丽,郑戈,陈金妮,林振浪,朱将虎,林锦. 晚发型新生儿败血症院内感染和社区感染的病原菌对比与分析[J]. 中华儿科杂志,2008, 46(2):124-127.

[7] Bradford PA. Extended spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14(4):933-951.

[8] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(1):26-32.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

《中国中西医结合儿科学》杂志 2011 年征稿征订启事

《中国中西医结合儿科学》系原《中国医学文摘·儿科学》,迄今已出版、发行了27卷。2008年5月20日经新闻出版总署(新出报刊[2008]612号文)批准更名为《中国中西医结合儿科学》。由中华人民共和国卫生部主管,中国医师协会、辽宁省基础医学研究所、辽宁中医药大学附属医院主办。国内外公开发行(ISSN 1674-3865)(CN 21-1569/R)。

《中国中西医结合儿科学》办刊宗旨:面向基层儿科,注重临床实践,介绍中医和中西医结合的经验、成果。本刊主要介绍中西医结合的最新研究进展与成果在儿科临床、科研、预防、教学、管理等方面的内容,探讨中西医结合的思路和方法,并开展学术讨论。本刊以全国综合性临床医院、基层医院、高等医药院校的儿科医生、护士和儿科工作者为主要读者对象。栏目设置有论著、专家论坛、名医经验、临床研究、实验研究、经验交流、学术探讨、讲座、综述、病例报告等。欢迎全国各地广大作者踊跃投稿。

本刊为双月刊,大16开本,每期96页,逢双月25日出版。每期定价7元,全年42元,全国各邮局订购,邮发代号8-162,欢迎广大读者到当地邮局订阅。

本社常年办理邮购,汇款到即寄杂志。请写清订阅者姓名、详细通讯地址、邮编及订阅期号及份数。
地址:辽宁省沈阳市苏家屯区乔松路2号 邮编:110101
电话:(024)89800910 传真:(024)89800920 电子信箱:zxek@163.com
网址: <http://www.lzygyz-edu.com/zxek/index.htm>

《中国中西医结合儿科学》编辑部
2010年7月