

论著·临床研究

新生儿重症监护室229例新生儿泌尿系感染临床分析

韩玉杰¹ 俞生林¹ 陶云珍²

(苏州大学附属儿童医院 1. 新生儿科; 2. 微生物室, 江苏 苏州 215003)

[摘要] 目的 分析新生儿重症监护室(NICU)新生儿泌尿系感染(UTI)的临床特点、病原体分布、病原体药敏及治疗效果。方法 回顾性分析 NICU 229 例新生儿 UTI 患儿的临床资料。结果 新生儿 UTI 临床表现主要为发热或者体温不规则、吃奶少或者拒奶、黄疸不退、呕吐、腹泻、体重不增、精神萎靡等。居于前三位的病原体主要为大肠埃希氏菌、屎肠球菌、肺炎克雷伯杆菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌对氨苄西林及大部分头孢类药物具有较强的耐药性(≥85%),而对亚胺培南、美罗培南 100% 敏感,其次对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦也有很高的敏感性(>90%);屎肠球菌对青霉素(100%)、利福平(84%)、庆大霉素(79%)的耐药率高,对万古霉素最敏感。结论 新生儿 UTI 临床表现不典型,多以全身症状为主;主要致病菌以大肠埃希菌为主,但屎肠球菌检出率及耐药率均较高,主要致病菌对大部分青霉素及头孢类耐药,临床医生应参考药敏试验结果决定临床用药。

[中国当代儿科杂志, 2012, 14(3): 177-180]

[关键词] 新生儿重症监护室; 泌尿系感染; 病原体; 耐药; 新生儿

[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)03-0177-04

Urinary tract infections in the neonatal intensive care unit: clinical analysis of 229 cases

HAN Yu-Jie, YU Sheng-Lin, TAO Yun-Zhen. Department of Neonatology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215003, China (Yu S-L, Email: wm1971@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features, distribution of pathogens, drug susceptibility, and treatment effectiveness in neonates with urinary tract infection (UTI) and admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** The clinical data of 229 neonates who developed UTI during their stay in the NICU were retrospectively studied. **Results** The main clinical manifestations of these children included fever/irregular body temperature, refusing to milk feeding, jaundice, vomiting, diarrhea, poor weight gain, and lethargy. The top three pathogens were *Escherichia coli*, *Enterococcus feces*, and *Klebsiella pneumoniae*. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were highly resistant to ampicillin and most cephalosporins (≥85%), and were highly sensitive to imipenem (100%), meropenem (100%), cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam (>90%). *Enterococcus feces* were highly resistant to penicillin (100%), rifampicin (84%), and gentamicin (79%), but were sensitive to vancomycin. **Conclusions** The clinical manifestations of neonatal UTI are often atypical and manifested as systemic symptoms. The main pathogenic bacterium is *Escherichia coli*, and the isolation rate of *enterococci* can also be high. Most pathogenic bacteria are resistant to penicillin and cephalosporins, and therefore decision-making on drug administration must be based on the results of drug sensitivity tests.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(3): 177-180]

Key words: Neonatal intensive care unit; Urinary tract infection; Pathogen; Susceptibility; Neonate

新生儿泌尿系感染(UTI)是新生儿感染中一组常见病^[1],临床表现不典型,尤其在新生儿重症监护室(NICU)中,患儿原发疾病较重,若合并UTI,未及时诊治往往影响患儿全身疾病的恢复。目前有关婴幼儿及儿童UTI的报道相对较多^[2],而NICU中新生儿UTI的报道相对较少,现总结我院5年以来229例新生儿UTI的临床资料,了解其常见病原菌,

以期为儿科临床诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2006年1月至2011年4月我院NICU送检的229例尿培养阳性病例,均经临床证实符合新生儿

[收稿日期]2011-07-06; [修回日期]2011-09-28

[作者简介]韩玉杰,女,硕士研究生。

[通信作者]俞生林,副主任医师。

UTI 诊断标准^[1]。原发疾病为新生儿肺炎138 例次, 新生儿腹泻 48 例次, 败血症 45 例次, 新生儿窒息 23 例次, 化脓性脑膜炎 7 例次, 颅内出血 7 例次, 鹅口疮 5 例次, 呼吸窘迫综合征(RDS)2 例次, 新生儿坏死性小肠结肠炎 2 例次。其中女 171 例, 男 58 例。足月儿 210 例, 早产儿 11 例, 过期产儿 8 例。自然分娩 191 例, 剖宫产 19 例, 产钳助产或胎吸等助产 19 例。早期新生儿 52 例, 晚期新生儿 177 例。

1.2 标本收集

清洁外阴后, 贴一次性无菌 SNQ28 型婴幼儿尿液收集器, 收集标本后立即送常规检查, 发现尿 WBC > 5 个/HP 即重新彻底消毒外阴, 1 h 内收集无菌尿液送培养 + 菌落计数, 并行药敏试验。

1.3 临床表现及诊断标准

229 例中有 2 例男婴有尿道口红肿及分泌物, 余未见异常。178 例次表现为不规则发热或者体温不升, 黄疸 104 例次, 吃奶少或者拒奶 87 例次, 体重不增 73 例次, 腹泻 48 例次, 呕吐 32 例次, 惊厥 8 例次。

新生儿 UTI 诊断标准^[1]: ①离心尿液镜检 WBC > 10 个/HP; ②清洁尿培养有病原菌生长, 菌落计数 > 10 万/mL; ③有相应的临床症状。

1.4 实验室检查

早期新生儿血常规检查示 WBC > 20 × 10⁹/L 有 58 例(25.3%), 晚期新生儿 WBC > 15 × 10⁹/L 有 87 例(37.9%); C 反应蛋白升高者有 54 例(23.5%)。痰培养阳性者有 38 例(16.5%), 分离出 11 株病原菌, 居于前 3 位分别为肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌。血培养阳性者有 45 例(19.6%), 分离出 6 株病原菌, 居于前 3 位分别为大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯杆菌、溶血葡萄球菌。

229 例患儿尿肌酐、尿素氮无异常; 尿常规均有异常。57 例行双肾、输尿管、膀胱、泌尿道 B 超检查, 发现 5 例肾积水; 3 例双肾输尿管分离, 其中 1 例合并膀胱输尿管反流(VUR); 其余 49 例正常。

1.5 统计学分析

应用 SAS 8.0 软件进行统计学分析, 统计学方法采用四格表资料的 χ^2 检验或 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UTI 患儿尿液中病原菌检出情况

共分离出 196 株病原菌, 其中致病细菌 187 株(95.4%)。在所有致病细菌中, 革兰阴性菌 96 株(51.3%), 其中大肠埃希氏菌 41 株, 占 21.8%, 其

次为肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌和阴沟肠杆菌; 革兰阳性菌 91 株(48.7%), 以肠球菌为主, 共 46 株(24.6%), 其中屎肠球菌 38 株(20.2%), 粪肠球菌 8 株(4.3%) (表 1)。另有白色念珠菌感染 9 株, 占所有致病菌的 4.6%, 均发生于免疫低下患儿(本研究中 37 例为继发性免疫缺陷: 嗜中性粒细胞低下血症 1 例, 婴儿暂时性低丙种球蛋白血症 31 例, 小于胎龄儿免疫低下 5 例)。

2.2 药敏检测结果

本研究中, 大多革兰阴性杆菌对头孢类抗菌药物有较高的耐药性(>80%), 而对添加了酶的抗生素耐药率较低。革兰阴性杆菌对亚胺培南无耐药。部分革兰阴性杆菌对多种抗生素耐药, 检出多重耐药菌株 13 例, 发生率为 13.5%(13/96)。

在 41 株大肠埃希菌中, 产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs) 菌的阳性率为 31.7%; 24 株肺炎克雷伯杆菌中, 产 ESBLs 菌的阳性率为 12.5%, 两种菌属之间产 ESBLs 菌的阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.908, P = 0.167$)。产 ESBLs 的大肠埃希菌对所有青霉素类、头孢菌素类抗生素耐药率均高于 80%, 但对头孢哌酮/舒巴坦耐药率明显低于其他头孢类抗生素; 大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌对氨苄西林及大部分头孢类药物具有较强的耐药性($\geq 85%$), 而对亚胺培南、美罗培南 100% 敏感, 其次对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦也有很高的敏感性(>90%) (表 2)。屎肠球菌对青霉素(100%)、利福平(84%)、庆大霉素(79%)的耐药率高, 对万古霉素最敏感。见表 3。

2.3 转归

治疗后尿常规恢复正常的时间为 3 ~ 10 d, 复查尿培养均为阴性。其中单纯 UTI, 特别是屎肠球菌感染者尿常规和尿培养转阴时间较长, 但平均治疗好转时间, 两者(和大肠埃希菌疗程相比 *t* = 0.87, *P* = 0.67) 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。本组病例中 191 例以非新生儿泌尿系感染疾病收住院, 后因尿常规检查报告阳性或因原发疾病经治疗疗效欠佳, 或好转后仍存在不能解释的症状时, 查尿培养确诊, 误诊或漏诊时间为 7 ~ 10 d, 根据药敏选择合理抗生素治疗后均痊愈。

治愈出院 177 例, 包括 5 例合并肾积水, 3 例双肾输尿管分离患儿, 随访 3 个月后均无复发; 46 例未彻底治疗, 其中 13 例为原发病且病情严重, 有多重细菌感染, 尤其合并超广谱 $\beta 2$ 内酰胺酶(ESBLs) 感染阳性。

表1 致病细菌分布情况 [n=187, 例(%)]

细菌	菌株数	百分比(%)
革兰阳性菌(G ⁺)	91	48.7
金黄色葡萄球菌	16	8.5
屎肠球菌	38	20.2
表皮葡萄球菌	16	8.5
溶血葡萄球菌	6	3.2
粪肠球菌	8	4.3
耐甲氧西林葡萄球菌	5	2.7
铅黄肠球菌	1	0.5
人葡萄球菌	1	0.5
革兰阴性菌(G ⁻)	96	51.3
大肠埃希氏菌	41	21.8
肺炎克雷伯杆菌	24	12.8
流感嗜血杆菌	8	4.3
阴沟肠杆菌	7	3.7
鲍曼不动杆菌	7	3.7
变形杆菌	5	2.7
产气肠杆菌	3	1.6
铜绿假单胞菌	1	0.5

3 讨论

新生儿由于肾盂和输尿管较宽,输尿管壁肌肉和弹性纤维发育不良,弯曲度大,易被压和扭转,且膀胱-输尿管连接处的瓣膜机能弱,均易导致UTI^[3]。新生儿免疫功能发育不完善,免疫力相对较低,贫血及营养不良是UTI发生的重要原因。而且部分患儿存在泌尿系局部免疫功能低下^[4],败血症后易通过血行途径形成UTI。本研究229例新生儿UTI中,免疫功能低下者37例,占16.2%。

另外,部分新生儿首次发生UTI后,影像学检查可发现泌尿系统解剖或功能存在异常,以VUR最多见^[5],若VUR持续存在,可使感染的尿液反流入肾组织引起肾实质损害,最终导致成人后发生高血压和终末期肾脏病^[6]。本研究中泌尿系畸形者8例,VUR 1例,泌尿系畸形发现率较低,与刘妍等^[7]研究结果不一致,这可能与新生儿UTI症状不典型,患儿未能及时就诊或检查有关。

本研究病原菌以革兰阴性菌为主,大肠埃希菌占革兰阴性菌的比率最高,与国内报道相符^[1];其次为肺炎克雷伯杆菌和肠杆菌属。

本研究检出大肠埃希菌41株,占检出致病菌的首位(20.9%),致病机制可能是由I型菌毛的黏附分子介导、黏附并侵入尿道和膀胱的上皮细胞而引起^[8]。本研究中大肠埃希氏菌对氨苄西林、头孢呋辛、庆大霉素、头孢唑林、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢他啶的耐药率高,分别为92%、90%、90%、90%、85%、85%、85%;对氨苄西林/舒巴坦、头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南及美罗培南等100%敏感。其中有13株产ESBLs阳性,占31.7%,其对青霉素类和头孢菌素类抗生素均耐药。ESBLs是由质粒介导的对第三代头孢和青霉素类耐药的一种酶^[9],最常见于大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌,其他革兰阴性杆菌中亦有发现。肺炎克雷伯杆菌是本研究革兰阴性杆菌中的第二致病菌,其对氨苄西林、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢吡肟甚至氨苄西林/舒巴坦耐药率均较高,但对头孢西丁、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南及美罗培南具有较高的敏感性(>80%);阴沟肠杆菌对氨苄西林、头孢唑林等的耐药率均较高,对亚胺培南等的耐药率较低;流感嗜血杆菌敏感药物依次为亚胺培南、美罗培南、氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星、头孢他啶等。本资料显示我院产ESBLs菌株对碳青霉烯类药物(亚胺培南)最为敏感。

表2 革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率 [例(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=41)	肺炎克雷伯杆菌 (n=24)	流感嗜血杆菌 (n=8)	肠杆菌属 (n=7)
庆大霉素	37(90)	3(16)	-(-)	5(71)
环丙沙星	-(-)	-(-)	1(13)	7(100)
SMZ+TMP	0(0)	-(-)	5(63)	-(-)
氨苄西林	38(92)	23(96)	2(25)	7(100)
头孢唑林	37(90)	23(96)	-(-)	6(86)
阿米卡星	0(0)	0(0)	-(-)	4(57)
头孢呋辛	37(90)	22(92)	-(-)	5(71)
头孢吡肟	35(85)	21(86)	-(-)	2(29)
头孢西丁	0(0)	1(4)	-(-)	7(100)
头孢噻肟	35(85)	23(96)	-(-)	-(-)
头孢他啶	35(85)	23(96)	1(13)	1(14)
氨基糖苷	0(0)	-(-)	-(-)	-(-)
头孢哌酮/舒巴坦	1(3)	1(4)	-(-)	2(29)
哌拉西林/他唑巴坦	0(0)	2(8)	-(-)	0(0)
亚胺培南	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
美罗培南	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
氨苄西林/舒巴坦	0(0)	12(50)	1(13)	1(14)

表3 革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率 [例(%)]

抗菌药物	屎肠球菌 (n=38)	表皮葡萄球菌 (n=16)	金黄色葡萄球菌 (n=16)	粪肠球菌 (n=8)
青霉素	38(100)	15(94)	15(94)	5(63)
苯唑西林	-(-)	13(81)	0(0)	5(63)
呋喃妥因	-(-)	0(0)	0(0)	-(-)
红霉素	5(13)	11(69)	4(25)	-(-)
庆大霉素	30(79)	-(-)	1(6)	7(88)
环丙沙星	-(-)	7(44)	1(6)	-(-)
利福平	32(84)	0(0)	0(0)	6(75)
氯霉素	5(13)	-(-)	-(-)	-(-)
四环素	5(13)	2(13)	4(25)	-(-)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
氨苄西林/他唑巴坦	-(-)	14(88)	1(6)	-(-)
氨苄西林	34(89)	-(-)	-(-)	5(63)
利奈唑胺	0(0)	-(-)	-(-)	0(0)
喹奴普汀/达福普汀	1(3)	-(-)	-(-)	0(0)

肠球菌是肠道下部正常的寄居菌,也常居于女性的外生殖道,容易引起 UTI,近几年肠球菌属细菌在新生儿 UTI 中也有上升趋势^[10-11],其在体外有很强的适应性,在尿中分离的肠球菌中致病菌基因的携带率最高^[12]。本研究中革兰阳性球菌以肠球菌为主(50.5%),占 UTI 检出病原体的第二位,与陈书恩等^[13]的报道相符。肠球菌包括屎肠球菌和粪肠球菌,屎肠球菌占 82.6%,粪肠球菌占 17.4%,与国内目前的检测趋势一致^[14]。本研究中屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、利福平、庆大霉素的耐药率最高,分别为 100%、89%、84%、79%。对喹奴普汀/达福普汀、利奈唑胺、万古霉素有很高的敏感性。一般肠球菌感染,可依据体外药敏试验结果单一用药或联合用药;在治疗严重感染时,选用哌拉西林/他唑巴坦或阿莫西林/克拉维酸联合氨基糖甙类抗菌药物,必要时可采用万古霉素治疗。

本研究检出金黄色葡萄球菌 16 株,对苯唑西林、呋喃妥因、利福平、万古霉素 100% 敏感,对青霉素 G 耐药率高达 94%。耐甲氧西林葡萄球菌检出率占全部致病细菌的 2.7%,若为耐甲氧西林的葡萄球菌(MRS),不宜选用内酰胺类抗菌药物,可考虑选用万古霉素,但要避免作为经验治疗而滥用,应根据患儿感染严重程度,参照药敏结果,单一或联合用药,危重时万古霉素和呋喃妥因可列为首选^[15]。

新生儿 UTI 中,由于滥用抗生素致人体微生物生态平衡失调,也可导致白色念珠菌等条件致病菌的二重感染,因此对新生儿 UTI 患儿的尿液进行细菌培养和药物敏感试验,及时完善常规项目检查,对 UTI 的诊断、抗生素的选择和减少耐药菌株的产生具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] 邵消梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第4版.北京:人

民卫生出版社,2011:664-667.
[2] 高晓洁,李永柏,赵维玲,杨军,马祖祥,王凯.儿童泌尿系感染的临床特点、病原菌分布及耐药性分析[J].实用儿科临床杂志,2010,25(5):330-332.
[3] 高秀芝,张丽琼,陈丽娟.婴幼儿尿路感染常见病原菌及药敏分析[J].国际检验医学杂志,2009,30(3):289-290.
[4] 王素梅.新生儿尿路感染的流行病学及病因学进展[J].临床儿科杂志,2001,1(94):252-253.
[5] Koeh VH,Zuccolotto SM. Urinary tract infection;a search for evidence[J]. J Pediatr, 2003, 79(Suppl 1): S97-S106.
[6] Kamil ES. Recent advances in the understanding and management of primary vesicoureteral reflux and reflux nephropathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9(2): 139-142.
[7] 刘妍,张碧丽,王文红,张瑄,范树颖,李莉.181例儿童复杂性尿路感染致病菌及耐药分析[J].中国当代儿科杂志,2011,13(5):381-384.
[8] Schilling JD, Mulvy MA, Hultgren S. Structure and function of Escherichia coli type 1 pili: new insight into the pathogenesis of urinary tract infections[J]. J Infect Dis, 2001, 183(Suppl): S36-S40.
[9] 王怡芳,龚晓红,朱云霞.女性尿路感染患者病原学监测.中华医院感染学杂志[J].2005,15(2):223-225.
[10] 刘艳,张碧丽,王文红,范树颖.儿童泌尿系感染病原菌分布及耐药性分析[J].中国当代儿科杂志,2011,13(1):65-66.
[11] 金庆民,胡具雄.儿童尿路感染病原菌10年变迁及耐药分析[J].临床儿科杂志,2007,25(7):576-579.
[12] 路娟,刘文博,姜英,宋熙瑶,陈淑兰,赵金英,等.粪肠球菌和屎肠球菌的耐药特征[J].中华医院感染学杂志,2006,16(10):1169-1171.
[13] 陈书恩,蒋淑萍.408例患儿中段尿培养病原菌种类分布及耐药性分析[J].检验医学与临床,2010,7(12):1159-1162.
[14] 范树颖,张碧丽,王文红,张瑄.152例社区获性尿路感染致病菌分布及耐药性分析[J].中国当代儿科杂志,2006,8(2):115-117.
[15] Murray PR, Baron EJ, Pfaller M, Tenover FC, Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology [M]. 7th ed Washington, D. C.: ASM Press, 2007.

(本文编辑:王庆红)