

儿科重症监护室铜绿假单胞菌培养阳性患儿 临床特征及耐药性分析

王丽杰¹ 宋文良¹ 孙莹¹ 刘春峰¹ 张智洁²

(中国医科大学附属盛京医院 1. 儿科重症监护病房; 2. 微生物实验室, 辽宁 沈阳 110004)

【摘要】目的 总结儿科重症监护室铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)培养阳性患儿的临床特征, 为临床早期诊断和合理治疗提供依据。**方法** 回顾性分析62例PA培养阳性患儿临床资料, 包括年龄、受累脏器、发热持续时间、住院时间、转归、机械通气时间、基础疾病、死亡情况、培养结果以及药敏试验结果。**结果** 62例患儿中, <6月患儿25例(40%), 2岁以下47例(76%), 中位年龄28.8月。27例痰培养或气管插管导管培养1次阳性, 3例血培养1次阳性, 32例2次以上不同部位(血、痰、气管插管)培养阳性; 平均受累脏器2.8个, 呼吸系统最常受累, 共58人次(94%); 平均发热时间7.3 d; 平均住院时间34.2 d。治愈35例(57%), 死亡17例(27%)。51例(82%)应用机械通气, 平均通气13.4 d。51例有基础疾病(82%)。17例(27%)死亡, 平均年龄17.4个月, CRP平均52.6 mg/L, 其中14例白细胞升高或正常, 3例白细胞降低。PA对临床常用抗生素的敏感性分别为: 头孢哌酮/舒巴坦(72.6%)、美洛培南(70.8%)、亚胺培南(49.1%)、头孢他啶(65.1%)、哌拉西林/他唑巴坦(44.3%)。对头孢唑啉、头孢呋辛及头孢噻肟100%耐药。**结论** 2岁以下婴幼儿PA感染率较高; 呼吸系统最易受累; PA感染患儿多患有基础疾病。PA对常用抗生素敏感性不高。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(2): 117 – 120]

【关键词】 铜绿假单胞菌; 儿科重症监护室; 临床特征; 耐药; 儿童

Clinical characteristics and drug resistance in children infected with *Pseudomonas aeruginosa* in the pediatric intensive care unit

WANG Li-Jie, SONG Wen-Liang, SUN Ying, LIU Chun-Feng, ZHANG Zhi-Jie. Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: wanglj@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* (PA)-positive children in the pediatric intensive care unit, and to provide a basis for early diagnosis and reasonable treatment of PA infection. **Methods** The clinical data of 62 children infected with PA in the pediatric intensive care unit were retrospectively reviewed, including age, affected organs, fever duration, hospital stay duration, mechanical ventilation duration, prognosis, underlying diseases, mortality, culture results and drug sensitivity test results. **Results** Of the 62 PA-positive children, 25 (40%) were aged under 6 months and 47 (76%) under 2 years, with a median age of 28.8 months. Twenty-seven showed one positive result for sputum culture or endotracheal tube aspirates culture, 3 showed one positive result for blood culture, and 32 showed more than two positive results for blood, sputum or endotracheal tube aspirates cultures. On average, 2.8 organs were affected in each patient, with the respiratory system involved most frequently (58 patients, 94%). The mean fever duration was 7.3 days and the mean hospital stay duration was 34.2 days. In the 62 patients, 35 (57%) were cured and 17 (27%) died. Mechanical ventilation was administered to 51 patients (82%) for a mean duration of 13.4 days. Fifty-one patients (82%) had underlying diseases. The 17 (27%) children who died had a mean age of 17.4 months and a mean CRP level of 52.6 mg/L; 14 of them had increased or normal white blood cell count, and 3 had a decreased white blood cell count. The antibiotic sensitivity of PA was 72.6% for cefoperazone/sulbactam, 70.8% for meropenem, 49.1% for imipenem, 65.1% for ceftazidime, and 44.3% for piperacillin/tazobactam. There was complete resistance to cephazolin, cefuroxime and cefotaxime. **Conclusions** The children under 2 years are prone to PA infection. Respiratory system involvements are common. Most of children infected with PA suffer from underlying diseases. The sensitivity of PA to common antibiotics is not high.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2): 117 – 120]

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; Pediatric intensive care unit; Clinical characteristics; Drug resistance; Child

[收稿日期] 2012 – 08 – 20; [修回日期] 2012 – 09 – 09
[作者简介] 王丽杰, 女, 博士, 副教授。

目前,重症感染尤其是细菌感染引起的脓毒症仍是导致世界范围内儿童高发病率、高病死率的重要原因之一^[1]。铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)感染可见于既往健康的儿童,但多发生于有基础疾病的患儿,PA更是引起重症院内获得性感染及儿科重症监护室(pediatric intensive care unit, PICU)导致重症脓毒症甚至死亡的常见致病菌之一。国内报道儿童PA感染病死率达20.7%^[2]。现总结并报道我院PICU培养PA阳性患儿的临床资料,为临床早期诊断和合理治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2007年1月至2011年6月收入中国医科大学附属盛京医院儿科重症监护病房PA培养阳性的62例患儿作为研究对象,其中男41例,女21例,年龄<6个月25例,6个月~7例,1岁~15例,2岁~11例,10~14岁4例,最小年龄35 d,中位年龄28.8个月。

所有患儿入院后根据病情进行血培养、痰培养、机械通气或气管插管患儿更换气管插管或拔出气管插管时做导管尖端培养,以及分泌物(局部脓汁、胸水等)培养。收集第一次采集的阳性菌株和间隔3~5 d再次培养阳性的菌株。对所有患儿的资料进行整理,包括性别、年龄、培养结果、受累脏器、发热持续时间、住院时间、机械通气时间、转归、入院时感染情况、基础疾病、血培养结果、死亡情况以及药敏分析结果。

1.2 抗菌药物和试剂

抗菌药物包括阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南、环丙沙星、亚胺培南、美洛培南、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、头孢唑啉、头孢他啶、头孢呋辛和多粘菌素。药敏纸片为英国Oxoid公司产品,药敏培养基为法国生物梅里埃公司的M-H琼脂。

1.3 菌株鉴定和药敏试验

采用法国生物梅里埃API系统、VITEK 2-COMPACT系统进行菌株鉴定。采用琼脂纸片扩散法(K-B法)进行体外药敏试验,并严格按照美国临床和实验室标准化研究所(Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI)推荐的方法操作。质控菌株为PAATCC27853。判断标准分为3级:敏感、中敏和耐药,其中中敏归为耐药。

2 结果

2.1 一般临床特征

62例患儿中,27例痰培养或气管插管导管培养1次阳性,3例血培养1次阳性,32例2次以上痰培养,或2次以上不同部位(血、痰、气管插管导管、分泌物)培养阳性。

根据入住PICU 48 h内是否存在PA感染,鉴定为社区获得性感染26例(42%),院内获得性感染36例(58%)。

51例有基础疾病(82%),其中16例(26%)为先天性心脏病,6例为先天性心脏病术后,7例为扁桃体切除术、咽后壁脓肿切开术、食管裂口疝修补术、膈疝修补术后、气管切开后,以及迁延性肺炎、先天性喉喘鸣、支气管扩张、纤毛不动综合征及脑外伤和重症脑干脑炎等,自身免疫性溶血性贫血和重症肌无力长期口服激素2例。52例(84%)患儿院前经过抗生素治疗。

受累脏器标准根据中华医学会儿科学会急救学组1995年5月拟定的MOF诊断标准^[3]。平均受累脏器2.8个,其中呼吸系统最常受累,共58人次(94%),其次为循环系统34人次(55%)及消化系统23人次(37%),消化系统大多伴有应激性溃疡、消化道出血及中毒性肠麻痹。

平均发热持续时间7.3 d,其中最长发热时间35 d。平均住院时间34.2 d,其中最长住院时间95 d。51例患儿(82%)应用机械通气治疗,平均通气时间13.4 d,其中25例次气管插管导管培养PA阳性。

62例患儿中,治愈35例(57%),死亡17例(27%),其中4例为出院后死亡,好转6例(10%),出院后情况不明4例(6%)。

2.2 血培养阳性患儿临床特征

血培养阳性6例,其中4例为入院24 h内留取标本,1例为入院第3天的血标本,1例为入院第9天的血标本。平均年龄7个月,最小年龄35 d,最大年龄1岁。死亡3例,治愈3例。平均发热时间4.7 d,平均住院时间27 d;其中治愈的3例平均住院时间为52.3 d,死亡3例均发生在入院48 h内。4例检测CRP,其中3例明显升高,平均168 mg/L,最高337 mg/L。2例白细胞明显升高,分别为 $38.4 \times 10^9/L$ 和 $13.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比平均59.1%,4例白细胞明显降低,平均 $2.05 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比平均37.7%。

2.3 死亡患儿临床特征

62 例患儿中,17 例(27%)死亡。平均年龄 17.4 个月,最小年龄 1 个月,最大年龄 7 岁。平均受累脏器 3.3 个。平均发热时间 7.8 d。平均住院时间 23.1 d,其中最长住院时间 48 d。全部行机械通气,平均通气时间 15.8 d。17 例患儿平均 CRP 水平为 52.6 mg/L。14 例白细胞升高或正常,平均 $18.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比平均 59.2%;3 例白细胞降低,平均 $1.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比平均 39.1%。3 例血培养阳性,7 例痰培养或气管插管培养 1 次阳性,7 例 2 次以上痰培养或不同部位培养阳性。

2.4 药敏试验结果

共分离出 106 株细菌,PA 对常用抗菌药物显示较高的耐药性,药敏试验结果见表 1。PA 对常用的头孢唑啉、头孢呋辛和头孢噻肟 100% 耐药。敏感性较高的 5 种药物为多粘菌素 B(98.2%)、环丙沙星(86.8%)、头孢哌酮/舒巴坦(72.6%)、美洛培南(70.8%)和头孢他啶(65.1%)。死亡患儿共分离出 29 株 PA,对临床常用的治疗 PA 的抗生素敏感性如头孢哌酮/舒巴坦(62%)、美洛培南(66%)、亚胺培南(31%)、头孢他啶(59%)和哌拉西林/他唑巴坦(41%),同比非死亡患儿均略降低,见表 2。

表 1 PA 对 15 种抗菌药物的敏感性及耐药性
[n=106;n(%)]

抗菌药物	药敏情况		
	敏感	中敏	耐药
阿米卡星	38(35.8)	4(3.8)	64(60.4)
哌拉西林/他唑巴坦	47(44.3)	0(0)	59(55.7)
氨基南	57(53.8)	19(17.9)	30(28.3)
环丙沙星	92(86.8)	5(4.7)	9(8.5)
亚胺培南	52(49.1)	0(0)	54(50.9)
美洛培南	75(70.8)	10(9.4)	21(19.8)
头孢吡肟	37(34.9)	3(2.8)	66(62.3)
头孢哌酮	63(59.4)	15(14.2)	28(26.4)
头孢噻肟	0(0)	56(52.8)	50(47.2)
头孢曲松	6(5.7)	52(49.0)	48(45.3)
头孢哌酮/舒巴坦	77(72.6)	22(20.8)	7(6.6)
头孢唑啉	0(0)	0(0)	106(100)
头孢他啶	69(65.1)	5(4.7)	32(30.2)
头孢呋辛	0(0)	0(0)	106(100)
多粘菌素 B	55(98.2)	0(0)	1(1.8)

3 讨论

危重病人抢救成功与否,不仅与急救医学的发展及高级生命支持手段的应用有关,还取决于感染本身及抗生素应用的有效性。PA 感染可引起呼吸

表 2 死亡患儿药敏试验结果 [n=29;n(%)]

抗菌药物	药敏情况		
	敏感	中敏	耐药
阿米卡星	6(21)	2(7)	21(72)
哌拉西林/他唑巴坦	12(41)	0(0)	17(59)
氨基南	14(48)	7(24)	8(28)
环丙沙星	26(90)	0(0)	3(10)
亚胺培南	9(31)	0(0)	20(69)
美洛培南	19(66)	3(10)	7(24)
头孢吡肟	6(21)	0(0)	23(79)
头孢哌酮	14(48)	3(10)	12(42)
头孢噻肟	0(0)	13(45)	16(55)
头孢曲松	4(14)	8(28)	17(58)
头孢哌酮/舒巴坦	18(62)	6(21)	5(17)
头孢唑啉	0(0)	0(0)	29(100)
头孢他啶	17(59)	2(7)	10(34)
头孢呋辛	0(0)	0(0)	29(100)
多粘菌素 B	29(100)	0(0)	0(0)

系统、泌尿系统、消化系统和中枢神经系统感染及感染性心内膜炎等,严重者可发生败血症^[4]。正常健康人血清中含有调理素及补体,可协助中性粒细胞、单核/巨噬细胞系统吞噬及杀灭 PA。但是皮肤黏膜破损、留置导尿管、气管插管、应用糖皮质激素等免疫抑制剂、放化疗及恶性肿瘤等导致机体免疫功能低下时均易导致本菌感染。

ICU 是发生 PA 医院感染的主要病区之一。研究显示,机械通气以及中心静脉导管等侵入性操作是 PA 感染的独立危险因素^[5-6],尤其是机械通气超过 5 d 和通过中心静脉导管行静脉营养的患者。本组资料中有 51 例(82%)患儿行机械通气治疗,平均通气时间 13.4 d,25 例次气管插管导管 PA 培养阳性。可能原因是危重患儿尤其是伴有意识障碍或使用镇静药物,容易误吸,且气管内插管或气管切开破坏了患者口咽部的黏膜屏障,使细菌易于定植,有创通气使气道相对开放,呼吸机以及管路消毒措施不严格等因素都可能增加 PA 引起下呼吸道感染的发生^[7]。而不同材质的中心静脉导管、插管位置、留置时间和护理方法等因素都可能影响 PA 的定植,造成血流感染及预后不良^[8]。

PA 可以发生在免疫功能正常的儿童,但更多见于各种原因导致的免疫功能低下、存在基础疾病的患儿,如本组资料中 51 例患儿有基础疾病(82%)。从发病年龄看,年龄越小,发病率越高。血流感染的 6 例患儿平均年龄 7 个月,最小年龄 35 d,最大年龄 1 岁。推测年龄越小的患儿免疫功能,尤其是黏膜的屏障功能及体液免疫功能发育不完善,IgM 合成不足,对细菌的吞噬和杀灭功能降低,不仅易于感染

PA,而且感染后易于使病情恶化,甚至导致死亡。本组资料中死亡患儿平均年龄17.4个月,低于发病的中位年龄(28.8月)。

本研究中17例(27%)患儿死亡,死亡患儿及血流感染的患儿特征有:CRP明显升高、白细胞明显升高或明显降低。血流感染时体内可出现严重的炎症反应,诱导白细胞尤其是中性粒细胞在炎症局部甚至周身血流中募集,进而诱导更多炎症因子表达,导致全身炎症反应。如本研究中6例血流感染的患儿,入院时有4例存在感染性休克,其中3例死亡,且死亡多发生在48h内。重症感染尤其是脓毒症患儿,如果白细胞明显升高,往往容易引起临床医生的重视,但部分患儿由于重症感染导致骨髓受抑,引起白细胞明显降低,容易误导医生。因此结合患儿的病情及实验室检查结果,尤其是CRP检查结果,包括部分医院新近开展的降钙素原的检查,可早期判定是否存在重症细菌感染,以早期应用合理的抗生素治疗。

PA是引起院内获得性感染的重要致病菌,病死率较高,不仅与其致病性有关,还与其越来越高的耐药性有关。PA主要通过4条途径产生耐药:(1)产生各种灭活酶或修饰酶,如 β -内酰胺酶;(2)菌体蛋白结构和功能改变,如外膜蛋白OprD2的缺失,逃避抗生素作用;(3)膜屏障与主动外排机制;(4)形成生物保护膜。多种机制导致PA对包括头孢菌素类、碳青霉烯类等多种抗生素产生耐药,甚至多重耐药,给重症感染的治疗带来极大困难。本研究中106株PA对15种抗生素的耐药性分析可见,敏感性较高的5种药物包括多粘菌素B(98.2%)、环丙沙星(86.8%)、头孢哌酮/舒巴坦(72.6%)、美洛培南(70.8%)、头孢他啶(65.1%),对头孢唑啉、头孢呋辛和头孢噻肟100%耐药。对临床常用的治疗PA的抗生素如头孢哌酮/舒巴坦、美洛培南、亚胺培南、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦敏感性均不很高,且死亡患儿对常用抗生素敏感性均较低,提示临床单一用药治疗重症PA感染,成功率不容乐观。亚胺培南的使用可以诱导体内主动外排系统的表达,同时也是PA多重耐药的一个原因,使耐药菌株在病人体内携带,造成院内交叉感染^[9],而 β -内酰胺类抗生素尤其是哌拉西林和他唑巴坦的使用,使PA更易丢失外膜蛋白OprD2,因此临床抗生素的滥用可以加重PA的耐药性产生,为重症感染的治疗带

来困难。

PA已成为院内获得性感染的重要致病菌,临床不仅要关注PA的耐药性问题,更重要的是从预防PA感染的高危因素入手。临床医生应根据PA感染的临床特点、高危因素,结合实验室检查,早期诊断,根据经验及药敏试验结果合理应用敏感抗生素,必要时联合用药,提高治愈率。此外,PA是人体常驻寄生菌,可存在于正常人皮肤(尤其是潮湿部位)、呼吸道、肠道及医院内多种设备及仪器上^[10],因此医护人员一定要注意手卫生,严格无菌操作,防止医源性感染。

[参 考 文 献]

[1] Riley C, Basu RK, Kissoon N, Wheeler DS. Pediatric sepsis: preparing for the future against a global scourge[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2012, 14(5): 503-511.

[2] 朱艳,周益平,戎群芳,张弘,张育才. 儿童重症监护病房PA感染临床特征与耐药分析[J]. *中国小儿急救医学杂志*, 2011, 18(3):211-213.

[3] 中华医学会儿科学会急救学组. 第四届全国小儿急救医学研讨会纪要[J]. *中华儿科杂志*, 1995, 33(6):370-373.

[4] 孙茜,王雁勇,曹敏. 铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2005, 15(8):945.

[5] Cezário RC, Duarte De Moraes L, Ferreira JC, Costa-Pinto RM, da Costa Darini AL, Gontijo-Filho PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital[J]. *Enferm Infect Microbio Clin*, 2009, 27(5): 269-274.

[6] 何新飙,赵伟. 重症监护病房铜绿假单胞菌感染的危险因素和耐药性分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(3):135-138.

[7] Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator associated-pneumonia[J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R142

[8] Roche O, Beuhorrey-Sassus F, Boillot A, Dupont MJ, Plésiat P, Talon D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia. Host-related risk factor in 82 episode[J]. *Press Med*, 1995, 24(25): 1164-1166.

[9] Suarez C, Peña C, Arch O, Dominguez MA, Tubau F, Juan C, et al. A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 272.

[10] Gomez J, Alcantara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz J, Guerra B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical and epidemiological patterns and treatment[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2002, 15(4): 360-365.

(本文编辑:周勇)