

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.004

世界肺炎日专题

## 儿童吸入性和血源性金黄色葡萄球菌肺炎 临床特点及其致病株耐药性分析

张光莉 刘茹 张慧 李颖 张东伟 李俊奇 张思颖 朱军 罗征秀

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 重庆 400014)

**[摘要]** **目的** 比较吸入性和血源性金黄色葡萄球菌肺炎 (*Staphylococcus aureus* pneumonia, SAP) 的临床特点及分离菌株的耐药性。**方法** 回顾分析该院2008年1月至2013年12月确诊为SAP的44例患儿的临床资料。44例患儿中, 24例为吸入性感染, 20例为血源性感染。**结果** 吸入性SAP以3岁以下婴幼儿多见, 血源性SAP以6岁以上儿童多见。吸入性SAP患儿咳嗽、喘息、湿罗音、呼吸困难和脓胸发生率显著高于血源性感染者 ( $P<0.05$ ), 而血源性SAP患儿高热、意识障碍、肝肾功能异常、化脓性骨髓炎、化脓性关节炎、脓毒血症和皮肤软组织脓肿发生率更高 ( $P<0.05$ )。吸入性SAP分离株对阿莫西林/棒酸、苯唑西林和头孢西丁耐药率显著高于血源性SAP分离株, 血源性SAP分离株复方新诺明耐药率更高 ( $P<0.05$ )。**结论** 吸入性SAP好发于3岁以下婴幼儿, 呼吸道症状体征突出; 血源性SAP好发于6岁以上儿童, 感染中毒症状重, 易致多器官感染和脏器功能损害。吸入性与血源性SAP分离株的抗菌谱有差异。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 979-983]

**[关键词]** 肺炎; 金黄色葡萄球菌; 耐药性; 儿童

### Clinical features of inhaled and blood-borne *Staphylococcus aureus* pneumonia and analysis of antibiotic resistance of the pathogen in children

ZHANG Guang-Li, LIU Ru, ZHANG Hui, LI Ying, ZHANG Dong-Wei, LI Jun-Qi, ZHANG Si-Ying, ZHU Jun, LUO Zheng-Xiu. Department of Respiratory Disease, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Luo Z-X, Email: luozhengxiu816@163.com)

**Abstract: Objective** To compare the clinical manifestations between inhaled and blood-borne *Staphylococcus aureus* pneumonia (SAP) and the antibiotic resistance between the isolates of inhaled and blood-borne *Staphylococcus aureus*. **Methods** The clinical data of 44 pediatric SAP cases in the Children's Hospital, Chongqing Medical University from January 2008 to December 2013 were retrospectively analyzed. Twenty-four cases were identified as inhaled SAP, and 20 cases as blood-borne SAP. **Results** Inhaled SAP was more common in children younger than 3 years of age, while blood-borne SAP was more prevalent in children older than 6 years of age. Patients with inhaled SAP had significantly higher incidence rates of cough, wheeze, moist rales, dyspnea and empyema than those with blood-borne SAP ( $P<0.05$ ). The patients with blood-borne SAP were more vulnerable to severe fever, unconsciousness, dysfunction of liver and kidney, pyogenic osteomyelitis, septic arthritis, sepsis, and abscess of skin and soft tissues ( $P<0.05$ ). Inhaled SAP isolates had significantly higher rates of resistance to amoxicillin/clavulanic acid, oxacillin, and cefoxitin than blood-borne SAP isolates ( $P<0.05$ ), while the latter had a higher rate of resistance to cotrimoxazole ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Inhaled SAP often occurs in children younger than 3 years of age, and the respiratory manifestations are commonly seen. Blood-borne SAP often occurs in children older than 6 years of age, with the infectious-toxic symptoms that result in multiple organ infection and dysfunction. The isolates of inhaled and blood-borne SAP have different antibiograms.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 979-983]

**Key words:** Pneumonia; *Staphylococcus aureus*; Antibiotic resistance; Child

[收稿日期] 2014-07-16; [接受日期] 2014-08-18

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目(2011-873)资助。

[作者简介] 张光莉, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 罗征秀, 女, 主任医师/教授。

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 是院内和社区感染常见革兰阳性病原菌, 常引起化脓性感染, 还可致肺炎、脓毒血症等重症感染<sup>[1]</sup>。由于抗菌药物的广泛使用, SA 耐药菌株增多, 尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) 的流行已影响到临床治疗<sup>[2-3]</sup>。

SA 进入肺内的途径有吸入性 (气源性) 和血源性感染两种途径<sup>[4-5]</sup>, 吸入性感染时 SA 由上呼吸道向下累及肺小叶, 病变多分布在两下叶背部; 血源性感染者 SA 则经血行至肺, 常常形成小血管脓栓<sup>[4]</sup>, 以此为中心形成脓疡, 病灶多散在分布于两肺。有研究报道吸入性与血源性金黄色葡萄球菌肺炎 (*Staphylococcus aureus pneumonia*, SAP) 临床特点不尽相同<sup>[5-6]</sup>, 但在儿科的分析还不多。现将我院收治的 44 例不同类型 SAP 临床特点及其致病株耐药性进行回顾性分析, 以了解儿童不同感染类型 SPA 的临床特点, 为临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为重庆医科大学附属儿童医院 2008 年 1 月至 2013 年 12 月诊断为肺炎的患儿, 根据纳入标准确定研究病例。同时满足以下 3 个条件的病例纳入本研究: (1) 临床表现符合 SAP<sup>[7]</sup>; (2) 住院期间至少一次胸腔积液或血液培养 SA 阳性<sup>[8-9]</sup>; (3) 病史资料完整。44 例 SAP 患儿纳入了本研究, 其中男 29 例, 女 15 例; 年龄 40 d 至 190 个月, 中位数为 94 个月。

### 1.2 病例分类

SAP 根据感染途径可分为吸入性感染和血源性感染<sup>[10]</sup>, 但目前没有统一的诊断标准。本研究中将具有外伤感染灶、肺部多发脓肿等临床表现, 急性期血培养 SA 阳性者定义为血源性感染; 其他 SAP 病例归入吸入性感染。根据感染发生的场所和时间分为社区获得性感染和医院获得性感染<sup>[11-12]</sup>。

将临床治愈、临床好转和好转签字出院者定义为预后良好, 将未愈、放弃治疗以及死亡者定

义为预后不良。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理。经分析本研究中计量数据均不符合正态分布, 以中位数 (四分位数间距) [ $P_{50}$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )] 表示, 计数资料以百分比 (%) 表示。对不同组间计量资料的比较行秩和检验, 计数资料行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例分类

44 例 SAP 患儿中 24 例 (55%) 为吸入性感染, 20 例 (45%) 为血源性感染; 38 例 (86%) 为社区获得性感染, 6 例 (14%) 为医院获得性感染。

### 2.2 临床特点

44 例患儿均有发热, 发热程度和其他临床表现在吸入性和血源性 SAP 两组之间有所不同, 见表 1。吸入性 SAP 患儿咳嗽、喘息、呼吸困难和肺部湿罗音发生率显著高于血源性 SAP 患儿, 血源性 SAP 患儿高热、意识障碍发生率显著高于吸入性 SAP 患儿。吸入性 SAP 患儿脓胸发生率显著高于血源性 SAP 患儿; 血源性 SAP 患儿肺脓肿、肝肾功能异常、化脓性骨髓炎、化脓性关节炎、脓毒血症和皮肤软组织脓肿发生率显著高于吸入性 SAP 患儿。

而社区获得性与医院获得性 SAP 的临床特点差异无统计学意义。

### 2.3 分离菌株抗生素敏感性

本研究中分离菌株对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、奎鲁普丁 / 达福普丁、呋喃妥因、夫西地酸均敏感, 对氨苄青霉素和青霉素均耐药。吸入性 SAP 分离菌株对阿莫西林 / 棒酸、苯唑西林和头孢西丁的耐药率显著高于血源性 SAP 分离菌株; 血源性 SAP 分离菌株对复方新诺明耐药率更高。见表 2。

而社区获得性与医院获得性 SAP 分离菌株的耐药性差异无统计学意义。

表1 吸入性SAP和血源性SAP临床特点比较

临床表现	吸入性SAP (n=24)	血源性SAP (n=20)	$\chi^2(T)$ 值	P 值
一般情况				
男女比率	1.67:1	2.33:1	0.273	>0.05
年龄 [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ , 月]	25.0(3.5, 111.8)	129.5(85.5, 159.0)	(3.925)	<0.01
<3岁 [n(%)]	15(63)	1(5)	15.587	<0.01
基础疾病 [n(%)]	4(17)	1(5)	1.474	>0.05
入院前10d内有外伤史 [n(%)]	2(8)	10(50)	9.549	<0.01
入院前>7d抗生素使用史 [n(%)]	4(17)	1(5)	1.474	>0.05
医院获得性感染 [n(%)]	3(13)	3(15)	-	>0.05
全身症状 [n(%)]				
高热 ( $39^{\circ}\text{C} \leq T < 41^{\circ}\text{C}$ )	14(58)	19(95)	7.822	<0.01
呼吸系统症状和体征 [n(%)]				
咳嗽	23(96)	11(55)	-	<0.05
喘息	6(25)	0(0)	-	<0.05
有痰	17(71)	12(60)	0.570	>0.05
呼吸困难	12(50)	3(15)	5.948	<0.05
胸痛	4(17)	1(5)	-	>0.05
气促	19(79)	14(70)	0.489	>0.05
罗音	20(83)	11(55)	4.207	<0.05
呼吸系统外症状和体征 [n(%)]				
心音低钝	4(17)	2(10)	-	>0.05
惊厥	4(17)	3(15)	-	>0.05
意识障碍	6(25)	11(55)	4.141	<0.05
呕吐	6(25)	2(10)	-	>0.05
腹胀	4(17)	2(10)	-	>0.05
腹痛	4(17)	3(15)	-	>0.05
呕血	0(0)	2(10)	-	>0.05
皮疹	7(26)	7(35)	0.171	>0.05
肝脾肿大	5(21)	8(40)	1.925	>0.05
实验室检查				
WBC [ $\times 10^9/\text{L}$ , $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ ]	16.8(9.6, 25.9)	12.7(3.3, 42.2)	(0.731)	>0.05
中性粒细胞 [ $\times 10^9/\text{L}$ , $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ ]	13.4(7.4, 20.7)	10.7(5.5, 19.1)	(0.424)	>0.05
PCT [ng/mL, $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ ]	4.7(2.4, 12.2)	3.8(1.5, 18.3)	(0.067)	>0.05
CRP [mg/mL, $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ ]	42.0(26.8, 103.0)	98.5(71.3, 211.3)	(2.289)	<0.05
肝肾功能异常 [n(%)]	6(25)	11(55)	4.141	<0.05
心肌标志物异常 [n(%)]	8(33)	5(25)	0.364	>0.05
呼吸系统并发症 [n(%)]				
气胸	2(8)	4(20)	-	>0.05
脓胸	12(50)	0(0)	13.750	<0.01
脓气胸	5(21)	1(5)	-	>0.05
肺脓肿	1(4)	5(25)	-	<0.05
肺不张	7(29)	1(5)	-	>0.05
呼吸衰竭	10(42)	5(25)	1.349	>0.05
呼吸系统外并发症 [n(%)]				
感染性休克	3(13)	7(35)	-	>0.05
心力衰竭	0(0)	1(5)	-	>0.05
化脓性脑膜炎	2(8)	1(5)	-	>0.05
中毒性脑病	5(21)	6(30)	0.489	>0.05
中毒性肠麻痹	2(8)	1(5)	-	>0.05
中毒性肝炎	2(8)	5(25)	-	>0.05
化脓性骨髓炎	3(13)	16(80)	20.259	<0.01
化脓性关节炎	2(8)	10(50)	9.549	<0.01
皮肤软组织脓肿	5(21)	15(75)	12.910	<0.01
脓毒血症	14(58)	20(100)	10.784	<0.01

注：-表示采用 Fisher 精确检验。

表2 吸入性SAP及血源性SAP分离菌株抗生素耐药率比较

抗生素	吸入性SA		血源性SA		$\chi^2$ 值	P值
	检测菌株数	耐药 [n(%)]	检测菌株数	耐药 [n(%)]		
阿莫西林/棒酸	22	13(59)	19	5(26)	4.447	<0.05
苯唑西林	23	13(57)	19	5(26)	3.876	<0.05
头孢西丁	16	13(81)	14	5(36)	6.451	<0.05
红霉素	23	17(74)	20	16(80)	-	>0.05
克林霉素	24	18(75)	18	15(83)	-	>0.05
庆大霉素	23	4(17)	19	4(21)	-	>0.05
妥布霉素	22	5(23)	20	5(25)	-	>0.05
阿米卡星	23	4(17)	19	0(0)	-	>0.05
环丙沙星	23	3(13)	20	0(0)	-	>0.05
复方新诺明	23	3(13)	19	8(42)	-	<0.05
甲氧苄啶/磺胺嘧啶	17	4(24)	19	9(47)	2.210	>0.05
利福平	23	3(13)	19	0(0)	-	>0.05
四环素	23	5(22)	18	6(33)	0.117	>0.05

注：-表示采用 Fisher 精确检验。

## 2.4 预后

血源性SAP患儿预后不良发生率显著高于吸入性SAP组（40% vs 8%， $P < 0.05$ ）。血源性SAP患儿在病程8周时合并肢体活动异常或障碍发生率显著高于吸入性SAP组（35% vs 4%， $P < 0.05$ ）。

## 3 讨论

本研究44例SAP儿童中，吸入性SAP 24例，血源性SAP 20例，两者比率为1.2:1，低于我院10年前林雪峰等<sup>[13]</sup>报告数据。可能与我院近年来就诊的外阜患儿比例逐年增高、就诊人群有所变化有关。另外，家长、医护人员对儿童健康更加重视，局部外伤和感染得以及时处理，血源性SAP发生率也会减少。

王群等<sup>[14]</sup>研究发现SAP好发于婴幼儿和学龄期儿童。本研究结果表明吸入性SAP以婴幼儿常见（58%），血源性SAP则更多见于学龄期儿童（95%）。研究报道SA定植与年龄相关<sup>[15-16]</sup>，MRSA鼻前庭定植率在5岁以下儿童<sup>[17]</sup>、尤其在2~6月婴儿中更高<sup>[18]</sup>。此外，婴幼儿免疫功能不成熟，常有呼吸道S-IgA水平低下及黏液腺分泌不足、纤毛运动能力较差等<sup>[19]</sup>，细菌在局部不能及时清除，可能是婴幼儿吸入性SAP好发的原因。学龄期儿童活动增多，易受外伤，继发SA感染风险增加，可能是血源性SAP多见于学龄期儿童的重要原因。

本研究结果显示吸入性SAP患儿咳嗽、喘息、呼吸困难和肺部罗音发生率显著高于血源性SAP患儿，分析与病原体直接刺激气道黏膜上皮，产生气道炎症而引起过多分泌物、支气管痉挛及气道阻塞，从而引起相应呼吸道症状体征有关，提示在临床管理过程中，对于吸入性SAP治疗要重视呼吸道管理。本研究还发现血源性SAP患儿肝肾功能异常、化脓性骨髓炎、化脓性关节炎、脓毒血症和皮肤软组织脓肿发生率显著高于吸入性SAP患儿；另外，血源性SAP预后较吸入性SAP差，更容易发生肢体活动异常或障碍，提示治疗血源性SAP患儿过程中更应重视呼吸系统外脏器并发症的监测，及时干预。

国内有学者认为局限性肺炎和少量脓胸同时存在，或早期可见肺气肿是SAP的特征表现<sup>[20]</sup>。本组SAP胸部X线常见的影像学改变为肺内炎性浸润、肺气肿、肺脓肿、脓胸及气胸，吸入性SAP和血源性SAP的胸部X线改变也不尽相同。吸入性SAP以肺叶或多发性肺段实变影多见，尤其是下肺内带可见斑片状阴影，脓胸发生率较高；而血源性SAP主要表现为双肺散在多发点状或片状阴影，大小不等，常形成多发小脓肿，并以此为中心形成脓疡，肺脓肿发生率高。两者均可出现肺气肿和胸膜改变；SAP的影像学改变可为单一改变，也可以是短时间内几种表现同时存在或互相演变<sup>[4]</sup>。

本研究结果显示吸入性SAP分离株对阿莫西

林/棒酸、苯唑西林和头孢西丁的耐药率显著高于血源性SAP分离株，而血源性SAP分离株对复方新诺明耐药率更高。已经明确SA耐药性与菌株血清型别<sup>[21]</sup>、SCCmec<sup>[22]</sup>等基因分型有关。提示吸入性SAP和血源性SAP分离株分型可能存在差异，尚需进一步研究。

本研究对社区获得性与医院获得性SAP的临床特点和分离菌株的抗生素耐药率也进行了分析比较，没有发现具有统计学意义的差异，可能与收集到的医院获得性SAP例数太少有关，还需要进一步积累病例。

### [参 考 文 献]

[1] Newman MJ, Frimpong E, Donkor ES, et al. Resistance to antimicrobial drugs in Ghana[J]. *Infect Drug Resist*, 2011, 4: 215-220.

[2] Seil JT, Webster TJ. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 2767-2781.

[3] 李六亿, 刘玉树, 巩玉秀, 等. 医院感染管理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 84-89.

[4] 詹松, 程瑞新, 耿道颖. 急危重症影像诊断学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2012: 92.

[5] 张树基, 罗明绮. 内科急症诊断与治疗[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010: 81-88.

[6] 余森阳, 孙君宝. 呼吸内科临床诊治精要[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 238-239.

[7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 855-861.

[8] Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1557-1568.

[9] 施毅. 肺部革兰阳性球菌感染的诊治进展[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(7): 763-768.

[10] Sattler CA, Correa AG. Coagulase-positive staphylococcal infections (*staphylococcus aureus*)[M]//Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*

5th ed(Vol.1). Philadelphia, PA: Saunders, 2004: 1099-1129.

[11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(下)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(11): 856-862.

[12] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会儿科学分会急救学组, 等. 儿童医院获得性肺炎管理方案(2010版)[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(2): 106-115.

[13] 林雪峰, 李敏, 李春碧, 等. 儿童金黄色葡萄球菌肺炎52例临床分析[J]. *小儿急救医学*, 2003, 10(5): 296-298.

[14] 王群, 高燕, 欧维琳, 等. 儿童感染金黄色葡萄球菌的临床特点与耐药状况[J]. *华夏医学*, 2010, 23(2): 123-126.

[15] Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(12): 5718-5725.

[16] Bae S, Yu JY, Lee S, et al. Nasal colonization by four potential respiratory bacteria in healthy children attending kindergarten or elementary school in Seoul, Korea [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(Pt 5): 678-685.

[17] Pathak A, Marothi Y, Iyer RV, et al. Nasal carriage and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children in Ujjain, India [J]. *BMC Pediatr*, 2010, 10: 100.

[18] Chen CJ, Hsu KH, Lin TY, et al. Factors associated with nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in Taiwan [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(1): 131-137.

[19] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 259.

[20] 艾赛提. 金黄色葡萄球菌肺炎30例X线分析[J]. *中国医学创新*, 2009, 6(25): 158.

[21] Havaei SA, Moghim S, Bardebari AM, et al. The comparison of *Staphylococcus aureus* types 5 and 8 with respect to methicillin resistance in patients admitted to Al-Zahra Hospital by PCR [J]. *Adv Biomed Res*, 2013, 2: 13.

[22] Liarrui Li, Fisher JF, Mobashery S. Molecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new beta-lactams that meet the challenge [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10): 4051-4063.

(本文编辑: 邓芳明)