

论著 · 临床研究

181例儿童复杂性尿路感染致病菌及耐药分析

刘妍^{1,2} 张碧丽² 王文红² 张璿² 范树颖² 李莉²

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市儿童医院, 天津 300074)

[摘要] **目的** 探讨儿童复杂性尿路感染(complicated urinary tract infection, cUTI)的常见病原菌分布特点及耐药现状,为临床用药提供依据。**方法** 回顾性分析2007~2010年住院治疗的181例尿培养阳性的cUTI致病菌的分布并对常见致病菌进行的药敏试验,以观察其对抗生素的敏感性。**结果** 革兰阴性杆菌是cUTI的主要致病菌,占63.5%,其中大肠埃希氏菌占42.0%;革兰阳性球菌占32.1%,其中粪肠球菌占15.5%;真菌占4.4%。大肠埃希氏菌对氨苄西林耐药率最高,为89.4%,而添加了克拉维酸钾的羟氨苄西林耐药率明显降低;在头孢菌素类抗生素中,对头孢唑林、头孢曲松、头孢噻吩的耐药率均很高(>50%),而对头孢哌酮/舒巴坦钠的耐药率明显低于其他头孢类抗生素($P<0.01$);大肠埃希氏菌对亚胺培南的耐药率为0%,对呋喃妥因的耐药率亦很低(<10%)。粪肠球菌对利福平耐药率高(78.3%),对呋喃妥因、万古霉素、利奈唑胺耐药率低(<10%)。多重耐药菌株占革兰阴性杆菌的77.4%。**结论** 大肠埃希氏菌是儿童cUTI的主要致病菌,但肠球菌等条件致病菌的比例相对增高,这些致病菌耐药性高且大部分呈多重耐药,故应尽量根据尿培养及药敏试验调整抗生素。

[中国当代儿科杂志,2011,13(5):381-384]

[关键词] 尿路感染;病原菌;耐药性;儿童
[中图分类号] R69 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)05-0381-04

Antibiotic resistance of pathogens isolated from 181 children with complicated urinary tract infection

LIU Yan, ZHANG Bi-Li, WANG Wen-Hong, ZHANG Xuan, FAN Shu-Ying, LI Li. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China(Zhang B-L, Email:zhangbili218@163.com)

Abstract: Objective To investigate the distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from children with complicated urinary tract infection. **Methods** A retrospective analysis was performed on the distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from 181 children with complicated urinary tract infection (positive urine culture). The antibiotic resistance of common pathogens was determined by the antimicrobial susceptibility test. **Results** Gram-negative bacilli were the main pathogens (63.5%), and involved *Escherichia coli* (*E. coli*) of 42.0%. Gram-positive cocci accounted for 32.1%, and involved *enterococci faecalis* of 15.5%. Fungi infection was found in 4.4% of children. The resistance rate of *E. coli* to ampicillin was the highest (89.4%), but the rate decreased significantly by adding amoxicillin/clavulanic acid (34.2%). *E. coli* had a high resistance rate to cephazolin, ceftriaxone and cefalotin (>50%), but the resistance rate of *E. coli* to cefoperazone/sulbouam was significantly lower than other cephalosporins ($P<0.01$). *E. coli* was sensitive to imipenem and displayed a lower resistance rate to furadantin (<10%). The resistance rate of *enterococci faecalis* to rifampicin was high (78.3%), but was low to furadantin, vancomycin and linezolid (<10%). The multiresistant strains accounted for 77.4% of gram-negative bacilli. **Conclusions** *E. coli* is the major pathogen in children with complicated urinary tract infection, and the *enterococci*-caused urinary tract infection has been increasing. These pathogens have a high antibiotic resistance, and most of them are multiresistant. Antimicrobial therapy should be based on the results of urine culture and antimicrobial susceptibility test. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (5):381-384]

Key words: Urinary tract infection; Pathogen; Antibiotic resistance; Child

泌尿系感染(urinary tract infection, UTI)是儿童常见的感染性疾病之一,其中大部分是由大肠埃希氏菌感染所致的单纯性膀胱炎。复杂性尿路感染(complicated urinary tract infection, cUTI)常发生在伴泌尿生殖道结构或功能异常的患者,其治疗相对比较困难且易复发,并可引起严重的并发症^[1],严

[收稿日期]2010-11-05;[修回日期]2010-12-29
[作者简介]刘妍,女,硕士研究生,主治医师。
[通信作者]张碧丽,主任医师。

重可导致肾发育障碍和肾瘢痕形成,这些因素可导致成年后高血压和终末期肾病(ESRD)。近几年来,国外对cUTI研究报道较多^[2-3],而国内仅对成人病例有所报道^[4],儿童较少报道,故本研究探讨儿童cUTI的致病菌及其对抗生素敏感性的变化,以加强对儿童时期此类疾病的认识并指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2007年1月至2010年4月期间在本院住院治疗的尿液病原体培养阳性的cUTI患儿181例,其中男96例,女85例,年龄1月~8例,3月~24例,6月~23例,1岁~37例,3岁~39例,6岁~32例,9~13岁18例。cUTI定义:伴有尿路梗阻、结石、尿路先天畸形及膀胱输尿管返流(vesico-ureteral reflux, VUR)等解剖和功能上的异常或在慢性肾脏实质疾病基础上发生的尿路感染^[5]。泌尿系感染的诊断标准参见文献^[6]。

1.2 尿病原体的培养和药敏试验

所有患儿均行清洁中段尿培养,培养阳性者同时进行抗生素敏感试验,主要的抗生素有青霉素类、头孢菌素类、氨基糖甙类、喹诺酮类、亚胺培南、呋喃妥因、利奈唑烷等。不同标本药物敏感性试验的抗生素种类可能不完全相同。药敏试验的方法为稀释法,采用NCCLS的标准判定结果。产ESBLs确认采用NCCLS1999年推荐的抑制剂增强纸片法,抑菌圈直径与相应单一纸片抑菌圈相比 $\geq 5\text{ mm}$ 为产ESBLs菌,若 $\leq 5\text{ mm}$ 为非产ESBLs菌。

1.3 分析指标

采用回顾性分析方法,记录患儿的年龄、性别及基础疾患;同时统计分析致病菌分布情况,计算细菌耐药率并比较各种抗生素的敏感性。

1.4 统计学分析

应用SPSS 11.5软件对数据进行统计学分析,统计学方法采用四格表资料的 χ^2 检验或Fisher's确切检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础疾患和致病菌的分布

在181例儿童尿培养阳性的cUTI中,最常见的基础疾患为肾病综合征(86例)和先天性泌尿系统畸形(42例,包括重复肾重复输尿管、肾盂输尿管连接部梗阻、肾盂积水、融合肾、后尿道瓣膜等),分别

占47.5%和23.2%。梗阻因素(如VUR、神经性膀胱、尿路结石、放置导尿管等)21例,其中VUR 16例,占8.8%;其他慢性肾实质疾患(慢性肾炎、遗传性肾炎、多囊肾等)29例。革兰阴性杆菌是儿童cUTI的主要致病菌,占63.5%(115株),以大肠埃希氏菌最常见,占42.0%(76株);其次为肺炎克雷伯杆菌(5.0%)、奇异变形杆菌(3.9%)、铜绿假单胞菌(3.3%)等;革兰阳性球菌占32.1%(58株),其中以粪肠球菌最多,占15.5%(28株),其次为屎肠球菌(13.3%,24株),亦可见表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌等。另有8例真菌培养阳性,占4.4%,均为长期应用糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗的肾病综合征患儿。

2.2 产超广谱 β -内酰胺酶菌的检出率

在76株大肠埃希菌中,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌的阳性率为30.3%,9株肺炎克雷伯菌中,产ESBLs菌阳性率为22.2%,两种菌属之间产ESBLs菌阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.251, P=0.473$)。

2.3 革兰阴性杆菌的耐药情况

革兰阴性杆菌对阿莫西林/棒酸、氨苄西林、哌拉西林耐药率均较高($>50\%$),添加了克拉维酸钾的羟氨苄西林的耐药率较低。在头孢菌素类抗生素中,对头孢唑林、头孢曲松、头孢噻吩耐药率高($>50\%$),而头孢哌酮/舒巴坦钠耐药率明显低于其他头孢类抗生素(与其他头孢类抗生素中耐药率最低的头孢西丁比较, $\chi^2=6.368, P=0.012$)。氨基糖甙类抗生素中,奈替米星的耐药率明显低于庆大霉素($\chi^2=19.413, P<0.001$)。而在口服抗生素中,复方新诺明的耐药率与阿莫西林/棒酸之间差异无统计学意义($\chi^2=0.034, P=0.884$),呋喃妥因的耐药率最低。在所有抗生素中,革兰阴性杆菌对亚胺培南耐药性最低,为0%。见表1。

相当高比例的革兰阴性杆菌对多种抗生素耐药,检出多重耐药菌株89例,发生率为77.4%。

2.4 常见致病菌大肠杆菌及粪肠球菌的耐药情况

大肠埃希菌的耐药情况见表2。由于产ESBLs的大肠埃希菌对所有青霉素类、头孢菌素类均视为耐药,故对革兰阴性杆菌中耐药率较低的头孢哌酮/舒巴坦钠对大肠埃希氏菌的耐药率有所升高,但仍明显低于其他头孢类抗生素(与其中耐药率最低的头孢他定比较, $\chi^2=9.471, P=0.002$);羟氨苄西林克拉维酸钾的耐药率亦有所升高,但仍明显低于氨苄西林($\chi^2=49.180, P<0.001$);氨基糖甙类抗生素中,奈替米星的耐药率亦高于革兰阴性杆菌组,但

与同类抗生素庆大霉素比较,耐药率仍较低($\chi^2=7.977,P=0.006$)。所有抗生素中,亚胺培南、呋喃妥因对大肠埃希菌的耐药率仍远低于其他抗生素($<10\%$)。

表 1 革兰阴性杆菌的耐药情况

抗生素	细菌株数	耐药株数	耐药率(%)
阿莫西林/棒酸	78	41	52.6
氨苄西林	115	101	87.8
羟氨苄西林克拉维酸钾	78	21	26.9
哌拉西林	42	23	54.8
环丙沙星	42	15	35.7
培氟沙星	78	46	59.0
左氧氟沙星	42	13	30.9
头孢哌酮/舒巴坦钠	115	19	16.5
头孢噻肟	78	35	44.9
头孢西丁	78	25	32.1
头孢他啶	115	47	40.8
头孢吡肟	42	18	42.9
头孢曲松	42	29	69.0
头孢唑林	42	35	83.3
头孢噻吩	78	50	64.1
庆大霉素	115	47	40.8
奈替米星	78	9	11.5
复方新诺明	115	62	53.9
呋喃妥因	115	14	12.2
亚胺培南	115	0	0

表 2 大肠埃希菌的耐药情况

抗生素	细菌株数	耐药株数	耐药率(%)
阿莫西林/棒酸	41	25	58.5
氨苄西林	76	68	89.4
羟氨苄西林克拉维酸钾	76	26	34.2
哌拉西林	35	20	57.1
环丙沙星	35	18	51.4
培氟沙星	41	24	58.5
左氧氟沙星	35	18	51.6
头孢哌酮/舒巴坦钠	76	17	22.4
头孢噻肟	41	21	51.2
头孢西丁	41	22	53.7
头孢他啶	76	35	46.1
头孢吡肟	35	18	51.4
头孢曲松	35	24	68.6
头孢唑林	35	26	74.3
头孢噻吩	41	28	68.3
庆大霉素	76	37	48.7
奈替米星	41	9	22.0
复方新诺明	76	44	57.8
呋喃妥因	76	6	7.8
亚胺培南	76	0	0

多重耐药的大肠埃希氏菌有 66 例,发生率为 86.8%,多重耐药的其他革兰阴性杆菌有 23 例,发生率为 58.9%,两者比较差异有统计学意义

($\chi^2=11.440,P=0.001$)。

粪肠球菌的耐药情况见表 3。在 28 株粪肠球菌中,利福平耐药率最高,呋喃妥因、万古霉素、利奈唑烷的耐药率明显低于利福平(分别 $\chi^2=26.053,19.556,22.610$,均 $P<0.001$),但呋喃妥因与万古霉素、利奈唑烷的耐药率比较差异无统计学意义(分别 $\chi^2=2.074,1.018$,均 $P>0.05$)。

表 3 粪肠球菌的耐药情况

抗生素	细菌株数	耐药株数	耐药率(%)
呋喃妥因	28	0	0
万古霉素	28	2	7.1
利奈唑烷	28	1	3.6
左氧氟沙星	28	6	21.4
莫西沙星	28	13	46.4
利福平	23	18	78.3
青霉素 G	28	9	32.1

3 讨论

抗生素的不断创新大大地提高了 UTI 的治愈率,改善了患儿的预后,即使如此,日益增加的抗生素耐药使 cUTI 的治疗仍然相当棘手,这与抗生素的不合理使用及耐药菌株的出现密切相关。

本研究结果显示,儿童 cUTI 最常见的基础疾病为肾病综合征,占 47.5%,其次为各种先天性泌尿系统畸形,占 23.2%,与成人不同^[4]。此外,儿童 VUR 致 cUTI 亦较常见,本组病例占 8.8%,而刘延霞等^[7]报道 VUR 在尿路感染患儿的发病率为 29.6%,反复尿路感染患儿的发病率则高达 55.6%,是儿童慢性肾衰竭的常见病因之一;在致病菌方面,与既往报道的成人 cUTI^[3-4]及儿童非复杂性及复杂性泌尿系感染^[8]基本一致,主要为革兰阴性杆菌,以大肠埃希菌最常见;但球菌感染、真菌感染等条件致病菌比例较高,与患儿基础疾患、长期服用免疫抑制剂等致免疫功能低下有关。

本研究药敏试验分析结果显示,对革兰阴性杆菌及大肠埃希氏菌耐药率较低的药物依次为:亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦钠、呋喃妥因、奈替米星,其耐药率均低于 25%,而对氨苄西林、阿莫西林/棒酸、复方新诺明、多种头孢类抗生素耐药率均较高($>50\%$),提示对于小儿 cUTI 在经验性用药时,青霉素、复方新诺明及头孢类抗生素,如头孢唑林、头孢曲松等已不宜作为首选,而对于三代头孢类抗生素头孢哌酮/舒巴坦钠的耐药率较低,分别为 16.5%

和22.4%,且副作用小,可作为首选经验性用药。由于大肠杆菌纤毛与尿路上皮细胞表面的甘露糖受体吸附力较强且易与尿路移行上皮和鳞状上皮表面的受体结合并停留繁殖,故大肠埃希菌仍然是UTI/cUTI的主要致病菌。近年来,随着第三代头孢菌素的广泛应用,诱导革兰阴性杆菌,尤其是大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌可产生ESBLs,产ESBLs菌增加很快,其目前CTX-M、TEM及SHV三型已遍布全世界^[9-10],因其可水解不耐酶的头孢噻肟、头孢他啶及青霉素等药物,故对青霉素及头孢菌素类抗生素均视为耐药,并因其耐药基因编码位点常与其他的耐药基因相邻或连结而导致对氨基糖苷类、喹诺酮类和磺胺类药物耐药,所以产ESBLs菌往往具有多重耐药特性,本研究药敏试验结果与之相符。因此,对于泌尿系感染,尤其cUTI患儿,及时准确地检测出产ESBLs菌株对指导临床合理使用抗生素以及减少耐药菌株的出现和产ESBLs菌株引起医院感染的爆发、流行有着重大的意义。但是,ESBLs不能水解碳青霉烯类和头霉素类抗生素,且一般可被克拉维酸、他巴唑坦等酶抑制剂所抑制,故根据本组药敏试验及国内外文献报道^[3,11-12],对于产ESBLs菌的治疗,可选用含克拉维酸、他巴唑坦的抗生素,而碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)是此类细菌严重感染的首选用药。此外,近年来发现,革兰阴性杆菌还能产生Amp-C内酰胺酶,亦可产生多重耐药,其对克拉维酸不敏感,对他巴唑坦和第四代头孢菌素(头孢吡肟等)敏感^[12]。所以,对于cUTI的患儿,检测致病菌Amp-C内酰胺酶对于指导临床合理使用抗生素亦是必需的。

由于儿童cUTI多见于肾病综合征患儿,长期应用免疫抑制剂治疗,使肠球菌等条件致病菌感染率增加。肠球菌可产生多种毒素,天然耐药力高且极易产生获得性耐药。本研究对28株粪肠球菌的药敏分析表明,其对呋喃妥因、万古霉素、利奈唑烷耐药率低(<10%),故对粪肠球菌阳性病例建议使用上述药物,但应注意,肾功能不全者慎用呋喃妥因和万古霉素。近年来,新一代糖肽类抗生素替考拉宁已逐渐应用于临床,其对革兰阳性球菌,尤其耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的治疗已取得明显的疗效,且不良反应明显低于万古霉素^[13]。

总之,cUTI因存在泌尿系统结构或功能异常、致病菌范围广泛且存在多重耐药,故应定期及时对尿路感染的病原菌菌谱进行分析。在细菌学及药敏

试验的指导下慎重选用抗生素,指导临床合理用药,减少二重感染的发生及耐药菌株的出现。及时去除复杂因素,积极治疗原发病,对有效控制泌尿系感染有极其重要的意义。而对于尿培养阴性或无条件做尿培养时,建议可选用第三代头孢哌酮/舒巴坦钠联合制剂、呋喃妥因、亚胺培南、利奈唑烷等作为cUTI的经验用药,而青霉素、复方新诺明、头孢曲松、头孢唑啉等不宜作为首选用药。

[参 考 文 献]

[1] Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections [J]. Curr Infect Dis Rep, 2008, 10(6): 499-504.

[2] Reyes L, Alvarez S, Allam A, Reinhard M, Brown MB. Complicated urinary tract infection is associated with uroepithelial expression of proinflammatory protein S100A8 [J]. Infect Immun, 2009, 77(10): 4265-4274.

[3] Mahesh E, Ramesh D, Indumathi VA, Punith K, Raj K, Anupama HA. Complicated urinary tract infection in a Tertiary Care Center in South India [J]. AI Ameen J Med Sci, 2010, 3(2): 120-127.

[4] 李雪梅,毛元英,尉冬英. 复杂性尿路感染238例致病菌及耐药性分析[J]. 现代临床医学,2008,34(1):33-34.

[5] 叶任高,宋青. 泌尿系感染及反流性肾病[M]//王海燕. 肾脏病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1996:801-824.

[6] 杨霁云. 泌尿系感染[M]//杨霁云,白克敏. 小儿肾脏病基础与临床. 北京:人民卫生出版社,2001:351-355.

[7] 刘延霞,杨青,林瑞霞. 小儿尿路感染及膀胱输尿管反流[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(1):83-84.

[8] 高晓洁,李永柏,赵维玲,杨军,马祖祥,王凯,等. 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.

[9] Rodríguez Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Escherichia coli producing SHV-type extended spectrum beta-lactamase is a significant cause of community-acquired infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4): 781-784.

[10] Marcadé G, Deschamps C, Boyd A, Gautier V, Picard B, Branger C, et al. Replicon typing of plasmids in Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamases [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(1): 67-71.

[11] 廖伟,赵聪敏,温恩懿,张雨平,王丽雁,何周梅,等. 阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂口服治疗小儿泌尿系感染临床观察[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(6):475-477.

[12] Taneja N, Rao P, Arora J, Dogar A. Occurrence of ESBL & Amp-C beta-lactamases & susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI [J]. Indian J Med Res, 2008, 127(1): 85-88.

[13] Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10): 4069-4079.

(本文编辑:王庆红)