

论著·临床研究

## 97例肾病综合征合并尿路感染患儿的病原菌分布及药敏分析

宋少娜 张碧丽 王文红 张瑄

(天津市儿童医院肾内科,天津 300074)

**[摘要]** **目的** 探讨肾病综合征(NS)合并尿路感染(UTI)患儿的菌群分布及其药物敏感性特点,指导临床合理应用抗生素。**方法** 对2011年1~12月住院的97例NS合并UTI患儿(初发53例,复发44例)的病原菌分布特点及其药敏情况进行回顾性分析。**结果** NS患儿合并UTI的发生率为36.5%,其中NS复发患儿UTI的发生率高于初发者(44.0% vs 31.9%,  $P < 0.05$ ),临床表现以无症状菌尿为主。病原菌分析示肠球菌比例最高(50.5%),其中屎肠球菌29.4%,粪肠球菌21.1%。其次为革兰阴性菌大肠埃希菌(15.6%)、肺炎克雷伯菌(14.7%)。肠球菌对呋喃妥因、万古霉素及利奈唑胺的敏感性较高,对四环素、莫西沙星耐药率高;屎肠球菌和粪肠球菌多重耐药菌株的检出率分别为72%和17% ( $P < 0.05$ )。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对丁胺卡那霉素、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦敏感性较高。产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)革兰阴性菌的检出率为25%,产ESBLs革兰阴性菌对亚胺培南、丁胺卡那霉素及哌拉西林/他唑巴坦的敏感性为100%,对氨苄西林、头孢唑林及头孢曲松几乎无敏感性。**结论** 复发NS患儿较初发者更易发生UTI;肠球菌已成为NS患儿合并UTI的主要致病菌,且耐药现象严重,其中屎肠球菌多呈多重耐药。  
[中国当代儿科杂志,2012,14(9):657-660]

**[关键词]** 肾病综合征;尿路感染;病原菌;药物敏感性;儿童

**[中图分类号]** R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)09-0657-04

### Spectrum and drug sensitivity of pathogenic bacteria in children with nephrotic syndrome complicated by urinary tract infection: an analysis of 97 cases

SONG Shao-Na, ZHANG Bi-Li, WANG Wen-Hong, ZHANG Xuan. Department of Nephrology, Tianjin Children Hospital, Tianjin 300074, China (Zhang B-L, Email: zhangbili218@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the spectrum and drug sensitivity of pathogenic bacteria in children with nephrotic syndrome (NS) complicated by urinary tract infection (UTI). **Methods** A retrospective analysis was performed on the spectrum and drug sensitivity of pathogenic bacteria in 97 children with NS complicated by UTI, who hospitalized from January to December, 2011. **Results** The incidence of UTI in children with NS was 36.5%. It was significantly more common in children with recurrent NS than in those with primary NS (44.0% vs 31.9%;  $P < 0.05$ ). These cases mainly presented with asymptomatic bacteriuria. *Enterococcus* was the most common pathogenic bacteria (50.5%), including *Enterococcus faecium* (29.4%) and *Enterococcus faecalis* (21.1%), followed by Gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli* (15.6%) and *Klebsiella pneumoniae* (14.7%). *Enterococcus* was highly sensitive to nitrofurantoin, vancomycin and linezolid, but was highly resistant to tetracycline and moxifloxacin. More multi-resistant strains were detected in *Enterococcus faecium* than in *Enterococcus faecalis* (72% vs 17%;  $P < 0.05$ ). *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were highly sensitive to amikacin, imipenem and piperacillin/tazobactam. Of the Gram-negative bacteria, 25% produced extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). ESBLs-producing bacteria had 100% sensitivity to imipenem, amikacin and piperacillin/tazobactam but were highly resistant to ampicillin, cefazolin and ceftriaxone. **Conclusions** Children with recurrent NS are more susceptible to UTI than those with primary NS. *Enterococcus* is becoming major pathogenic bacteria for UTI in children with NS and has relatively high drug resistance, and most strains of *Enterococcus faecium* are multi-resistant.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(9):657-660]

**Key words:** Nephrotic syndrome; Urinary tract infection; Pathogenic bacteria; Drug sensitivity; Child

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)患者本身免疫功能发生紊乱,又因长期使用激素及免疫抑制剂等,更易并发各种感染,其中合并尿路感染(urinary tract infection, UTI)者多为无症状性菌尿,可导致病情加重以及对激素反应不良。国内以往有关NS合并UTI的文献报道显示革兰阴性菌为主要致病菌<sup>[1-3]</sup>,而近年来临床工作中却发现肠球菌的感染发生率明显增高,在药敏试验结果出来前临床多经验用药,不合理应用抗生素不但使感染难以控制,而且可致耐药菌株增加,因此及时了解目前NS合并UTI患儿病原菌的分布及其药物敏感情况,可以更好地指导临床用药。现对我院2011年1~12月97例NS合并UTI患儿的临床资料进行分析,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2011年在我院住院的NS患儿266例,合并UTI者97例,其中男70例,女27例,年龄7个月至13岁,平均年龄3.74岁;初发者53例,复发者44例。NS诊断符合2008年11月中华医学会儿科分会肾脏病学组制定的标准<sup>[4]</sup>,诊断依据为:(1)24h尿蛋白定量 $\geq 50$  mg/kg;(2)血浆白蛋白 $< 25$  g/L;(3)血浆胆固醇 $> 5.7$  mmol/L,其中(1)和(2)为诊断的必要条件;连续3d晨尿蛋白由阴性转为(3+)或(4+),或24h尿蛋白定量 $\geq 50$  mg/kg,考虑为复发。UTI的诊断标准参照《小儿临床肾脏病学》<sup>[5]</sup>。

### 1.2 方法

回顾性分析97例NS合并UTI患儿的临床资料,分析致病菌分布及药物敏感性情况。患儿于入院后应用抗生素前留取清洁中段尿或清洁尿,尿标本置于无菌尿杯内立即送检培养,菌株鉴定采用法国生物梅里埃公司生产的VITEK2型菌株鉴定仪,药敏试验采用CLSI2010版判定标准,产超产谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)的检测采用CLSI2010版推荐的抑制剂增强纸片法。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 11.5统计软件对数据进行统计学分析,计数资料用率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

266例NS患儿,其中初发者166例,复发者100例,97例(36.5%)NS患儿合并了UTI,其中初发者53例(53/166,31.9%),复发者44例(44/100,

44.0%);初发NS患儿UTI的发生率明显低于复发者( $\chi^2 = 3.926, P < 0.05$ )。97例患儿中,91例(93.8%)表现为无症状性菌尿。

### 2.2 菌群分布

97例患儿共分离培养出109株病原菌,其中12例患儿同时感染两种病原菌。初发者检出62株病原菌,其中革兰阳性菌与革兰阴性菌分别检出31株;复发者检出47株病原菌,其中革兰阳性菌与革兰阴性菌分别检出26株和21株,初发、复发NS患儿在革兰阳性菌和革兰阴性菌的分布方面差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.303, P > 0.05$ )。

革兰阳性菌共检出57株(52.3%),以肠球菌为主,共计55株(50.5%),分别为屎肠球菌32株(29.4%)、粪肠球菌23株(21.1%);革兰阴性菌共检出52株(47.7%),以大肠埃希菌最为多见,共检出17株(15.6%),其次为肺炎克雷伯菌16株(14.7%)。见表1。

表1 初发、复发NS患儿UTI的病原菌种类及其构成比 [例(%)]

| 病原菌       | 初发NS<br>(62株) | 复发NS<br>(47株) | 合计<br>(109株) |
|-----------|---------------|---------------|--------------|
| 革兰阳性菌     | 31(50.0)      | 26(55.3)      | 57(52.3)     |
| 屎肠球菌      | 16(25.8)      | 16(34.0)      | 32(29.4)     |
| 粪肠球菌      | 14(22.6)      | 9(19.4)       | 23(21.0)     |
| 溶血性葡萄球菌   | 1(1.6)        | 0(0)          | 1(0.9)       |
| 头状葡萄球菌    | 0(0)          | 1(2.1)        | 1(0.9)       |
| 革兰阴性菌     | 31(50.0)      | 21(44.7)      | 52(47.7)     |
| 大肠埃希菌     | 7(11.3)       | 10(21.3)      | 17(15.6)     |
| 肺炎克雷伯菌    | 10(16.1)      | 6(12.8)       | 16(14.7)     |
| 摩氏摩根菌     | 5(8.1)        | 1(2.1)        | 6(5.5)       |
| 铜绿假单胞菌    | 1(1.6)        | 0(0)          | 1(0.9)       |
| 奇异变形菌     | 2(3.2)        | 1(2.1)        | 3(2.8)       |
| 普通变形杆菌    | 3(4.8)        | 1(2.1)        | 4(3.7)       |
| 嗜麦芽窄食单胞菌  | 1(1.6)        | 0(0)          | 1(0.9)       |
| 阴沟肠杆菌     | 1(1.6)        | 0(0)          | 1(0.9)       |
| 鲍曼不动杆菌    | 1(1.6)        | 0(0)          | 1(0.9)       |
| 无丙二酸柠檬酸杆菌 | 0(0)          | 1(2.1)        | 1(0.9)       |
| 粘质沙雷氏菌    | 0(0)          | 1(2.1)        | 1(0.9)       |

### 2.3 革兰阳性菌和革兰阴性菌药敏试验结果

革兰阳性菌主要致病菌肠球菌对呋喃妥因、万古霉素及利奈唑胺的敏感性较高( $> 80\%$ ),而对四环素、莫西沙星的敏感性较低,其中屎肠球菌对青霉素G、左氧氟沙星、呋喃妥因及万古霉素的敏感性低于粪肠球菌(表2)。革兰阴性菌的主要致病菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对丁胺卡那霉素、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性均较高( $> 80\%$ ),对氨苄西林、头孢唑林、头孢呋辛的敏感性低,见表3。

表2 主要革兰阳性菌的药物敏感性试验结果 [例(%)]

| 药物    | 屎肠球菌(n=32) |      |        | 粪肠球菌(n=23) |       |        |
|-------|------------|------|--------|------------|-------|--------|
|       | 敏感         | 中度敏感 | 耐药     | 敏感         | 中度敏感  | 耐药     |
| 呋喃妥因  | 26(81)     | 2(6) | 4(13)  | 23(100)    | 0(0)  | 0(0)   |
| 青霉素G  | 8(25)      | 0(0) | 24(75) | 19(83)     | 0(0)  | 4(17)  |
| 四环素   | 5(16)      | 1(3) | 26(81) | 3(13)      | 0(0)  | 20(87) |
| 万古霉素  | 27(84)     | 1(3) | 4(13)  | 22(96)     | 1(4)  | 0(0)   |
| 左氧氟沙星 | 12(38)     | 0(0) | 20(62) | 18(78)     | 5(22) | 0(0)   |
| 利奈唑胺  | 29(91)     | 1(3) | 2(6)   | 22(96)     | 1(4)  | 0(0)   |
| 莫西沙星  | 3(9)       | 1(3) | 28(88) | 0(0)       | 1(4)  | 22(96) |

表3 主要革兰阴性菌的药物敏感性试验结果 [例(%)]

| 药物        | 大肠埃希菌   | 肺炎克雷伯菌  |
|-----------|---------|---------|
|           | (n=17)  | (n=16)  |
| 丁胺卡那霉素    | 17(100) | 16(100) |
| 氨苄西林      | 0(0)    | 0(0)    |
| 头孢唑林      | 5(29)   | 2(13)   |
| 头孢吡肟      | 13(76)  | 13(81)  |
| 头孢他啶      | 12(71)  | 11(69)  |
| 头孢呋辛      | 1(6)    | 0(0)    |
| 庆大霉素      | 9(53)   | 7(44)   |
| 亚胺培南      | 17(100) | 16(100) |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 14(82)  | 14(88)  |
| 左氧氟沙星     | 12(71)  | 8(50)   |
| 头孢曲松      | 6(35)   | 4(25)   |
| 复方新诺明     | 6(35)   | 4(25)   |
| 妥布霉素      | 7(41)   | 3(19)   |
| 环丙沙星      | 10(59)  | 5(31)   |

## 2.4 产ESBLs菌的病原菌及药物敏感性结果

产ESBLs革兰阴性菌的检出率为25%(13/52),其中产ESBLs大肠杆菌的阳性率为35.3%(6/17),产ESBLs肺炎克雷伯菌的阳性率为43.8%(7/16),产ESBLs革兰阴性菌对亚胺培南、丁胺卡那霉素及哌拉西林/他唑巴坦的敏感性较高,为100%,头孢吡肟、头孢他啶及左氧氟沙星次之,而对氨苄西林、头孢唑林及头孢曲松无敏感性。

## 2.5 肠球菌多重耐药及万古霉素耐药肠球菌结果

屎肠球菌、粪肠球菌多重耐药菌株的检出率分别为72%(23/32)和17%(4/23),两者相比差异有统计学意义( $\chi^2 = 15.89, P < 0.05$ )。共检出4株万古霉素耐药屎肠球菌(7%,4/55)。

## 3 讨论

本研究中NS合并UTI患儿占同期住院NS患儿的36.5%,较刘玉华等<sup>[1]</sup>报道的NS合并UTI的发生率(33.7%)略高。NS患儿由于免疫机能发生紊乱,易合并感染。本研究显示初发NS患儿UTI

的发生率明显低于复发者,考虑与长期应用激素、免疫抑制剂等导致患儿免疫功能进一步下降有关。97例患儿中无症状性菌尿者占93.8%,UTI可以引起患儿对激素治疗不敏感,尤其复发NS患儿应注意UTI的潜在发生,故肾病复发者应及时行清洁中段尿培养。

近年来发现肠球菌在NS合并UTI患儿中的检出率呈明显上升趋势,对多种抗生素的耐药情况也越来越严重,特别是耐万古霉素肠球菌的出现。由于肠球菌对环境适应性极强,可在4~45℃环境中生长繁殖,且该菌为条件致病菌,常发生于有严重基础疾病、免疫功能低下的人群。刘艳等<sup>[6]</sup>曾报道儿童泌尿系统感染中肠球菌占24.7%。NS患者免疫紊乱,且长期应用激素,更易发生肠球菌UTI。本研究显示NS患儿合并UTI,肠球菌为主要致病菌,占50.5%,与国内以往有关NS合并UTI的报道<sup>[1-3]</sup>比较,肠球菌的检出率明显增高。

本研究显示肠球菌感染的病原菌为屎肠球菌、粪肠球菌,药敏试验结果表明二者对呋喃妥因、万古霉素及利奈唑胺的敏感性较高,其中对利奈唑胺的敏感性均>90%,故重症UTI时可选用该药进行治疗;粪肠球菌对呋喃妥因的敏感性达100%,该药价格低且抗菌性强,但应注意肾功能不全者慎用。另外本研究显示屎肠球菌大部分有多重耐药,其多重耐药菌检出率明显高于粪肠球菌,其耐药机制可能与屎肠球菌产生6-乙酰转移酶有关<sup>[7]</sup>。屎肠球菌对作用于细菌细胞壁合成的青霉素G、万古霉素,对作用于核酸合成的左氧氟沙星及作用于微生物酶系统的呋喃妥因的敏感性均低于粪肠球菌,尤其青霉素G,本研究中示屎肠球菌、粪肠球菌对青霉素G的敏感率分别为25%和83%,原因是屎肠球菌的青霉素结合蛋白与青霉素类抗生素的亲嗜性明显低于粪肠球菌<sup>[8]</sup>,属于不产青霉素酶的青霉素耐药肠球菌,故治疗屎肠球菌UTI时应避免使用青霉素。由于肠球菌属中不同菌种对抗生素的敏感性不同,因

此临床分离鉴定区别菌种就显得十分必要,同时根据药敏试验结果合理选择抗菌药物,可更好地指导临床用药。

本研究共检出4株万古霉素耐药肠球菌(VRE),均为屎肠球菌,处于中介的有2株(粪肠球菌、屎肠球菌各1株)。VRE最早于1986年在英国伦敦Dulwich医院被发现<sup>[9]</sup>,后各国相继报道发现临床分离的VRE,近年来VRE已经在我国出现并逐渐增多,VRE已经成为世界性问题。VRE的出现不仅给治疗带来困难,而且它可能通过耐药基因将万古霉素的耐药性传递给敏感菌或其他细菌,故应对VRE进行严密的监测和控制。VRE的耐药机制主要为VRE的细胞壁肽聚糖前体末端发生改变,使万古霉素不能与之结合而失去抗菌活性<sup>[10]</sup>。本研究中所检出的4株VRE中有2株以及2株中介者均对利奈唑胺敏感,而对其他药物呈多重耐药,与国内外报道一致<sup>[11-12]</sup>,利奈唑胺可通过与细菌23SrRNA结合抑制细菌蛋白合成而产生抗菌作用,对VRE有很强的抗菌活性,具有良好的应用前景。

本研究中主要革兰阴性菌大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对丁胺卡那霉素、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性高于80%,对氨苄西林、头孢唑林、头孢呋辛的敏感性低于30%。产ESBLs菌的检出率为25%,其中产ESBLs大肠杆菌为35.3%,肺炎克雷伯菌为43.8%,对亚胺培南、丁胺卡那霉素及哌拉西林/他唑巴坦的敏感性为100%,头孢吡肟、头孢他啶及左氧氟沙星次之,而对氨苄西林、头孢唑林及头孢曲松几乎无敏感性,结果表明革兰阴性菌对未加 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的青霉素类及临床已广泛应用的头孢类抗生素敏感性较低,与刘小梅等<sup>[13]</sup>报道一致。虽然丁胺卡那霉素对革兰阴性菌抗菌活性很高,但因其具有肾毒性,应避免应用于NS患儿。该类细菌对碳青霉烯类及添加 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的青霉素类抗生素的敏感性较高,重症感染时可首选。此外头孢吡肟、头孢他啶亦可作为该类细菌的

临床选择用药。

综上所述,NS患儿免疫力低下且长期应用激素,并随着近年来抗生素的广泛应用且不断升级,菌群分布发生变化,肠球菌的感染率增加,且耐药现象严重,故及时了解病原菌的变迁情况和药物敏感性,可更好地指导临床合理选用抗生素。

### [参 考 文 献]

- [1] 刘玉华,李湘玲,李伟群,李成欢. 肾病综合征患儿尿路感染病原菌分布及药敏分析[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(5):375-376.
- [2] 赵爱国,李颖,夏天,苏如松. 原发性肾病综合征合并尿路感染的临床特征及耐药性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2006,7(9):528-530.
- [3] 叶礼燕,黄梁滨,陈新民,任榕娜,余自华,夏桂枝. 肾病综合征合并尿路感染的病原和药敏特点研究[J]. 中国实用儿科杂志,2002,17(4):224-225.
- [4] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志,2009,47(3):167-169.
- [5] 易著文. 小儿临床肾脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:423-424.
- [6] 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.
- [7] 胡志东,王金良. 肠球菌耐药性的研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2007,34(4):281.
- [8] 张景萍,张森,马丽君,王晋弘. 肠球菌医院感染及耐药性分析[J]. 中国医学检验杂志,2007,8(6):412-413.
- [9] Utley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci[J]. Lancet, 1988, 1(8575-6): 57-58.
- [10] Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci [J]. Trends Microbiol, 1996, 4(10): 401-407.
- [11] 李耘,郑波,刘健,王珊,朱赛楠,薛峰,等. 利奈唑胺对万古霉素敏感及耐药屎肠球菌的抗菌活性[J]. 中国抗生素杂志,2008,33(12):721-723.
- [12] Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(11): 1136-1149.
- [13] 刘小梅,樊剑锋,沈颖. 儿童泌尿系感染病原学及耐药现状的分析[J]. 北京医学,2008,30(6):351-353.

(本文编辑:万静)