

我院儿童严重脓毒症的病原菌分布及耐药性分析^Δ

季 兴*,徐 进,喻文亮(南京医科大学附属南京儿童医院药学部,南京 210008)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4924-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.09

摘 要 目的:分析我院儿童严重脓毒症的病原菌分布及其耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法:选择2014年1月—2015年5月我院儿童监护病房收治的严重脓毒症患儿57例,对其病原学培养及药敏试验结果进行回顾性分析。结果:57例患儿中,有18例检出病原菌(31.58%);共检出病原菌91株,其中以葡萄球菌、肠球菌为主的革兰氏阳性(G⁺)菌24株(26.37%),以肺炎克雷伯菌、醋酸钙鲍曼复合不动杆菌为主的革兰氏阴性(G⁻)菌60株(65.93%),均为假丝酵母菌的真菌7株(7.69%)。检出耐甲氧西林葡萄球菌4株,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌22株,多重耐药肺炎克雷伯菌21株,多重耐药醋酸钙鲍曼复合不动杆菌7株。耐甲氧西林葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌对万古霉素和利奈唑胺敏感,耐药率为0;肺炎克雷伯菌对氨苄西林钠舒巴坦钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠、亚胺培南和头孢菌素类抗菌药物的耐药率均为100%;醋酸钙鲍曼复合不动杆菌对大部分常用抗菌药物的耐药率>50%;大肠埃希菌除对头孢噻肟耐药外,对其他抗菌药物的耐药率≤40%。结论:我院儿童严重脓毒症的主要病原菌为G⁻菌,且检出了耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,临床应予以重视;对于由多重耐药菌引起的严重脓毒症患儿应采取多药联合治疗策略,且应根据病原菌种类和药敏试验结果合理选择抗菌药物。

关键词 儿童严重脓毒症;病原菌;分布;耐药性分析

Analysis of Bacteria Distribution and Drug Resistance of Pediatric Severe Sepsis in Our Hospital

Ji Xing, Xu Jin, Yu Wenliang (Dept. of Pharmacy, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze bacteria distribution and drug resistance of pediatric severe sepsis in our hospital, and to provide reference for clinical rational use of antimicrobial agents. METHODS: 57 pediatric severe sepsis patients were collected from pediatric intensive care unit of our hospital during Jan. 2014 to May 2015. The results of pathogen culture and drug sensitivity tests were analyzed retrospectively. RESULTS: Of 57 children, pathogen were detected in 18 cases (31.58%). A total of 91 pathogen were detected, of which there were 24 strains of Gram-positive (G⁺) bacteria (26.37%) mainly including *Staphylococcus* and *Enterococcus*, 60 strains of Gram-negative (G⁻) bacteria (65.93%) mainly including *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii* complex and 7 strains of fungus (7.69%) as *Candida*. 4 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus*, 22 strains of carbapenems-resistant *K. pneumoniae*, 21 strains of multi-drug resistant *K. pneumoniae* and 7 strains of multi-drug resistant *A. calcoaceticus-A. baumannii* complex were all detected. Methicillin-resistant *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were sensitive to vancomycin and linezolid, with resistant rate of 0. *K. pneumoniae* was completely resistant to ampicillin sodium and sulbactam sodium, piperacillin sodium and tazobactam sodium, imipenem and cephalosporin, with resistant rate of 100%. Resistant rate of *A. calcoaceticus-A. baumannii* complex to major common antimicrobial agents was higher than 50%. *Escherichia coli* was resistant to cefotaxime, and resistant rates of other antimicrobial agents were lower than 40%. CONCLUSIONS: Main pathogen of pediatric severe sepsis is G⁻ bacteria in our hospital, and carbapenems-resistant *K. pneumoniae* is detected, to which should be pay attention. The multiple drug-resistant treatment should be adopted for pediatric severe sepsis caused by multiple drug-resistant bacteria. Antimicrobial agents should be selected rationally according to pathogen type and the results of drug sensitivity test.

KEYWORDS Pediatric severe sepsis; Pathogen; Distribution; Analysis of drug resistance

脓毒症是临床常见的危重症之一,儿童脓毒症更是以其高发病率、高病死率和高治疗费用而引起社会的广泛关注^[1]。美国流行病学调查显示,1995—2005年儿童脓毒症的发病率增加了60%,每年因严重脓毒症而住院的患儿约7.5万。欧美发达国家儿童脓毒症的病死率为3%~10%,脓毒性休克的病死率可达15%~30%,发展中国家脓毒性休克的病死率更高达50%。据世界卫生组织(WHO)统计,5岁以下儿童死亡病例中,约60%是由严重感染所致,全球每年约有600万新生儿和儿童死于脓毒症^[2]。

严重脓毒症大多由病原菌所致,以葡萄球菌、铜绿假单胞

菌和链球菌等较为常见^[3]。早期合理使用抗菌药物可迅速清除体内的病原菌,是降低病死率的关键。近年来,由于耐药菌株相继出现,且逐年增多,使脓毒症的临床治疗和抗菌药物的选择更为棘手。本文通过回顾性分析我院57例严重脓毒症患儿的病原菌培养及药敏试验结果,旨在为严重脓毒症患儿合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2014年1月—2015年5月我院儿童监护病房(PICU)收治的57例严重脓毒症患儿的病历资料,对其一般情况、临床表现和辅助检查等进行分析。纳入标准^[4-6]:年龄为29 d~16岁;参照《2012年国际严重脓毒症与感染性休克管理指南》标准,确诊为严重脓毒症。排除由非感染性疾病所致的全身炎症反应综合征患儿。

Δ 基金项目:南京药学会-常州四药医院药学科科研基金资助项目(No.2015YX002)

* 主管药师,硕士。研究方向:抗感染药物的临床药学实践与研究。电话:025-83117533。E-mail:jxjebb@163.com

1.2 标本来源

标本来源于上述患儿住院期间送检的临床标本,主要包括血液、痰液、脑脊液、气管插管末端、粪便、脓液和分泌物等。

1.3 细菌鉴定与药敏试验

血液标本采用BactAlert 3D 240型自动血培养分析仪(法国生物梅里埃公司)和Bactec FX40型全自动血培养仪(美国BD公司)及其配套专用培养瓶进行培养;脑脊液和腹腔渗液标本接种于脑心浸液肉汤管(含5%羊血),痰液、各种分泌物及脓液标本接种于哥伦比亚血平板和巧克力平板,粪便标本接种于SS琼脂平板和中国蓝平板进行培养。采用Vitek-2 Compact全自动微生物生化鉴定仪(法国生物梅里埃公司)进行菌株鉴定和药敏试验,以肺炎克雷伯菌 ATCC 70063、大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和粪肠球菌 ATCC 29212(国家卫生计生委临床检验中心)为质控菌株,结果判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2013年抗菌药物敏感性试验标准(M100-S23),排除同一患者相同部位的重复菌株。

2 结果

2.1 患者的一般资料

57例严重脓毒症患儿中,男性32例(56.14%,32/57),女性25例(43.86%,25/57),年龄为1个月~7岁11个月,其中≤1岁的患儿有34例(59.65%,34/57)。

2.2 病原菌分布

57例患儿中,有18例检出病原菌(31.58%,18/57)。共送检187份标本,其中79份标本检出病原菌(42.25%,79/187),包括痰液标本46份(58.23%)、血液标本10份(12.66%)、气管导管末端标本8份(10.13%)、粪便标本7份(8.86%)、脓液及分泌物标本4份(5.06%)、脑脊液标本4份(5.06%);共检出病原菌91株,其中细菌84株(92.31%,84/91),真菌7株(7.69%,7/91)。

84株细菌中,革兰氏阳性(G⁺)菌24株(26.37%,24/91),最常见的为葡萄球菌(10株,10.99%,包括金黄色葡萄球菌、人葡萄球菌和耐药葡萄球菌),其次为肠球菌(7株,7.69%,包括粪肠球菌和鸟肠球菌),还包括肺炎链球菌、马链球菌兽痘亚种、玫瑰色库克菌、副溶血性链球菌和单核细胞增生性李斯特菌。革兰氏阴性(G⁻)菌60株(65.93%,60/91),最常见的为肺炎克雷伯菌(22株,24.18%),其次为醋酸钙鲍曼复合不动杆菌(11株,12.09%),还包括洋葱伯克霍尔德菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、阴沟肠杆菌、嗜麦芽寡养单胞菌、人苍白杆菌、黏质沙雷菌和嗜麦芽窄食单胞菌。病原菌构成见表1。

2.3 药敏试验结果

2.3.1 主要G⁺菌对常用抗菌药物的耐药情况 检出的4株耐甲氧西林葡萄球菌(包括耐甲氧西林表皮葡萄球菌、耐甲氧西林溶血性葡萄球菌和耐甲氧西林人葡萄球菌)对青霉素、红霉素、克林霉素、头孢西丁和头孢唑林的耐药率均为100%;金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率为100%,对其他常用抗菌药物的耐药率<50%;肺炎链球菌对红霉素、克林霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率均为100%;上述3种G⁺菌均对万古霉素和利奈唑胺敏感,耐药率均为0。主要G⁺菌对常用抗菌药物的耐药情况见表2。

2.3.2 主要G⁻菌对常用抗菌药物的耐药情况 检出的G⁻菌对常用抗菌药物的耐药性普遍较高,其中肺炎克雷伯菌对氨苄西林钠舒巴坦钠、哌拉西林钠他唑巴坦、亚胺培南和头孢菌素类抗菌药物的耐药率均为100%;同时检出耐碳青霉烯类肺

表1 病原菌构成

Tab 1 Construction of pathogen

菌种	株数	比例,%
G ⁺ 菌		
粪肠球菌	6	6.59
金黄色葡萄球菌	5	5.49
肺炎链球菌	3	3.30
耐甲氧西林表皮葡萄球菌	2	2.20
耐甲氧西林溶血性葡萄球菌	1	1.10
耐甲氧西林人葡萄球菌	1	1.10
人葡萄球菌	1	1.10
鸟肠球菌	1	1.10
马链球菌兽痘亚种	1	1.10
玫瑰色库克菌	1	1.10
副溶血性链球菌	1	1.10
单核细胞增生性李斯特菌	1	1.10
G ⁻ 菌		
肺炎克雷伯菌	22	24.18
醋酸钙鲍曼复合不动杆菌	11	12.09
洋葱伯克霍尔德菌	6	6.59
大肠埃希菌	5	5.49
铜绿假单胞菌	5	5.49
流感嗜血杆菌	3	3.30
阴沟肠杆菌	2	2.20
嗜麦芽寡养单胞菌	2	2.20
人苍白杆菌	2	2.20
黏质沙雷菌	1	1.10
嗜麦芽窄食单胞菌	1	1.10
真菌		
假丝酵母菌	7	7.69
合计	91	100

表2 主要G⁺菌对常用抗菌药物的耐药情况(%)

Tab 2 Drug resistance of main G⁺ bacteria to common antimicrobial agents(%)

抗菌药物	耐甲氧西林葡萄球菌(n=4)		金黄色葡萄球菌(n=5)		肺炎链球菌(n=3)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
青霉素	100	0	100	0	0	100
红霉素	100	0	40.00	60.00	100	0
克林霉素	100	0	40.00	60.00	100	0
复方磺胺甲噁唑	40.00	60.00	20.00	80.00	100	0
头孢西丁	100	0	20.00	80.00	0	100
万古霉素	0	100	0	100	0	100
利奈唑胺	0	100	0	100	0	100
头孢唑林	100	0	20.00	80.00	0	100

炎克雷伯菌22株(100%,22/22),多重耐药肺炎克雷伯菌21株(95.45%,21/22)。醋酸钙鲍曼复合不动杆菌对大部分抗菌药物的耐药率>50%;同时检出多重耐药醋酸钙鲍曼复合不动杆菌7株(63.64%,7/11)。大肠埃希菌除对头孢噻肟耐药(耐药率100%)外,对其他抗菌药物的耐药率≤40%。主要G⁻菌对常用抗菌药物的耐药情况见表3(多重耐药是指细菌对潜在有抗菌活性的3类及以上抗菌药物耐药^[7])。

3 讨论

严重脓毒症是PICU常见的严重感染性疾病,因其高病死率而威胁儿童生命安全,抗菌药物是其治疗的主要手段。目前,国内外指南均要求在确诊为严重脓毒症后1h内,应立即给予经验性抗微生物药物治疗^[2],同时也指出需依据流行病学和地方法病原学流行特点经验性地选择覆盖所有疑似病原微生物的抗菌药物。因此,了解严重脓毒症的病原菌分布及耐药

情况对临床合理选择抗菌药物、提高治愈率具有重要意义。

表3 主要G⁻菌对常用抗菌药物的耐药情况(%)

Tab 3 Drug resistance of main G⁻ bacteria to common antimicrobial agents (%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=22)			醋酸钙鲍曼复合 不动杆菌(n=11)			大肠埃希菌 (n=5)	
	耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林钠舒巴坦钠	100	0	0	72.73	0	27.27	40.00	60.00
哌拉西林钠他唑巴坦钠	100	0	0	63.64	0	36.36	40.00	60.00
庆大霉素	47.62	0	52.38	72.73	0	27.27	40.00	60.00
亚胺培南	100	0	0	63.64	0	36.36	40.00	60.00
阿米卡星	23.81	0	76.19	54.55	0	45.45	0	100
复方磺胺甲噁唑	28.57	52.38	19.05	45.45	0	54.55	20.00	60.00
头孢吡肟	100	0	0	63.64	0	36.36	40.00	60.00
头孢噻肟	100	0	0	63.64	27.27	9.09	100	0
头孢他啶	100	0	0	63.64	0	36.36	40.00	60.00
左氧氟沙星	90.48	4.76	4.76	45.45	0	54.55	40.00	60.00

本研究结果显示,我院PICU致严重脓毒症的病原菌以G⁻菌为主,与文献[8-9]基本一致。我院PICU最常见病原菌依次为肺炎克雷伯菌、醋酸钙鲍曼复合不动杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌等。我院PICU常见病原菌分布与上述文献报道略有不同,主要与抗菌谱及抗菌药物的使用有关。

药敏试验结果显示,我院主要G⁺菌对万古霉素和利奈唑胺敏感,耐药率为0,可将其作为治疗G⁺菌致脓毒症的一线治疗药物。本研究未检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),但检出耐甲氧西林表皮葡萄球菌2株等耐药菌株。鉴于目前已有耐万古霉素菌株检出的相关报道^[10],提示金黄色葡萄球菌有对万古霉素耐药的发展趋势,临床应密切关注。

目前,产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌、耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)和多重耐药菌在重症感染患者中的检出率呈上升趋势,对于由上述菌株引发的重症感染,建议采取多药联合的治疗策略^[7,11]。此外,头孢菌素、碳青霉烯类药物的大量使用成为上述菌株检出率增高的原因之一,再加之儿童处于生长发育阶段,抗菌药物的选择有诸多限制,故在选择抗菌药物时应更加谨慎,需结合病原菌种类、药敏试验结果设计合理的治疗方案。本研究共检出肺炎克雷伯菌22株,且多为多重耐药菌,分别来源于7例严重脓毒症患儿的痰液和气管导管末端标本。这7例患儿同时合并有重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍综合征等症,临床上均给予碳青霉烯类(美罗培南或亚胺培南)、头孢菌素类(氧头孢烯类或第三代头孢菌素类)抗菌药物联合治疗,其中6例患儿经过治疗后病情好转,从PICU转至普通病房,1例患儿未愈。

肺炎克雷伯菌为肠杆菌科细菌,是临床细菌感染性疾病中最重要的致病菌。2014年我国细菌耐药性监测网(CHINET)的监测结果也显示,肠杆菌科细菌中均出现少量耐碳青霉烯类菌株,以肺炎克雷伯菌最多,其对亚胺培南和美罗培南的耐药率均>10%^[12]。本研究药敏试验结果显示,检出的肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率为100%,临床应予以高度重视。目前在临床治疗中,碳青霉烯类是治疗多重耐药肠杆菌科细菌所致感染的有效药物,但由于耐碳青霉烯类菌株的出现,往往可能导致重症感染患者无药可用^[7,12-13];再加之患儿的生理特点,限制了替加环素、多黏菌素和氨基糖苷类药物的应用,更加重了药物选择的压力。

本研究结果一方面提示医师、临床药师和医院感染控制人员应高度关注当前CRE和多重耐药菌高检出率的现状,对重点科室(如PICU)应加强感染监控,防止其流行和感染爆发;另一方面,对于多重耐药肺炎克雷伯菌引起的儿童重症感染,建议给予碳青霉素类与氧头孢烯类,第三、四代头孢菌素或β-内酰胺酶抑制剂复合制剂联合治疗^[7,11]。

儿童脓毒症的治疗仍是临床亟待解决的难题,面临诸多挑战。尽早明确感染源和病原菌种类,并给予有效抗菌药物是治疗成功的关键。本文通过统计分析,对我院PICU病房严重脓毒症患儿的常见病原菌及耐药性进行了回顾性分析,为临床制订相应的治疗策略提供了参考依据;但细菌菌种及耐药性的变化与抗菌药物使用强度之间是否存在相关性,还有待进一步研究。

参考文献

[1] 曾其毅,宋远斌,陈志江,等.《2012拯救脓毒症运动:严重脓毒症、脓毒症休克诊治指南》儿科部分解读[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(16):1 278.

[2] 王莹,钱素云.“儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识:2015版”的相关说明[J].中华儿科杂志,2015,53(8):584.

[3] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(5):695.

[4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2):165.

[5] 陆国平,程晔. 2012版儿童严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南解读[J].中国小儿急救医学,2013,20(1):4.

[6] 葛许华,张琴,陈俊,等. 2012年国际严重脓毒症与感染性休克管理指南儿科部分解读[J].中华急诊医学杂志,2013,22(6):571.

[7] 周华,周建英,俞云松. 多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J].中华内科杂志,2014,53(12):984.

[8] 杨燕文,王莹,李璧如,等. 儿童严重脓毒症死亡危险因素分析[J].临床儿科杂志,2009,27(1):46.

[9] 北京地区PICU脓毒症调查协作组. 北京地区两家医院儿科重症监护病房486例脓毒症分析[J].中华儿科杂志,2012,50(3):178.

[10] Weigel LM, Donlan RM, Shin DH, et al. High-level vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates associated with a polymicrobial biofilm[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(1):231.

[11] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(24):1 847.

[12] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(5):401.

[13] 吴芳,刘祖德,程志英. 我院碳青霉烯类药物使用量与肺炎克雷伯菌耐药相关性分析[J].中国药房,2015,26(26):3 660.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-06-24)
(编辑:张元媛)