

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.05.005

· 论 著 ·

小儿肺炎克雷伯菌下呼吸道感染临床特点及耐药率

吴 鹏¹, 周 凯¹, 徐 飞¹, 王晓卫¹, 姚开虎²

(1 南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008; 2 北京儿童医院 北京市儿科研究所微生物研究室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100045)

[摘要] **目的** 了解小儿下呼吸道肺炎克雷伯菌感染的临床特征及其耐药性。**方法** 回顾性分析 2015 年 1—12 月经痰培养确诊为下呼吸道肺炎克雷伯菌感染的 107 例患儿临床资料。**结果** 62.62% 的患儿发病年龄为 6 个月内, 64.49% 的患儿为秋冬季节发病。临床均有咳嗽, 39 例伴有发热, 主要并发症为 I 型呼吸衰竭、II 型呼吸衰竭、心功能不全、电解质紊乱, 其中两个系统并发症者 39 例 (36.45%), 三个系统并发症者 5 例 (4.67%), 47 例 (43.93%) 符合重症肺炎诊断标准。43 例 (40.19%) 有原发基础性疾病, 主要是先天性心脏病、早产和低体重儿、营养不良。亚胺培南耐药菌感染患儿较非耐药菌感染患儿更易发生肺外并发症。肺炎克雷伯菌对阿米卡星 (9.35%) 耐药率最低。临床痊愈和显效 90 例, 有效 11 例, 4 例未愈自动出院, 死亡 2 例。**结论** 小儿下呼吸道肺炎克雷伯菌感染以年龄 6 个月内、合并有原发基础性疾病婴儿发病率高, 且并发症多。

[关键词] 儿童; 下呼吸道感染; 肺炎克雷伯菌; 抗药性; 微生物; 耐药性; 合理用药

[中图分类号] R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)05-0413-05

Clinical features and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* lower respiratory tract infection in children

WU Peng¹, ZHOU Kai¹, XU Fei¹, WANG Xiao-wei¹, YAO Kai-hu² (1 Nanjing Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2 National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Microbiology Laboratory of Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective** To explore clinical features and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) lower respiratory tract infection (LRTI) in children. **Methods** Clinical data of 107 children with *K. pneumoniae* LRTI confirmed by sputum culture from January to December 2015 were analyzed retrospectively. **Results** 62.62% of children with LRTI were aged less than 6 months and 64.49% episodes occurred in autumn and winter. All cases had cough and 39 had fever, the main complications were type I respiratory failure, type II respiratory failure, cardiac insufficiency, and electrolyte disturbance, 39 cases (36.45%) had complications involving two systems, 5 cases (4.67%) had complications involving three systems, 47 cases (43.93%) met the diagnostic criteria of severe pneumonia. 43 cases (40.19%) had primary underlying diseases, the major were congenital heart disease, preterm and low birth weight, and malnutrition. Children with imipenem-resistant bacteria infection were more prone to develop extrapulmonary complications than those with non-resistant pathogenic infection. The resistance rate of *K. pneumoniae* to amikacin was the lowest (9.35%). 90 cases were recovered and markedly effective, 11 cases were effective, 4 cases were not healed and voluntarily discharged from hospital, and 2 cases died. **Conclusion** Children aged less than 6 months and with underlying diseases are prone to develop LRTI, and complications are more.

[收稿日期] 2016-10-21

[基金项目] 国家自然科学基金(81371853); 南京市科委资助项目(201605048)

[作者简介] 吴鹏(1977-), 男(汉族), 江苏省南京市人, 主治医师, 主要从事小儿感染病原学研究。

[通信作者] 周凯 E-mail: zhoukailuck@163.com

[Key words] child; lower respiratory tract infection; *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance, microbial; rational antimicrobial use

[Chin J Infect Control, 2017, 16(5): 413-416, 422]

肺炎克雷伯菌为革兰阴性杆菌,存在于呼吸道和肠道中,可引起原发性和继发性呼吸道感染。近年来,随着广谱抗菌药物在儿科领域的广泛使用,下呼吸道感染病原菌发生了一定程度的变化,肺炎克雷伯菌已成为儿童社区获得性肺炎和医院获得性肺炎的重要致病菌^[1-2]。碳青霉烯类药物是抗革兰阴性杆菌引起严重感染的最后手段^[3],近期中国 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测数据发现,碳青霉烯类药物耐药菌株分离率达 10.3%,且主要集中于华东地区^[4]。现分析 107 例肺炎克雷伯菌下呼吸道感染住院患儿临床资料,为合理用药和制定相应的防治策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1—12 月南京医科大学附属儿童医院经痰培养确诊为肺炎克雷伯菌感染的 107 例住院患儿,均符合下呼吸道感染诊断标准^[5],其中 103 例为社区获得性感染,4 例符合医院感染诊断标准^[1]。

1.2 病原菌鉴定 患儿入院当日或次日采用一次性导管经鼻腔送入 7~10 cm,利用负压吸取鼻咽深部或气管导管内痰 2~4 mL,痰标本(同一患者同一标本不重复计入)严格按照《全国临床检验操作规程》第 3 版进行,均连续 2 次或 2 次以上培养出肺炎克雷伯菌且是单一菌或优势菌,细菌数 $\geq 10^7$ CFU/mL 即确定为致病菌^[6]。

1.3 药敏试验 采用法国生物梅里埃公司 VITEK 全自动微生物分析系统和 GNI 鉴定卡, K-B 纸片扩散法测定常用抗菌药物耐药性。药敏结果参照 2012 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准。质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC 700603。

1.4 方法

1.4.1 观察指标 记录患儿年龄、性别、发病季节、居住地、入院时病程及原发基础性疾病,观察临床上有无咳嗽、气促、发热、喘息等症状,常规检测外周血

常规、C 反应蛋白、肺部 X 线,必要时进行肺部 CT、心电图、血生化、血氧饱和度及血气分析等检查。

1.4.2 重症肺炎诊断标准 根据是否有呼吸系统以外的系统受累及是否有呼吸困难和缺氧征等,存在一般情况差、拒食或脱水征、意识障碍、婴儿呼吸频率 >70 次/分或年长儿 >50 次/分、发绀、呼吸困难(呻吟、鼻翼扇动、三凹征)、多肺叶受累或 $\geq 2/3$ 肺、胸腔积液、脉搏血氧饱和度 ≤ 0.92 、肺外并发症等任何一项者为重症肺炎^[7]。

1.4.3 治疗方法及疗效评价 根据患儿临床表现,以及本地区细菌流行病学特点选择初始抗菌药物,后根据痰细菌培养后的体外药敏试验结果选择抗菌药物。临床疗效判定为痊愈、显效、有效、无效。痊愈:患儿症状、体征、实验室及病原学检查结果均恢复正常;显效:病情好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常;有效:病情有所好转,但不够明显;无效:病情无改善或加重。总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿临床特点 107 例患儿年龄 12 d~13 岁 7 个月,平均年龄 (1.2 ± 0.7) 岁,男女比例 1.06:1,性别、城乡患儿比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),秋冬季节发病人数多于春夏季节($\chi^2 = 4.592, P < 0.05$)。临床上,39 例(36.45%)发热,其中 35 例体温波动于 37.5~38.5℃。主要并发症为 I 型呼吸衰竭、II 型呼吸衰竭、心功能不全、电解质紊乱、中毒性脑病,其中两个系统并发症者 39 例(36.45%),三个系统并发症者 5 例(4.67%),47 例(43.93%)符合重症肺炎诊断标准。43 例(40.19%)有原发基础性疾病,主要是先天性心脏病、早产和低体重儿、营养不良。见表 1。

表 1 107例下呼吸道肺炎克雷伯菌感染患儿临床特征

Table 1 Clinical features of 107 children with *K. pneumoniae* LRTI

	项目	例数	构成比(%)
性别	男	55	51.40
	女	52	48.60
城乡	城市	54	50.47
	农村	53	49.53
发病季节	秋冬季	69	64.49
	春夏季	38	35.51
入院时病程 (d)	<3	67	62.62
	3~	31	28.97
	>7	9	8.41
年龄	<6个月	67	62.62
	6个月~	18	16.82
	1岁~	12	11.21
	>3岁	10	9.35
症状	咳嗽	107	100.00
	气促	65	60.75
	发热	39	36.45
	喘息	22	20.56
外周白细胞 (WBC, ×10 ⁹ /L)	4~	49	45.79
	>10	58	54.21
	>20	38	35.51
C反应蛋白 (mg/L)	<10	13	12.15
	10~	56	52.34
	>20	38	35.51
肺部 X线	斑点、斑片状影或肺段实变影	79	73.83
	肺间质改变	9	8.41
临床诊断	肺炎	80	74.77
	毛细支气管炎	13	12.15
	急性支气管炎	12	11.25
	喘息性支气管炎	2	1.87
原发基础性 疾病	先天性心脏病	11	10.28
	早产和低体重儿	8	7.48
	营养不良	7	6.54
并发症	I型呼吸衰竭	46	42.99
	II型呼吸衰竭	11	10.28
	心功能不全	27	25.23
	电解质紊乱	15	14.02
	中毒性脑病	6	5.61

表 3 亚胺培南耐药菌与非耐药菌感染患儿临床特征对比 [例(%)]

Table 3 Comparison of clinical features of children with imipenem-resistant and imipenem-non-resistant bacterial infection (No. of cases[%])

组别	例数	发热	外周 WBC>10×10 ⁹ /L	C反应蛋白>10 mg/L	原发基础性 疾病	肺外并发症
耐药组	22	9(40.91)	14(63.64)	20(90.91)	10(45.45)	16(72.73)
非耐药组	85	30(35.29)	44(51.76)	74(87.06)	33(38.82)	28(32.94)
χ ²		0.712	2.016	0.150	0.846	6.018
P		0.406	0.142	0.728	0.362	0.002

2.2 药敏试验结果 肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物的耐药率见表 2,其中对阿米卡星的耐药率最低,为 9.35%。

表 2 107株肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药情况

Table 2 Antimicrobial resistance of 107 strains of *K. pneumoniae*

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)
氨苄西林/舒巴坦	48	44.86
阿莫西林/克拉维酸	42	39.25
哌拉西林/他唑巴坦	22	20.56
头孢唑林	69	64.49
头孢呋辛	62	57.94
头孢他啶	46	42.99
头孢噻肟	65	60.75
头孢吡肟	39	36.45
头孢西丁	36	33.64
氨曲南	39	36.45
亚胺培南	22	20.56
庆大霉素	31	28.97
阿米卡星	10	9.35
左氧氟沙星	15	14.02
复方磺胺甲噁唑	30	28.04

2.3 亚胺培南耐药菌与非耐药菌感染患儿临床特征 亚胺培南耐药菌共 22 株,4 例医院感染患儿分离株均为亚胺培南耐药,社区感染有 18 株。亚胺培南耐药组与非耐药组患儿发热、外周 WBC、C 反应蛋白和原发基础性疾病比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),亚胺培南耐药组患儿肺外并发症比率高于非耐药组($P=0.002$)。见表 3。

2.4 临床疗效 以出院时病情为临床评估标准,痊愈和显效共 90 例(84.11%),好转 11 例(10.28%),无效 6 例,其中 4 例(3.74%)自动出院,死亡 2 例(1.87%)。总有效 101 例(94.39%)。

3 讨论

本组患儿,62.62%为6个月以内婴儿,40.19%合并有先天性心脏病、营养不良等原发基础性疾病,可见年龄小、自身免疫力弱、存在原发基础性疾病是患儿发病的易感人群。汤卫红等^[8]统计105例小儿肺炎克雷伯菌肺炎患者,70.5%是新生儿及小于3个月龄的婴儿,认为年龄越小感染率越高。本组流行病学资料提示,秋冬季节发病多见,占64.49%,考虑与南京地区秋冬季节气温波动大和人群活动习惯有关。同时研究发现,仅36.45%的患儿发热,且大部分体温波动于37.5~38.5℃,高于39.0℃的患儿少见。大多数患儿临床表现为咳嗽、气促,外周WBC和C反应蛋白升高,肺部X线示斑点状影、斑片状影或肺段实变影,和大多数下呼吸道细菌感染无明显区别,缺乏特异性表现。但患儿发病急,62.62%入院时病程为3d内,临床上易发生并发症,呼吸系统外并发症以心功能不全和电解质紊乱常见,其中36.45%有两个系统并发症,4.67%有三个系统并发症,重症肺炎发生率为43.93%,提示发病急、进展快和易发生并发症的下呼吸道感染患儿有可能是肺炎克雷伯菌引起。亚胺培南耐药菌感染患儿更容易发生肺外并发症,研究显示,亚胺培南耐药菌感染已成为患者医院死亡的独立危险因素^[9-10]。目前,儿童感染耐碳青霉烯类肠杆菌的高危因素包括长期使用抗菌药物,使用免疫抑制剂和住院时间延长,其中长期使用抗菌药物的相关性最大^[11-12]。

肺炎克雷伯菌对儿科人群使用少的药物耐药率低,有较强肾毒性和耳毒性的氨基糖苷类药物,如阿米卡星(9.35%)及庆大霉素(28.97%)耐药率较低,对小儿远期骨骼发育有影响的左氧氟沙星耐药率为14.02%,临床上抗感染治疗无效时可以考虑谨慎使用上述药物^[13-14]。亚胺培南耐药率为20.56%,高于2012年中国CHINET肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率,考虑耐药菌株来源于重症监护病房(ICU),其机制与菌株产KPC-2酶有关^[15],需引起高度重视。值得注意的是,儿科病房常使用的β-内酰胺类抗生素,头孢唑林(64.49%)、头孢噻肟(60.75%)及头孢呋辛(57.94%)耐药率较高,不宜作为本地区肺炎克雷伯菌感染的首选经验治疗药物。本组患儿经抗菌药物、止咳平喘及对症支持等处理,治疗总有效率为94.39%,预后较好,提示本

地区考虑为下呼吸道肺炎克雷伯菌感染患儿,可给予哌拉西林/他唑巴坦(耐药率为20.56%)进行治疗。因亚胺培南价格较高,当临床治疗效果不明显时,可给予使用^[14]或建议根据国家卫生计生委制定的2015年版《抗菌药物临床应用指导原则》用药。但有学者^[16]建议采用抗菌药物降阶梯治疗策略,初始选用碳青霉烯类药物,普通感染选用哌拉西林/他唑巴坦,后根据药敏试验选择抗菌药物,故下呼吸道肺炎克雷伯菌感染患儿抗菌药物选择尚需进一步研究。本组死亡的2例患儿分离株均对亚胺培南耐药,1例为2月龄婴儿,存在完全性房室间隔缺损;另1例为4月龄婴儿,诊断为迁延性支气管肺炎伴支气管肺发育不良,提示对碳青霉烯类药物耐药且合并有原发基础性疾病的6个月以下婴儿预后差。

综上所述,小儿下呼吸道肺炎克雷伯菌感染以年龄6个月内、合并有原发基础性疾病婴儿发病率高,病情进展快且并发症多。本研究为单中心横断面调查,病例数较少且只有4例患儿为医院感染,结果存在一定局限性,但对临床仍有一定的借鉴作用。

[参考文献]

- [1] 何足元,陈志敏. 医院内感染和社区感染儿童肺炎克雷伯菌临床特点及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(36): 4382-4384.
- [2] Khan S, Priti S, Ankit S. Bacteria etiological agents causing lower respiratory tract infections and their resistance patterns [J]. Iran Biomed J, 2015, 19(4): 240-246.
- [3] 张莉,彭丽,张晓兵,等. 下呼吸道临床分离菌的分布及敏感性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 363-367.
- [4] 管婧,卓超,苏丹虹,等. 2012年中国CHINET克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 398-404.
- [5] 胡俊,王晓蕾,艾涛,等. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 119-125.
- [6] 扬爱. 痰菌群定量测定对下呼吸道感染诊断价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(11): 1335-1338.
- [7] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1254.
- [8] 汤卫红,江雪娟,姚泽忠,等. 105例小儿肺炎克雷伯菌肺炎临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(2): 458-460.
- [9] 宋婷,俞蕙. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的感染现状及治疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 234-236.
- [10] Diaz A, Ortiz DC, Trujillo M, et al. Clinical characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in ill and colonized children in Colombia [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(3): 237-241.

- ment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(8): 2369-2374.
- [14] van Beest P, Kuiper M, Spronk PE. Lactate: an unusually sensitive parameter of ensuing organ failure? [J] *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 337.
- [15] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1368-1377.
- [16] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1629-1638.
- [17] Van Hemelrijck M, Harari D, Garmo H, et al. Biomarker-based score to predict mortality in persons aged 50 years and older: a new approach in the Swedish AMORIS study[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2012, 3(1): 66-76.
- [18] Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, et al. Lactate metabolism in chronic liver disease [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(4): 293-299.
- [19] Summermatter S, Santos G, Pérez-Schindler J, et al. Skeletal muscle PGC-1 α controls whole-body lactate homeostasis through estrogen-related receptor α -dependent activation of LDH B and repression of LDH A [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(21): 8738-8743.
- [20] Fan SL, Miller NS, Lee J, et al. Diagnosing sepsis-The role of laboratory medicine [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 460: 203-210.
- [21] Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(11): 1892-1899.
- [22] Mica L, Furrer E, Keel M, et al. Predictive ability of the ISS, NISS, and APACHE II score for SIRS and sepsis in polytrauma patients [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2012, 38(6): 665-671.

(本文编辑:刘思娣)

(上接第 416 页)

- [11] Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(10): 1439-1448.
- [12] Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, et al. carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children: an Italian retrospective multicenter study [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(8): 862-868.
- [13] Cubero M, Calatayud L, Ayats J, et al. Clonal spread of *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-1 betalactamase in a Spanish hospital [J]. *Int Microbiol*, 2013, 16(4): 227-233.
- [14] 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)(上) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 745-752.
- [15] Liu L, Wang X, An S, et al. Genetic environment of β -lactamase genes of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with lower respiratory tract infection in China [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(13): 2445-2450.
- [16] 洪先欧,刘纯义,黄卫东,等. 小儿肺炎克雷伯杆菌肺炎临床特点与治疗策略 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(1): 49-50.

(本文编辑:左双燕)