

# 25例儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床特点及预后影响因素

郭张妍 王娟 楚建平

**【摘要】目的** 探讨儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床特点及预后影响因素, 为其诊治及预后评估提供依据。**方法** 对2013年1月至2018年12月西安市儿童医院儿童重症监护病房诊断为社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的25例患儿的资料进行回顾性分析, 对其临床特点、实验室指标、药敏试验结果和疗效进行分析, 并采用单因素和多因素Cox回归分析影响生存预后的相关因素。**结果** 诊断为社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿共25例, 其中婴幼儿21例(84%)。25例患儿中发热23例(92%), 精神反应差23例(92%), 白细胞减少18例(72%), 白细胞升高4例(16%), 25例(100%)患儿C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)均升高, 分别为 $(76.6 \pm 34.3)$  mg/L和 $[35.4 (7.67, 43.25)]$  ng/ml。25例患儿中存活6例, 死亡19例, 病死率为76%。白细胞( $Z = -2.132, P = 0.033$ )、血乳酸( $t = 4.480, P < 0.001$ )、入院前不恰当使用抗菌药物( $P < 0.001$ )、机械通气( $P = 0.031$ )、感染性休克( $P < 0.001$ )对儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染预后具有显著影响, 差异均有统计学意义。多因素Cox回归分析显示入院前不恰当使用抗菌药物( $OR = 0.091, P = 0.027$ )和感染性休克( $OR = 3.898, P = 0.038$ )是儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染预后的独立危险因素。**结论** 儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染表现为发热、精神差、白细胞升高或减少、CRP和PCT水平明显升高, 病死率高。入院前不恰当使用抗菌药物和合并感染性休克均为患儿死亡的高危因素。合理使用抗菌药物和恰当的经验治疗将有利于降低社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的病死率。

**【关键词】** 铜绿假单胞菌; 血流感染; 儿童; 临床特点; 预后; 影响因素; 社区感染

**Clinical characteristics and prognostic factors of 25 cases with community-acquired pseudomonas aeruginosa bloodstream infection** Guo Zhangyan, Wang Juan, Chu Jianping. Pediatric Intensive Care Unit, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Wang Juan, Email: wj800430@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of prognosis in children with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection and to provide basis for clinical diagnosis, treatment and prognosis evaluation. **Methods** The clinical data of 25 cases diagnosed as community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in Pediatric Intensive Care Unit, Xi'an Children's Hospital, from January 2013 to December 2018 were analyzed, retrospectively. The clinical characteristics, laboratory tests, drug sensitivity results and treatment were analyzed, respectively. Univariate and multivariate Cox regression were used to analyze the related factors affecting survival prognosis. **Results** There were 25 cases with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection, 21 cases were infants and toddlers. Among the 25 cases, 23 (92%) cases had fever, 23 (92%) cases had poor mental state, 18 (72%) cases had leukopenia, 4 (16%) cases had leukocytosis, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) increased among 25 cases (100%), which were  $(76.6 \pm 34.3)$  mg/L and  $[35.4 (7.67, 43.25)]$  ng/ml, respectively. Total of 19 cases survived and 6 cases died, with the fatality rate as 76%. White blood cell ( $Z = -2.132, P = 0.033$ ), blood lactic acid ( $t = 4.480, P < 0.001$ ), inappropriate pre-hospital antibiotics ( $P < 0.001$ ), mechanical ventilation ( $P = 0.031$ ), septic shock ( $P < 0.001$ ) significantly affected the prognosis of community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in children, with significant differences. Multivariate Cox

regression analysis showed that inappropriate pre-hospital antibiotics ( $OR = 0.091$ ,  $P = 0.027$ ) and septic shock ( $OR = 3.898$ ,  $P = 0.038$ ) were risk factors affecting the prognosis of pseudomonas aeruginosa bloodstream infection. **Conclusions** Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection of children presents as fever, poor mental state, increased or decreased white blood cells, significantly increased CRP and PCT, with high fatality rate. Inappropriate pre-hospital antibiotics and septic shock were independent risk factors for prognosis of community-acquired pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in children. Rational use of antibiotics and more appropriate antimicrobial therapy might improve the outcomes of children with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection.

**【Key words】** *Pseudomonas aeruginosa*; Bloodstream infection; Children; Clinical characteristics; Risk factors of prognosis; Community-acquired infection

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是一种常见的条件致病菌<sup>[1]</sup>, 其对临床常见抗菌药物耐药率逐年升高<sup>[2-4]</sup>, 不仅是院内感染的常见病原体之一<sup>[5]</sup>, 也可感染社区健康儿童<sup>[6]</sup>。儿童感染铜绿假单胞菌后, 发病初期常无特异性表现, 易被疏忽, 且病情进展迅速, 一旦发展为感染性休克, 病死率高, 极易引起医疗纠纷, 故早期识别进而早期诊治尤为重要。目前国内有关社区获得性铜绿假单胞菌血流感染报道较少。本研究对西安市儿童医院儿童重症监护室收治的25例社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿的临床特点及预后的影响因素进行分析, 旨在早期识别、早期临床诊治及预后评估提供依据, 现报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象

收集西安市儿童医院儿童重症监护病房2013年1月至2018年12月铜绿假单胞菌血培养阳性的住院患儿共25例。纳入标准: ①年龄: 1个月~16岁, 临床资料完整; ②满足社区获得性铜绿假单胞菌血流感染定义<sup>[7]</sup>, 近2周无住院史, 入院48 h内血细菌培养至少1次提示铜绿假单胞菌阳性, 同时存在相应感染的临床症状和体征, 并排除污染的标本。

### 二、研究方法

1. 病例资料: 收集整理临床资料, 包括性别、年龄、临床表现、原发感染病灶、并发症、各项检验指标(血常规、血乳酸、降钙素原、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、凝血酶原时间、国际标准化比值、白蛋白等)、入院前抗菌药物不恰当使用(指病程初期未使用敏感药物治疗)、血液净化、机械通气、发病时间以及转归等。

2. 细菌培养及药敏试验方法: 细菌培养及

药敏试验结果采用法国生物梅里埃API系统、VITEK-2 Compact系统进行菌株鉴定。采用琼脂纸片扩散法(K-B法)或自动化仪器法进行体外药敏试验, 并严格按照美国临床和实验室标准化研究所(Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI)推荐的方法操作。参照2017年CLSI M100. s27th版推荐的折点标准判断<sup>[8]</sup>药敏试验结果分为3级: 敏感、中介和耐药。

3. 分组: 按照入院28 d的临床结局将入组患儿分为存活组(6例)和死亡组(19例)。

### 三、统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 血乳酸、CRP、白蛋白、发病时间等为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 存活组和死亡组组间比较采用成组设计 $t$ 检验。年龄、白细胞、血小板、降钙素原(procalcitonin, PCT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等计量资料呈非正态分布, 采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示, 存活组和死亡组组间比较采用两独立样本Mann-Whitney  $U$ 检验。其余资料(性别、发热、入院前抗菌药物不恰当使用、机械通气、感染性休克、合并基础疾病、脏器功能障碍、血液净化)为计数资料, 以例(%)表示, 存活组和死亡组组间比较采用Fisher确切概率检验。对死亡相关因素进行单因素分析及多因素Cox回归分析, 筛选出影响预后的危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

根据诊断标准, 符合社区获得性铜绿假单胞

菌血流感染患儿25例,其中男15例,女10例,男女之比为1.5:1。主要以婴幼儿( $\leq 3$ 岁)(84%)多见。发病至入院时病程1~5 d,平均( $2.31 \pm 0.61$ ) d,均为社区获得性感染。其中以发热起病者23例(92%),伴有精神差者23例(92%)、呼吸困难者19例(76%)、腹泻者7例(28%)、皮肤损害者7例(28%)。4例(16%)患儿有基础疾病(2例急性淋巴细胞白血病,1例再生障碍性贫血,1例肾母细胞瘤切除术后)。原发感染灶以呼吸道源性感染为主,呼吸道源性感染者12例(48%),皮肤源性感染者7例(28%),消化道源性感染者4例(16%),骨髓源性感染者2例(8%)。并发感染性休克者16例(64%),多脏器功能障碍者16例(64%)。25例患儿中,死亡19例(76%),好转出院者6例(24%)。见表1。

## 二、实验室检查

血常规:25例患儿中血白细胞 $< 4 \times 10^9/L$ 者18例(72%), $> 15 \times 10^9/L$ 者4例(16%),中性粒细胞减少16例(64%),血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 者14例(56%);感染指标:25例患儿CRP水平平均显著升高( $76.6 \pm 34.3$ ) mg/L,25例患儿PCT水平平均升高,为[35.4 (7.67, 43.25)] ng/ml;白蛋白 $< 30$  g/L者19例(76%);血乳酸 $> 2$  mmol/L者20例(80%),见表1。

## 三、药敏试验

药敏试验显示,临床分离的25株细菌对亚胺培南、美罗培南和头孢吡肟敏感率最高(96%、92%和92%);对氨曲南和头孢西丁耐药率最高(76%和72%)。见表2。

## 四、治疗经过及转归

25例患儿入院时感染中毒症状均较重,但仅6例患儿应用敏感抗菌药物,6例未使用抗菌药物,余13例患儿使用不敏感抗菌药物,其中5例患儿选择大环内酯类抗菌药物,7例选择青霉素类抗菌药物,1例选择头孢西丁,故入院前抗菌药物不恰当使用者19例(76%)。

25例患儿中24例(96%)入院后选用敏感抗菌药物治疗(碳青霉烯类或头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染),疗程1~47 d。发生感染性休克16例,确诊感染性休克后立即予扩容、抗感染、血管活性药物、血制品、丙种球蛋白等对症支持治疗。16例感染性休克患儿最终抢救无效死亡。7例患儿有典型皮疹表现,坏疽性脓疱疮为特征性皮疹,可见于

全身各部位,初始可为无痛性红色丘疹,逐渐演变为水泡、脓疱、皮下硬结,病情进展中局部疱疹破溃、变紫甚至黑色。皮疹变化迅速,以小时甚至分钟进展,皮疹迅速增大、变硬、破溃,演变速度极快(如图1~4),其中4例行外科皮肤清创治疗。21例患儿行机械通气治疗,8例患儿行血液净化治疗(其中3例患儿存活)。

25例患儿中,死亡19例(76%),其中4例入院后24 h内迅速死亡。死亡原因:16例为感染性休克,3例为肺出血。6例好转出院,其中2例后期行植皮手术治疗。

表1 25例铜绿假单胞菌血流感染患儿的一般资料和实验室指标

指标	数值
平均年龄[M(P25, P75), 月]	10 (5.5, 19)
性别(男)[例(%)]	15 (60)
年龄[例(%)]	
$\leq 1$ 岁	14 (56)
1~3岁	7 (28)
3~6岁	3 (12)
$> 6$ 岁	1 (4)
症状[例(%)]	
发热	23 (92)
精神差	23 (92)
呼吸困难	19 (76)
腹泻	7 (28)
皮肤损害	7 (28)
基础疾病[例(%)]	4 (16)
原发感染灶[例(%)]	
呼吸道源性感染	12 (48)
皮肤源性感染	7 (28)
消化道源性感染	4 (16)
骨髓源性感染	2 (8)
并发症[例(%)]	
多脏器功能障碍	16 (64)
感染性休克	16 (64)
死亡[例(%)]	19 (76)
白细胞[例(%)]	
$< 4 \times 10^9/L$	18 (72)
$> 15 \times 10^9/L$	4 (16)
中性粒细胞减少( $< 1.5 \times 10^9/L$ )	16 (64)
血小板 $< 100 \times 10^9/L$ [例(%)]	14 (56)
CRP( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	76.6 $\pm$ 34.3
PCT[M(P25, P75), ng/ml]	35.4 (7.67, 43.25)
白蛋白 $< 30$ g/L[例(%)]	18 (76)
血乳酸 $> 2$ mmol/L[例(%)]	20 (80)

注:基础疾病主要包括血液肿瘤性疾病

表 2 25 株铜绿假单胞菌对抗菌药物的药敏试验结果  
[株(%)]

抗菌药物	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
氨曲南	5(20)	1(4)	19(76)
头孢吡肟	23(92)	0(0)	2(8)
头孢西丁	0(0)	7(28)	18(72)
庆大霉素	22(88)	2(8)	1(4)
左氧氟沙星	22(88)	1(4)	2(8)
亚胺培南	24(96)	1(4)	0(0)
美罗培南	23(92)	0(0)	2(8)
多黏菌素B	22(88)	1(4)	2(8)
哌拉西林	20(80)	1(4)	4(16)
头孢哌酮/舒巴坦	20(80)	1(4)	4(16)
头孢他啶	18(72)	3(12)	4(16)
哌拉西林/他唑巴坦	19(76)	3(12)	3(12)

### 五、社区获得性铜绿假单胞菌血流感染儿童预后相关危险因素

存活组和死亡组患儿白细胞、血乳酸、入院前抗菌药物不恰当使用、机械通气、感染性休克差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),见表3。

### 六、社区获得性铜绿假单胞菌血流感染儿童死亡相关多因素Cox回归分析

以铜绿假单胞菌血流感染患儿的预后(生存=1,死亡=0)为因变量,将以上单因素分析筛选出的5项可能影响社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿预后的因素,即白细胞、血乳酸、机械通气、入院前抗菌药物不恰当使用、感染性休克纳入多因素Cox回归分析,显示入院前抗菌药物不恰当使用和感染性休克为影响社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿预后的独立危险因素(表4)。



注:患者,女、4个月,以发热2d,皮疹1d入院。A:患儿病程第3天,表现为局部皮下硬结,疱疹样改变;B:病程第4天,皮疹迅速增大,疱疹破溃,变紫;C:病程第5天,皮疹变黑,坏死;D:病程第6天。入院后皮疹迅速增大、破溃,演变速度极快,很快出现感染性休克,病程后期出现多脏器功能衰竭

图1 典型患儿病程不同时期的皮疹变化

表 3 社区获得性铜绿假单胞菌血流感染儿童生存相关危险因素

影响因素	存活组(6例)	死亡组(19例)	统计量	P值
男/女(例)	6/0	11/8	—	0.345 <sup>a</sup>
年龄[M(P25, P75), 月]	10(3.2, 16.7)	10(6, 31)	Z=0.956	0.339
白细胞[M(P25, P75), $\times 10^9/L$ ]	14.1(2.8, 26.2)	2.4(2.1, 3.7)	Z=-2.132	0.033
血小板[M(P25, P75), $\times 10^9/L$ ]	128.5(40.7, 274.0)	75(33, 163)	Z=-1.145	0.252

续表 3

血乳酸 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.8 $\pm$ 0.6	8.6 $\pm$ 3.6	$t = 4.480$	< 0.001
PCT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), ng/ml]	22.9 (3.5, 39.7)	35.0 (7.9, 45)	$Z = 0.828$	0.408
CRP ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	68.5 $\pm$ 26.4	88.7 $\pm$ 46.8	$t = -1.328$	0.203
PT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), s]	17.3 (5.0, 47.9)	26.9 (17.5, 47.8)	$Z = 0.796$	0.426
INR [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1.4 (1.2, 5.0)	2.4 (1.4, 5.1)	$Z = -0.700$	0.484
白蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	26.0 $\pm$ 8.7	24.3 $\pm$ 6.2	$t = -0.433$	0.678
发热 [例 (%)]	6 (100.00)	17 (89.47)	—	1.000 <sup>a</sup>
发病时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	2.25 $\pm$ 0.13	2.33 $\pm$ 0.70	$t = 0.280$	0.782
入院前抗菌药物不恰当使用 [例 (%)]	1 (16.66)	18 (94.73)	—	0.000 <sup>a</sup>
机械通气 [例 (%)]	3 (50.00)	18 (94.73)	—	0.031 <sup>a</sup>
感染性休克 [例 (%)]	0 (0.00)	16 (84.21)	—	< 0.001 <sup>a</sup>
合并基础疾病 [例 (%)]	0 (0.00)	4 (21.05)	—	1.000 <sup>a</sup>
脏器功能障碍 [例 (%)]	2 (33.33)	14 (73.68)	—	0.142 <sup>a</sup>
血液净化 [例 (%)]	3 (50.00)	5 (26.31)	—	0.344 <sup>a</sup>

注: PCT: 降钙素原, CRP: C-反应蛋白, PT: 凝血酶原时间, INR: 国际标准化比值, <sup>a</sup>: Fisher 确切概率检验

表 4 影响儿童铜绿假单胞菌血流感染预后的多因素 Cox 回归分析

影响因素	$\beta$ 值	$S_b$ 值	$\chi^2$	$P$ 值	$HR$ 值	95%CI
白细胞	-0.038	0.054	0.481	0.488	0.963	0.886~1.071
血乳酸	0.037	0.083	0.203	0.652	1.038	0.882~1.221
入院前不恰当使用抗菌药物	-2.398	1.083	4.903	0.027	0.091	0.011~0.759
感染性休克	1.360	0.657	4.283	0.038	3.898	1.075~14.138
机械通气	0.494	1.079	0.210	0.647	1.640	0.198~13.584

注:  $\beta$  (回归系数),  $S_b$  (标准误),  $HR$  (优势比), 95%CI (95%可信区间)

讨 论

铜绿假单胞菌属于革兰阴性非发酵杆菌, 为重要条件致病菌, 其含有内毒素、溶蛋白酶及磷酸脂酶, 其致病力较强, 感染后病情常较严重。本研究入组25例患儿中84%为婴幼儿, 提示婴幼儿可能为社区获得性铜绿假单胞菌血流感染高危人群, 与任伟等<sup>[9]</sup>报道相似。本研究中21例(84%)为既往体健儿童, 提示健康儿童发生铜绿假单胞菌血流感染并不少见。有文献报道既往体健婴儿发生铜绿假单胞菌血流感染与免疫功能不成熟或免疫缺陷相关<sup>[10]</sup>。本研究25例患儿中有5例行细胞免疫和体液免疫检查, 其中3例细胞免疫功能低下, 此3例患儿因住院病程短, 最终死亡, 未行免疫缺陷相关基因检查。4例患儿伴基础疾病血液肿瘤系统疾病病史, 长期化疗, 存在继发性免疫功能低下, 亦提示免疫缺陷可能与铜绿假单胞菌社区获得性感染相关。免疫缺陷患者和化疗引起的中性粒细胞减少症或潜在肺部疾病患者更易发生铜绿假单胞菌血流感染<sup>[11-12]</sup>。

结合病史, 本研究入组25例患儿均属于社区获得性感染分析其原发感染灶, 提示呼吸道源性和皮肤源性感染是社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的主要感染源(48%和28%), 与文献报道相似<sup>[13-14]</sup>。其次为消化道源性感染和骨髓源性感染(16%和8%)。25例患儿大多以发热起病, 同时伴有精神差、呼吸困难、腹泻以及皮肤损害等症状。其中坏疽性深脓疱是铜绿假单胞菌感染的特征性表现<sup>[15]</sup>, 有时甚至是感染早期的唯一临床表现<sup>[16]</sup>, 皮疹发展与病程进展密切相关。医生和患儿家属不易发现其早期感染征兆, 易延误治疗。婴幼儿多急性起病, 病情进展迅速, 同时伴有发热、精神反应差、腹泻和皮疹等症状, 特别是迅速出现呼吸困难、感染性休克患儿, 需高度警惕铜绿假单胞菌血流感染, 及时行细菌培养以确诊。

本研究25例患儿实验室检查血常规提示白细胞减少18例(72%), 中性粒细胞减少16例(64%), 血小板减少14例(56%), CRP和PCT水平均显著增高, 与高娅等<sup>[17]</sup>报道相似。铜绿假单

胞菌血流感染时白细胞和中性粒细胞显著降低,易被误诊为病毒感染,延误治疗,导致病情进展迅速。故临床医生对白细胞减少,尤其中性粒细胞减少,同时伴有CRP和PCT显著增高的患儿,需考虑铜绿假单胞菌血流感染。研究报道血常规变化与铜绿假单胞菌血流感染后细菌毒素抑制蛋白质合成,促使组织坏死,使白细胞减少、血小板减少、酸中毒、循环衰竭以及肺功能损伤等有关<sup>[18]</sup>。25例患儿中有4例伴有基础疾病,其中2例为急性淋巴细胞白血病,1例为再生障碍性贫血,1例肾母细胞瘤切除术后;此4例患儿均死亡。有基础疾病的儿童感染铜绿假单胞菌时,往往病情进展迅速,短时间内出现并发症。铜绿假单胞菌血流感染常见并发症有感染性休克、多脏器功能障碍、肺出血和弥散性血管内凝血等。感染性休克和多脏器功能障碍患儿在条件容许下需早期行血液净化治疗,清除炎性介质及保护脏器功能,从而改善预后;本文25例患儿中8例行血液净化治疗,其中3例存活,早期行血液净化治疗后患儿炎性指标水平明显下降,皮疹进展亦减慢,可明显改善预后,但因本研究样本量小,血液净化对预后影响未显示统计学意义,尚待进行大样本研究进一步验证。5例死亡入院前均存在抗菌药物不恰当使用,入院时已出现难治性休克、毛细血管渗漏综合征,错过抢救时机,最终死亡。

尽管近年来对铜绿假单胞菌是血流感染的主要病原体及其感染、相关抗菌药物认识的逐渐增加,但铜绿假单胞菌血流感染仍有较高病死率。多项研究报道,铜绿假单胞菌血流感染的直接致死率为18%~61%。Viola等<sup>[19]</sup>综合12篇文献中73例铜绿假单胞菌血流感染患儿病死率为55%。何时军等<sup>[20]</sup>报道9例铜绿假单胞菌血流感染患儿,病死率高达89%。本研究中病死率为76%,死亡原因主要为感染性休克和肺出血。铜绿假单胞菌血流感染儿童病例的感染性休克发展迅速,可供抢救时间非常短暂,若送诊不及时,则会错过最佳干预时机。国内外文献报道铜绿假单胞菌血流感染的病死率差异很大,主要与患儿入院时病情轻重、是否及时给予有效抗菌药物和对症支持治疗有关。存在皮肤损害的患儿,虽然存活,但后期大多数需植皮治疗,需要花费大量医疗费用。

多种因素与铜绿假单胞菌血流感染预后密切相关,本研究单因素分析提示白细胞、血乳酸、入院前抗菌药物不恰当使用、机械通气和感染性休克

均为影响社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿的预后危险因素。多因素Cox回归分析结果提示入院前抗菌药物不适当使用和感染性休克均为影响社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患者预后的独立危险因素。与相关文献报道相似,如Lodise等<sup>[21]</sup>研究认为延迟适当抗菌药物治疗约2天后30 d病死率显著增加,Kang等<sup>[22]</sup>亦认为延迟适当抗菌药物治疗开始时间病死率高,且随时间延迟而增高。国外多项研究<sup>[23-24]</sup>认为早期不恰当治疗是死亡的主要影响因素,与疾病严重程度有协同作用。最初抗菌药物选择对疗效和病死率非常重要。感染性休克可能是铜绿假单胞菌血流感染发展速度快,病菌产生的内外毒素对患儿多个器官组织造成严重损害,从而导致患儿死亡。因血培养结果相对滞后,故初期经验性抗菌药物的选择将直接影响铜绿假单胞菌血流感染的预后。

本研究对入组25例社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿中分离的铜绿假单胞菌株进行耐药性分析显示,铜绿假单胞菌株对亚胺培南、美罗培南、头孢吡肟的耐药率最低,其次为庆大霉素、左氧氟沙星、多黏菌素B、哌拉西林和头孢哌酮/舒巴坦等,对头孢西丁的耐药率最高;提示碳青霉烯类和头孢吡肟是目前控制铜绿假单胞菌感染较为有效的药物,与文献报道相似<sup>[17, 25]</sup>。铜绿假单胞菌耐药机制较复杂,如产生灭活酶和修饰酶<sup>[26]</sup>、外膜通透性的降低、主动外排系统<sup>[27]</sup>、生物膜形成<sup>[28]</sup>、药物作用靶位的改变<sup>[29]</sup>以及多种抗菌药物耐药基因等。且治疗过程中易产生获得性耐药,故联合用药治疗铜绿假单胞菌感染逐渐成为共识<sup>[30]</sup>。国外文献报道包括环丙沙星在内的抗菌药物联合治疗降低了铜绿假单胞菌血流感染的病死率<sup>[31]</sup>。

综上,儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的主要临床特点为发热、精神差、白细胞升高或减少、CRP和PCT水平显著升高、病死率高。入院前抗菌药物不恰当使用、感染性休克均为影响社区获得性铜绿假单胞菌血流感染患儿预后的独立危险因素。临床医生应早期识别铜绿假单胞菌血流感染,尽早使用有效抗菌药物,及早发现并发症,早期干预治疗,从而改善预后。本研究虽然统计了近6年PICU社区获得性铜绿假单胞菌血流感染病例资料,但病例数少,为单中心临床数据研究,结果可能存在偏倚。需待多中心、前瞻性、大样本的进一步研究为临床工作提供指导。

## 参 考 文 献

- [1] Rosanova MT, Mussini MS, Arias AP, et al. Epidemiological features and risk factors for mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children[J]. Arch Argent Pediatr, 2019, 117(2):128-131.
- [2] 董方, 王艳, 刘锡青, 等. 2009-2015年北京儿童医院临床分离细菌的分布及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1):61-70.
- [3] Pfaller MA, Flamm RK, Duncan LR, et al. Antimicrobial activity of tigecycline and cefoperazone/sulbactam tested against 18 386 Gram-negative organisms from Europe and the Asia Pacific region (2013-2014)[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 88(2):177-183.
- [4] Miyoshi-akiyama T, TAada T, Ohmagari N, et al. Emergence and spread of Epidemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Genome Biol Evol, 2017, 9(12):3238-3245.
- [5] Thong KL, Lai MY, Teh C SJ, et al. Simultaneous detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Aerobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* by multiplex PCR[J]. Trop Biomed, 2011, 28(1):21-31.
- [6] Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, et al. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection[J]. Infection, 2010, 38(1):25-32.
- [7] Soothill J. Use of bacteriophages in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(9):909-915.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Twenty-Seventh Informational Supplement, 2017:M100S. 27th Edition.
- [9] 任伟, 龙晓玲, 周涛, 等. 儿童铜绿假单胞菌脓毒症14例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(9):674-676.
- [10] Alaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia[J]. J Med Microbiol, 2002, 51(7):615-619.
- [11] 王真, 刘青, 蒋慧杨, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病中性粒细胞缺乏伴发热单中心血流感染病原菌分析[J]. 循证儿科杂志, 2019, 14(3):186-190.
- [12] Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(12):1679-1687.
- [13] Hu Y, Li L, Li W, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42(6):492-496.
- [14] Kim YJ, Jun YH, Kim YR, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:161.
- [15] Gargouri L, Maaloul I, Kamoun T, et al. Ecthyma gangrenosum: A manifestation of community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in three infants[J]. Arch Pediatr, 2015, 22(6):616-620.
- [16] Yan W, Li W, Mu C, et al. Ecthyma gangrenosum and multiple nodules: cutaneous manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy infant[J]. Pediatr Dermatol, 2011, 28(2):204-205.
- [17] 高娅, 李娇, 杜鑫珂, 等. 54例儿童铜绿假单胞菌血流感染临床特点及耐药分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(2):118-122.
- [18] 周益平, 张育才. 铜绿假单胞菌脓毒症的临床特征与救治策略[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(4):375-377.
- [19] Viola L, Langer A, Pulitano S, et al. Serious *Pseudomonas aeruginosa* infection in health children: Case report and review of the literature[J]. Pediatr Int, 2006, 48(3):330-333.
- [20] 何时军, 金益梅, 黄爱蓉, 等. 儿童社区获得性铜绿假单胞菌致感染性休克九例分析[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(5):333-338.
- [21] Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10):3510-3515.
- [22] Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(6):745-751.
- [23] Kim HS, Park BK, Kim SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):500.
- [24] Koichi Kitagawa K, Shigemura K, Yamamichi F, et al. Bacteremia complicating urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa*: Mortality risk factors[J]. Int J Urol, 2019, 26(3):358-362.
- [25] 陈榆生, 吴春兰, 李鸿茹, 等. 铜绿假单胞菌血流感染56例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5):529-535.
- [26] Thirumalmuhu K, Devarajan B, Prajna L, et al. Mechanisms of fluoroquinolone and aminoglycoside resistance in keratitis-associated *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(6):813-823.
- [27] Barbier F, Andremont A, Wolff M, et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management[J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(3):216-228.
- [28] Saxena P, Joshi Y, Rawat K, et al. Biofilms: architecture, resistance, quorum sensing and control mechanisms[J]. Indian J Microbiol, 2019, 59(1):3-12.
- [29] Correia S, Poeta P, Hebraud M, et al. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand?[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(5): 551-559.
- [30] Hammer KL, Justo JA, Bookstaver PB, et al. Differential effect of prior  $\beta$ -lactams and fluoroquinolones on risk of bloodstream infections secondary to *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 87(1):87-91.
- [31] Paulsson M, Granrot A, Ahl J, et al. Antimicrobial combination treatment including ciprofloxacin decreased the mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(7):1187-1196.

(收稿日期: 2020-04-19)

(本文编辑: 孙荣华)

郭张妍, 王娟, 楚建平. 25例儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床特点及预后影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(2):117-123.