

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.026

大肠埃希菌致低龄患儿细菌性脑膜炎临床特征 及抗菌药物使用情况分析*

李 思,何翠瑶,樊继山[△]

(重庆医科大学附属儿童医院药学部·儿童发育疾病研究教育部重点实验室·国家儿童健康与疾病临床医学研究中心·儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

摘要:目的 为大肠埃希菌致细菌性脑膜炎低龄患儿抗菌药物的合理应用提供参考。方法 收集医院2015年1月至2020年5月收治的71例大肠埃希菌致细菌性脑膜炎低龄患儿的临床资料,根据患儿年龄分为新生儿组(35例)和婴儿组(36例),分析两组患儿的脑脊液生化指标、炎症指标的变化特点,大肠埃希菌对常见抗菌药物的敏感情况及抗菌药物使用情况。结果 新生儿组患儿脑脊液中的细胞数、蛋白量及葡萄糖变化均较婴儿组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);新生儿组与婴儿组产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的大肠埃希菌比例分别为48.57%(17/35)和50.00%(18/36),对美罗培南的敏感率均为100.00%,对哌拉西林他唑巴坦的敏感率分别为100.00%和97.22%;婴儿组抗菌药物使用疗程显著长于新生儿组($P < 0.05$)。初始用药效果不佳而调整抗菌药物方案患儿54例,其中肾功能亢进11例(20.37%),且均为婴儿组患儿。结论 脑脊液生化指标对大肠埃希菌致细菌性脑膜炎新生儿的诊治具有参考价值,可为积极抗感染治疗提供理论依据;碳青霉烯类抗菌药物是大肠埃希菌致中重度细菌性脑膜炎治疗的首选药物,可显著提高疗效;感染细菌性脑膜炎的婴儿可能会出现肾功能亢进,治疗过程中应密切监测肾功能,并根据肌酐清除率的变化调整抗菌药物治疗方案。

关键词:大肠埃希菌;细菌性脑膜炎;婴儿;新生儿;临床特征;抗菌药物;肾功能亢进

中图分类号:R95;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0113-05

Clinical Characteristics of Bacterial Meningitis Caused by *Escherichia Coli* in Young Children and Use of Antibiotics

LI Si, HE Cuiyao, FAN Jishan

(Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University · Key Laboratory of Child Development and Disorders, Ministry of Education · National Clinical Research Center for Child Health and Disorders · Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, China 400014)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of antibiotics of bacterial meningitis caused by *Escherichia coli* in young children. **Methods** The clinical data of 71 young children with bacterial meningitis caused by *Escherichia coli* admitted to the hospital from January 2015 to May 2020 were collected. The above young children were divided into the newborn group (35 cases) and the infant group (36 cases) according to their age. The changes of cerebrospinal fluid (CSF) biochemical indexes and inflammatory indexes, the sensitivity of *Escherichia coli* to common antibiotics and the use of antibiotics were analyzed. **Results** The cell number, protein content and glucose of CSF in the newborn group were significantly different with those in the infant group ($P < 0.05$). The proportions of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in the newborn group and the infant group were 48.57% (17/35) and 50.00% (18/36), respectively. The susceptibility of *Escherichia coli* to meropenem in the newborn group and the infant group was 100.00%, while the susceptibilities of *Escherichia coli* to piperacillin and tazobactam

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2020MSXM069]。

第一作者:李思,男,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)289090942@qq.com。

[△]通信作者:樊继山,男,博士研究生,副主任药师,副教授,研究方向为临床药学,(电子信箱)400926@hospital.cqmu.edu.cn。

[7] 汪忠玉, WU XM. 非甾体类抗炎镇痛药与围术期镇痛[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2008, 29(4): 364-367.

[8] 刘志慧, 吕黄伟. 非甾体类抗炎镇痛药在围术期的应用[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(4): 288-290.

[9] 许秋哲. 非甾体类抗炎镇痛药的临床应用[J]. 医药前沿, 2015, 5(32): 55-56.

[10] 梁冬月, 贾晋太. 非甾体抗炎药在术后镇痛中的应用和不良反应[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(9): 1771.

[11] CASH JN. 非甾体抗炎药的镇痛作用机理[J]. 国际药学研究杂志, 1997, 24(5): 294-297.

[12] 黄世杰. 非甾体类抗炎药在超前镇痛中的作用[J]. 国际药学研究杂志, 2004, 31(4): 228-230.

[13] MOSS JR, WATCHA MF, BENDEL LP, et al. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy[J]. Paediatr Anaesth, 2014, 24(5): 483-489.

[14] 刘国恩, 董朝晖, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南及导读(2015版)[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 32-33.

[15] 孙杰, 孙利华. 社会意愿支付法确定成本-效果阈值的实施[J]. 中国卫生经济, 2016, 35(5): 19-21.

(收稿日期: 2021-10-26; 修回日期: 2022-02-09)

in the newborn group and the infant group were 100.00% and 97.22%, respectively. The medication duration of antibiotics in the infant group was significantly longer than that in the newborn group ($P < 0.05$). There were 54 young children whose antibiotic regimen had to be adjusted due to the poor initial drug effect, and there were 11 (20.37%) young children with augmented renal clearance (ARC), all of whom were infants. **Conclusion** CSF biochemical indexes have a reference value for the diagnosis and treatment of newborns with bacterial meningitis caused by *Escherichia coli*, which can provide a theoretical basis for active anti-infection treatment. Carbapenem antibiotics are the first choice for the treatment of moderate to severe bacterial meningitis caused by *Escherichia coli*, which can significantly improve the efficacy. Infants infected with bacterial meningitis may have ARC, so we should monitor closely their renal function during the treatment, and adjust the treatment regimen of antibiotics according to the change of creatinine clearance.

Key words: *Escherichia coli*; bacterial meningitis; infant; newborn; clinical characteristics; antibiotics; augmented renal clearance

儿童为细菌性脑膜炎高发人群,年龄越小,发病率及致残率越高,新生儿由于免疫系统发育欠成熟且血脑屏障功能差,更易发病^[1-2]。细菌性脑膜炎可由不同细菌引起,但不同年龄段的常见病原菌存在明显差异^[3]。对于低龄段儿童的细菌性脑膜炎,大肠杆菌是仅次于B组链球菌的第二大病原菌^[4]。大肠埃希菌导致的脑膜炎在世界范围内仍是导致患者死亡的重要病因^[5]。随着疫苗在全球范围内的推广与普及,以及抗菌药物的广泛使用,其流行病学和病原菌特点也发生了改变,故积极寻找病原菌并及时给予敏感抗菌药物治疗对细菌性脑膜炎的预后可起到关键作用。大肠埃希菌毒力强、易耐药,导致的低龄患儿颅内感染的治疗困难^[6]。本研究中分析了大肠埃希菌致婴幼儿细菌性脑膜炎的临床特征及抗菌药物使用情况,为临床诊治及合理使用抗菌药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入标准:符合《诸福棠实用儿科学(第8版)》中细菌性脑膜炎或化脓性脑膜炎的诊断标准^[7],具有儿童细菌性脑膜炎的临床表现和脑脊液改变;血培养和/或脑脊液培养仅检出大肠埃希菌;发病年龄小于1岁。

排除标准:外院治疗情况不详;病原学检查不详;资料不完整;合并其他导致细菌性脑膜炎的病原菌感染。

病例选择与分组:收集我院2015年1月至2020年5月收治的大肠埃希菌致细菌性脑膜炎患儿71例。最小年龄为1d,最大年龄为11个月零4d。根据患儿年龄进行分组,日龄 ≤ 28 d为新生儿组(35例),日龄28d至12月为婴儿组(36例)。

指标收集:1)炎性指标与脑脊液生化指标。包括白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及脑脊液检查(有核细胞数、多核细胞比例、蛋白量及葡萄糖)。2)病原菌检查。包括培养为阳性结果标本类型、主要药物的药物敏感性试验(简称药敏试验)结果。

3)抗菌药物使用情况。包括外院抗菌药物使用情况,入院后初始及调整后使用的主要抗菌药物品种,抗菌药物用法用量、调整次数、使用疗程。4)治疗结局。

1.2 方法

标本采集、细菌培养及药敏试验:严格无菌操作,抽取患儿的静脉血及脑脊液1~3mL,注入儿童专用树脂血培养瓶(美国BD公司),送至微生物室,采用Micro Scan Walk Away 40型全自动化微生物分析仪(德国Siemens公司)进行分析,采用倍比稀释法测定抗菌药物对细菌的最低抑菌浓度(MIC),按最新的美国临床和实验室标准协会(CLSI)的标准判定测定结果。

治疗结局判定:治疗结局分为放弃、有效和无效,采用Glasgow临床结局量表^[8]进行评分,分值为1~5分。5分,高热、呕吐等临床症状完全消失或明显缓解,脑脊液检测结果正常或接近正常,无相关并发症及后遗症;4分,出现中枢神经系统障碍,且脑脊液检测结果异常,并发症未见好转;3分,严重中枢神经系统障碍;2分,一直处于昏迷或植物人状态;1分,死亡。将得分为5分的患儿归入有效组,得分为1~4分的患儿归入无效组,治疗疗程 ≤ 14 d且得分为1~4分的视为放弃。

估算肾小球滤过率(eGFR)计算:使用Schwartz公式计算eGFR, $eGFR = k \times \text{身长}(\text{cm}) / \text{血肌酐}(\text{mg/dL})$ 。其中,1岁以下早产儿 k 值为0.33,1岁以下婴儿 k 值为0.45。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)即 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行秩和检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 辅助检查

两组患儿的脑脊液检查指标呈现出不同的特点,新生儿有核细胞数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 的比例显著低于婴儿

组($P < 0.05$),而 $\geq 1\,000 \times 10^9/L$ 的比例显著高于婴儿组($P < 0.01$);新生儿脑脊液以多核细胞占比为主,两组患儿多核细胞占比的差异有统计学意义($P < 0.01$);两组患儿的脑脊液蛋白量逐步升高,而新生儿组脑脊液蛋白量升高程度更显著,蛋白量 $\geq 2\text{ g/L}$ 的比例显著高于婴儿组($P < 0.01$);两组患儿脑脊液葡萄糖以降低为主,而新生儿组脑脊液葡萄糖显著降低($\leq 1.11\text{ mmol/L}$)的比例显著高于婴儿组($P < 0.01$)。除WBC $\leq 12 \times 10^9/L$ 外,两组患儿的炎性指标WBC,CRP,PCT变化均无显著差异($P > 0.05$)。详见表1和表2。

表1 两组患儿脑脊液生化指标检查结果比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of CSF biochemical indexes examination between the two groups [case (%)]				
指标	新生儿组($n=35$)	婴儿组($n=36$)	χ^2 值	P 值
有核细胞数 ($\times 10^9/L$)	≤ 100	4(11.43)	13(36.11)	4.659 0.031
	$> 100 \sim < 1\,000$	6(17.14)	10(27.78)	1.150 0.284
	$\geq 1\,000$	25(71.43)	13(36.11)	8.898 0.003
多核细胞 比例(%)	> 50	28(80.00)	16(44.44)	9.520 0.002
	≤ 50	7(20.00)	20(55.56)	9.520 0.002
蛋白量 (g/L)	≤ 1	2(5.71)	5(13.89)	0.573 0.449
	$> 1 \sim < 2$	4(11.43)	14(38.89)	7.071 0.008
	≥ 2	29(82.86)	17(47.22)	9.878 0.002
葡萄糖 (mmol/L)	≤ 1.11	24(68.57)	14(38.89)	6.285 0.012
	$> 1.11 \sim < 2.00$	8(22.86)	9(25.00)	0.045 0.832
	≥ 2.00	3(8.57)	13(36.11)	7.710 0.005

表2 两组患儿炎性指标水平比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of inflammatory indexes levels between the two groups [case (%)]				
指标	新生儿组($n=35$)	婴儿组($n=36$)	χ^2 值	P 值
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	≤ 12	16(45.71)	26(72.22)	5.161 0.023
	$> 12 \sim < 20$	12(34.29)	7(19.44)	1.994 0.158
	≥ 20	7(20.00)	3(8.33)	1.050 0.306
C反应蛋白 (mg/L)	≤ 8	6(17.14)	6(16.67)	0.003 0.957
	$> 8 \sim < 50$	15(42.86)	16(44.44)	0.018 0.893
	≥ 50	14(40.00)	14(38.89)	0.024 0.877
降钙素原 (mg/L)	≤ 0.5	5(14.29)	2(5.56)	3.556 0.059
	$< 0.5 \sim > 2.0$	11(31.43)	6(16.67)	3.873 0.052
	$\geq 2.0 \sim < 10.0$	10(28.57)	13(36.11)	0.461 0.497
	≥ 10.0	9(25.71)	15(41.67)	2.018 0.155

2.2 药敏特点

患儿细菌培养的标本包括单一血标本、单一脑脊液标本、血及脑脊液标本及1例术中取积脓。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌的比例新生儿组与婴儿组分别为48.57%(17/35)和50.00%(18/36)。两组培养出的大肠埃希菌的药敏试验结果显示,碳青霉烯类的美罗培南敏感率为100.00%;含酶抑制剂的哌拉

西林他唑巴坦、氨基苷类的阿米卡星在新生儿组的敏感率达100.00%,第3代头孢菌素类的头孢他啶及第4代头孢菌素类的头孢吡肟在两组的敏感率均相对较高,而第3代头孢菌素类的头孢噻肟、头孢曲松,氨基苷类的庆大霉素,喹诺酮类的环丙沙星、左氧氟沙星的敏感率均相对较低。详见表3。

表3 两组患儿大肠埃希菌对常见抗菌药物的敏感情况[例(%)]

Tab. 3 Susceptibility of <i>Escherichia coli</i> to common antibiotics in the two groups [case (%)]		
抗菌药物	新生儿组($n=35$)	婴儿组($n=36$)
氨苄西林	7(20.00)	4(11.11)
哌拉西林他唑巴坦	35(100.00)	35(97.22)
头孢呋辛	13(37.14)	8(22.22)
头孢噻肟	18(51.43)	16(44.44)
头孢曲松	18(51.43)	15(41.67)
头孢他啶	31(88.57)	26(72.22)
头孢吡肟	32(91.43)	26(72.22)
氨基曲南	29(82.86)	22(61.11)
美罗培南	35(100.00)	36(100.00)
庆大霉素	22(62.86)	19(52.78)
阿米卡星	35(100.00)	30(83.33)
环丙沙星	20(57.14)	20(55.56)
左氧氟沙星	15(42.86)	18(50.00)

2.3 抗菌药物使用情况

初始治疗方案中,新生儿组使用排名前3的抗菌药物分别为哌拉西林他唑巴坦、美罗培南、帕尼培南倍他米隆,婴儿组分别为美罗培南、头孢噻肟、头孢他啶;调整后的治疗方案中,新生儿组使用排名前3的抗菌药物分别为美罗培南、帕尼培南倍他米隆、头孢曲松,婴儿组分别为美罗培南、头孢他啶、头孢噻肟。两组患儿均存在外院已使用抗菌药物和/或初始剂量不足的现象,且情况相似;新生儿组调整抗菌药物使用方案的情况显著多于婴儿组,但婴儿组的抗菌药物平均疗程显著长于新生儿组($P < 0.05$)。详见表4和表5。

表4 两组患儿使用排名前3的抗菌药物品种[例(%)]

Tab.4 Top three varieties of antibiotics used by the two groups [case (%)]				
方案	新生儿组(<i>n</i> = 35)		婴儿组(<i>n</i> = 36)	
	药品名称	例数(占比)	药品名称	例数(占比)
初始	哌拉西林他唑巴坦	11(31.43)	美罗培南	12(33.33)
	美罗培南	10(28.57)	头孢唑肟	10(27.78)
	帕尼培南倍他米隆	6(17.14)	头孢他啶	6(16.67)
调整后	美罗培南	18(51.43)	美罗培南	23(63.89)
	帕尼培南倍他米隆	9(25.71)	头孢他啶	3(8.33)
	头孢曲松	4(11.43)	头孢唑肟	3(8.33)

表5 两组患儿抗菌药物使用情况
Tab. 5 Use of antibiotics in the two groups

使用情况	新生儿组(n=35)	婴儿组(n=36)	χ^2/Z 值	P值
外院已使用抗菌药物[例(%)]	14(40.00)	20(55.56)	1.721	0.190
初始剂量不足[例(%)]	21(60.00)	23(63.89)	0.114	0.736
调整抗菌药物[例(%)]	31(88.57)	23(63.89)	4.659	0.015
抗菌药物疗程 ≥ 28 d[例(%)]	7(20.00)	24(66.67)	15.712	0.000
抗菌药物平均疗程[M(P_{25} , P_{75}), d]	15.5(6, 26)	32(20.5, 36)	-3.375	0.001

2.4 临床结局

两组患儿的临床结局无显著差异($P > 0.05$), 详见表6。

表6 两组患儿临床结局比较[例(%)]

临床结局	新生儿组(n=35)	婴儿组(n=36)	χ^2 值	P值
放弃	13(37.14)	6(16.67)	3.796	0.051
有效	20(57.14)	27(75.00)	2.529	0.112
无效	2(5.71)	3(8.33)	0.186	0.666

2.5 肾功能评估

初始用药效果不佳而调整抗菌药物使用方案患儿54例, 根据其血肌酐值计算eGFR, 评估肾功能。其中11例患儿eGFR均大于130 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²), 且均为婴儿组患儿, 占20.37%(11/54), 即发生肾功能亢进^[9]。

3 讨论

典型的细菌性脑膜炎脑脊液检查表现为细胞数增多, 蛋白量升高, 葡萄糖降低。本研究结果发现, 两组患儿脑脊液检查结果均符合此特点, 但新生儿组患儿脑脊液有核细胞数 $\geq 1\,000 \times 10^9/L$ 的比例远高于婴儿组, 且新生儿组患儿脑脊液蛋白量 $\geq 2\text{ g/L}$ 的比例更高、葡萄糖 $\geq 2.0\text{ mmol/L}$ 的比例更低。有研究表明, 脑脊液检查提示葡萄糖极低是大肠埃希菌性脑膜炎疾病严重程度或死亡的危险因素^[10], 这为临床积极实施抗感染治疗提供了重要的理论依据。但由于部分患儿放弃了治疗, 两组治疗结局无显著差异, 需要更大的样本量证实这与预后的相关性。

抗菌药物是治疗细菌性脑膜炎不可替代的重要手段, 多个指南推荐第3代头孢菌素类抗菌药物和美罗培南为治疗大肠埃希菌脑膜炎的主要抗菌药物, 不产ESBL的大肠埃希菌和第3代头孢菌素类抗菌药物仍为首选药物^[11-12]。但第3代头孢菌素耐药的大肠埃希菌分离率已达51.6%^[13], 本研究结果也显示, 第3代头孢菌素类抗菌药物头孢曲松及头孢噻肟的敏感率新生儿组在50%左右, 婴儿组在40%左右, 敏感性相对较高的头孢他啶两组平均80%左右, 故患儿首次选用第3代头孢菌素类抗菌药物治疗时, 可能出现治疗失败, 这也是初始治疗失败率高的原因, 导致治疗过程中需调整治

疗方案。美罗培南对致脑膜炎的大肠埃希菌高度敏感, 重庆地区耐药率仅为1.1%^[14]。本研究中, 大肠埃希菌对美罗培南的敏感率仍保持100.00%, 故对于初始治疗效果不佳的患儿, 调整治疗方案后选用美罗培南的比例大幅增加。表明美罗培南可提高中重度细菌性脑膜炎患儿的疗效, 缩短治疗疗程。

对于细菌性脑膜炎的治疗, 要求脑脊液中抗菌药物浓度达到病原菌的MIC^[12]。一项对欧洲新生儿细菌性脑膜炎的系统分析指出, 新生儿细菌性脑膜炎的治疗和管理主要基于经验, 而非高质量的证据^[15], 故临床用药剂量是影响疗效的另一重要因素。为确保抗菌药物在脑脊液中达到有效治疗浓度, 使用剂量需高于普通感染使用的剂量, 但本研究中超过半数患儿的初始剂量均按普通感染的剂量给药, 用量不足可能是延长治疗疗程及影响预后的原因。

本研究结果显示, 抗菌药物平均疗程新生儿组为15.5 d, 婴儿组为32 d, 婴儿组抗菌药物使用疗程 ≥ 28 d的比例及抗菌药物平均使用疗程均远高于新生儿组。其原因可能为: 一方面, 新生儿组放弃治疗的例数多于婴儿组, 可能导致统计结果存在偏差; 另一方面, 婴儿组的病例存在肾功能亢进, 新生儿组未发生。肾功能亢进指肾脏对药物的清除能力增强, 降低主要经过肾脏排泄的药物在体内的浓度, 故肾功能亢进患儿体内药物浓度常无法达到治疗水平^[16]。 β -内酰胺类抗菌药物主要通过肾脏排泄, 如出现肾功能亢进, 则可能加速上述药物的排泄, 影响治疗效果。新生儿出生后, 肾脏代替胎盘成为维持内环境稳定的主要器官, 但其肾小球滤过功能和肾小管分泌功能发育不全, 药物排泄能力较弱, 故新生儿组发生肾功能亢进的概率极低, 对药物浓度的变化影响较小^[17]。研究表明, 儿童发生肾功能亢进的年龄主要分布在1岁以上^[9], 但本研究发现有11例年龄 < 1 岁的患儿发生肾功能亢进, 其中最小的患儿年龄为1个月24 d, 目前尚不清楚婴儿组为何出现肾功能亢进的原因, 但这可能是疗效较差、疗程延长的主要原因之一。

综上所述, 新生儿的脑脊液感染性指标变化较婴儿更明显。碳青霉烯类抗菌药物在治疗大肠埃希菌致细菌性脑膜炎的患儿中具有重要作用, 特别是对于中重度患儿, 是经验性和目标性治疗的首选药物。肾功能亢进可能是婴儿抗菌药物治疗疗程延长的原因之一, 但仍需大样本数据进一步分析。

参考文献

[1] KU LC, BOGGESS KA, COHEN - WOLKOWIEZ M. Bacterial meningitis in infants[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 29 - 45.
[2] BAUD O, AUJARD Y. Neonatal bacterial meningitis[J]. Minerva Pediatr, 2010, 62(3 Suppl 1): 51 - 54.
[3] ZAINEL A, MITCHELL H, SADARANGANI M. Bacterial Men-