

细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻临床分析

刘勇 程国平 宇丽 张振

【摘要】 目的 探讨细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻的相关因素、诊断、治疗及预后。**方法** 选择使用氨苄西林钠-舒巴坦钠治疗的 88 例细菌性肺炎患儿, 收集其年龄、性别、白细胞数、中性粒细胞百分比、CRP、难辨梭状芽孢杆菌毒素 (CD)、抗生素使用和住院时间等临床资料, 分析抗生素相关性腹泻 (AAD) 患儿的腹泻开始时间、腹泻持续时间、粪培养、腹泻治疗药物及预后情况。**结果** 使用氨苄西林钠-舒巴坦钠的 88 例细菌性肺炎患儿中, 发生 AAD 16 例 (18%), 在 AAD 患儿粪便培养标本中检出的菌株以产酸克雷伯杆菌居多 (7 株)。16 例 AAD 患儿均予益生菌制剂及甲硝唑治疗, 除 3 例 AAD 患儿出现复发腹泻外, 其余全部痊愈。与未发生 AAD 患儿相比, AAD 患儿中年龄不大于 2 岁者比例较高, 抗生素使用时间和住院时间均较长 (P 均 < 0.05)。Logistic 多因素回归分析显示, 患儿年龄 ≤ 2 岁 ($OR = 4.533$, 95% CI 2.381 ~ 7.835)、抗生素使用时间 ($OR = 2.624$, 95% CI 1.245 ~ 5.871) 和住院时间 ($OR = 2.751$, 95% CI 1.391 ~ 6.994) 均为 AAD 的影响因素。**结论** 细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻的发生率较高, 患儿年龄 ≤ 2 岁、氨苄西林钠-舒巴坦钠使用时间和住院时间长是 AAD 发生的危险因素。

【关键词】 抗生素相关性腹泻; 氨苄西林钠-舒巴坦钠; 细菌性肺炎; 儿童

Clinical analysis of secondary ampicillin-sulbactam-associated diarrhea in children with bacterial pneumonia Liu Yong, Cheng Guoping, Yu Li, Zhang Zhen. Department of Pediatrics, Tongcheng County People's Hospital of HuBei Province, Xianning 437400, China

Corresponding author, Zhang Zhen, E-mail: 1572690432@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors, diagnosis, treatment and prognosis of secondary ampicillin/sulbactam-associated diarrhea in children diagnosed with bacterial pneumonia. **Methods** 88 children with bacterial pneumonia who were administered with ampicillin/sulbactam were enrolled in this study. Clinical data such as age, gender, leukocyte count, neutrophil granulocyte percentage, C-reactive protein (CRP), Clostridium difficile (CD) toxin, use of antibiotics and length of hospital stay were retrospectively obtained. The onset time and duration of diarrhea, stool culture, medication therapy and clinical prognosis in children with antibiotic-associated diarrhea (AAD) were analyzed. **Results** Among 88 bacterial pneumonia children who were administered with ampicillin/sulbactam, 16 cases (18%) presented with AAD. Stool culture test revealed that klebsiella oxytoca (7 strains) was the main pathogen in the AAD children. Among 16 AAD children, thirteen were recovered after use of probiotics and metronidazole and 3 cases had recurrent diarrhea. Compared with children without AAD, the percentage of children aged ≤ 2 years was significantly higher, time of antibiotics use and length of hospital stay were significantly longer in the AAD counterparts (all $P < 0.05$). Multi-variate logistic regression analysis revealed that age of ≤ 2 years ($OR = 4.533$, 95% CI 2.381-7.835), time of antibiotics use ($OR = 2.624$, 95% CI 1.245-5.871) and length of hospital stay ($OR = 2.751$, 95% CI 1.391-6.994) were the risk factors of the incidence of AAD. **Conclusions** The incidence of secondary ampicillin/sulbactam-associated diarrhea is relatively high in children diagnosed with bacterial pneumonia. Age of ≤ 2 years, time of antibiotics use and length of hospital stay are the risk factors of the incidence

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2016.10.006

基金项目: 武汉市卫计委 2013 年临床医学科研项目 (WX13A12)

作者单位: 437400 咸宁, 湖北省咸宁市通城县人民医院儿科 (刘勇, 程国平, 宇丽); 430016 武汉, 湖北省武汉市妇女儿童医疗保健检验科 (张振)

通讯作者, 张振, E-mail: 1572690432@qq.com

of AAD.

【Key words】 Antibiotic-associated diarrhea; Ampicillin-sulbactam; Bacterial pneumonia; Child

抗生素相关性腹泻(AAD)是指在抗生素治疗过程中或停用后2个月内发生的、没有其他原因可解释的腹泻^[1]。AAD是细菌性肺炎患儿行抗生素治疗后发生的主要不良反应之一,在抗生素治疗患儿中的发生率达到3%~25%^[2]。氨苄西林钠-舒巴坦钠是治疗患儿革兰阴性菌感染的一线抗生素。在临床工作中,我们发现患儿在使用氨苄西林钠-舒巴坦钠后的腹泻发生率较高^[3]。本研究回顾性分析了88例使用氨苄西林钠-舒巴坦钠治疗细菌性肺炎患儿的临床资料,探讨氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻发病的相关因素、诊断、治疗及预后。

对象与方法

一、研究对象

2012年1月至2014年1月在湖北省咸宁市通城县人民医院儿科使用氨苄西林钠-舒巴坦钠治疗细菌性肺炎的住院患儿88例,其中男49例、女39例,年龄3个月~14岁。排除:使用或联合使用氨苄西林钠-舒巴坦钠之外抗生素治疗的患儿;患细菌性肺炎且合并有其他疾病感染的患儿。

二、细菌性肺炎诊断

细菌性肺炎诊断按照儿童社区获得性肺炎管理指南标准^[4]。患儿在入院前均行血常规、ESR、CRP、血生化检测及行胸部X线摄片检查,全部病例入院后均严格按照要求送检痰、血标本行细菌培养及进行血降钙原检测。本研究中,以血降钙原 $>2\mu\text{g/L}$ 作为区分细菌和非细菌性感染的临界值。以实验室从痰、血培养标本中检测出肺炎致病菌作为细菌性感染的诊断依据。本研究检测的肺炎患儿病原菌为产 β -内酰胺酶流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、奇异变形杆菌、鲍曼不动杆菌其中的1种或数种,88例患儿均为根据痰、血培养标本检出病原菌的药物敏感度试验结果选择氨苄西林钠-舒巴坦钠治疗。

三、AAD诊断

AAD诊断按2001年1月2日颁发的《医院感染诊断标准(试行)》诊断标准:①入院前均无腹泻,入院后经静脉应用抗生素治疗1~5d后出现腹泻;②大便次数 ≥ 3 次/d,伴粪便性状改变,如水样便、稀便;③粪常规检查结果示无或少量白细胞;④排除在治疗过程中因食物中毒、病毒性肠

炎、菌痢、沙门菌肠炎、慢性肠炎及护理不当等因素造成的腹泻^[5]。

四、难辨梭状芽胞杆菌(CD)毒素检测

参考文献[6]的描述,采用法国梅里埃公司mini-VIDAS全自动免疫仪,使用酶联荧光免疫分析法对粪便中的CD毒素A/B进行定性检测。具体操作步骤:取300 μl 水样便或稀便,加入900 μl 稀释液中,摇匀,12 000 $\times g$ 离心5 min,离心后静置,取300 μl 上清液,如果上清液上有漂浮物应弃除,加样本或标准品到mini-VIDAS分析仪试剂条的样本孔内,仪器自动分析结果,1 h报告结果。每批检测样品均设置质控品、标准品、阳性及阴性对照,其操作步骤同样本一致。

五、粪便病原菌分离鉴定

用无菌容器收集AAD患儿粪便标本,2 h内送临床微生物室,将粪便标本接种于血培养基、麦康凯培养基和沙堡弱培养基培养24 h,次日将可疑菌落转种血培养基进行纯培养24 h,先观察菌落形态,通过革兰染色区别阴、阳性菌,用手工方法初步鉴定,再用法国梅里埃公司鉴定卡,经VITEK Compact全自动鉴定分析系统鉴定细菌。

六、观察内容

收集88例使用氨苄西林钠-舒巴坦钠治疗细菌性肺炎患儿的临床资料,记录其年龄、性别、白细胞数、中性粒细胞百分比、CRP、CD、抗生素使用和住院时间等临床资料,分析AAD患儿的腹泻开始时间、腹泻持续时间、粪培养、腹泻治疗药物及预后情况。

七、统计学处理

使用SPSS 19.0统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。对细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻的先行单因素分析,对上述单因素分析的结果以 $P < 0.05$ 为标准,进一步使用多因素Logistic回归,采用逐步回归法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、使用氨苄西林钠-舒巴坦钠后AAD的发生情况

88例细菌性肺炎患儿中,使用氨苄西林钠-舒

巴坦钠治疗后发生 AAD 16 例，发病率为 18%。16 例 AAD 患儿中，男、女各 8 例，年龄（1.02 ± 0.32）岁，腹泻开始时间为使用氨苄西林钠-舒巴坦钠后的（3.17 ± 0.54）d，腹泻持续时间为（5.28 ± 1.64）d。16 例 AAD 患儿粪便培养标本中，检出产酸克雷伯杆菌 7 株、假丝酵母菌 3 株、金黄色葡萄球菌 2 株、产气荚膜梭菌 2 株，CD 阳性 6 例。

二、AAD 患儿的治疗及转归情况

对腹泻症状较轻的患儿主要采用口服益生菌治疗，选择的益生菌为酪酸梭菌、双歧杆菌二联活菌散剂（常乐康），婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌四联活菌片（思连康），或布拉氏酵母菌散剂（亿活）。对腹泻症状较严重的患儿采用停用抗生素、添加甲硝唑与益生菌治疗。16 例 AAD 患儿经治疗后有 3 例复发腹泻，其余全

部痊愈。3 例腹泻复发患儿使用万古霉素治疗全部痊愈出院。

三、细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻的单因素分析

与未发生 AAD 患儿相比，发生 AAD 患儿年龄不大于 2 岁者比例较高、抗生素使用时间和住院时间均较长（*P* 均 <0.05），2 者间白细胞、中性粒细胞、CRP、CD 比较差异均无统计学意义（*P* 均 >0.05），见表 1。

四、细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻的 Logistic 分析

单因素分析中，*P* <0.05 的年龄、抗生素使用时间和住院时间被选入多因素模型。进一步 Logistic 回归结果显示，AAD 患儿的年龄、抗生素使用时间和住院时间均为 AAD 的影响因素，见表 2。

表 1 细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻单因素分析				
相关因素	AAD 患儿（ <i>n</i> = 16）	未发生 AAD 患儿（ <i>n</i> = 72）	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄 [例（%）]				
≤2 岁	14（88）	25（35）	14.777	<0.001
>2 岁	2（13）	47（65）		
性别 [例（%）]				
男	8（50）	41（57）	0.256	0.613
女	8（50）	31（43）		
白细胞计数 [例（%）]				
≥10 ¹⁰ /L	11（69）	34（47）	2.428	0.119
<10 ¹⁰ /L	5（31）	38（53）		
中性粒细胞百分比 [例（%）]				
≥65%	10（63）	42（58）	0.094	0.759
<65%	6（38）	30（42）		
CRP [例（%）]				
≥5 mg/L	14（88）	58（81）	0.424	0.515
<5 mg/L	2（13）	14（19）		
CD [例（%）]				
阳性	6（38）	16（22）	1.630	0.202
阴性	10（63）	56（78）		
氨苄西林钠-舒巴坦钠使用时间（d）	12.6 ± 3.3	8.9 ± 4.5	3.103	0.003
住院时间（d）	15.7 ± 4.9	11.6 ± 5.2	2.881	0.005

表 2 细菌性肺炎患儿继发氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性腹泻 Logistic 分析						
相关因素	赋 值	β	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
年龄	≤2 岁 = 1, >2 岁 = 0	1.631	20.254	0.011	5.108	2.381 ~ 7.835
氨苄西林钠-舒巴坦钠使用时间	具体数值	0.832	11.277	0.034	2.298	1.245 ~ 5.871
住院时间	具体数值	0.891	12.426	0.027	2.438	1.391 ~ 6.994

讨 论

AAD 是由于应用抗生素等原因导致的机体肠道菌群失衡或优势菌群更替性腹泻。儿童发生 AAD 的临床表现较复杂、危险因素较多。有报道, 儿科 AAD 发病率为 3%~25%^[2]。本研究中, 住院细菌性肺炎患儿使用氨苄西林钠-舒巴坦钠后 AAD 的发病率为 18%, 这与上述报道基本一致。

在 β -内酰胺类抗生素广泛应用于治疗儿科细菌性感染前, 克林霉素一直被认为是导致 AAD 的主要药物^[7]。其后, 三代头孢菌素、阿莫西林-克拉维酸钾导致 AAD 陆续有报道^[8,9]。Yilmaz 等^[10]认为, 使用氨苄西林钠-舒巴坦钠是 AAD 的重要诱因, 而且该类 AAD 患者的腹泻较严重且以血性腹泻为主, 结肠镜检显示氨苄西林钠-舒巴坦钠相关性 AAD 与一般肠炎相近。本研究显示, 88 例细菌性肺炎患儿在使用氨苄西林钠-舒巴坦钠后的 AAD 发生率为 18%, 结果提示氨苄西林钠-舒巴坦钠是导致细菌性肺炎患儿继发 AAD 的重要诱因之一。

本研究中, 在 AAD 患儿粪便培养标本中检出的菌株以产酸克雷伯杆菌居多, 这与既往报道类似^[11]。另外, 本研究中还检出了 3 株假丝酵母菌、2 株金黄色葡萄球菌、2 株产气荚膜梭菌, 这些 AAD 病原体也有文献报道^[12-14]。本研究中, 16 例 AAD 患儿中检出 CD 阳性 6 例, 发生 AAD 患儿与未发生 AAD 患儿间 CD 阳性比例比较差异无统计学意义, 其原因可能与新生儿肠道存在无症状的 CD 高定植, 新生儿肠道对 CD 缺乏易感性和缺乏 CD 毒素 A 受体有关^[15]。上述结果说明 AAD 患儿肠道菌群较复杂, 对发生 AAD 的患儿必须检测肠道病原菌情况, 针对 AAD 患儿肠道不同病原菌情况采取个性化治疗。

有学者以 2 岁为界对 AAD 患儿的年龄因素进行分析^[2,3]。本研究也显示, 年龄 ≤ 2 岁的细菌性肺炎患儿是 AAD 的主要人群。本研究中, ≤ 2 岁患儿的 AAD 发生率 36%, >2 岁患儿的 AAD 发生率为 4%, 两者比较差异有统计学意义。分析其原因, ≤ 2 岁的患儿肠壁通透性高, 分泌及蠕动功能容易受到破坏, 患儿消化系统免疫功能差, 消化功能易受到疾病本身或抗生素等因素的影响而导致 AAD 的发生。另外, 发生 AAD 患儿抗生素使用时间和住院时间与未发生 AAD 患儿比较差异有统计学意义。Logistic 回归显示, AAD 患儿的年龄、抗生素使用时间和住院时间均为 AAD 的影响因素,

即年龄 ≤ 2 岁、抗生素使用时间较长和住院时间延长均为发生 AAD 的危险因素。白细胞计数、中性粒细胞百分比、CRP 是诊断细菌感染的重要参考指标, 本研究中 AAD 与未发生 AAD 患儿间性别比例、白细胞数、中性粒细胞、CRP 比较差异无统计学意义, 这也说明了 AAD 主要是肠道菌群失调紊乱、肠道益生菌数量下降导致的腹泻, 而非细菌感染性疾病。

对发生 AAD 患儿的治疗, 除停用抗生素外, 使用甲硝唑并添加益生菌制剂是主要的方法, 本研究 16 例 AAD 患儿经过治疗后, 有 3 例出现复发腹泻, 其余全部痊愈。关于使用益生菌治疗 AAD 的文献较多^[16]。本研究显示, 常乐康、思连康或亿活均为治疗 AAD 的有效益生菌制剂。

总而言之, 住院细菌性肺炎患儿使用氨苄西林钠-舒巴坦钠后 AAD 有较高的发病率, 年龄 ≤ 2 岁患儿是 AAD 的主要人群, 患儿年龄 ≤ 2 岁、氨苄西林钠-舒巴坦钠使用时间较长和住院时间延长均为 AAD 的危险因素, 停用抗生素并使用甲硝唑和益生菌制剂是治疗患儿 AAD 的有效方法。

参 考 文 献

- [1] Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr*, 2009, 46 (6): 491-496.
- [2] Elseviers MM, Van Camp YP, Vermeersch S, Anneman L. Sal084 antibiotic associated diarrhea; incidence, risk factors and treatment. *Gastroenterology*, 2014, 146 (Suppl): S195.
- [3] 鲍连生, 张振, 张多. 重症细菌性肺炎患儿继发抗生素相关性腹泻临床分析. *临床儿科杂志*, 2015, 32 (6): 562-563.
- [4] 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)(下). *中华儿科杂志*, 2013, 51 (11): 745-752.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)摘登. *新医学*, 2005, 36 (8): 495.
- [6] Lee YC, Wang JT, Chen AC, Sheng WH, Chang SC, Chen YC. Changing incidence and clinical manifestations of Clostridium difficile-associated diarrhea detected by combination of glutamate dehydrogenase and toxin assay in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45 (4): 287-295.
- [7] Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gouborne A, Viale A, Ubeda C, Xavier J, Pamer EG. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis. *Infect Immun*, 2012, 80 (1): 62-73.
- [8] Knecht H, Neulinger SC, Heinsen FA, Knecht C, Schilhabel A, Schmitz RA, Zimmermann A, dos Santos VM, Ferrer M, Rosenstiel PC, Schreiber S, Friedrichs AK, Ott SJ. Effects of β -

- lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to *Clostridium difficile* associated diarrhea. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e89417.
- [9] Matsuura GT, Garrison MW. Antibiotic collateral damage: resistance and antibiotic-associated diarrhea. *Hosp Pharm*, 2011, 46 (10): 758-768.
- [10] Yilmaz M, Bilir YA, Aygün G, Erzin Y, Ozturk R, Celik AF. Prospective observational study on antibiotic-associated bloody diarrhea: report of 21 cases with a long-term follow-up from Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24 (6): 688-694.
- [11] Joainig MM, Gorkiewicz G, Leitner E, Weberhofer P, Zollner-Schwetz I, Lippe I, Feierl G, Krause R, Hinterleitner T, Zechner EL, Högenauer C. Cytotoxic effects of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis or other diseases caused by infections and from healthy subjects. *J Clin Microbiol*, 2010, 48 (3): 817-824.
- [12] Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics-continuing education article. *J Pharm Pract*, 2013, 26 (5): 476-482.
- [13] Lo TS, Borchardt SM. Antibiotic-associated diarrhea due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 63 (4): 388-389.
- [14] Unterer S, Busch K, Leipig M, Hermanns W, Wolf G, Straubinger RK, Mueller RS, Hartmann K. Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *J Vet Intern Med*, 2014, 28 (1): 52-58.
- [15] Wultańska D, Obuch-Woszczyński P, Banaszkiewicz A, Radzikowski A, Pituch H, Młynarczyk G. Prevalence of *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract of hospitalized children under two years of age. *Med Dosw Mikrobiol*, 2010, 62 (1): 77-84.
- [16] 童佩. 布拉酵母双向调节儿童肠道菌群失调的疗效分析. *新医学*, 2012, 43 (6): 420-421.

(收稿日期: 2016-02-10)

(本文编辑: 林燕薇)

