

·专题·儿童神经源性膀胱的诊治

儿童神经源性膀胱并尿路感染的临床特点及病原菌分析



全文二维码



开放科学码

周广伦 孙俊杰 尹鉴淳 刘晓东 李守林

【摘要】 目的 探讨儿童神经源性膀胱并尿路感染的临床特点、病原菌分布与病原菌耐药性,为临床诊治提供依据。 **方法** 收集 2010 年 1 月至 2019 年 12 月深圳市儿童医院泌尿外科收治的神经源性膀胱并尿路感染患者的临床资料(包括临床表现、合并畸形、尿培养结果、病原菌耐药监测、抗生素选择等),并进行回顾性分析。 **结果** 本研究共纳入 33 例研究对象,其中男 17 例,女 16 例。年龄 1 ~ 156 个月。28 例反复尿路感染(感染次数 ≥ 3 次),其中 1 例感染达 8 次。临床表现以发热为主,大龄儿童主要表现为尿频、尿痛和腹痛。33 例因尿路感染住院 93 次,培养出 87 株菌株,其中革兰氏阴性菌 63 株、革兰氏阳性菌 17 株、真菌 7 株。63 株革兰氏阴性菌中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌对氨苄西林、头孢呋辛钠的耐药率 $\geq 78\%$,对哌拉西林/他唑巴坦及美罗培南的敏感率 $\geq 88.9\%$ 。经哌拉西林/他唑巴坦抗感染治愈 33 例;经头孢呋辛钠治疗无效,根据药敏试验结果改用哌拉西林/他唑巴坦治愈 13 例。 **结论** 神经源性膀胱患者反复尿路感染发生率高。致病菌以革兰氏阴性杆菌为主。革兰氏阴性菌对青霉素、头孢类抗生素耐药性高。哌拉西林/他唑巴坦及碳青霉烯类对病原菌敏感性高,哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗效果显著。

【关键词】 神经源性膀胱; 尿路感染; 细菌; 真菌; 儿童

【中图分类号】 R726.945 R378 R379

Analysis of pathogens and clinical features of neuropathic bladder with urinary tract infection in children. Zhou Guanglun, Sun Junjie, Yin Jianchun, Liu Xiaodong, Li Shoulin. Department of Urology, Municipal Children's Hospital, Shenzhen 518034, China. Corresponding author: Li Shoulin, Email: lishoulinsz@126.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical features, pathogenic distributions and drug resistance of neuropathic bladder with urinary tract infection in children so as to provide rationales for clinical diagnosis and treatment of the disease. **Methods** From January 2010 to December 2019, clinical data were retrospectively reviewed for 33 hospitalized children of neuropathic bladder with urinary tract infection. **Results** There were 17 boys and 16 girls with an age range of 1 - 156 months. Repeated infections thrice and more occurred in 28 cases. One case had 8 bouts of infection. Fever was the most common. Elder children had frequent & painful urination and abdominal pain. A total of 87 strains were cultured from the samples from 33 children, including 63 strains of Gram-negative bacteria and 17 strains of Gram-positive bacteria. The drug resistant rates of Gram-negative bacteria to ampicillin and cefuroxime sodium were both $>78\%$. The sensitive rates to piperacillin tazobactam and meropenem were $>88\%$. Thirty-three cases were cured by piperacillin tazobactam and another 13 cases cured by switching cefuroxime sodium to piperacillin tazobactam. **Conclusion** Clinical manifestations of neuropathic bladder with urinary tract infection are non-typical and repeated infections occur frequently. The resistance rate to penicillin or cephalosporins is high. The drug resistance rate of piperacillin tazobactam is low with a decent prognosis.

【Key words】 Neurogenic Bladder; Urinary Tract Infection; Bacteria; Fungi; Child

DOI:10.12260/lcxezkzz.2021.11.005

基金项目:国家自然科学基金(编号:U1904208)

作者单位:深圳市儿童医院泌尿外科(广东省深圳市,518034)

通信作者:李守林,Email: lishoulinsz@126.com

儿童神经源性膀胱(neuropathic bladder, NB)是指因神经病变或损害引起的排尿和(或)储尿功能障碍,进而产生一系列尿路症状及并发症^[1]。该病的主要治疗目的是防止上尿路损害,若合并尿路感染(urinary tract infection, UTI)尤其是反复尿路感

染,最终可导致肾瘢痕和肾衰竭^[2-4]。由于长期和(或)不合理抗生素的使用,尿路感染病原菌耐药性有逐渐上升趋势^[5]。神经源性膀胱合并 UTI 治疗困难,应引起临床重视。本文拟探讨 NB 合并 UTI 的临床特点及病原菌药敏特点,为本病早期诊治和抗菌药物的合理使用提供依据。

材料与方法

一、临床资料

收集 2010 年 1 月至 2019 年 12 月深圳市儿童医院泌尿外科收治的 33 例神经源性膀胱并 UTI 患者的临床资料,记录其临床表现、合并畸形、尿培养结果、病原菌耐药监测结果、抗生素选择等。33 例中,男 17 例,女 16 例;年龄 1~156 个月,中位年龄 26.3 个月。28 例因反复多次尿路感染住院,其中 1 例反复尿路感染达 8 次。纳入标准:明确神经损害或病变,经临床表现[排尿和(或)储尿功能障碍]、影像学(膀胱形态失常)和尿动力学(逼尿肌与括约肌不协调)检查等确诊为神经源性膀胱(根据 2019 年欧洲小儿泌尿外科指南诊断),且符合 UTI 的实验室诊断(尿常规清洁中段尿中白细胞 ≥ 5 个/高倍视野)^[6]。

二、诊疗过程

所有患者完善尿培养,给予抗菌药物,适时调整抗生素,积极处理针对原发病及其他并发症。

结 果

一、首发临床表现

以发热(44 例次)最常见,其他首发临床表现包括:尿痛、尿频 19 例次,尿液浑浊、腹痛各 12 例次,腹胀、呕吐、纳差 8 例次,血尿 8 例次。

二、合并症

合并症以肾积水(19 例,57.6%)最常见,其他包括:输尿管反流 18 例,反流性巨输尿管 17 例,神经源性肛肠 6 例,先天性心脏病(房间隔缺损)3 例,重复肾 3 例(2 例部分性重复肾、1 例完全性重复肾),多发肾囊肿 2 例。

三、尿培养结果

33 例患者共住院 93 次,培养出 87 株菌株(菌落数 $\geq 10^8$ /L),其中 11 例培养出 2 株不同菌株,6 例培养出 3 株不同菌株。87 株菌株中包括 63 株革兰氏阴性菌(63/87,占 72.4%),17 株革兰氏阳性菌(17/87,占 19.5%),7 株真菌(7/87,占 8.0%)。63 株革兰氏阴性菌中,大肠埃希菌 23 株,肺炎克雷伯菌 12 株,其中产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamasae, ESBLs)大肠埃希菌 16 株(16/23,占 69.6%),产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌 8 株(8/12,占 66.6%)。

四、病原菌药物敏感与耐药试验结果

对培养菌株进行常用抗生素耐药与敏感试验,结果详见表 1、表 2。

表 1 革兰氏阴性菌对抗菌药物的药敏试验结果(%)

Table 1 Drug sensitivity results in Gram-negative bacteria(%)

抗生素	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌	
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率
头孢唑林	56.5	43.5	25.0	75.0	0.0	100.0
头孢克洛	21.7	78.3	0.0	100.0	0.0	100.0
头孢呋辛	13.0	87.0	0.0	100.0	0.0	100.0
头孢曲松	52.2	47.8	33.3	66.7	0.0	100.0
头孢他啶	73.9	26.1	33.3	66.7	87.0	13.0
头孢替坦	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
头孢吡肟	69.6	30.4	88.9	11.1	87.0	13.0
氨苄西林	21.7	78.3	0.0	100.0	0.0	100.0
美洛西林	21.7	78.3	0.0	100.0	-	-
头孢哌酮舒巴坦	100.0	0.0	0.0	100.0	52.1	47.9
哌拉西林他唑巴坦	100.0	0.0	88.9	11.1	100.0	0.0
阿莫西林克拉维酸钾	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	100.0
呋喃妥因	82.6	17.4	50.0	50.0	0.0	100.0
亚胺培南	100.0	0.0	88.9	11.1	100.0	0.0

续上表

抗生素	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌	
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率
美罗培南	100.0	0.0	88.9	11.1	100.0	0.0
厄他培南	100.0	0.0	88.9	11.1	-	-
环丙沙星	65.2	34.8	87.5	12.5	87.0	13.0
阿米卡星	95.6	4.4	100.0	0.0	100.0	0.0

注 “-”代表未进行相应药敏试验

表 2 革兰氏阳性菌对抗菌药物的药敏试验结果 (%)

Table 2 Drug sensitivity results in Gram-positive bacteria (%)

抗生素	屎肠球菌		粪肠球菌	
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率
青霉素	25.0	75.0	100.0	0.0
阿莫西林	25.0	75.0	100.0	0.0
万古霉素	100.0	0.0	100.0	0.0
红霉素	0.0	100.0	16.7	83.3
呋喃妥因	50.0	50.0	100.0	0.0
阿莫西林克拉维酸钾	20.0	80.0	100.0	0.0
氨苄西林	20.0	80.0	100.0	0.0
利奈唑胺	100.0	0.0	100.0	0.0
环丙沙星	0.0	100.0	83.3	16.7
克林霉素	0.0	100.0	0.0	100.0

五、抗生素使用情况

采用哌拉西林他/唑巴坦、头孢他啶、头孢呋辛钠、头孢哌酮舒巴坦钠、碳青霉烯类、万古霉素治愈例数分别为 33 例、13 例、8 例、5 例。13 例经头孢呋辛钠治疗无效,改用哌拉西林/他唑巴坦获治愈。

讨 论

脊髓发育不良是引起儿童神经源性膀胱的主要原因,针对病因进行干预对神经源性膀胱的治疗意义重大,但总体疗效不理想,患者需要长期依赖间歇导尿,其生存质量与并发症值得临床医师重视^[7]。UTI 是儿童神经源性膀胱的常见并发症,反复 UTI 可以引起甚至加重上尿路损害,给患者及其家庭带来沉重的经济和精神负担;同时,神经源性膀胱常伴有膀胱输尿管反流等合并症,使尿路感染的治疗难度加大。本组合并症以继发性上尿路病变为主,若出现尿路感染(尤其是反复尿路感染),其菌尿可反流至肾脏,进一步损害肾功能,与肾功能不全关系密切。因此,有必要早期诊治神经源性膀胱合并 UTI,同时结合药敏试验结果有针对性地使用抗生素。

本院神经源性膀胱并 UTI 患者的临床症状以发热最常见(47.3%),部分表现为膀胱刺激征、消化

道不适。发热主要见于低龄儿童,大龄儿童多存在排尿刺激征,符合 UTI 的临床特点。28 例神经源性膀胱患者(84.8%)因反复尿路感染多次住院,提示神经源性膀胱并 UTI 发生反复感染的比例高。由于个别患者无明显症状,未能及时发现或在门诊接受治疗,因此神经源性膀胱并 UTI 的真实感染人数占比可能更高。本研究中患者反复感染的可能原因如下:首先,神经源性膀胱合并 UTI 属于复杂性 UTI,患者长期存在逼尿肌-括约肌协同失调和膀胱高压,常伴有膀胱输尿管反流,细菌不易被清除^[8]。其次,上尿路压力改变可加重膀胱输尿管反流,同时破坏局部防御屏障,使病原体容易粘附于尿道黏膜上皮细胞。另外,神经源性膀胱患者膀胱功能障碍持续存在,需要间歇导尿,也可能会增加 UTI 风险。

本组共分离出 87 株病原菌,其中革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌占比分别为 72.4% 和 19.5%,与杨国仁等^[9]研究复杂性 UTI 的报道结果相似。本组革兰氏阴性菌中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌分别占 26.4%、13.8% 和 8.0%。本院 2016 年及 2019 年全年细菌耐药监测发现,全院尿培养病原菌中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌分别占 37.1%、9.5%、5.0% 和 34.7%、8.5%、9.3%。而杨国仁^[9]和 Koningsstein^[10]报道复杂性 UTI 患者中大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌分别占 49.2%、8.6%、3.3% 和 47.2%、6.7%、5.0%。本研究中主要革兰氏阴性菌占比与本院及国内外报道有较大差别,可能原因在于:当前研究对象为神经源性膀胱患者,与其他泌尿系统畸形患者相比存在解剖性或功能性差异;神经源性膀胱合并 UTI 患者反复住院率高,使用抗生素品种更广泛、时间更长,存在抗生素不合理应用的可能,从而导致病原菌构成发生变化^[11]。

本研究中革兰氏阳性菌以肠球菌属为主,达 19.5%,与杨国仁等^[9]报道结果相似。本院 2016 年及 2019 年全年全院尿培养病原菌中,粪肠球菌与屎肠球菌分别占 13.5%、7.8% 和 9.3%、16.3%。本

组引起 UTI 的尿肠球菌较粪肠球菌耐药率更高,尿肠球菌对氨苄西林、阿莫西林克拉维酸钾、红霉素及克林霉素的耐药率 $\geq 80\%$,可能与临床抗生素使用不规范有关。尿肠球菌暂未发现万古霉素耐药菌株,低于杨国仁等^[9]、Mendes 等^[12]报道的结果。杨青等^[13]报道尿肠球菌耐药性高于粪肠球菌,认为肠球菌是医院感染的常见致病菌,多见于慢性疾病的混合感染。因此,在原发病治疗的基础上,应重视病原菌的培养,根据病原学药敏试验结果针对性用药^[14]。本研究显示,粪肠球菌耐药性普遍较低,可选用呋喃妥因或阿莫西林克拉维酸钾等口服抗生素作为补充或延续治疗。

本研究在分离的革兰氏阴性菌中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的 ESBLs 检出率分别为 69.6%、66.6%,高于杨国仁等^[9]报道的 ESBLs 检出率(分别为 59% 和 44%),这可能与不同地区抗生素使用差异有关。本研究发现 1 株对哌拉西林/他唑巴坦及碳青霉烯类多重耐药的肺炎克雷伯菌,文献报道肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药,应引起重视^[9,15,16]。二代头孢是本院早年用于治疗 UTI 的抗生素,但随着抗生素的长期使用,相应病原菌的耐药性及分布发生了变化。3 种主要革兰氏阴性菌对头孢呋辛钠的耐药率 $\geq 85\%$,本组 13 例经头孢呋辛钠治疗无效后,根据药敏试验结果改用哌拉西林/他唑巴坦抗感染治愈,提示头孢呋辛对神经源性膀胱儿童 UTI 治疗效果欠佳。

药敏试验结果显示,头孢他啶对大肠埃希菌及铜绿假单胞菌的敏感性 $\geq 73\%$,但对肺炎克雷伯菌耐药性为 66.7%,这可能与部分病原菌能产生超广谱 β -内酰胺酶,使青霉素类、头孢类药物活性显著降低有关。在临床工作中,应优先选择增加酶抑制剂的抗菌药物,减少产 ESBLs 菌株的流行^[17]。本组患者在完善尿培养后使用抗生素治疗,使用时长根据患者临床症状、经验性应用抗生素是否敏感以及尿常规、尿培养结果而定,待尿路感染症状消失、尿常规转阴性与尿培养两次结果阴性后停药。对于 NB 合并 UTI 治愈患者,出院后需继续在家进行清洁间歇导尿(clean intermittent catheterization, CIC),旨在通过 CIC 减轻膀胱压力和预防上尿路并发症。近年来经过临床总结,发现哌拉西林/他唑巴坦对神经源性膀胱并 UTI 疗效显著,对个别难治性感染选用万古霉素和碳青霉烯类抗生素,可作为神经源性膀胱并 UTI 儿童抗感染的首选经验性用药方案。孙涛等^[15]报道大肠埃希菌及铜绿假单胞菌等革兰

氏阴性菌对阿米卡星的耐药性 $< 10.0\%$,鉴于其具有一定的肾毒性,不适用于 UTI 儿童。

综上,UTI 属于神经源性膀胱的常见并发症。本病致病菌以革兰氏阴性菌为主,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的 ESBLs 阳性率高,对头孢类抗生素耐药性高,可选用哌拉西林/他唑巴坦抗感染,同时严格把握碳青霉烯类药物的使用指征。

参考文献

- 1 王朝旭,张淮平. 小儿神经源性膀胱药物治疗及现状[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(23):1833-1835. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.23.022.
Wang CX,Zhang WP. Current status of drug treatment for neurogenic bladder in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr,2017,32(23):1833-1835. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.23.022.
- 2 Hoen L,Eccleston H,Blok BFM,et al. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review(Review)[J]. Neurourol Urodyn,2017,36(7):1685-1702. DOI:10.1002/nau.23205.
- 3 Nseyo U,Santiago-Lastra Y. Long-term complications of the neurogenic bladder[J]. Urol Clin North Am,2017,44(3):355-366. DOI:10.1016/j.ucl.2017.04.003.
- 4 Rosen JM,Kriegermeier A,Adams PN,et al. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2015,60(2):214-216. DOI:10.1016/S0016-5085(14)63262-5.
- 5 Gomila A,Carratalà J,Eliakim-Raz N,et al. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study[J]. Infect Drug Resist,2018,11:2571-2581. DOI:10.2147/IDR.S185753.
- 6 周广伦,尹鉴淳,徐万华,等. 儿童复杂性上尿路感染 68 例临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(5):358-360. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.05.010.
Zhou GL,Yin JC,Xu WH,et al. Analysis of clinical features of 68 cases of complicated upper urinary tract infection in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr,2017,32(5):358-360. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.05.010.
- 7 呼和,蒋飞,姬广春,等. 光修复对脊髓栓系伴神经源性膀胱大鼠的作用研究[J]. 临床小儿外科杂志,2020,19(7):648-652. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.07.017.
Hu H,Jiang F,Ji GC,et al. Effect of light repair on spinal

- cord tether with neurogenic bladder in rats[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(7): 648–652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.07.017.
- 8 Manosuthi W, Wiboonthikul S. Treatment outcomes of oral sitafloxacin in acute complicated urinary tract infection and pyelonephritis [J]. SpringerPlus, 2016, 5: 410. DOI: 10.1186/s40064-016-2044-5.
- 9 杨仁国, 王蜀强, 龙姗姗, 等. 复杂性尿路感染 243 例病原菌构成及药敏分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(12): 1050–1055. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2017.12.006.
- Yang GQ, Wang SQ, Long SS, et al. Analysis of pathogens and drug resistances in 243 cases with complicated urinary tract infections [J]. Chin J Antibio, 2017, 42(12): 1050–1055. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2017.12.006.
- 10 Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker ME, et al. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86634. DOI: 10.1371/journal.pone.0086634.
- 11 Ahmed MN, Vannoy D, Frederick A, et al. First-line antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* in children with urinary tract infection in emergency department and primary care clinics [J]. Clin Pediatr (Phila), 2016, 55(1): 19–28. DOI: 10.1177/0009922815588822.
- 12 Mendes RE, Flamm RK, Hogan PA, et al. Summary of linezolid activity and resistance mechanisms detected during the 2012 LEADER surveillance program for the United States [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 1243–1247. DOI: 10.1128/aac.02112-13.
- 13 杨青, 俞云松, 林洁, 等. 2005–2014 年 CHINET 肠球菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 146–152. DOI: CNKI;SUN;KGHL.0.2016-02-008.
- Yang Q, Yun YS, Lin J, et al. Resistance profile of *Enterococcus* in hospitals across China: results of CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2005–2014 [J]. Chin J Infect Chemother, 2016, 16(2): 146–152. DOI: CNKI;SUN;KGHL.0.2016-02-008.
- 14 Wang J, He L, Sha J, et al. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection [J]. Pediatr Int, 2018, 60(5): 418–422. DOI: 10.1111/ped.13526.
- 15 孙涛, 贾洪涛, 王秀新, 等. 复杂性尿路感染的病原菌分布及革兰阴性杆菌的耐药性分析 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(2): 237–240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2018.02.018.
- Sun T, Jian HT, Wang XX, et al. Distribution of pathogens in complicated urinary tract infection and drug resistance of Gram-negative bacteria [J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2018, 38(2): 237–240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2018.02.018.
- 16 Albin OR, Patel TS, Kaye KS. Meropenem-vaborbactam for adults with complicated urinary tract and other invasive infections [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(12): 865–876. DOI: 10.1080/14787210.2018.1542300.
- 17 Shim BS, Kim CS, Kim ME, et al. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(3): 440–446. DOI: 10.1007/s10156-010-0178-x.
- (收稿日期: 2020-11-24)
- 本文引用格式:** 周广伦, 孙俊杰, 尹鉴淳, 等. 儿童神经源性膀胱并尿路感染的临床特点及病原菌分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(11): 1021–1025. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.11.005.
- Citing this article as:** Zhou GL, Sun JJ, Yin JC, et al. Analysis of pathogens and clinical features of neuropathic bladder with urinary tract infection in children [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(11): 1021–1025. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.11.005.

作者更正说明

由于本人笔误, 导致刊登在《临床小儿外科杂志》2021 年第 20 卷第 2 期的论文“尿道下裂术后再发阴茎下弯的处理策略”一文基金项目编号出现错误, 原为 LGF19H05002, 应为 LGF19H50002, 特此更正说明。

浙江大学医学院附属儿童医院 沈一丁