

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 06. 019

新生儿重症监护病房多重耐药革兰阴性菌血流感染危险因素回归分析

刘 艳,马丹娟,黄瑞玉,梁镇杰,穆小萍
(广东省妇幼保健院检验科,广州 510080)

摘 要:目的 探讨新生儿重症监护病房多重耐药革兰阴性菌血流感染的分布、临床特征及危险因素。**方法** 回顾性分析 2014 年 11 月至 2017 年 10 月该院新生儿科收治多重耐药革兰阴性菌血流感染的住院患儿 240 例,分为多重耐药组及非多重耐药组进行临床资料的收集统计,采用多因素 Logistic 回归进行相关危险因素的分析。**结果** 240 例革兰阴性菌血培养阳性患者中,132 例为多重耐药菌菌株,以肺炎克雷伯菌(62.86%)、大肠埃希菌(32.60%)为主。多重耐药组和非多重耐药组患儿出生时胎龄<37 周、胎膜早破、出生时体质量、机械通气、既往抗菌药物治疗、应用第 3 代头孢菌素、住院时间、新生儿肺透明膜病及肺发育异常、新生儿坏死性小肠结肠炎情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,既往抗菌药物治疗、机械通气是患儿多重耐药革兰阴性菌血流感染的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 新生儿多重耐药革兰阴性菌菌株明显增多,针对危险因素应采取有关举措进行控制,并且合理使用抗菌药物,减少新生儿多重耐药菌的感染。**关键词:**新生儿; 重症监护病房; 多重耐药菌; 危险因素
中图法分类号:R446.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)06-0783-04

Regression analysis of risk factors of multidrug-resistant gram-negative bacterial blood infection in neonatal intensive care unit
LIU Yan, MA Danjuan, HUANG Ruiyu, LIANG Zhenjie, MU Xiaoping
(Department of Clinical Laboratory, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution, clinical features and risk factors of multidrug-resistant gram-negative bacteria blood infection in neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** The clinical dates from 240 hospitalized pediatric patients were retrospectively analyzed from November 2014 to October 2017. The differences between 132 cases with multiple drug-resistant infections and 107 cases with non-multiple drug-resistant infections were compared and analyzed by multi-factors Logistic regression. **Results** In the 240 cases of gram-negative bacteria, 133 were multidrug-resistant strains, and the main strains were Klebsiella pneumoniae (62.86%) and Escherichia coli (32.60%). Univariate analysis revealed that gestational age lower than 37 weeks, premature rupture of membrane, birth weight, mechanical ventilation, previous antibiotic therapy, application of third generation cephalosporins, days in hospital, neonatal pulmonary hyal membrane disease and dysplasia, neonatal necrotizing enterocolitis between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that previous antibiotic therapy and mechanical ventilation were the dominant risk factors that caused multidrug-resistant gram-negative bacteria blood infection in NICU. **Conclusion** Multi-resistant gram-negative bacteria strains increase in NICU, effective measures should be taken to control and reduce the drug-resistant bacteria infection, and the use of antibiotics should be appropriate.
Key words: neonate; intensive care unit; multiple drug-resistant bacteria; risk factor

多重耐药菌感染是指对 3 类或以上抗菌药物同时耐药的病原菌感染。新生儿重症监护室收治的患儿病情危重,接受较多侵袭操作,抵抗力差,易出现感染,是致死的重要原因^[1],并且革兰阴性菌血流感染阳性率在过去 10 年上升较快,致死率较高^[2]。随着广谱抗菌药物的广泛使用,细菌的耐药性不断增加,并出现多重耐药,给临床治疗带来困难。因此,本文分析本院新生儿重症监护室多重耐药革兰阴性菌血流感染情况及感染相关危险因素,为临床感染控制策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 11 月到 2017 年 10 月

作者简介:刘艳,女,主管技师,主要从事临床检验方面的研究。

本院新生儿科收治的血液检测革兰阴性菌阳性患儿为研究对象。研究对象纳入标准:(1)1 次或多次血培养检测出革兰阴性菌;(2)临床特征符合原卫生部颁布的《感染诊断标准》^[3]。排除标准:(1)同一患儿发生菌血症时间少于 1 个月;(2)外院转来年龄超过 2 周,病史不详。根据培养结果,将患儿分为多重耐药菌组和非多重耐药菌组。多重耐药菌组纳入标准:(1)产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠杆菌阳性;(2)对 3 类或以上抗菌药物(包括青霉素类、碳青霉烯类、广谱头孢菌素、单环 β -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类等)同时耐药的病原菌^[2]。回顾性收集患儿的临床资料,分别记录患儿的基本情况(性别、年龄、出生时胎龄、出生体质量、出生时 Apgar 评分),母亲围产史(剖宫产史、胎膜早破、慢性病史)、发生菌血症前抗菌药物治疗史、机械通气、手术治疗、其他疾病史、住院时间等内容。

1.2 方法 新生儿血液培养采用 Bact/Alert3D120 全自动细菌培养系统(法国梅里埃公司)进行培养;采用 VITEK-2 COMPACT 全自动细菌分析仪(法国梅里埃公司)对血培养阳性菌进行鉴定及耐药性分析。结果与判读严格按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2013 标准进行判读。质控菌株由原卫生部临床检验中心提供,包括大肠埃希菌 ATCC25922、绿脓假单胞 ATCC27583、阴沟肠杆菌 ATCC70023、产酸克雷伯菌 ATCC700324。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。单因素和多因素 Logistic 回归分析血流感染的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 培养结果 血培养阳性标本共 732 例,革兰阳性菌 467 例,占 63.78%;革兰阴性菌 240 例,占 32.79%。革兰阴性菌中 132 例(55.0%)为多重耐药菌;108 例(45.0%)为革兰阴性非多重耐药菌。

2.2 革兰阴性菌检出情况 240 例血培养革兰阴性菌共分离到 23 种革兰阴性菌,其中多重耐药菌为 132 株(55.0%),以肺炎克雷伯菌(62.86%)、大肠埃希菌(32.60%)为主;非多重耐药菌为 108 株(45.0%),以大肠埃希菌(48.20%)、肺炎克雷伯菌(21.30%)、鲍曼不动杆菌(10.19%)为主,见表 1。

2.3 多重耐药革兰阴性菌主要菌株耐药情况分析 肺炎克雷伯菌对氨苄西林的耐药率为 100.0%,耐药率高。对第 3 代头孢中的头孢他啶耐药率为 63.4%,低于头孢噻肟(97.6%)、头孢曲松(100.0%)、头孢吡肟(65.1%)。而对碳青霉烯类的亚胺培南、厄他培南耐药率为 13.3%、7.2%,较为敏感。头孢替坦耐药率

为 14.5%,对于氨基苷类、喹诺酮类抗菌药物均比较敏感。而大肠埃希菌则对喹诺酮类较为耐药,环丙沙星、左氧氟沙星耐药率均为 46.5%。对碳青霉烯类的亚胺培南、厄他培南敏感,耐药率为 2.3%。见表 2。

表 1 240 株革兰阴性菌的构成情况[n(%)]

病原菌	多重耐药菌(n=132)	非多重耐药菌(n=108)
大肠埃希菌	43(32.60)	52(48.20)
肺炎克雷伯菌	83(62.86)	23(21.30)
鲍曼不动杆菌	0(0.00)	11(10.19)
洋葱伯克霍尔德菌	2(1.50)	0(0.00)
产酸克雷伯菌	1(0.76)	1(0.92)
臭鼻克雷伯菌	1(0.76)	0(0.00)
弗劳地枸橼酸杆菌	1(0.76)	0(0.00)
铜绿假单胞菌	1(0.76)	1(0.92)
产气肠杆菌	0(0.00)	3(2.78)
阴沟肠杆菌	0(0.00)	3(2.78)
板崎肠杆菌	0(0.00)	4(3.70)
其他革兰阴性菌	0(0.00)	10(9.21)

表 2 主要多重耐药菌对抗菌药物耐药率[n(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌(n=43)	肺炎克雷伯菌(n=83)
氨苄西林	43(100.0)	83(100.0)
头孢噻肟	38(88.4)	81(97.6)
头孢他啶	18(41.9)	53(63.4)
头孢曲松	39(90.7)	83(100.0)
头孢吡肟	9(20.9)	54(65.1)
氨曲南	20(46.5)	63(75.9)
头孢替坦	1(2.3)	12(14.5)
亚胺培南	1(2.3)	11(13.3)
厄他培南	0(0.0)	6(7.2)
氨苄西林/舒巴坦	31(72.1)	82(98.8)
哌拉西林/他唑巴坦	1(2.3)	13(15.7)
妥布霉素	1(2.3)	4(4.8)
庆大霉素	22(51.2)	16(37.2)
阿米卡星	0(0.0)	0(0.0)
环丙沙星	20(46.5)	7(8.4)
左氧氟沙星	20(46.5)	5(6.0)
复方磺胺甲噁唑	27(62.8)	40(48.2)
呋喃妥因	2(4.6)	32(38.6)

2.4 两组患儿临床相关危险因素分析 对多重耐药菌感染患儿与非多重耐药菌感染患儿比较 16 个相关因素,结果显示,出生时胎龄 < 37 周、胎膜早破、出生时体质量、机械通气、既往抗菌药物治疗、应用第 3 代头孢菌素、住院时间、新生儿肺透明膜病及肺发育异常、新生儿坏死性小肠结肠炎发生情况差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿临床相关危险因素分析

因素	多重耐药菌感染(<i>n</i> =132)	非多重耐药菌感染(<i>n</i> =108)	χ^2/t	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	85(64.39)	69(63.89)	0.010	>0.05
出生时胎龄<37 周[<i>n</i> (%)]	31(23.48)	12(11.11)	6.180	<0.05
出生体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	1.809 5±0.811 8	2.274 0±0.892 8	4.222	<0.01
发生菌血症时年龄(d, $\bar{x}\pm s$)	19.61±7.60	15.52±5.21	-1.903	>0.05
剖宫产[<i>n</i> (%)]	59(44.67)	46(42.59)	0.110	>0.05
胎膜早破[<i>n</i> (%)]	46(34.85)	24(22.22)	4.580	<0.05
出生时 5 min Apgar 评分<8 分[<i>n</i> (%)]	23(17.42)	16(14.81)	0.300	>0.05
肺透明膜病及肺发育异常[<i>n</i> (%)]	57(43.18)	27(25.00)	8.630	<0.01
坏死性小肠结肠炎[<i>n</i> (%)]	49(37.12)	18(16.67)	12.350	<0.01
既往抗菌药物治疗[<i>n</i> (%)]	76(57.58)	34(31.48)	16.290	<0.01
应用第 3 代头孢菌素[<i>n</i> (%)]	28(21.21)	6(5.56)	11.970	<0.01
β-内酰胺酶复合剂[<i>n</i> (%)]	22(16.67)	16(14.81)	0.150	>0.05
机械通气[<i>n</i> (%)]	80(60.61)	50(46.30)	4.900	<0.05
既往手术治疗[<i>n</i> (%)]	31(23.48)	17(15.74)	2.230	>0.05
母亲妊娠高血压[<i>n</i> (%)]	10(7.58)	4(3.70)	1.620	>0.05
住院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	45.00±33.25	34.00±24.59	-2.749	<0.01

2.5 多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析差异有统计学意义的因素,包括出生时胎龄<37 周、胎膜早破、出生时体质量、机械通气、既往抗菌药物治疗、应用第 3 代头孢菌素、住院时间的差异、新生儿肺透明膜病及肺发育异常、新生儿坏死性小肠结肠炎 9 个变量代入 Logistic 回归模型进行危险因素分析显示,既往抗菌药物治疗、机械通气是新生儿科患儿多重耐药菌感染的独立危险因素。见表 4。

表 4 新生儿科住院患儿多重耐药菌感染危险因素 Logistic 回归分析

因素	β	S. E.	Wald χ^2	<i>P</i>	OR
出生时胎龄<37 周	-0.017	0.010	3.111	0.078	0.983
住院时间	0.011	0.006	3.339	0.068	1.011
出生体质量	-0.088	0.328	0.072	0.789	0.916
胎膜早破	22.193	2.164	0.000	0.999	0.000
机械通气	1.410	0.649	4.726	0.030	4.098
应用第 3 代头孢菌素	-1.028	0.617	2.777	0.096	0.358
既往抗菌药物治疗	-2.474	0.777	10.135	0.001	0.084
肺透明膜病及肺发育异常	0.115	0.844	0.019	0.892	1.122
坏死性小肠结肠炎	-21.876	2.164	0.000	0.999	0.000

3 讨 论

本研究中 240 例革兰阴性菌菌血症新生儿,感染革兰阴性多重耐药菌为 132 例,占 55.0%,非多重耐药菌 108 例,占 45.0%。本研究中革兰阴性多重耐药菌比例较高,可能与本院是广东省危重新生儿抢救中心有关,经常接收来自全省各地区的危重患儿。革兰

阴性多重耐药菌中以肺炎克雷伯菌(62.86%)、大肠埃希菌(32.60%)为主。由于广谱抗菌药物的广泛使用及新生儿科用药的局限性,细菌耐药谱不断增大。与一些研究结果相似^[4-5],本文药敏试验显示大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌除了对头孢他啶和头孢吡肟较敏感外,对其他头孢类抗菌药物的耐药率都比较高,对亚胺培南、厄他培南、头孢替坦有很高的敏感性,原因之一是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 的比例很高。而对妥布霉素、阿米卡星这些临床不常用的抗菌药物十分敏感。这说明 ESBLs 的产生很大程度上是由于 β-内酰胺酶抗菌药物长期广泛使用而引起的。因此,控制多重耐药革兰阴性菌的产生,首先要做到合理使用抗菌药物,避免滥用。

对本资料中两组新生儿的性别等 16 个因素进行单因素分析显示,出生时胎龄<37 周、胎膜早破、出生时体质量、机械通气、既往抗菌药物治疗、应用第 3 代头孢菌素、住院时间、新生儿肺透明膜病及肺发育异常、新生儿坏死性小肠结肠炎是新生儿患者感染多重革兰阴性菌感染的危险因素(*P*<0.05)。早产儿和低体质量儿由于营养不良、发育不成熟、免疫系统不够完善,易于感染病原菌。对于胎膜早破的产妇,病原体可通过宫颈口感染胎膜经过血液传播至子宫和胎盘,容易造成细菌性感染。有研究报道,应用第 3 代头孢菌素可导致多重耐药菌产生。另外新生儿患者由于病情重而需要接受更多侵入性操作和较长的住院时间,容易造成交叉感染,使多重耐药菌感染加重^[6]。此外早产儿的新生儿肺透明膜病及肺部发育异常造成进行性呼吸困难、呼气性呻吟及(下转第 789 页)

3 例均在短时间内有效纠正凝血功能。

TEG 的各参数,除 MA 与 HGB 有一定相关性外,其他参数均不能反映 HGB 的水平,无法了解有关红细胞的信息^[11]。笔者认为,联合 TEG 和床边血气分析,可快速直观地了解产后出血患者从凝血开始、血栓形成至血栓溶解的整个过程,评估所有参与凝血的相关因子的质与量。

综上所述,产后出血患者 TEG 与常规凝血、血常规检查结果有一致性。产后出血患者使用 TEG 检查可快速获得有关凝血、PLT 聚集及纤溶的相关信息,对于判断出血原因,指导成分输血大有帮助。

参考文献

[1] 谢幸,孔北华,谢涛,等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.

[2] SENTILHES L, MERLOT B, MADAR H, et al. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment[J]. Exp Rev Hematol, 2016, 9(11): 1043-1061.

[3] LIER H, SCHLEMBACH D, KORTE W, et al. The new German guideline on postpartum haemorrhage (PPH): essential aspects for coagulation and circulatory therapy[J]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2016, 51(9): 526-535.

[4] DE LANGE N M, LANCE M D, DE GROOT R, et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage[J]. Obstet Gynecol Surv, 2012, 67(7): 426-435.

[5] 谭延国,张岩,王芳,等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的关系及 TEG 血小板图试验的临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1): 81-85.

[6] 马学斌,马骢,杨明,等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3335-3336.

[7] MACAFEE B, CAMPBELL J P, ASHPOLE K, et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia[J]. Anaesthesia, 2012, 67(7): 741-747.

[8] COLLINS N F, BLOOR M, MCDONELL N J. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism[J]. Int J Obstet Anesth, 2013, 22(1): 71-76.

[9] FARBER M K, SADANA N, KAUFMAN R M, et al. Transfusion ratios for postpartum hemodilutional coagulopathy: an in vitro thromboelastographic model[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(4): 323.e1-323.e7.

[10] Society for Maternal-fetal Medicine, PACHECO L D, SAADE G, et al. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(2): B16-B24.

[11] KARLSSON O, JEPPSSON A, HELLGREN M, et al. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? [J]. Int J Obstet Anesth, 2014, 23(1): 10-17.

(收稿日期:2018-09-11 修回日期:2018-12-15)

(上接第 785 页)

吸气性三凹征等,易使新生儿本身较弱的免疫功能受到重创,也是多重耐药菌的重要诱因之一。患儿感染坏死性小肠结肠炎则需要进行肠外营养,容易使肠道菌群受到破坏,打破正常肠道微生态平衡,也成为多重耐药菌产生的重要原因^[7]。

将单因素分析差异有统计学意义的 9 个变量代入多因素 Logistic 回归模型进行危险因素分析显示,感染前使用抗菌药物、机械通气是新生儿科患儿革兰阴性多重耐药菌感染的独立危险因素。

因此,新生儿重症监护病房多重耐药革兰阴性菌感染的防治应从相关危险因素下手,首先应对患者合理使用抗菌药物,避免长期反复应用;其次特别注意低出生体质量患儿、早产儿及母亲有围生病史患儿的管理,加强免疫力,避免感染因素;医护人员严格执行消毒隔离制度;积极治疗合并症,提高治愈率,缩短住院时间,降低多重耐药革兰阴性菌的感染。

参考文献

[1] 唐文燕,邹芳. 新生儿重症监护室多重耐药菌感染分析

[J]. 江西医药, 2014, 49(6): 478-481.

[2] TSAI M H, CHU S M, HSU J F, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU[J]. Pediatrics, 2014, 133(2): e322-e329.

[3] 中华医学会儿科学会新生儿分组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.

[4] 唐韵,潘丽萍,章蓓蕾,等. 产超广谱 β -内酰胺酶菌的耐药性与基因型分析[J]. 中华医院感染, 2012, 22(18): 3938-3941.

[5] 张睿,杨玲,肖玉,等. 新生儿产 ESBLs 菌医院感染临床特点及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(6): 37-40.

[6] 尹建春,刘云,杨红欣. 新生儿医院感染相关因素分析与对策[J]. 中华全科医学, 2013, 8(11): 1248-1249.

[7] 谢朝云,孙静,胡阳,等. 新生儿重症监护病房多重耐药菌感染危险因素 logistic 回归分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(9): 641-644.

(收稿日期:2018-08-19 修回日期:2018-11-25)