

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.014

某三甲医院新生儿败血症患儿病原菌分布及耐药性分析*

李雪琴¹, 王晓玲¹, 王 勤², 王江涛^{1△}, 谷惠茹¹, 赵爱玲¹, 郝小会¹

郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院:1. 小婴儿科;2. 医院感染管理科, 河南郑州 450018

摘 要:目的 分析三甲医院郑州大学附属儿童医院新生儿诊疗中心收治的新生儿败血症患儿的血培养阳性病原菌的分布及耐药情况,以指导临床合理用药。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日在该院新生儿败血症患儿病原菌分布及耐药情况并进行统计分析。**结果** 该院新生儿诊疗中心包括新生儿内科病区、新生儿重症监护病区(NICU)、早产儿重症监护病区(PHICU)血培养共检出阳性病原菌 575 株。575 株病原菌中以革兰阳性(G^+)菌为主[55.1%(317/575)],其次为革兰阴性(G^-)菌[37.6%(216/575)]、真菌[7.3%(42/575)];多重耐药菌(MDRO)构成比为 58.6%(337/575)。该诊疗中心血培养排名前 5 位病原菌分别为表皮葡萄球菌 149 株(25.9%),肺炎克雷伯菌 103 株(17.9%),大肠埃希菌 56 株(9.7%),溶血葡萄球菌 36 株(6.3%),人葡萄球菌 34 株(5.9%)。各病区中 G^+ 菌构成比新生儿内科最高、 G^- 菌构成比 PHICU 最高、真菌构成比 PHICU 最高。各病区不同病原菌构成比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。各病区血培养共检出 MDRO 337 株,耐药率 58.6%。**结论** 加强对血培养病原菌及多重耐药菌监测,对指导新生儿败血症临床合理用药及医院感染控制具有重要意义。

关键词:新生儿败血症; 血培养; 病原菌; 多重耐药菌

中图分类号:R722.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)23-3438-04

Analysis of pathogen distribution and drug resistance in patients with neonatal sepsis from a Third-Class A Hospital*

LI Xueqin¹, WANG Xiaoling¹, WANG Qin², WANG Jiangtao^{1△}, GU Huiru¹, ZHAO Ailing¹, HAO Xiaohui¹

1. Department of Infant Ward; 2. Department of Hospital Infection Management, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450018, China

Abstract: **Objective** To analyze the distribution and drug resistance of blood culture-positive pathogenic bacteria in neonatal septicemia children admitted to the Neonatal Diagnosis and Treatment Center of Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, which is a third-class A hospital, in order to guide clinical rational drug use. **Methods** The distribution of pathogenic bacteria and drug resistance of neonatal sepsis in the hospital from January 1, 2015 to June 30, 2019 were analyzed retrospectively and statistically analyzed. **Results** A total of 575 positive pathogenic bacteria were detected in blood culture of neonatal medical unit, neonatal intensive care unit (NICU) and premature infant intensive care Unit (PHICU). Among the 575 strains, Gram-positive (G^+) bacteria were the main ones[55.1%(317/575)], followed by Gram-negative (G^-) bacteria[37.6%(216/575)] and fungi[7.3%(42/575)]. The composition of multi-drug resistant organisms (MDRO) was 58.6%(337/575). The top 5 pathogenic bacteria in blood culture were 149 (25.9%) strains of Staphylococcus epidermiis, 103 (17.9%) strains of Klebsiella pneumoniae, 56 (9.7%) strains of Escherichia coli, 36 (6.3%) strains of Staphylococcus haemolyticus and 34 (5.9%) strains of human staphylococcus. In each ward, the G^+ bacterial composition ratio was the highest in neonatal internal medicine, The G^- bacterial composition ratio PHICU and the fungal composition ratio PHICU. The difference of pathogen composition ratio was statistically significant ($P<0.05$). A total of 337 strains of MDRO were detected by blood culture in each ward, and the drug resistance rate was 58.6%. **Conclusion** Monitoring the distribution of pathogenic bacteria and multi-drug resistance in blood culture is of great importance for stratifying the treatment strategies for neonatal sepsis as well

* 基金项目: 郑州儿童医院联合共建项目(2018020634)。
作者简介: 李雪琴, 女, 副主任医师, 主要从事新生儿、婴儿疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: wangjiangtao917@126.com。

as for the control of nosocomial infection.

Key words: neonatal sepsis; blood culture; pathogenic bacteria; multi-drug resistant organisms

败血症是指血液或脑脊液等无菌腔隙培养出致病菌(包括细菌和真菌)引起的全身炎症反应综合征;新生儿败血症仍然是威胁新生儿生命的重大新生儿疾病。新生儿早发型败血症一般发病时间 ≤ 3 日龄,新生儿晚发型败血症一般 > 3 日龄^[1]。本文对三甲医院郑州大学附属儿童医院新生儿诊疗中心收治的新生儿败血症患儿的血培养标本中分离出的 575 株阳性病原菌进行回顾性分析,了解本院新生儿败血症病原菌分布及耐药情况,旨在指导临床医师用药及加强医院感染监控。多重耐药菌(MDRO)主要是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的菌株^[2]。本院新生儿诊疗中心按病情轻重及是否为早产儿分为 3 个病区,早产儿重症监护病区(PICU)收治各期早产包括大量长期机械通气的新生儿;新生儿重症监护病区(NICU)收治危重症的足月新生儿包括机械通气患儿;新生儿内科病区收治病情相对平稳的足月新生儿,无气管插管机械通气的患儿。本文对不同病区新生儿败血症病原菌分布及耐药情况进行比较分析。

1 材料与方法

1.1 标本来源 575 株静脉全血培养阳性病原菌来自 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日在本院新生儿诊疗中心住院的 531 例新生儿败血症患儿,其中 44 例患儿血培养检测出 2 种病原体。同一患儿在同一住院期间分离的相同菌株不计入细菌总数。所有菌株均按常规方法进行细菌分离、培养及鉴定。病例纳入标准:531 例新生儿败血症患儿均符合新生儿败血症诊断标准,即具有临床表现同时符合下列任一条:(1)血培养或无菌体腔内培养出致病菌;(2)如果血培养标本培养出条件致病菌,则需参考同一时间不同部位的另一份血培养结果^[3]。

1.2 方法 血培养:本次住院使用抗菌药物之前抽取患儿两个部位静脉全血各 3 mL 分别加入 BD BACTEC Peds Plus/F 需氧培养瓶,置于 BD BACTEC FX 血培养仪进行中培养,若为阳性则依照《全国临床检查操作规程》^[4]采用德国 bruker 质谱仪进行细菌鉴定,药敏试验采用法国梅里埃公司生产的 VITEK2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统和美国 BD 全自动细菌鉴定及药敏分析系统,药敏试验采用最小抑菌浓度法,若培养 5 d 仍为阴性则报告阴性。

1.3 结果判定 药敏判定结果按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的当年最新版《抗微生物敏感性试验的执行标准》要求进行。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析。计数资料采用率或百分比(%)进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血培养病原菌整体分布 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日本院新生儿诊疗中心包括新生儿内科病区、NICU、PICU 3 个病区血培养共检出阳性病原菌 575 株,PICU 共检出病原菌 141 株,NICU 共检出病原菌 246 株,新生儿内科病区共检出病原菌 188 株。新生儿早发型败血症 84 株,新生儿晚发型败血症 491 株。男女比例为 1.6 : 1.0。其中革兰阳性(G^+)菌 21 种、革兰阴性(G^-)菌 21 种、真菌 6 种。575 株病原菌中以 G^+ 菌为主[55.1%(317/575)],其次为 G^- 菌[37.6%(216/575)]、真菌[7.3%(42/575)];MDRO 构成比为 58.6%(337/575)。

2.2 各病区血培养病原菌分布 本诊疗中心血培养排名前 5 位病原菌分别为表皮葡萄球菌 149 株(25.9%),肺炎克雷伯菌 103 株(17.9%),大肠埃希菌 56 株(9.7%),溶血葡萄球菌 36 株(6.3%),人葡萄球菌 34 株(5.9%)。PICU 血培养排名前 3 位的病原菌分别为肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌、白假丝酵母菌,构成比分别为 38.3%、14.9%、9.2%;NICU 血培养排名前 3 位的病原菌分别为表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌,构成比分别为 30.5%、12.6%、10.6%;新生儿内科病区血培养前 3 位的病原菌分别为表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,构成比分别为 28.2%、14.4%、9.6%。

PICU 血培养病原菌分布依次为 G^- 菌(48.2%)、 G^+ 菌(32.6%)、真菌(19.1%);NICU 血培养病原菌分布依次为 G^+ 菌(60.6%)、 G^- 菌(33.7%)、真菌(5.7%);新生儿内科病区血培养病原菌分布依次为 G^+ 菌(64.9%)、 G^- 菌(34.6%)、真菌(0.5%);各病区中 G^+ 菌构成比新生儿内科最高、 G^- 菌构成比 PICU 最高、真菌构成比 PICU 最高。各病区不同病原菌构成比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 各病区血培养 MDRO 重点菌、真菌分布及耐药情况比较 本诊疗中心血培养共检出 MDRO 337 株,耐药率 58.6%。本诊疗中心血培养排名前 5 位的 MDRO 重点菌分别为耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)113 株(33.5%)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)75 株(22.3%)、产超广谱-内酰胺酶(ESBLs)菌株 67 株(19.9%)、碳青霉烯类耐药肠杆

菌(CRE)58 株(17.2%)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)11 株(3.3%)。各病区血培养排名前 5 位的 MDRO 重点菌及真菌分布见表 1,其中各病区血培养真菌 42 株,共 6 种,以白假丝酵母菌[45.2%(19/42)]为主,其次为白色念珠菌[21.4%(9/42)]。真菌药敏结果为两性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑均未发现耐药菌株。

表 1 各病区血培养排名前 5 位的 MDRO 重点菌及真菌分布[n(%)]

病区	n	CRE	ESBLs	MRSA	MRSE	MRCNS	真菌
PIICU	141	41(29.1)	14(9.9)	1(0.7)	15(10.6)	10(7.1)	27(19.1)
NICU	246	13(5.3)	25(10.2)	2(0.8)	60(24.4)	38(15.4)	14(5.7)
新生儿内科病区	188	4(2.1)	28(14.9)	8(4.3)	38(20.2)	27(14.4)	1(0.5)
χ ²		75.458	2.856	8.172	10.790	7.165	42.897
P		<0.05	0.240	0.017	0.004	0.053	<0.05

表 2 3 个病区血培养 G⁺ 菌、G⁻ 菌对常用抗菌药物的耐药情况[% (n/n)]

抗菌药物	G ⁺ 菌	抗菌药物	G ⁻ 菌
万古霉素	0.0(0/78)	亚胺培南	37.9(67/177)
克林霉素	76.3(229/300)	哌拉西林	86.0(98/114)
利奈唑胺	0.7(2/295)	哌拉西林他唑巴坦	45.5(80/176)
利福平	22.2(66/297)	四环素	53.1(93/175)
呋喃妥因	3.7(11/296)	复方磺胺甲噁唑	45.5(80/176)
四环素	28.2(85/301)	头孢他啶	54.0(95/176)
复方磺胺甲噁唑	62.2(186/299)	头孢吡肟	68.4(121/177)
头孢西丁	98.8(80/81)	头孢唑林	97.9(139/142)
妥布霉素	32.5(93/286)	头孢噻肟	75.9(129/170)
庆大霉素	41.9(124/296)	左旋氧氟沙星	46.5(79/170)
替考拉宁	0.7(2/291)	庆大霉素	54.9(96/175)
氨苄西林	96.8(274/283)	氨基南	57.6(102/177)
环丙沙星	37.8(111/294)	氨苄西林	97.6(164/168)
甲氧苄啶	40.9(38/93)	氨苄西林舒巴坦	58.0(101/174)
红霉素	86.8(262/302)	氯霉素	30.0(51/170)
苯唑西林	77.9(219/281)	环丙沙星	51.4(90/175)
阿米卡星	15.5(46/296)	阿米卡星	26.6(47/177)
阿莫西林克拉维酸	73.2(188/257)	阿莫西林克拉维酸	57.4(97/169)
青霉素	96.4(267/277)	美罗培南	36.4(64/176)

3 讨 论

本研究 PIICU、NICU、新生儿内科病区共收集到血培养阳性病原菌共 575 株,本诊疗中心血培养排名前 5 位病原菌分别为表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌,与文献[1,5]研究结果基本相符。考虑与本院新生儿晚发型败血症占比较高有关。

各病区血培养排名前 5 位的 MDRO 不同菌株及耐药率结果分别为表皮葡萄球菌 113 株,耐药率 75.8%、肺炎克雷伯菌 91 株,耐药率 88.4%、大肠埃希菌 30 株,耐药率 53.6%、溶血葡萄球菌 29 株,耐药率 80.6%、人葡萄球菌 28 株,耐药率 82.4%。3 个病区血培养 G⁺ 菌、G⁻ 菌对常用抗菌药物的耐药情况见表 2。

575 株血培养阳性病原菌中以 G⁺ 菌为主,与文献[6-7]报道结果相符,本研究 G⁺ 菌构成比 55.1%(317/575)、G⁻ 构成比 37.6%(216/575)、真菌构成比 7.3%(42/575),与文献[8]病原菌构成比有所不同。

PIICU 血培养排名前 3 位病原菌分别为肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌、白假丝酵母菌;NICU 血培养排名前 3 位病原菌分别为表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌;新生儿内科病区血培养排名前 3 位病原菌分别为表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,与文献[9-11]报道结果不完全相符。本院 PIICU 血培养病原菌以 G⁻ 菌为主,但 NICU 及新生儿内科病区以 G⁺ 菌为主。考虑与患儿是否早产、是否为危重症患儿、是否行机械通气及住院时间长短有关。

本研究新生儿诊疗中心血培养排名前 5 位的 MDRO 病原菌分别为表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌。PIICU 以肺炎克雷伯菌主,NICU 及新生儿内科以表皮葡萄球菌为主,与文献[12-13]报道结果相似。本诊疗中心血培养排名前 5 位的 MDRO 重点菌分别为 MRSE、MRCNS、ESBLs、CRE、MRSA。研究显示,PIICU 血培养真菌及 CRE 构成比明显高于其他两个病区,考虑与早产儿抵抗力低,大量患儿长期机械通气,长期应用多种抗菌药物有关^[14-15]。

GAO 等^[16]报道我国华南地区新生儿败血症的病原菌构成比排名前 4 位分别为 G⁻ 菌、G⁺ 菌、真菌及 B 族无乳链球菌,与本院研究结果不一致,考虑本院为非综合性医院,医院内无产科,患儿主要由医联体单位转诊为主,新生儿早发型败血症患儿数量远远少于新生儿晚发型败血症患儿有关。

本院 PIICU 血培养真菌构成比明显高于其他两

个病区,与成大欣等^[12]报道结果相符,考虑与早产儿住院周期长,侵入性操作多,以及抗菌药物使用时间有关,应引起医务人员的关注。本中心血培养检出的病原菌大多数是条件致病菌,考虑原因为近年来大量广谱抗菌药物的广泛使用,使患者体内正常菌群失调,不断诱发二重感染,加剧了细菌耐药性的传播,甚至出现了许多 MDRO 及泛耐药菌株。有研究显示益生菌在控制迟发性败血症方面有益处^[17]。医务人员详细了解本院病原菌的分布特征,对指导临床合理用药起着重要作用。

综上所述,郑州大学附属儿童医院新生儿诊疗中心血培养病原菌总体以 G⁺ 菌为主,各病区的构成比有所不同,对常用抗菌药物耐药率较高。加强对血培养病原菌及 MDRO 监测,对指导新生儿败血症临床合理用药,降低病死率,提高治愈率具有重要意义。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(4): 252-257.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J]. 药物不良反应杂志,2011,13(2): 108-109.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社,2011:933.
- [4] 尚红,王毓山,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社,2015:560-646.
- [5] LI J Y, CHEN S Q, YAN Y Y, et al. Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China: a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2018, 71(1):89-93.
- [6] 岳冬梅,佟雅洁,崔金龙. NICU 新生儿败血症病原菌分布及其耐药性分析[J]. 实用药理学与临床,2016,19(11):

- 1427-1430.
- [7] 杨蓉. 新生儿败血症 274 例病原菌分布及耐药性调查研究[J]. 陕西医学杂志,2019,48(8):1098-1101.
- [8] DONG H, CAO H, ZHENG H. Pathogenic bacteria distributions and drug resistance analysis in 96 cases of neonatal sepsis[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1):44.
- [9] 崔艳芳,王竹颖. NICU 新生儿败血症病原菌的分布特点及耐药性分析[J]. 哈尔滨医科大学学报,2017,51(4): 375-378.
- [10] 龙瑞银,罗锦斌,杨正敏,等. 贵州黔南地区新生儿败血症的病原菌分布特点、耐药性及危险因素分析[J]. 西南医科大学学报,2019,42(4):335-339.
- [11] 陈潇,富建华. 新生儿败血症 229 例临床特点、病原学分布及转归分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(10):740-744.
- [12] 成大欣,康华,蔚永青,等. 早产儿与足月儿败血症病原学分布特点及耐药分析[J]. 中国妇幼保健研究,2018,29(9):1071-1076.
- [13] 泰淑红,王鹏,邵艳,等. 新生儿败血症病原学及耐药性情况分析[J]. 实验与检验医学,2017,35(4):461-463.
- [14] DING Y, WANG Y, HSIA Y, et al. Systematic review of carbapenem-resistant enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18(1):36.
- [15] 陈健萍,欧阳颖,曾爱红等. 新生儿败血症病原菌变迁及耐药性分析[J]. 岭南急诊医学杂志,2018,23(5):437-440.
- [16] GAO K, FU J, GUAN X, et al. Incidence, bacterial profiles, and antimicrobial resistance of culture-proven neonatal sepsis in south China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12(1):3797-3805.
- [17] GENGAIMUTHU K. Extending the concept of vaccinology to the control of multidrug-resistant sepsis in neonates[J]. Cureus, 2018, 10(7):e3077.

(收稿日期:2020-04-02 修回日期:2020-10-09)

(上接第 3437 页)

- [8] LAU Y J, CHEN Y H, HUANG C T, et al. Role of moxifloxacin for the treatment of community-acquired complicated intra-abdominal infections in Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(1):1-6.
- [9] 舒发,张雁涵,吴永隆,等. 儿童急性阑尾炎致病菌及药物敏感谱分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(11): 836-839.
- [10] 陈文良. 急性阑尾炎脓液培养病原菌分布与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(3):412-414.
- [11] 孙杰,杨群庆,张伟,等. 急性阑尾炎细菌培养及药敏试验[J]. 同济大学学报(医学版),2012,33(2):95-98.
- [12] CHEN C Y, CHEN Y C, PU H N, et al. Bacteriology of acute appendicitis and its implication for the use of

- prophylactic antibiotics[J]. Surg Infect, 2012, 13(6):383-390.
- [13] ARANDA-NARVAEZ J M, PRIETO-PUGA ARJONA T, GARCIA-ALBIACH B, et al. Post-appendectomy surgical site infection: overall rate and type according to open/laparoscopic approach[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2014, 32(2):76-81.
- [14] XIAO Y, SHI G, ZHANG J, et al. Surgical site infection after laparoscopic and open appendectomy: a multicenter large consecutive cohort study[J]. Surg Endosc, 2015, 29(6):1384-1393.

(收稿日期:2020-04-06 修回日期:2020-10-28)