

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217(2015) 06 - 0571 - 04

57 例早产儿院内细菌感染败血症临床分析

方广东, 余仁强, 姜善雨, 李 怡, 王 娟, 张敏婕

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院 新生儿科 江苏 无锡 214002)

【摘要】目的: 分析早产儿院内细菌感染败血症的临床特点和高危因素, 为其防治提供理论依据。方法: 选取 2009 年 1 月 ~ 2014 年 12 月本院收治的 57 例院内细菌感染败血症的早产儿作为研究对象, 对其临床表现、病原菌、高危因素及治疗预后进行分析。结果: 早产儿院内细菌感染败血症的发生率为 1. 21%, 主要表现为反应差、呼吸暂停(64. 9%)、发热(22. 8%)、腹胀(14. 0%); 病原菌中革兰阳性(G^+) 菌占 75. 9%, 革兰阴性菌(G^-) 占 22. 8%; G^+ 菌中排前三位的分别为表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、溶血性葡萄球菌, 分别占 29. 5%、25%、13. 6%, 对青霉素的耐药率高达 100%, 对林可霉素、万古霉素普遍敏感, 耐药率均在 10% 以下; G^- 菌主要为肺炎克雷伯菌(57. 14%) 和大肠埃希菌(28. 6%), 肺炎克雷伯菌对氨苄西林、哌拉西林耐药率高达 100%, 对美罗培南敏感, 未检出耐药菌株。极低出生体质量、留置 PICC、气管插管及双胎儿为院内细菌感染败血症的高危因素, 比值比(*OR* 值) 分别为 4. 7、4. 7、3. 6、5. 9。结论: 早产儿院内感染细菌败血症临床表现多样, 病原菌以革兰阳性菌为主, 但对常用抗生素存在不同程度的耐药; 极低出生体质量、留置 PICC、气管插管及双胎儿为院内细菌感染败血症的高危因素。

【关键词】早产儿; 院内感染; 败血症; 临床特点; 高危因素**【中图分类号】**R 722. 6 **【文献标识码】**A**【DOI】**10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2015. 06. 018

Clinical analysis of the nosocomial bacterial sepsis in 57 preterm infants

FANG Guangdong, YU Renqiang, JIANG Shanyu, LI Yi, WANG Juan, ZHANG Minjie

Department of Neonatal Diseases, Affiliated Wuxi Maternal and Child Health Care Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China

【Abstract】Objective: To analyze the clinical characteristics and high risk factors for preterm infants infected with nosocomial bacterial sepsis for supplying theoretical evidences in prevention and control of such infection in preterm infants. **Methods:** Totally 57 preterm infants infected with nosocomial bacterial septicemia in our hospital were included from January 2009 to December 2014, and the data were retrospectively analyzed pertaining to the clinical features, potential pathogens causing nosocomial infections, high risk factors acquiring such infections and treatment outcomes. **Results:** Nosocomial infection rate for bacterial sepsis were 1. 21% in the preterm infants. The clinical pictures were associated with poor neurological response and apnoea (64. 9%) , fever (22. 8%) and abdominal distension (14%) . The potential pathogens were involved in gram-positive bacteria (75. 9%) and gram-negative bacteria (22. 8%) . The gram-positive bacteria consisted of *Staphylococcus epidermidis* (29. 5%) , *Staphylococcus aureus* (25%) and *Staphylococcus haemolyticus* (13. 6%) , which were hundred percent resistance to penicillin, yet were sensitive to clindamycin and vancomycin, with drug resistance lower than 10% . Gram-negative bacteria were involved in *Klebsiella pneumoniae* (57. 14%) and *Escherichia coli* (28. 6%) , in which the *Klebsiella pneumoniae* was found totally resistant to ampicillin and piperacillin, yet sensitive to meropenem. Nosocomial susceptible risk factors for the premature with bacterial sepsis consisted of very low birth weight, administration of indwelling peripherally inserted central catheter (PICC) and tracheal intubation as well as twin birth (*OR* = 4. 7, 4. 7, 3. 6 and 5. 9 respectively) . **Conclusion:** The clinical pictures of nosocomial bacterial sepsis may vary a lot in preterm infants, and gram-positive bacteria is major responsibility for the nosocomial infection and resistant to conventional antibiotics. Infants with very low birth weight and managed with indwelling PICC and tracheal intubation as well as twin birth can be at high risks of acquiring nosocomial infections with bacterial sepsis.

【Key words】preterm infants; nosocomial infection; septicemia; clinical features; high risk factors

随着新生儿重症监护病房(neonatal intensive care units, NICU) 的发展, 危重早产儿尤其是极低、超低出生体质量儿的抢救成功率不断提高, 许多早

产、极低出生体质量儿得以存活。在这过程中, 早产儿院内感染尤其是极低出生体质量儿的院内感染成为严重威胁生命的主要原因之一, 其院内细菌感染

收稿日期: 2015-04-30

作者简介: 方广东(1979-) , 男, 主治医师, (电话) 13921197874, (电子信箱) fgd139211@ 163. com.

败血症的发生率和病死率较高^[1],成为 NICU 的挑战。但由于早产儿院内细菌感染败血症早期诊断较为困难,血培养菌种鉴定及药敏试验耗时较长,经常延误最佳治疗时机。本文回顾性分析 2009 年 1 月~2014 年 12 月期间就诊于本院的 57 例早产儿院内细菌感染败血症患儿的一般情况、病原菌及药敏结果和高危因素等情况,探讨早产儿院内细菌感染败血症的临床特点,为其防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月~2014 年 12 月首次入住我院新生儿科的 4712 例早产儿,其中符合新生儿院内细菌感染败血症患儿 57 例作为研究对象。所有入选病例均符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的新生儿败血症确诊标准^[2]及中华人民共和国卫生部制定的医院感染诊断标准^[3]: ①临床有反应差、嗜睡、发热或体温不升、不吃、不哭、体质量不增等症状; ②感染发生在入院 48 h 后; ③血液培养分离出致病菌或连续两次培养分离出同一条件致病菌。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过病历查阅,符合院内细菌感染败血症诊断标准的 57 例患儿作为观察组,以同期住院的 4655 例早产儿作为对照组。收集两组患儿的临床资料,包括:年龄、性别、出生体质量、侵袭性操作(中心静脉置管)、气管插管、是否双胞胎、临床表现、实验室检查结果、病原菌培养情况及药敏结果。

1.2.2 血培养及药敏试验方法 所有入选病例血标本的采集时间均在入院 48 h 后,并严格执行无菌操作。采取静脉或动脉血标本约 2 mL 先注入儿童血培养专用瓶中,并及时(30~60 min)送本院检验科细菌室由专业人员进行细菌培养、鉴定及药敏试验。细菌培养采用全自动生物培养仪(法国生物梅里埃公司产品)进行,细菌鉴定采用 VITEK32 微生物鉴定系统,药敏试验菌采用 Kindy-Bauer 纸片扩散法进行。

1.2.3 统计分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分比或者率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,危险因素分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 57 例患儿中男 32 人,女 25 人,男

女之比为 1.3:1;胎龄 25⁺⁶~36⁺⁵周,平均(30.54±2.76)周;入院时间为出生后 8~60 min,平均为(20.56±9.52)min;极低出生体质量儿(出生体质量<1500 g)39 人,其中超低出生体质量儿(出生体质量<1000 g)7 人;留置中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)17 人;气管插管 15 人;双胞胎 21 人;白细胞升高($>20 \times 10^9/L$)8 例;白细胞下降($<5 \times 10^9/L$)9 例;高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)升高($>8 \text{ mg/dL}$)37 例(64.9%);血小板下降($<100 \times 10^9/L$)11 例(19.3%)。治疗后血培养转阴 48 例(84.2%),3 例好转后转院,4 例放弃治疗,另 2 例死亡。

2.2 败血症发生情况 早产儿院内细菌感染败血症占同期住院早产儿的 1.21%(57/4712),极低出生体质量儿院内细菌感染败血症占同期住院极低出生体质量儿的 9.75%(39/400)。发生败血症时间为入院后 3~60 d,平均(13.42±8.53)d;临床表现多样化,主要表现为反应差、呼吸暂停 37 例(占 64.9%),发热 13 例(占 22.8%),腹胀 8 例(占 14.0%),血便 3 例(占 5.3%),黄疸持续未退及呕吐各 1 例(占 1.8%)。

2.3 病原菌及药物敏感试验 57 例患儿中革兰阳性菌感染 43 例(75.4%),革兰阴性菌感染 13 例(22.8%),革兰阳性和阴性菌混合感染 1 例(1.8%)。共培养出细菌 58 株,革兰阳性菌(G^+)44 株(75.9%),其中表皮葡萄球菌 13 株(29.5%),金黄色葡萄球菌 11 株(25%),溶血性葡萄球菌 6 株(13.6%),沃氏葡萄球菌 4 株(9%),华纳葡萄球菌 3 株(6.9%),藤黄微球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、头状葡萄球菌、浅绿气球菌及牛链球菌 II 型各 1 株(2.3%);革兰阴性菌(G^-)14 株(24.1%),其中肺炎克雷伯菌 8 株(57.1%),大肠埃希菌 4 株(28.6%),鲍曼/溶血不动杆菌及阴沟肠杆菌各 1 株(7.1%)。13 株表皮葡萄球菌对青霉素均耐药,对林可霉素及万古霉素均敏感(见表 1)。8 株肺炎克雷伯菌对氨苄西林、哌拉西林均耐药,对头孢噻吩高度耐药;对美罗培南均敏感,对哌拉西林他唑巴坦、庆大霉素的敏感率分别为 87.5%、75.0%。主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率见表 1,主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率见表 2。

2.4 新生儿院内细菌感染败血症危险因素分析 结果显示两组早产儿在极低出生体质量、留置 PICC 导管、气管插管和双胞胎方面差异具有统计学意义($P < 0.05$),在性别上差异无统计学意义,见表 3。采用基于最大似然估计的前进法进一步进行 Logistic

回归分析,结果显示:极低出生体质量、留置 PICC、气管插管和双胞胎均是院内细菌感染败血症的高危因素,其 OR 值分别为 4.7、6.1、4.2、2.3,见表 4。

表 1 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率 [n(%)]

药物	表皮葡萄球菌 (n=13)	金黄色葡萄球菌 (n=11)	溶血性葡萄球菌 (n=6)
青霉素	13(100)	11(100)	6(100)
庆大霉素	6(46.2)	6(54.5)	3(50)
红霉素	1(7.7)	2(18.2)	1(16.7)
林可霉素	0(0)	1(9.1)	0(0)
利福平	0(0)	0(0)	0(0)
夫西地酸	4(30.8)	4(36.4)	2(33.3)
左氧氟沙星	4(30.8)	2(18.2)	1(16.7)
复方磺胺甲恶唑	4(30.8)	2(18.2)	1(16.7)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)

表 2 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率 [n(%)]

药物	肺炎克雷伯杆菌 (n=8)	大肠埃希菌 (n=4)
氨苄西林	8(100)	4(100)
阿莫西林/棒酸	1(12.5)	2(50)
哌拉西林	8(100)	4(100)
哌拉西林他唑巴坦	1(12.5)	1(25)
头孢噻吩	7(87.5)	4(100)
头孢唑林	7(87.5)	2(50)
头孢唑肟	4(50)	2(50)
头孢吡肟	3(37.5)	3(75)
环丙沙星	1(12.5)	0(0)
庆大霉素	2(25)	1(25)
复方磺胺甲恶唑	3(37.5)	1(25)
亚胺培南	0(0)	0(0)
美罗培南	0(0)	0(0)

表 3 新生儿院内细菌感染败血症的相关因素分析 [n(%)]

项目	观察组 (n=57)	对照组 (n=4655)	χ^2 值	P 值
性别				
男	32(56.1)	2410(51.8)	0.43	>0.5
女	25(43.9)	2245(48.2)		
极低出生体质量				
是	39(68.4)	361(7.8)	259.03	<0.05
否	18(31.6)	4294(92.2)		
留置 PICC				
是	17(29.8)	95(2.0)		
否	40(70.2)	4560(98.0)	175.55	<0.05
气管插管				
是	15(26.3)	167(3.6)		
否	42(73.7)	4488(96.4)	72.33	<0.05
双胞胎				
是	21(36.8)	1041(22.4)		
否	36(63.2)	3614(77.6)	6.76	<0.05

表 4 新生儿院内细菌感染败血症影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	标准误	χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
极低出生体质量	1.546	0.635	5.9	0.015	4.7(1.1~16.3)
留置 PICC	1.563	0.725	4.6	0.031	4.7(1.1~19.7)
气管插管	1.295	0.693	4.2	0.039	3.6(1.0~12.5)
双胞胎	1.779	0.614	8.3	0.004	5.9(1.8~19.7)

变量赋值: X_1 = 极低出生体质量, X_2 = 留置 PICC, X_3 = 气管插管, X_4 = 双胞胎, Y = 院内细菌感染败血症, 1 = 是, 0 = 否

3 讨论

由于器官发育不成熟,免疫功能低下,住院时间长,加之环境因素、有创诊疗手段的广泛开展及广谱抗生素的联合使用等,早产儿院内感染败血症的发病率增加^[4]。胎龄越小,出生体质量越低,早产儿院内感染败血症的发生率越高。近年的研究报道早产儿及极低出生体质量儿院内感染败血症的发生率分别为 1.6%^[5]和 16.4%^[6]。本研究结果显示早产儿和极低出生体质量儿院内感染败血症的发生率分别为 1.21%和 9.75%,低于既往文献报道,可能与近年来本院新生儿病房采用持续质量改进(如加强手卫生、医疗废弃物分类管理等)避免感染危险因素有关;同时本研究仅统计有病原学支持的细菌感染败血症,临床败血症及真菌感染败血症未纳入研究也是其可能原因之一。

新生儿败血症的临床表现不典型,本院收治的早产儿院内细菌感染败血症病例临床表现以精神反应差、呼吸暂停、发热、腹胀为主。hs-CRP 异常发生率(64.9%)较高,与既往文献报道一致^[7]。近年来,医务人员还在不断探索新的新生儿败血症诊断方法,针对早产儿败血症临床症状的不典型,国内有报道早产儿感染评分有助于早产儿败血症的诊断^[8],但是本研究样本量少,还需进一步研究。实际临床工作中,早产儿败血症的诊断主要还是依靠医师的临床经验,只有做到早发现,才能进行及时有效地治疗。因此,要求临床医师要细心、严密地观察患儿细微的病情变化,如精神反应、呼吸情况、经皮氧饱和度、体温波动、腹部体征等。此外,尿量减少、血糖升高、心率增快等往往提示早期感染,一旦出现上述表现,需高度警惕发生细菌感染败血症可能。

既往国内外文献报道,早产儿院内感染败血症病原菌以 G⁻ 菌为主^[1,5,9],但本研究显示,院内细菌感染败血症以 G⁺ 菌为主,与陈婷等^[10]和 Yalaz 等^[11]的研究一致,究其原因可能与近年来早产低出生体质量儿,尤其是极低出生体质量儿及超低出生体质量儿的抢救成功率增加及一些新技术(如

PICC) 的开展有关。在病原菌方面, G^+ 菌感染中排前三位的致病菌分别为表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血性葡萄球菌, 与近年的大样本研究结果一致^[12-13]。早产儿院内细菌感染败血症患儿的抗生素选择方面, 在病原菌未明情况下, 本院 NICU 既往大多数选择三代头孢联合青霉素类抗生素, 曾取得良好效果。然而, 近年来由于广谱抗生素的广泛使用, 使得耐药菌株不断增多, 可供选择的、有效的抗生素种类不断减少。在病原菌未明的重症感染情况下, 可早期联合应用万古霉素及美罗培南, 在患儿临床症状改善、药敏实验结果回报后可针对性用药及行抗生素降阶梯治疗。在 57 例病例中, 经治疗血培养转阴 48 例(84. 2%), 提示该方法临床总体治疗效果较好。在对万古霉素的使用方面, 尽管目前本院 NICU 尚未出现耐万古霉素的革兰阳性球菌, 但万古霉素的过度使用所带来的抗生素选择性压力可能会导致 NICU 常见的革兰阳性球菌如凝固酶阴性葡萄球菌^[13]、金黄色葡萄球菌^[14]和肠球菌^[15]对万古霉素耐药。因此, 限制万古霉素的使用目前也是 NICU 函待解决的问题, 更加合理、有效的治疗方案仍需进一步探索。

NICU 住院早产儿一旦发生医院内细菌感染败血症会延长患儿住院时间, 增加住院费用, 严重感染者甚至危及生命。因此, 探索 NICU 早产儿医院内感染败血症的高危因素, 通过减少暴露, 降低院内感染败血症的发生率显得尤为重要。本研究早产儿院内细菌感染败血症的危险因素分析显示, 早产儿院内细菌感染败血症与极低出生体质量、留置 PICC 及气管插管因素有关, 与既往的报道一致^[5, 16]。同时, 我们发现双胎儿亦为早产儿院内细菌感染败血症的相关因素之一。究其原因, 与近年来促排卵药物及人工授精、体外授精-胚胎移植等辅助生育技术的应用, 使双胎妊娠发生率上升有关。与单胎相比, 双胎妊娠易致宫内宫腔压力增高, 易发生胎膜早破致发生感染; 且双胎妊娠发生早产的几率明显增加, 而早产是感染的明显高危因素, 故双胎儿发生院内感染败血症等并发症的发生率增高^[6, 17]。因此, 对于此类早产儿, 首先要加强围生期保健, 减少胎膜早破及早产的发生。其次要合理选用抗生素, 以减少耐药菌的产生, 同时严格执行消毒隔离制度, 强调手卫生的重要性, 减少侵入性操作, 缩短各种管道的留置时间, 以降低院内细菌感染败血症的发生^[18]。此外, 对于此类早产儿应争取尽早发现感染先兆, 早期

进行有效的抗感染治疗, 并积极防治相关并发症, 以改善患儿的临床预后。

【参考文献】

- [1] 杨慧, 黄瑞文, 廖镇宇, 等. 324 例早产儿败血症临床分析[J]. 医学临床研究, 2014, 31(12): 2422-2425.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿组, 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [4] 姜娜, 汪盈, 王琦, 等. 超早产儿医院感染及其危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 137-141.
- [5] 康喆, 郭金珍, 邓科伟, 等. 早产儿医院获得性感染败血症 47 例病原学分析及临床特点[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(1): 91-93.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-343.
- [7] 刘维勤. C 反应蛋白诊断新生儿败血症准确性的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(6): 412-419.
- [8] 田玉红, 姜桂荣. 临床及实验室评估对早产儿医院感染早期诊断的意义[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(2): 95-99.
- [9] hrestha S, Adhikari N, Rai BK, et al. Antibiotic resistance pattern of bacterial isolates in neonatal care unit[J]. J Nepal Med Assoc, 2010, 50(180): 277-281.
- [10] 陈婷, 陆勤, 杨力, 等. 新生儿败血症的病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(3): 220-223.
- [11] Yalaz M, Cetin H, Akisy M, et al. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities[J]. Turk J Pediatr, 2006, 48(1): 13-18.
- [12] 唐晓娟, 冯星. 1606 例新生儿败血症病原菌分布及其耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(3): 210-213.
- [13] Center KJ, Reboli AC, Hubler R, et al. Decreased vancomycin susceptibility of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: evidence of spread of *Staphylococcus warneri*[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(10): 4660-4665.
- [14] Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(5): 668-674.
- [15] Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting[J]. J Hosp Infect, 2003, 53(3): 159-171.
- [16] 张欣, 王月怡, 王颖, 等. 新生儿重症监护室早产儿院内感染 903 例临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(5): 487-490.
- [17] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 78-79.
- [18] 李燕, 潘新年, 韦秋芬, 等. 新生儿败血症病原学特征分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(1): 9-11.