

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.01.012

· 论 著 ·

连续三年新生儿血培养病原菌种类及耐药性

宇翔, 胡洋

(江西省妇幼保健院, 江西 南昌 330006)

[摘要] **目的** 探讨新生儿血培养病原菌分布及其耐药情况。**方法** 回顾性调查 2013 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日某妇幼保健院新生儿重症监护病房(NICU)住院新生儿送检的血培养标本, 对血培养及药敏结果采用 WHONET 5.6 软件进行病原菌分布、耐药情况分析。**结果** 血培养标本中共分离菌株 255 株, 包括革兰阴性菌 219 株(85.88%), 革兰阳性菌 29 株(11.37%), 真菌 7 株(2.75%)。分离细菌主要为肺炎克雷伯菌(157 株)、大肠埃希菌(35 株)、B 族链球菌(13 株)。大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林的耐药率为 97.14%、94.29%, 对头孢西丁、亚胺培南、美罗培南、厄他培南及阿米卡星均敏感。肺炎克雷伯菌对哌拉西林的耐药率为 93.63%, 对头孢唑林、头孢呋辛的耐药率为 87.90%、85.35%, 对阿米卡星敏感。主要革兰阴性菌对酶抑制剂复合制剂(阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸)的耐药率均上升, 对头孢菌素类药物(头孢他啶、头孢西丁)的耐药率上升, 对磺胺类药物(复方磺胺甲噁唑)的耐药率上升, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。**结论** 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌在该院 NICU 血流感染中占重要地位, 并对多种抗菌药物的耐药率较高, 抗感染治疗的经验性用药应结合本地资料。

[关键词] 新生儿; 血培养; 病原菌; 耐药性; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)01-0056-04

Species and antimicrobial resistance of pathogens from blood culture of neonates for three consecutive years

YU Xiang, HU Yang (Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the distribution and antimicrobial resistance of pathogens in neonates. **Methods**

Blood culture specimens from hospitalized neonates in the neonatal intensive care unit (NICU) of a maternal and child health hospital between January 1, 2013 and December 31, 2015 were investigated retrospectively, blood culture and antimicrobial susceptibility testing results were analyzed with WHONET 5.6 software. **Results** A total of 255 strains were isolated from blood culture specimens, including 219 strains(85.88%) of gram-negative bacteria, 29 strains(11.37%) of gram-positive bacteria, and 7 strains(2.75%) of fungi. The isolated bacteria were mainly *Klebsiella pneumoniae* ($n = 157$), *Escherichia coli* ($n = 35$), and *Streptococcus B* ($n = 13$). Resistance of *Escherichia coli* to ampicillin and piperacillin were 97.14% and 94.29% respectively, all were sensitive to ceftazidime, imipenem, meropenem, ertapenem, and amikacin. Resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to piperacillin, cefazolin, and cefuroxime were 93.63%, 87.90%, and 85.35% respectively, but was sensitive to amikacin. Resistance rates of the main gram-negative bacteria to enzyme inhibitor (amoxicillin/clavulanic acid, ticarcillin/clavulanic acid), cephalosporins (ceftazidime, ceftazidime), and sulfonamides (sulfamethoxazole compound) increased, difference were all statistically significant (all $P < 0.01$). **Conclusion** *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* are the major pathogens causing bloodstream infection in NICU, and resistance rates to a multiple antimicrobial agents are high, empirical medication for anti-infection treatment should be combined with local data.

[Key words] neonate; blood culture; pathogen; drug resistance; microbial

[Chin J Infect Control, 2018, 17(1): 56-59]

[收稿日期] 2017-03-31

[作者简介] 宇翔(1985-), 男(鄂温克族), 内蒙古呼伦贝尔市人, 主治医师, 主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 宇翔 E-mail: yuxiang.01@126.com

血流感染是导致新生儿死亡的常见医院感染类型^[1]。了解新生儿血流感染病原菌种类,并结合本地区细菌耐药情况合理使用抗菌药物对治疗血流感染和控制细菌耐药有很大帮助。因此,本研究对江西省妇幼保健院 2013 年 1 月—2015 年 12 月新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)新生儿的血培养结果进行统计分析,以了解 NICU 新生儿血流感染的菌种分布及耐药情况。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 回顾性调查 2013 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日江西省妇幼保健院 4 926 例 NICU 住院新生儿的血培养阳性标本,剔除同一新生儿检出的重复菌株。重复菌株的定义:(1)7 d 内(含 7 d)分离自同一新生儿相同标本的相同细菌为重复菌株;(2)7 d 内(含 7 d)分离自同一新生儿相同标本的相同细菌,但有不同的耐药谱,可认为非重复菌株。

1.2 细菌鉴定及药敏试验 采用美国 BD 公司的 BACTEC 9120 血培养仪进行血培养,德国西门子公司 Microsaen WalkAway 96 微生物分析仪系统进行细菌鉴定。药敏试验方法采用 K-B 纸片法,按 2012 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准进行药敏结果判断^[2]。质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、粪肠球菌 ATCC29212、铜绿假单胞菌 ATCC 27853,购自卫生部临床检验中心。

1.3 统计分析 采用 WHONET 5.6 软件进行细菌耐药分析。2013—2015 年耐药率的变化趋势采用 Cochran Armitage 趋势检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 2013 年 1 月—2015 年 12 月, NICU 共送检血培养标本 6 216 份,排除重复菌株后,共计从 241 例新生儿的血标本中分离菌株 255 株。其中男性 156 例,女性 85 例;平均体重(1.56 ± 0.39)kg。

2.2 病原菌种类及构成 255 株病原菌中包括革兰阴性菌 219 株(85.88%),革兰阳性菌 29 株(11.37%),真菌 7 株(2.75%)。分离细菌主要为肺炎克雷伯菌(157 株)、大肠埃希菌(35 株)、B 族链球菌(13 株)。见表 1。

表 1 新生儿血培养病原菌主要菌种构成

Table 1 Constituent of main pathogens from neonatal blood culture

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	219	85.88
肺炎克雷伯菌	157	61.56
大肠埃希菌	35	13.73
黏质沙雷菌	7	2.75
产气肠杆菌	7	2.75
铜绿假单胞菌	2	0.78
其他革兰阴性菌	11	4.31
革兰阳性菌	29	11.37
B 族链球菌	13	5.10
屎肠球菌	5	1.96
粪肠球菌	3	1.18
单核细胞增生李斯特菌	2	0.78
金黄色葡萄球菌	2	0.78
其他革兰阳性菌	4	1.57
真菌	7	2.75
合计	255	100.00

2.3 主要革兰阴性菌耐药情况 大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林的耐药率为 97.14%、94.29%,对头孢西丁、亚胺培南、美罗培南、厄他培南及阿米卡星均敏感。肺炎克雷伯菌对哌拉西林的耐药率为 93.63%,对头孢唑林、头孢呋辛的耐药率为 87.90%、85.35%,对阿米卡星敏感。主要革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药情况见表 2。

2.4 主要革兰阳性菌耐药情况 革兰阳性菌中除 B 族链球菌外其他菌株分离的菌株数较少,故仅对 13 株 B 族链球菌进行耐药率分析。13 株 B 族链球菌对四环素和克林霉素的耐药率均为 76.92%,对红霉素的耐药率为 61.54%,对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均为 15.38%,对其他检测的常见抗菌药物均敏感。

2.5 常见细菌耐药率变迁 将检出的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌耐药率合并分析,三年共计检出 192 株(占有检出菌的 75.29%)。2015 年耐药率除亚胺培南、美罗培南、厄他培南、阿米卡星、妥布霉素外均较 2013 年增高。连续三年耐药率变化存在以下趋势:酶抑制剂复合制剂中阿莫西林/克拉维酸的耐药率由 16.00% 上升至 44.44%($Z = 3.45, P < 0.01$),替卡西林/克拉维酸耐药率由 12.00% 上升至 42.22%($Z = 3.87, P < 0.01$);头孢菌素类药物中头孢他啶的耐药率由 30.67% 上升至 64.44%($Z = 3.88, P < 0.01$);头孢西丁耐药率由 0 上升至 31.11%($Z = 4.79, P < 0.01$);磺胺类药物中复方磺胺甲噁唑耐药率由 48.00% 上升至 77.78%($Z = 4.04, P < 0.01$)。见表 3。

表 2 新生儿血培养主要革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药情况

Table 2 Antimicrobial resistance of major gram-negative bacteria from neonatal blood cultures

抗菌药物	大肠埃希菌(n=35)				肺炎克雷伯菌(n=157)			
	敏感株数	中介株数	耐药株数	耐药率(%)	敏感株数	中介株数	耐药株数	耐药率(%)
氨苄西林	1	0	34	97.14	-	-	-	-
哌拉西林	1	1	33	94.29	5	5	147	93.63
哌拉西林/他唑巴坦	33	0	2	5.71	115	11	31	19.75
阿莫西林/克拉维酸	26	7	2	5.71	74	28	55	35.03
替卡西林/克拉维酸	24	9	2	5.71	85	23	49	31.21
头孢唑林	10	0	25	71.43	19	0	138	87.90
头孢呋辛	9	1	25	71.43	21	2	134	85.35
头孢他啶	21	2	12	34.29	70	4	83	52.87
头孢曲松	12	0	23	65.71	30	3	124	78.98
头孢吡肟	12	1	22	62.86	48	7	102	64.97
头孢西丁	35	0	0	0.00	126	3	28	17.83
亚胺培南	35	0	0	0.00	153	2	2	1.27
美罗培南	35	0	0	0.00	152	0	5	3.18
厄他培南	35	0	0	0.00	151	5	1	0.64
阿米卡星	34	1	0	0.00	156	1	0	0.00
庆大霉素	25	1	9	25.71	125	0	32	20.38
妥布霉素	23	3	9	25.71	127	12	18	11.46
左氧氟沙星	26	0	9	25.71	143	12	2	1.27
环丙沙星	26	1	8	22.86	120	13	24	15.29
复方磺胺甲噁唑	18	0	17	48.57	40	0	117	74.52

- :天然耐药

表 3 新生儿血培养常见革兰阴性菌耐药率变化趋势(%)

Table 3 Change trend of antimicrobial resistance of major gram-negative bacteria from neonatal blood culture (%)

抗菌药物	2013 年 (n=75)	2014 年 (n=72)	2015 年 (n=45)	Z	P
氨苄西林	96.00	100.00	97.78	0.91	0.18
哌拉西林	90.67	95.83	95.56	1.20	0.11
哌拉西林/他唑巴坦	10.67	23.61	17.78	1.27	0.10
阿莫西林/克拉维酸	16.00	34.72	44.44	3.45	<0.01
替卡西林/克拉维酸	12.00	31.94	42.22	3.87	<0.01
头孢唑林	80.00	87.50	88.89	1.42	0.08
头孢呋辛	78.67	86.11	84.44	1.56	0.06
头孢他啶	30.67	59.72	64.44	3.88	<0.01
头孢曲松	69.33	83.33	77.78	1.31	0.09
头孢吡肟	58.67	69.44	66.67	1.05	0.15
头孢西丁	0.00	19.44	31.11	4.79	<0.01
亚胺培南	1.33	1.39	0.00	-0.63	0.26
美罗培南	1.33	5.56	0.00	-0.13	0.45
厄他培南	1.33	0.00	0.00	-1.09	0.14
阿米卡星	0.00	0.00	0.00	-	-
庆大霉素	17.33	27.78	17.78	0.32	0.37
妥布霉素	20.00	12.50	6.67	2.08	<0.05
左氧氟沙星	4.00	5.56	8.89	1.09	0.14
环丙沙星	10.67	22.22	17.78	1.25	0.11
复方磺胺甲噁唑	48.00	87.50	77.78	4.04	<0.01

3 讨论

本研究显示 2013—2015 年江西省妇幼保健院 NICU 新生儿血流感染主要分离出的细菌为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、B 族链球菌,革兰阴性菌的检出率(85.88%)高于革兰阳性菌(11.37%)。这与浙江、江苏、广东等地关于新生儿血流感染病原菌构成的研究结果不同,多项研究均以革兰阳性菌为主,且凝固酶阴性葡萄球菌均排在第一位^[3-5]。而与河南、四川的研究结果类似^[6-7]。徐凯峰等^[8]指出血培养结果中凝固酶阴性葡萄球菌污染率高达 80%,但革兰阴性菌血培养的正确率为 95% 以上。Elzi 等^[9]亦认为对于血培养结果凝固酶阴性葡萄球菌极难区分是污染菌还是致病菌。血流感染常常导致新生儿死亡,前期的经验用药决定了是否能够尽早控制感染。本研究提示本地区的新生儿血流感染经验性抗感染用药应主要考虑抗革兰阴性菌药物。

本研究发现检出率排在首位的为肺炎克雷伯菌,占 61.56%。肺炎克雷伯菌虽然为条件致病菌,但是由于早产儿免疫力较低并且诊疗中经常会有呼吸道插管、静脉留置导管等侵入性操作,一旦侵入深部组织极易引发感染^[10]。研究中发现肺炎克雷伯菌对青霉素类及头孢菌素类药物均达到较高的耐药

水平,除头孢他啶外耐药率均 $>60\%$ 。头孢菌素类药物副作用小,在新生儿抗感染治疗中广泛使用,导致此类药物耐药率较高。肺炎克雷伯菌对酶抑制剂复合制剂中的哌拉西林/他唑巴坦及碳青霉烯类药物仍较为敏感,这两类药物为对耐药菌株抗感染治疗的首选药物。由于喹诺酮类与氨基糖苷类药物在新生儿中使用较少,表现出耐药率较低,这与成人血流感染肠杆菌耐药情况差异较大,成人血流感染肠杆菌对喹诺酮类与氨基糖苷类药物往往有较高的耐药性^[11]。肠杆菌科细菌的耐药情况与相关研究^[12-13]结果类似,这可能与新生儿抗菌药物选择相似有关。

B 族链球菌为女性生殖道常见的条件致病菌,与新生儿肺炎、脑膜炎、败血症密切相关^[14]。分析发现 B 族链球菌在革兰阳性菌中检出率排在首位。分离获得的 B 族链球菌对青霉素类、头孢菌素类、利奈唑胺、万古霉素均敏感,而对红霉素和克林霉素表现出一定的耐药性。Back 等^[15]的研究中也报道 B 族链球菌对克林霉素和红霉素的耐药率逐年升高。目前有研究表明孕晚期进行生殖道分泌物的常规培养筛查,及时对 B 族链球菌阳性者合理应用抗菌药物,可以有效降低新生儿 B 族链球菌的早期感染^[16]。

肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对头孢他啶、头孢西丁、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸的耐药率在 2013 年均较低,但是至 2015 年对四种抗菌药物的耐药率均升高,考虑与此类药物使用增加有关。而其他新生儿科常用抗菌药物如头孢呋辛、头孢唑林等虽然增长趋势不明显,但是每年的耐药率始终处于高位。这种情况增加了临床选择抗菌药物的难度。另外,碳青霉烯类的耐药株呈散发状态,对于此类菌株应做好隔离防止播散。

本研究不足之处在于血培养的阳性率受诸多因素影响,存在阳性率低的问题。此外,由于未进行分子生物学确证试验,对于是否发生耐药菌的聚集或者暴发本文并未对此讨论。

总之,研究发现革兰阴性菌在该院 NICU 新生儿血流感染中占重要地位,与其他地区研究差异较大,抗感染治疗的经验性用药应结合本地资料,对于肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌感染经验性用药可以选择头孢西丁、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、亚胺培南等。而且,新生儿的细菌耐药情况有其

自身特点,耐药问题依然突出。我们应加强抗菌药物的管理,强化隔离预防措施。

[参 考 文 献]

- [1] Yuan Y, Zhou W, Rong X, et al. Incidence and factors associated with nosocomial infections in a neonatal intensive care unit (NICU) of an urban children's hospital in China[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(5): 619-628.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S22 Antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne: CLSI, 2012.
- [3] 钟巧,李晖,高晓玲,等. NICU 血培养标本中病原菌及耐药特征研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(15):3775-3777.
- [4] 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.
- [5] 唐晓娟,冯星. 1 606 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.
- [6] 刘九月,文海燕,姚光,等. 新生儿败血症病原菌分布与药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16):3799-3801.
- [7] 赵静,张鸽,杨晓燕,等. 新生儿败血症病原菌及耐药性分析[J]. 四川医学, 2015, 36(8):1073-1077.
- [8] 徐凯峰,刘正印,李剑. 协和抗感染手册[M]. 辽宁:辽宁科学技术出版社, 2009:13.
- [9] Elzi L, Babouee B, Vögeli N, et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(9): E355-E361.
- [10] 邵波,胡小红,陆国平,等. NICU 早产儿肺炎克雷伯菌医院感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19):4882-4884.
- [11] 吕媛,李耘,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnar-in)2011—2012 年度血流感染细菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3):278-288.
- [12] 吉彤珍,钟京梅,刘晶. 475 例 NICU 新生儿血培养阳性菌分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15):2267-2270.
- [13] 苍金荣,张莹,张利侠,等. 新生儿血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 4(26):123-126.
- [14] 孙自镛. 经产道感染 B 群链球菌的预防和控制[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(7):834-836.
- [15] Back EE, O'Grady EJ, Back JD. High rates of perinatal group B *Streptococcus* clindamycin and erythromycin resistance in an upstate New York hospital[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2): 739-742.
- [16] 胡小平,杨春艳,吴淑燕. 生殖道细菌感染对妊娠结局影响的前瞻性研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(22):3735-3737.