DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20263392

·论著·

新生儿重症监护病房阴沟肠杆菌复合群感染和定植危险因素及分子流行病学特征

付　路[1]，张雪红[2]，施春晓[1]，王昭蓉[3]，刘维韦[4]
（1.南通大学附属妇幼保健院感染管理科，江苏 南通　226000；2.伊犁哈萨克自治州友谊医院感染管理科，新疆 伊犁 835110；3.南通大学附属妇幼保健院检验科，江苏 南通　226000；4.南通大学附属妇幼保健院群体保健科，江苏 南通 226000）

[摘　要] **目的**　分析某妇幼保健院新生儿重症监护病房（NICU）阴沟肠杆菌复合群（ECC）流行病学、分子流行特征，以及感染和定植的危险因素。**方法**　回顾性纳入 2020 年 1 月—2024 年 12 月在某妇幼保健院 NICU 住院≥48 h 的新生儿，分析 ECC 流行特征。对分离菌株开展全基因组测序，通过平均核苷酸一致性（ANI）比对进一步鉴定菌种，联合多位点序列分型（MLST）和核心基因组单核苷酸多态性（cgSNP）分析菌株同源性；构建三个 Logistic 回归模型识别危险因素。采用限制性立方样条（RCS）分析关键药物暴露与 ECC 检出的剂量－反应关系。**结果**　823 例新生儿中 ECC 阳性 189 例（22.96%），28 株非重复 ECC 菌株均为霍氏肠杆菌 ST1076 型，其中 4 株菌株间 cgSNP 差异≤5，提示可能存在共同来源。三个回归模型均显示稳健的危险因素为：出生体重＞1.0 且≤1.5 kg［*aOR*（95%*CI*）依次为 5.08（2.17～11.90）、8.41（3.56～19.85）、4.80（2.02～11.36），均 $P<0.001$］、红霉素［*aOR*（95%*CI*）依次为 2.78（1.23～6.27）、2.26（1.02～4.98）、2.76（1.22～6.24），均 $P<0.05$］、哌拉西林［*aOR*（95%*CI*）依次为 6.91（2.70～17.68）、7.75（3.11～19.32）、7.95（3.14～20.15），均 $P<0.001$］，以及头孢噻肟［*aOR*（95%*CI*）依次为 1.13（1.08～1.20）、1.51（1.20～1.90）、2.45（1.29～4.66），均 $P<0.01$］暴露。RCS 显示，头孢噻肟暴露日数与 ECC 检出呈现显著的非线性关系（$P_{整体}<0.001$，$P_{非线性}=0.028$，风险拐点 2 d）。**结论**　ECC 感染和定植与宿主低出生体重、医院内水平传播及抗菌药物（头孢噻肟、哌拉西林、红霉素）暴露有关。建议加强感染控制，开展主动筛查，并优化抗菌药物使用策略。

[关　键　词]　阴沟肠杆菌复合群；全基因组测序；新生儿；危险因素；病例对照；抗菌药物
[中图分类号]　R181.3+2

Risk factors for and molecular epidemiological features of *Enterobacter cloacae* complex infection and colonization in a neonatal intensive care unit

Fu Lu[1], *Zhang Xuehong*[2], *Shi Chunxiao*[1], *Wang Zhaorong*[3], *Liu Weiwei*[4] (1. *Department of Infection Control, Affiliated Maternity and Child Health Care Hospital of Nantong University, Nantong* 226000, *China*; 2. *Department of Infection Control, Friendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture, Ili* 835110, *China*; 3. *Department of Clinical Laboratory, Affiliated Maternity and Child Health Care Hospital of Nantong University, Nantong* 226000, *China*; 4. *Department of Mass Health Care, Affiliated Maternity and Child Health Care Hospital of Nantong University, Nantong* 226000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**　To investigate the epidemiology and molecular epidemiological characteristics of *Enterobacter cloacae* complex (ECC) and risk factors for ECC infection and colonization in the neonatal intensive care unit (NICU) of a maternal and child health hospital. **Methods**　Neonates hospitalized ≥48 h in the NICU of a maternal and child health hospital from January 2020 to December 2024 were retrospectively included, and the epidemiological

[收稿日期]　2026－05－14
[基金项目]　南通市市级科技计划项目（MSZ2024159）
[作者简介]　付路（1988－），男（汉族），四川省广安市人，副主任医师，主要从事新生儿医院感染防控研究。
[通信作者]　刘维韦　　E-mail:627162453@qq.com

characteristics of ECC were analyzed. Whole-genome sequencing was performed on the isolates and average nucleotide identity (ANI) comparison was used for species identification. Multilocus sequence typing (MLST) and core-genome single nucleotide polymorphism (cgSNP) analysis were jointly used to assess strain relatedness. Three logistic regression models were used to identify risk factors. Restricted cubic splines (RCS) analysis was used to assess the dose-response relationship between exposure to key antimicrobial agents and ECC detection. **Results** Among 823 neonates, 189 were ECC-positive (22.96%). All 28 nonduplicate ECC isolates were identified as *Enterobacter hormaechei* ST1076, and four isolates differed by ≤5 cgSNPs, indicating a possible common source. All three regression models consistently identified the following robust risk factors: birth weight >1.0 kg and ≤1.5 kg (*aOR*[95%*CI*]: 5.08 [2.17-11.90], 8.41 [3.56-19.85], 4.80 [2.02-11.36], respectively; all $P<0.001$), erythromycin exposure (*aOR*[95%*CI*]: 2.78 [1.23-6.27], 2.26 [1.02-4.98], 2.76 [1.22-6.24], respectively; all $P<0.05$), piperacillin exposure (*aOR*[95%*CI*]: 6.91 [2.70-17.68], 7.75 [3.11-19.32], 7.95 [3.14-20.15], respectively; all $P<0.001$), and cefotaxime exposure (*aOR*[95%*CI*]: 1.13 [1.08-1.20], 1.51 [1.20-1.90], 2.45 [1.29-4.66], respectively; all $P<0.01$). RCS analysis revealed a significant nonlinear relationship between cefotaxime exposure duration and ECC detection (overall $P<0.001$, P for nonlinear = 0.028, with an apparent risk inflection at 2 days). **Conclusion** ECC infection and colonization were associated with low birth weight, nosocomial horizontal transmission, and exposure to antimicrobial agents, including cefotaxime, piperacillin and erythromycin. It is recommended to strengthen infection control, implement active screening, and optimize antimicrobial use strategies.

[**Key words**] *Enterobacter cloacae* complex; whole-genome sequencing; neonate; risk factors; case-control study; antimicrobial agents

阴沟肠杆菌复合群(*Enterobacter cloacae* complex, ECC)是一组革兰阴性、兼性厌氧的肠杆菌目细菌,广泛存在于自然环境中,也是人类肠道正常定植菌[1]。ECC 并非单一菌种,目前已有超过 20 个菌种纳入其中[2],包括阿氏肠杆菌(*E. asburiae*)、阴沟肠杆菌(*E. cloacae*)、霍氏肠杆菌(*E. hormaechei*)、神户肠杆菌(*E. kobei*)等[1]。这些菌种间 DNA 同源性超过 60%[3],传统实验室中依赖生化反应的方法(如 VITEK 2)以及基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)均难以将其完全鉴定到种水平[1],因此实验室通常将其报告为"阴沟肠杆菌"或"阴沟肠杆菌复合群"。

ECC 为条件致病菌,是全球范围内医院感染的重要病原体之一[4],可引起血液、肺部、泌尿道及中枢神经系统等部位感染,但宏观监测数据显示,其在临床分离菌和医院感染病原体中占比有限。如美国相关数据[5]显示,ECC 与 10%的术后腹膜炎、5%的医院获得性败血症和肺炎,以及 4%的尿路感染有关;中国细菌耐药监测网(CHINET)2015—2021 年统计数据[6-7]显示,ECC 在肠杆菌目分离菌中占比为 6.3%;甘肃省 2019—2023 年监测数据[7]显示,ECC 仅占临床分离株的 4.33%;在新生儿群体中,多项单中心和多中心研究[8-10]显示,ECC 分离率<10%。

2021—2024 年某院新生儿重症监护病房(NICU)持续检出 ECC,尽管采取了长期的感染控制措施,并于 2024 年 3 月整体搬迁了病房,但 ECC 仍持续检出。结合相关文献及前期流行病学观察,推测医院内克隆传播和抗菌药物暴露可能与 ECC 持续检出有关。为此,本研究采用描述性流行病学分析、全基因组测序和回顾性病例对照研究,分析 ECC 检出的时间、人群分布特征,以及菌株遗传相关性,评估新生儿 ECC 检出的相关危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心回顾性研究,研究对象为江苏省某三级妇幼保健教学医院 2020 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 31 日住院时间≥48 h 的新生儿。研究不涉及任何随机化和干预措施,所有患者的数据匿名收集、分析。南通大学附属妇幼保健院伦理委员会批准了该项研究(Y2024038),并免除了受试者知情同意。

1.2 微生物试验

1.2.1 菌种鉴定 遵循实验室常规流程收集临床标本,菌种鉴定使用 VITEK 2(法国生物梅里埃)、全自动微生物质谱检测系统 Autof ms1000[安图实验仪器(郑州)有限公司,河南郑州]。

1.2.2 全基因组测序及生信分析 菌株送上海宏旭生物医疗有限公司进行全基因组测序,测序设备为 MGISEQ-2000 基因测序仪(深圳华大智造),测

序方式为双端测序，平均测序深度 150×。使用 SPAdes v3.14.0 对测序获得的原始数据进行组装[11]，使用 QUAST 进行质控分析，与 ECC 的 7 个常见模式菌株进行平均核苷酸一致性（average nucleotide identity，ANI）比对，进一步鉴定菌种。该对比在 JSpecies WS 网页完成，ANI＞95％判定为同一菌种[12]。模式菌株来源于美国国家生物技术信息中心（National Center for Biotechnology Information，简称 NCBI），具体为：*E. hormaechei* ATCC 49162、*E. roggenkampii* DSM16690、*E. kobei* DSM13645、*E. asburiae* ATCC 35953、*E. cloacae* ATCC 13047、*E. ludwigii* EN-119、*E. bugandensis* EB-247。

采用多位点序列分型（multilocus sequence typing，MLST）和基于核心基因组单核苷酸多态性（core-genome single nucleotide polymorphism，cgSNP）分析菌株的遗传相关性，MLST 通过 PubMLST 网页进行[13]，cgSNP 分析使用 Snippy v4.6.0。

1.3　病例对照　采取非匹配病例对照研究，病例组定义为从任意标本（包括血管导管尖端、痰导管尖端）中分离到 ECC 的新生儿。为排除院外因素干扰，剔除了入院 48 h 内 ECC 阳性的社区获得性病例。考虑到肠杆菌属细菌常见定植部位为呼吸道和肠道，为减少测量偏倚，对照组定义为住院期间至少送检 1 次呼吸道标本或粪便培养，且没有从任何标本中分离到 ECC 的新生儿。最终纳入新生儿 823 例，其中阳性病例 189 例，阴性对照 634 例（纳入和排除流程见图 1）。通过电子病历系统收集数据，收集的变量包括新生儿基线特征（性别、年龄、胎龄、出生体重、分娩方式、胎膜早破时间）、住院日数、侵入性操作情况（手术史、机械通气日数、血管导管留置日数、导尿管留置日数），以及抗菌药物暴露（种类、累积使用日数、累积剂量）。以索引时间作为数据收集截止时间，病例组为首次 ECC 阳性标本送检日期，对照组为末次呼吸道或粪便培养送检日期。

1.4　统计分析　应用 SPSS 26.0 进行统计分析。分类变量以例数（百分比）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 确切检验。连续变量以中位数（第 25 百分位数，第 75 百分位数）[$M(P_{25},P_{75})$]表示，两组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验（经检验均为非正态分布）。采用 Logistic 回归模型分析变量与 ECC 检出的关系，纳入单因素分析中 $P<0.1$ 的变量，并报告比值比（odds ratio，*OR*）和 95％置信区间（confidence interval，95％*CI*），$P\leqslant0.05$ 为差异有统计学意义。

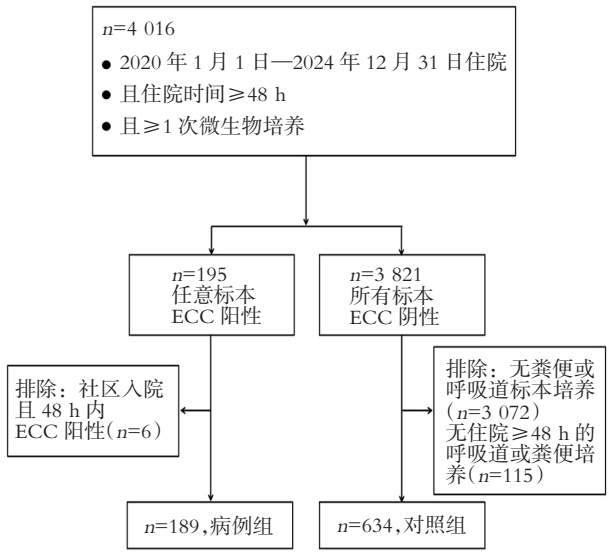


图 1　病例与对照组纳入和排除流程

Figure 1　Flowchart of inclusion and exclusion of cases and controls

为验证抗菌药物暴露关联的稳健性，本研究基于抗菌药物的不同暴露定义构建了三个回归模型，所有模型除抗菌药物暴露定义不同外，其余协变量均保持一致。模型 1：以抗菌药物的使用日数作为连续变量。模型 2：以抗菌药物累积剂量作为连续变量。模型 3：将抗菌药物使用日数划分为未使用、1～7 d 和＞7 d。

采用限制性立方样条（RCS）分析抗菌药物与 ECC 检出之间的非线性关系，分析软件为 R 4.5.2，节点选择为自变量的第 5、35、65 和 95 百分位数，参考点为第 50 百分位数，纳入单因素分析中 $P<0.1$ 的变量，$P\leqslant0.05$ 为差异有统计学意义。

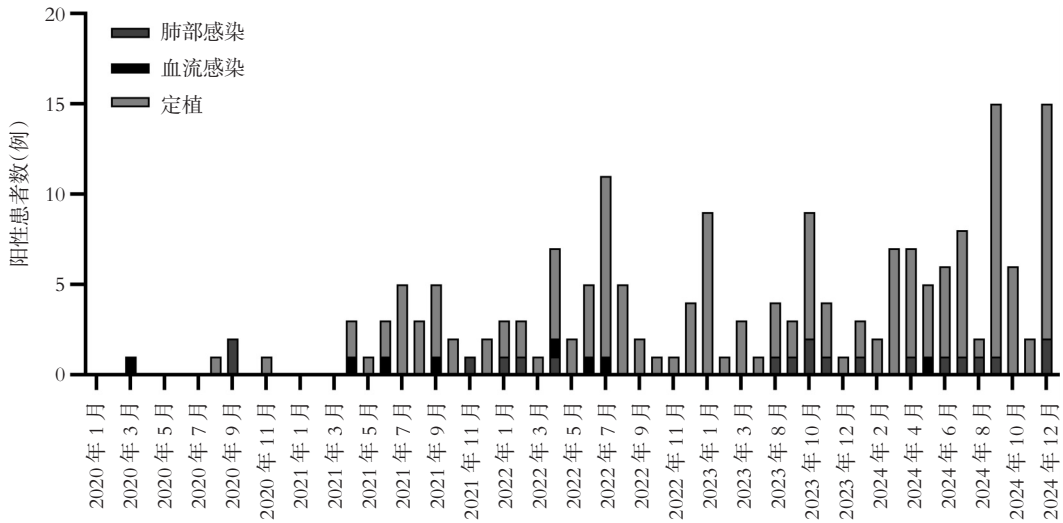
2　结果

2.1　流行病学特征　纳入 823 例新生儿，ECC 阳性 189 例（22.96％），其中男性 100 例（52.91％），以早产、低出生体重儿为主：胎龄 $M(P_{25},P_{75})$ 为 30（28，33）周，出生体重 $M(P_{25},P_{75})$ 为 1.33（1.08，2.05）kg。定植 162 例（85.71％），发生血流感染和肺部感染分别为 8 例（4.23％）、19 例（10.05％）。首次分离出 ECC 时的住院时间 $M(P_{25},P_{75})$ 为 11（7，19）d。流行曲线（图 2）显示，2020 年出现散发病例，自 2021 年 4 月起阳性病例数明显增加，并呈现多个检出高峰。

2.2　分子流行病学结果　2024 年 6—12 月，检出 ECC 阳性新生儿 58 例，对其中实验室留存的 28 株

非重复菌株(其中 27 株分离自呼吸道标本)开展全基因组测序。组装后菌株基因组大小范围为 4.55～4.65 Mb(中位数 4.55 Mb),与 NCBI 中霍氏肠杆菌参考基因组大小(约 5 Mb)相当,组装质量评估显示,菌株重叠群 N50 范围为 2.51～2.60 Mb(中位数 2.53 Mb),组装完整性高。

平均核苷酸一致性(ANI)分析显示,28 株菌株与霍氏肠杆菌参考基因组的 ANI 值均>95%,均鉴定为霍氏肠杆菌。MLST 显示,所有菌株均为 ST1076 型。进一步对比 cgSNP 差异,结果显示,2024 年 9—10 月分离的 4 株菌株(编号 14、19、22、25)cgSNP 差异≤5 个(图 3),提示可能存在共同来源。



注:仅记录首次阳性时间。

图 2　2020—2024 年 ECC 流行曲线

Figure 2　ECC epidemic curve, 2020 - 2024

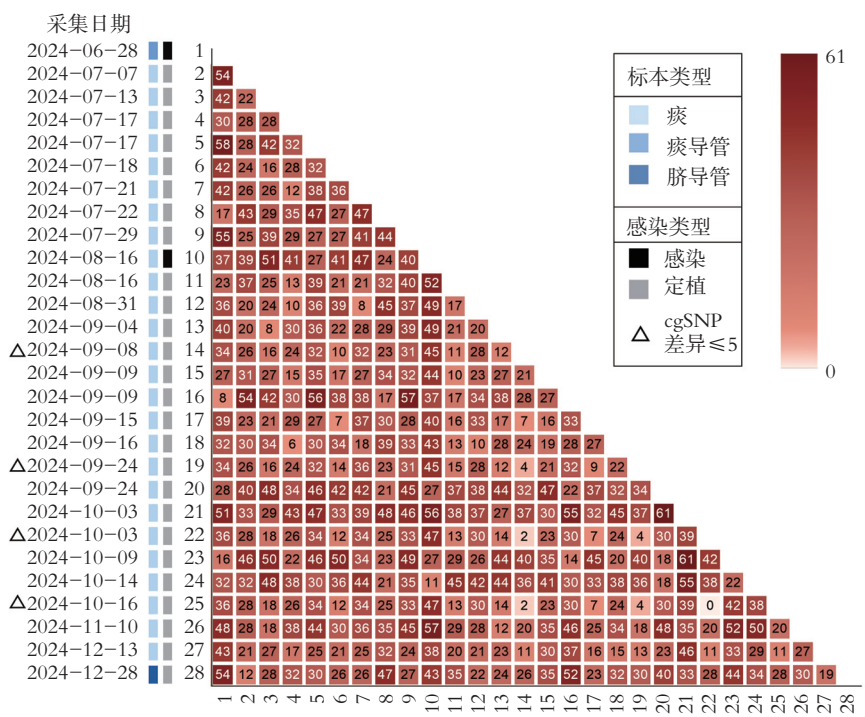


图 3　28 株 ECC 菌株 cgSNP 差异矩阵

Figure 3　cgSNP distance matrix for 28 ECC isolates

2.3 病例对照基线资料比较 病例组与对照组新生儿基线特征比较，病例组新生儿胎龄更小、出生体重更低、住院时间更长，且血管导管留置、机械通气时间更长，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。在抗感染药物暴露方面，病例组新生儿在头孢噻肟、氨苄西林、氟康唑的使用率及累积剂量均高于对照组，使用日数均多于对照组，病例组红霉素使用率高于对照组（均 $P<0.05$）。而哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、头孢他啶等药物的使用率两组间比较，差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。见表 1。

表 1 两组患者基线特征对比

Table 1 Comparison of baseline characteristics of the case and control groups

变量	病例组（$n=189$）	对照组（$n=634$）	χ^2/Z	P
男性[例（%）]	100(52.91)	393(61.99)	4.995	0.025
自娩[例（%）]	92(48.68)	293(46.21)	0.355	0.551
胎膜早破[例（%）]	56(29.63)	158(24.92)	1.678	0.195
胎膜早破≥24 h[例（%）]	30(15.87)	72(11.36)	2.735	0.098
胎膜早破持续时间[$M(P_{25}, P_{75})$，h]	0(0,4)	0(0,0)	1.423	0.155
孕周[例（%），周]			32.168	<0.001
≤26	24(12.70)	35(5.52)		
>26 且<37	141(74.60)	400(63.09)		
≥37	24(12.70)	199(31.39)		
出生体重[例（%），kg]			95.567	<0.001
≤1.0	34(17.99)	52(8.20)		
>1.0 且≤1.5	77(40.74)	91(14.35)		
>1.5 且≤2.5	50(26.46)	239(37.70)		
>2.5	28(14.81)	252(39.75)		
住院日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	11(7,19)	5(4,10)	8.973	<0.001
使用率≥5%的侵入性操作或抗菌药物				
机械通气				
使用[例（%）]	84(44.44)	234(36.91)	3.487	0.062
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0(0,6)	0(0,4)	2.659	0.008
血管导管				
使用[例（%）]	67(35.45)	75(11.83)	56.896	<0.001
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0(0,8)	0(0,0)	7.419	<0.001
头孢噻肟				
使用[例（%）]	159(84.13)	463(73.03)	9.716	0.002
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	7(3,13)	3(0,5)	8.355	<0.001
累积剂量[$M(P_{25}, P_{75})$，g]	1.12(0.42,1.70)	0.6(0,1.20)	5.441	<0.001
氨苄西林				
使用[例（%）]	88(46.56)	180(28.39)	21.889	<0.001
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0(0,8)	0(0,2)	5.878	<0.001
累积剂量[$M(P_{25}, P_{75})$，g]	0(0,1.10)	0(0,0.36)	4.800	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦				
使用[例（%）]	42(22.22)	153(24.13)	0.294	0.558
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0(0,0)	0(0,0)	0.520	0.603
累积剂量[$M(P_{25}, P_{75})$，g]	0(0,0)	0(0,0)	0.952	0.341
氟康唑				
使用[例（%）]	61(32.28)	76(11.99)	43.189	<0.001
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0(0,2)	0(0,0)	6.203	<0.001
累积剂量[$M(P_{25}, P_{75})$，mg]	0(0,8)	0(0,0)	6.081	<0.001

续表 1　（Table 1，Continued）

变量	病例组（n = 189）	对照组（n = 634）	χ^2/Z	P
美罗培南				
使用[例（%）]	13（6.88）	37（5.84）	0.277	0.599
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0（0，0）	0（0，0）	0.576	0.565
累积剂量[$M(P_{25}, P_{75})$，g]	0（0，0）	0（0，0）	0.545	0.586
头孢他啶				
使用[例（%）]	24（12.70）	88（13.88）	0.173	0.678
使用日数[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	0（0，0）	0（0，0）	0.445	0.656
累积剂量[$M(P_{25}, P_{75})$，g]	0（0，0）	0（0，0）	0.513	0.608
使用率＜5%的侵入性操作和抗菌药物[例（%）]				
导尿管	3（1.59）	29（4.57）	3.476	0.062
手术	3（1.59）	22（3.47）	1.752	0.186
哌拉西林	31（16.40）	11（1.74）	64.675	＜0.001
美洛西林	1（0.53）	17（2.68）	-	0.091
阿奇霉素	9（4.76）	15（2.37）	2.295	0.086
红霉素	23（12.17）	19（3.00）	25.294	＜0.001
青霉素	3（1.59）	7（1.10）	-	0.704
氨曲南	0（0）	2（0.32）	-	1.000
万古霉素	3（1.59）	2（0.32）	-	0.083
头孢西丁	2（1.06）	6（0.95）	-	1.000
头孢曲松	1（0.53）	4（0.63）	-	1.000
头孢他啶/阿维巴坦	0（0）	5（0.79）	-	0.595
头孢哌酮/舒巴坦	10（5.29）	29（4.57）	0.166	0.684
阿莫西林/克拉维酸	5（2.65）	70（11.04）	12.390	＜0.001
阿莫西林/舒巴坦	1（0.53）	8（1.26）	-	0.693

注：部分侵入性操作和抗菌药物使用率低，$M(P_{25}, P_{75})$均为 0，为提高统计效能此处采取分层报告：任意亚组使用率＜5%时，仅报告使用例数；两亚组使用率均≥5%时，同时报告使用例数、累积使用日数和累积剂量。- 代表采用 Fisher 确切概率法。

经三个模型相互印证，ECC 检出核心且稳健的独立危险因素包括：出生体重＞1.0 且≤1.5 kg［aOR（95%CI）依次为 5.08（2.17～11.90）、8.41（3.56～19.85）、4.80（2.02～11.36），均 P＜0.001］、红霉素［aOR（95%CI）依次为 2.78（1.23～6.27）、2.26（1.02～4.98）、2.76（1.22～6.24），均 P＜0.05］、哌拉西林［aOR（95%CI）依次为 6.91（2.70～17.68）、7.75（3.11～19.32）、7.95（3.14～20.15），均 P＜0.001］，以及头孢噻肟［aOR（95%CI）依次为 1.13（1.08～1.20）、1.51（1.20～1.90）、2.45（1.29～4.66），均 P＜0.01］暴露，见表 2。头孢噻肟的使用日数（aOR = 1.13，95%CI：1.08～1.20）、累积剂量（aOR = 1.51，95%CI：1.20～1.90，P＜0.001）均与 ECC 风险相关，但将使用日数分层后，仅在使用＞7 d 亚组中存在统计学差异（aOR = 2.45，95%CI：1.29～4.66，P＜0.01），提示可能存在非线性关系。而氨苄西林、住院日数仅在部分模型中显示差异有统计学意义。

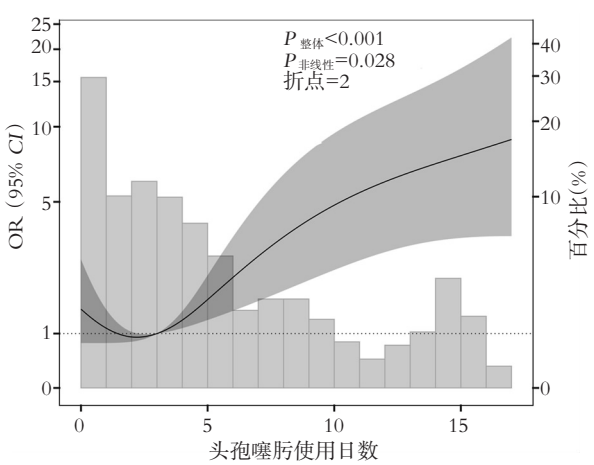
2.4　头孢噻肟的深度分析　RCS 显示，头孢噻肟使用日数与 ECC 检出之间存在显著的非线性关系（$P_{整体}$＜0.001，$P_{非线性}$ = 0.028）。拟合曲线呈 J 形，使用头孢噻肟约 2 d 后，ECC 检出风险迅速升高。见图 4。

表 2 三个模型病例对照分析结果

Table 2 Results of case-control analyses using three logistic regression models

因素	模型 1		模型 2		模型 3	
	aOR(95%*CI*)	*P*	*aOR*(95%*CI*)	*P*	*aOR*(95%*CI*)	*P*
女性	1.32(0.90～1.93)	0.162	1.33(0.91～1.93)	0.147	1.38(0.94～2.02)	0.102
孕周(周)		0.943		0.916		0.855
＞26 且＜37(VS≥37)	0.96(0.42～2.20)	0.915	1.15(0.49～2.69)	0.751	0.92(0.39～2.14)	0.840
≤26(VS≥37)	1.11(0.32～3.83)	0.867	1.30(0.38～4.48)	0.677	1.17(0.34～4.08)	0.804
出生体重(kg)		＜0.001		＜0.001		＜0.001
＞1.5 且≤2.5(VS＞2.5)	1.90(0.86～4.20)	0.114	2.31(1.03～5.22)	0.043	1.57(0.70～3.52)	0.276
＞1.0 且≤1.5(VS＞2.5)	5.08(2.17～11.90)	＜0.001	8.41(3.56～19.85)	＜0.001	4.80(2.02～11.36)	＜0.001
≤1.0(VS＞2.5)	3.52(1.16～10.65)	0.026	7.27(2.40～22.01)	＜0.001	2.96(0.97～9.08)	0.058
住院日数	0.96(0.92～0.99)	0.016	0.98(0.95～1.01)	0.155	0.96(0.93～0.99)	0.017
机械通气日数	0.98(0.95～1.02)	0.313	0.98(0.95～1.01)	0.168	0.98(0.94～1.01)	0.117
PICC 日数	1.04(1.00～1.08)	0.089	1.04(1.00～1.07)	0.069	1.03(0.99～1.07)	0.170
胎膜早破≥24 h(VS＜24 h)	0.70(0.41～1.22)	0.209	0.74(0.43～1.27)	0.277	0.72(0.41～1.25)	0.243
导尿管	0.63(0.18～2.17)	0.459	0.53(0.15～1.89)	0.329	0.69(0.20～2.42)	0.566
哌拉西林	6.91(2.70～17.68)	＜0.001	7.75(3.11～19.32)	＜0.001	7.95(3.14～20.15)	＜0.001
美洛西林	0.15(0.02～1.25)	0.080	0.13(0.02～1.05)	0.055	0.14(0.02～1.17)	0.070
红霉素	2.78(1.23～6.27)	0.014	2.26(1.02～4.98)	0.043	2.76(1.22～6.24)	0.015
万古霉素	4.04(0.43～38.00)	0.223	3.74(0.38～36.44)	0.256	3.59(0.39～33.41)	0.262
阿莫西林/克拉维酸	0.69(0.25～1.88)	0.466	0.69(0.25～1.89)	0.469	0.46(0.16～1.32)	0.149
头孢噻肟	1.13(1.08～1.20)	＜0.001	1.51(1.20～1.90)	＜0.001		＜0.001
1～7 d(VS 不使用)	NA	NA	NA	NA	0.84(0.49～1.43)	0.517
＞7 d(VS 不使用)	NA	NA	NA	NA	2.45(1.29～4.66)	0.006
氨苄西林	1.05(1.00～1.09)	0.039	1.14(0.94～1.38)	0.203		0.042
1～7 d(VS 不使用)	NA	NA	NA	NA	1.19(0.73～1.94)	0.493
＞7 d(VS 不使用)	NA	NA	NA	NA	2.09(1.18～3.73)	0.012
氟康唑	0.96(0.90～1.03)	0.272	0.99(0.98～1.00)	0.139		0.162
1～7 d(VS 不使用)	NA	NA	NA	NA	1.83(0.89～3.78)	0.103
＞7 d(VS 不使用)	NA	NA	NA	NA	0.85(0.29－2.52)	0.775

注：模型 1 以抗菌药物的使用日数作为连续变量，模型 2 中以累积剂量作为连续变量，模型 3 将抗菌药物使用日数划分为不使用、1～7 d、＞7 d。NA 表示该模型未纳入该变量，无对应统计结果。



注：模型的节点位于头孢噻肟使用日数的第 5、35、65 和 95 百分位数，对应实际暴露日数为 0、2、5、15 d。

图 4 头孢噻肟使用日数与 ECC 风险 RCS 图分析

Figure 4 Restricted cubic spline analysis of the duration of cefotaxime exposure and ECC risk

3 讨论

本研究通过结合流行病学调查、分子分型技术与病例对照分析，系统探讨了某妇幼保健院 NICU 中 ECC 感染和定植的原因，结果显示，检出菌株为霍氏肠杆菌 ST1076 型，部分菌株高度同源，提示可能存在医院内水平传播。

ECC 包含数十个菌种，但中国、韩国、加拿大以及泰国等多地的研究显示，霍氏肠杆菌是最主要的分离菌，占比达 29.4%～76.8%[14-18]。本研究中 28 株菌均鉴定为霍氏肠杆菌。该菌还可以进一步鉴定到亚种水平[14,19]，仅鉴定到种水平不足以满足流行病学分析的需求。因此，本研究参照 Miyoshi-Akiyama 等[20]建立的 MLST 方案对所有菌株进行

分型，结果显示，所有菌株均为 ST1076 型。目前全球已报道的 ECC ST 型多达数千种[4]，且每年不断有新的 ST 型被鉴定出[14]，其中 ST78、ST90、ST93、ST114 在全球范围内被广泛报道[4,14,21]，但大多数 ST 型（包括 ST1076 型）的流行病学意义仍待进一步阐明。

本研究对 2024 年 6—12 月留存的 28 株 ECC 菌株开展 cgSNP 分析，识别出 4 株高度同源菌株，提示 MLST 用于 ECC 同源性鉴定分辨率有限，该结果也提示可能存在水平传播，尽管同源菌株比例有限（4/28）。关于 ECC 来源，既往研究显示 ECC 广泛定植于人体肠道和咽部，早产儿在分娩后早期即可发生定植[16]。二代测序研究也显示，分娩后 24 h 内新生儿肠道中即可检测到 ECC[22]，因此应考虑到新生儿自身定植引起持续检出的可能，特别是常规感染控制措施效果不佳的情况。此外，多项研究证实，NICU 中 ECC 暴发与污染的静脉营养液、医疗设备有关[1,15-16,23-24]，但本研究未收集到整个观察期间的菌株，也未对环境、患者及工作人员开展主动筛查，因此对菌株的来源、水平传播的程度，以及传播方式尚不能作出完整的推断。

本研究中多因素分析显示，低出生体重是 ECC 感染和定植的风险因素（$P<0.001$），这与低出生体重儿免疫功能发育不成熟有关，出生体重越低，通常意味着免疫功能越不成熟。此外，本研究对侵入性操作、抗菌药物暴露情况进行了探讨，校正混杂因素后，侵入性操作与 ECC 无显著关联，住院天数在模型 1、3 中存在统计学关联（P 值分别为 0.016、0.017），但将抗菌药物暴露方式采用累积剂量纳入模型后（模型 2），其关联消失（$P=0.155$），推测住院天数与抗菌药物暴露两个变量间存在较强的混杂，通常住院天数越长抗菌药物使用天数越长。此外模型 1、3 中，$aOR=0.96$，统计学角度提示 ECC 风险随住院天数延长而降低，这与领域内普遍认知不一致，但需要注意 aOR 值非常接近 1，关联强度微弱，在本研究中临床意义有限。而调整抗菌药物暴露定义后，该关联消失。住院日数与 ECC 检出的关联随抗菌药物暴露定义改变而变化，提示可能存在混杂，尚不能据此判断其独立作用。

尽管多项研究证实抗菌药物暴露会影响肠道微生物的数量、丰度以及多样性[25-27]，但不同研究在“抗菌药物暴露”的定义与量化方法上不同，如使用与否、使用日数或累积剂量、按药物品种或大类合并分析等，这可能导致结论的不一致。为增强结果稳健性，本研究并未依赖于单一暴露模型，而是构建了 2 个连续变量模型（使用日数、累积剂量）和 1 个分类变量的多因素回归模型，进行了系统的敏感性分析，结果一致表明红霉素、哌拉西林、头孢噻肟是 ECC 的独立危险因素，氨苄西林仅在部分模型中具有显著性。这些发现与既往研究相符：基于分子手段的研究[25-26]显示，氨苄西林、庆大霉素、头孢菌素及青霉素可导致新生儿肠道肠杆菌目细菌丰度增加；而基于培养的相关研究[28-29]表明，减少头孢噻肟等第三代头孢菌素的使用后，ECC 流行率显著下降。本研究进一步通过 RCS 揭示，头孢噻肟与 ECC 风险存在非线性关系，ECC 风险随用药时间延长而显著升高。关于哌拉西林与红霉素，由于二者在该 NICU 中使用率较低，将其作为二分类变量分析可能统计效能不足。尽管结果提示潜在风险，仍需多中心、大样本研究进一步验证。

本研究的不足：首先，未收集到所有的分离菌株，无法完整评估水平传播范围。其次，可能存在选择偏倚，部分新生儿未进行呼吸道或粪便培养，ECC 定植或感染状态未知，对结果存在潜在影响。最后，尽管按品种将所有抗菌药物纳入了分析，但药物联用带来的交叉影响未能充分考虑。后续拟开展前瞻性研究，对所有住院新生儿开展定期主动筛查，以完整评估抗菌药物与 ECC 检出的关系。

该 NICU 中 ECC 感染和定植与新生儿低出生体重、医院内水平传播，以及抗菌药物（头孢噻肟、红霉素与哌拉西林）暴露有关。建议采取综合措施，包括强化感染防控，缩短头孢噻肟使用时间，严格把握红霉素和哌拉西林使用指征，并对高危新生儿开展主动筛查与早期隔离。

作者贡献声明：付路提出构想、设计研究，完成统计分析与论文修订定稿；张雪红参与方案设计，收集整理临床数据，撰写初稿；施春晓承担常规微生物实验操作；王昭蓉负责全基因组生信分析，撰写分子流行病学章节；刘维韦提供经费，指导研究设计与实施，把控统计图表质量，审阅并定稿。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Mezzatesta M L, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance

[J]. Future Microbiol, 2012, 7(7): 887 - 902.

[2] Ji Yang, Wang Peihong, Xu Tingting, et al. Development of a one-step multiplex PCR assay for differential detection of four species (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter roggenkampii*, and *Enterobacter kobei*) belonging to *Enterobacter cloacae* complex with clinical significance[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 677089.

[3] Davin-Regli A, Lavigne J P, Pagès J M. *Enterobacter* spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(4): e00002 - 19.

[4] Annavajhala M K, Gomez-Simmonds A, Uhlemann A C. Multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* complex emerging as a global, diversifying threat[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 44.

[5] Hoffmann H, Roggenkamp A. Population genetics of the nomenspecies *Enterobacter cloacae*[J]. Appl Environ Microbiol, 2003, 69(9): 5306 - 5318.

[6] 吉文翔，蒋童，沈继录，等. 2015—2021 年 CHINET 临床分离肠杆菌目细菌对碳青霉烯类耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志，2025，25(4)：445 - 454.
Ji Wenxiang, Jiang Tong, Shen Jilu, et al. Changing prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem-resistant *Enterobacterales* in hospitals across China: data from CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2015 - 2021[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2025, 25(4): 445 - 454.

[7] 王志锋，梁小芳，杜丹丹，等. 2019—2023 年甘肃省阴沟肠杆菌的分布及其耐药性[J]. 中华医院感染学杂志，2025，35(19)：3000 - 3004.
Wang Zhifeng, Liang Xiaofang, Du Dandan, et al. Distribution and drug resistance of *Enterobacter cloacae* in Gansu Province from 2019 to 2023[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2025, 35(19): 3000 - 3004.

[8] 贾会学，殷环，吴安华，等. 新生儿重症监护病房医院感染流行病学多中心研究[J]. 中国感染控制杂志，2015，14(10)：649 - 653.
Jia Huixue, Yin Huan, Wu Anhua, et al. Multicenter study on epidemiology of healthcare-associated infection in neonatal intensive care units[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2015, 14(10): 649 - 653.

[9] 朱丹，王丹，夏敏，等. 上海某三级综合医院不同来源新生儿细菌主动筛查结果分析[J]. 中国感染控制杂志，2025，24(2)：214 - 220.
Zhu Dan, Wang Dan, Xia Min, et al. Active screening of bacteria from neonates of different sources in a tertiary general hospital in Shanghai[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2025, 24(2): 214 - 220.

[10] 赵莹，段宏崟，王卓，等. 新生儿重症监护病房新生儿感染病原菌分布情况及相关因素分析[J]. 分子诊断与治疗杂志，2025，17(1)：75 - 78，87.
Zhao Ying, Duan Hongyin, Wang Zhuo, et al. Analysis of the distribution of pathogenic bacteria and related factors in neonates infected in neonatal intensive care unit[J]. Journal of Molecular Diagnostics and Therapy, 2025, 17(1): 75 - 78, 87.

[11] Prjibelski A, Antipov D, Meleshko D, et al. Using SPAdes de novo assembler[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2020, 70(1): e102.

[12] Richter M, Rosselló-Móra R, Glöckner FO, et al. JSpeciesWS: a web server for prokaryotic species circumscription based on pairwise genome comparison[J]. Bioinformatics, 2016, 32(6): 929 - 931.

[13] Jolley K A, Bray J E, Maiden M C J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications[J]. Wellcome Open Res, 2018, 3: 124.

[14] Cai Shiqi, Quan Jingjing, Wang Zhengan, et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex in a tertiary hospital over a decade[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(12): e0078024.

[15] Stokes W, Peirano G, Matsumara Y, et al. Population-based surveillance of *Enterobacter cloacae* complex causing blood stream infections in a centralized Canadian region[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(1): 119 - 125.

[16] Wendel A F, Peter D, Mattner F, et al. Surveillance of *Enterobacter cloacae* complex colonization and comparative analysis of different typing methods on a neonatal intensive care unit in Germany[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2022, 11(1): 54.

[17] Yaikhan T, Singkhamanan K, Luenglusontigit P, et al. Genomic analysis of *Enterobacter cloacae* complex from Southern Thailand reveals insights into multidrug resistance genotypes and genetic diversity[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 4670.

[18] Ganbold M, Seo J, Wi Y M, et al. Species identification, antibiotic resistance, and virulence in *Enterobacter cloacae* complex clinical isolates from South Korea[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1122691.

[19] Qiu Xuemei, Ye Kun, Ma Yanning, et al. Genome sequence-based species classification of *Enterobacter cloacae* complex: a study among clinical isolates[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(6): e0431223.

[20] Miyoshi-Akiyama T, Hayakawa K, Ohmagari N, et al. Multilocus sequence typing (MLST) for characterization of *Enterobacter cloacae*[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66358.

[21] Eichel V, Papan C, Boutin S, et al. Alteration of antibiotic regimen as an additional control measure in suspected multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* outbreak in a neonatal intensive care unit[J]. J Hosp Infect, 2020, 104(2): 144 - 149.

[22] Gasparrini A J, Wang Bin, Sun Xiaoqing, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2285 - 2297.

[23] Rahal A, Andreo A, Le Gallou F, et al. *Enterobacter cloacae* complex outbreak in a neonatal intensive care unit: multifaceted investigations and preventive measures are needed[J]. J Hosp Infect, 2021, 116: 87-90.

[24] Girlich D, Ouzani S, Emeraud C, et al. Uncovering the novel *Enterobacter cloacae* complex species responsible for septic shock deaths in newborns: a cohort study[J]. Lancet Microbe, 2021, 2(10): e536-e544.

[25] Greenwood C, Morrow A L, Lagomarcino A J, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*[J]. J Pediatr, 2014, 165(1): 23-29.

[26] 张琼燕, 陈兴月, 傅海鸥, 等. 抗菌药物对感染性肺炎新生儿的疗效及肠道微生态的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(20): 4732-4734.
Zhang Qiongyan, Chen Xingyue, Fu Haiou, et al. Effect of antibiotics efficacy of neonatal infectious pneumonia and intestinal microflora analysis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(20): 4732-4734.

[27] Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 362.

[28] Ferry A, Plaisant F, Ginevra C, et al. *Enterobacter cloacae* colonisation and infection in a neonatal intensive care unit: retrospective investigation of preventive measures implemented after a multiclonal outbreak[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 682.

[29] Calil R, Marba S T M, von Nowakonski A, et al. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins[J]. Am J Infect Control, 2001, 29(3): 133-138.

（本文编辑：左双燕）

本文引用格式：付路，张雪红，施春晓，等. 新生儿重症监护病房阴沟肠杆菌复合群感染和定植危险因素及分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志，2026，25(10)：1474-1483. DOI：10.12138/j.issn.1671-9638.20263392.

Cite this article as: Fu Lu, Zhang Xuehong, Shi Chunxiao, et al. Risk factors for and molecular epidemiological features of *Enterobacter cloacae* complex infection and colonization in a neonatal intensive care unit[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(10): 1474-1483. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20263392.