

我院2013年1—10月早发型与晚发型新生儿败血症细菌耐药性及抗菌药物使用分析

许银燕*, 黄新艳, 谢娟, 陈燕妮, 傅菁, 王俐*(南京医科大学附属南京妇幼保健院药学部, 南京 210004)

中图分类号 R446.5;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4346-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.10

摘要 目的:了解我院早、晚发型新生儿败血症的病原菌分布特征、细菌耐药性及抗菌药物的使用状况,为临床诊治新生儿败血症提供参考依据。方法:对我院2013年1—10月117例第一诊断为新生儿败血症的出院患儿进行回顾性分析。结果:早发型败血症86例,晚发型败血症31例。两组均以凝固酶阴性葡萄球菌感染最多,其次是大肠埃希菌。凝固酶阴性葡萄球菌对利福平、万古霉素高度敏感;大肠埃希菌对庆大霉素、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、美罗培南、亚胺培南高度敏感。头孢噻肟为使用最多的抗菌药物(早发型66.28%,晚发型35.48%)。治愈103例(88.03%),好转7例(5.98%),无效(自动出院)7例(5.98%)。结论:败血症仍为新生儿疾病中一个较为突出的问题,临床迫切需要高特异性和高敏感性的诊断方法及合理治疗方案。

关键词 新生儿;败血症;抗菌药物;病原菌

Analysis of Bacterial Resistance and Antibiotics of Early and Late-onset Neonatal Sepsis in Our Hospital during Jan.—Oct. in 2013

XU Yin-yan, HUANG Xin-yan, XIE Juan, CHEN Yan-ni, FU Jing, WANG Li (Dept. of Pharmacy, Nanjing Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the distribution of pathogens, bacterial resistance and the application of antibiotics of early and late-onset neonatal sepsis in our hospital, and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. METHODS: 117 discharged children diagnosed as neonatal sepsis in our hospital from Jan. to Oct. 2013 were analyzed retrospectively. RESULTS: There were 86 cases of early-onset sepsis (EOS) and 31 cases of late-onset sepsis (LOS). *Coagulase-negative staphylococcus* (CoNS) was the most common organism cultured for both EOS and LOS, followed by *Escherichia coli*. CoNS was highly sensitive to rifampicin and vancomycin; *E. coli* was highly sensitive to gentamicin, piperacillin sodium/tazobactam sodium, levofloxacin, meropenem, imipenem. Cefotaxime was the most frequently used antibiotics (EOS 66.28%, LOS 35.48%). 103 cases were cured (88.30%), 7 cases were recovered (5.98%) and 7 cases were inactive (automatic discharge, 5.98%). CONCLUSIONS: Sepsis remains a significant problem in neonatal ward. It is urgent to establish diagnostic tests both with high specificity and sensitivity, as well as evidence-based rational treatment strategies.

KEYWORDS Neonate; Sepsis; Antibiotics; Pathogenic bacteria

新生儿败血症是指病原菌侵入新生儿血液并生长、繁殖、产生毒素而造成的全身性炎症反应。新生儿败血症的早期症

状通常不典型,早产儿尤其如此。其表现为进奶量减少、溢乳、嗜睡或烦躁不安、哭声低、发热或体温不升、厌食、反应低

- tance genes to clindamycin and mupirocin[J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(9): 1 240.
- [13] Liu Y, Geng W, Yang Y, *et al.* Susceptibility to and resistance determinants of fusidic acid in *Staphylococcus aureus* isolated from Chinese children with skin and soft tissue infections[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 64(2): 212.
- [14] Geng W, Yang Y, Wang C, *et al.* Skin and soft tissue infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among children in China [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(4): 575.
- [15] Cadilla A, David MZ, Daum RS, *et al.* Association of high-level mupirocin resistance and multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an academic center in the midwestern United States[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(1): 95.
- [16] Johansson PJ, Gustafsson EB, Ringberg H. High prevalence of MRSA in household contacts[J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39(9): 764.
- [17] Amorim ML, Vasconcelos C, Oliveira DC, *et al.* Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization among patients and health-care workers in a Portuguese hospital: a pre-intervention study toward the control of MRSA[J]. *Microb Drug Resist*, 2009, 15(1): 19.

(收稿日期:2014-01-06 修回日期:2014-01-22)

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:025-52226793。
E-mail: xuyinyan937@126.com
通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:025-52226793。
E-mail: WL_WQF@126.com

下、面色苍白或灰暗、精神萎靡、体质量不增加等症状。在国外新生儿败血症的发病率达0.5%~8.0%^[1]。常见病原体为细菌,但也可霉菌、病毒或原虫等其他病原体。鉴于血培养具有一定假阴性,因此败血症的实际发病率可能更高。本文回顾性调查了我院第一诊断为新生儿败血症的出院患儿,对其细菌分布及其耐药性、临床经验用药与药敏试验结果相符情况、用药合理性进行分析,为指导临床治疗及合理选用抗菌药物、降低新生儿败血症病死率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本文来源于2013年1—10月我院新生儿科第一诊断为新生儿败血症的新生儿出院病例。

1.2 方法

本文收集了上述时间段内出院、第一诊断为新生儿败血症的患儿资料,并按发病日龄分为早发型败血症(Early-onset sepsis, EOS)(≤ 7 d)和晚发型败血症(Late-onset sepsis, LOS)(> 7 d),包括血培养结果分为确诊败血症和临床诊断败血症。确诊败血症诊断依据为:血培养阳性+临床表现+非特异性检查指标(白细胞计数增高或降低,血小板计数降低等);临床诊断败血症依据为:血培养阴性+临床表现+上述检查指标。将117例出院诊断为败血症的患儿按EOS和LOS分为两组,比较其性别、出生体质量、出生场所、胎膜早破、血培养及药敏、抗菌药物使用情况、预后等方面的差异。细菌鉴定及药敏试验使用珠海迪尔生物工程有限公司生产的DL-96细菌分析系统,配套使用该公司生产的细菌生化鉴定及药敏分析板 and 辅助试剂。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法计算,胎龄、出生体质量、预后的差异采用Mann-Whitney U检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2013年1—10月,第一诊断为新生儿败血症的出院患儿共117例,血培养阳性患儿27例。86例患儿(73.50%)为EOS感染,其余31例患儿(26.50%)为LOS感染。

2.1 临床资料比较

第一诊断为新生儿败血症的出院患儿临床资料见表1。

由表1可见,EOS与LOS病例在出生场所(医院内或院外)、性别及出生体质量方面差异无统计学意义。EOS组(胎龄34~37周)发生率(26.74%)高于LOS组(6.45%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);LOS组剖宫产发生率(58.06%)高于EOS组(32.56%),EOS组生理产发生率(67.44%)高于LOS组(41.94%),两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。EOS组胎膜早破20例(23.26%),LOS组0例,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血培养及药敏试验

由于有些患儿进行了多次血培养或者1份血样不止检出1种病原菌,因此,文中病原菌数量多于败血症患儿数量。EOS与LOS败血症病原菌比较见表2;新生儿败血症感染主要细菌的常用抗菌药物敏感率见表3。

由表2可见,从27例确诊患儿血样中共检出病原菌33株,检出革兰阳性菌共22株(66.67%),其中EOS患儿检出革兰阳性菌15株(60.00%),LOS患儿检出革兰阳性菌7株

表1 EOS及LOS新生儿败血症患儿临床资料比较(例)

Tab 1 Comparison of demographic characteristics between EOS and LOS neonatal sepsis (case)

项目	EOS(n=86)	LOS(n=31)	P
出院地			0.432
医院	85	31	
院外	1	0	
性别			0.437
男	54	17	
女	32	14	
胎龄			0.561
<34周	11	1	0.178
34~37周	23	2	0.018
>37周	52	26	0.069
缺失数据	0	2	
出生体质量			0.622
<1 000 g	0	0	
1 000~1 499 g	3	0	0.564
1 500~2 499 g	23	6	0.414
2 500~4 000 g	57	21	0.882
>4 000 g	3	3	0.342
缺失数据	0	1	0.265
分娩方式			0.013
剖宫产	28	18	
生理产	58	13	
胎膜早破	20	0	0.003
住院天数,d	928	294	

表2 EOS与LOS败血症病原菌比较

Tab 2 Comparison of sepsis pathogen between EOS and LOS

病原菌	EOS(n=20)	LOS(n=7)	合计(n=27)
革兰阳性菌			
表皮葡萄球菌	10	6	16
金黄色葡萄球菌	2	0	2
粪肠球菌	1	0	1
血液链球菌	0	1	1
无乳链球菌	1	0	1
麻疹李生球菌	1	0	1
革兰阴性菌			
大肠埃希菌	3	1	4
肺炎克雷伯菌	2	0	2
阴沟肠杆菌	1	0	1
荧光假单胞菌	1	0	1
真菌			
季也蒙假丝酵母菌	1	0	1
克柔假丝酵母菌	1	0	1
近平滑假丝酵母菌	1	0	1
合计	25	8	33

(87.50%);革兰阴性菌共检出8株(24.24%),真菌共检出3株(9.09%)。由表3可见,凝固酶阴性葡萄球菌(Coagulase-negative staphylococci, CoNS)为最常见的致病菌,在EOS中占40.00%,在LOS中占75.00%;其次是大肠埃希菌,在EOS、LOS中分别占12.00%、12.50%。CoNS对利福平、庆大霉素、万古霉素的敏感率分别为93.75%、56.25%、100%;大肠埃希菌对庆大霉素、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、美罗培南、亚胺培南的敏感率均为100%。

2.3 抗菌药物的使用

所有病例入院后均根据经验选择抗菌药物治疗,然后根

表3 新生儿败血症感染主要细菌的常用抗菌药物敏感率 (%)

Tab 3 Antimicrobial susceptibility pattern of major bacterial of neonatal sepsis (%)

药品名称	革兰阳性菌		革兰阴性菌	
	表皮葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌
青霉素	0	0	-	-
苯唑西林	12.50	0	-	-
哌拉西林	-	-	0	0
红霉素	12.50	0	-	-
利福平	93.75	50	-	-
庆大霉素	56.25	0	100	100
头孢呋辛	12.50	0	0	0
哌拉西林/他唑巴坦	12.50	0	100	50
左氧氟沙星	37.50	0	100	50
万古霉素	100	100	-	-
美罗培南	12.50	0	100	100
阿莫西林/克拉维酸钾	12.50	0	0	0
头孢噻肟	-	-	0	0
头孢曲松	-	-	0	0
亚胺培南	12.50	0	100	100

注：“-”表示未做药敏试验

Note:“-” means no drug sensitivity test

据药敏试验结果适当调整。117例败血症患儿共使用11种抗菌药物。在EOS患儿中,头孢噻肟为最常使用的抗菌药物,57例使用了头孢噻肟(66.28%),其次是美洛西林钠(34.88%);在LOS患儿中,阿莫西林/克拉维酸钾和头孢噻肟为使用最多的抗菌药物(35.48%),其次是哌拉西林/他唑巴坦和头孢呋辛(29.03%)。足量足疗程治疗后患儿血培养均转阴。

2.4 预后

患儿预后情况见表4。

表4 EOS与LOS新生儿败血症患儿预后比较(例)

Tab 4 Comparison of prognosis between EOS and LOS neonatal sepsis(case)

预后	EOS(n=86)	LOS(n=31)	P
治愈	74	29	0.308
好转	7	0	
无效	5	2	
死亡	0	0	

治疗总有效率(治愈病例数与好转病例数总和)为94.02%。EOS患儿治愈74例(86.05%),好转7例(8.14%),无效5例(5.81%)(家属要求放弃治疗并签字后同意出院);LOS患儿治愈29例(93.55%),无效2例(6.45%)。EOS与LOS患儿预后情况差异无统计学意义。

3 讨论

新生儿败血症是新生儿期严重的感染性疾病,早期症状、体征常不典型。败血症在活产新生儿中的发生率为0.1%~1%,在极低出生体质量新生儿中为16.4%,在长期住院患儿中可高达30.0%,病死率为10%~50%^[2]。新生儿免疫功能差、易被细菌感染而致败血症,是新生儿死亡的主要原因之一^[3]。因此,早期诊断、正确治疗对于降低新生儿病死率有重要意义。

新生儿败血症易感高危因素复杂,包括早产、低出生体质量、胎膜早破、巨大儿、宫内窘迫、生后窒息等^[4]。国外的报道显示,新生儿败血症男婴的发病率稍高于女婴^[5],本回顾资料提示败血症患儿也以男婴居多,但两者差异并无统计学意

义。EOS和LOS两组在出生场所、出生体质量、预后方面无差异,EOS以生理产(67.44%)、早产(胎龄34~37周)居多,和胎膜早破关系也很明显(23.26%)。早产儿较足月儿身体各个器官、系统发育不成熟,免疫力差,故更易发生感染而导致败血症,且早产常常提示胎儿有宫内感染可能。Herbst A等^[6]研究发现,新生儿败血症的发生率随着胎膜早破时间增加几乎相应地呈直线上升;胎膜早破发生越早、时间越长,新生儿导致感染的风险就会越大,且胎膜早破可增加早产的发生风险。因此,对具有高危因素的新生儿,需要高度警惕,尽量避免高危因素的发生;出生后,应对其进行感染方面的早期筛查,必要时采取相应措施,最大限度地降低延误治疗带来的后果。

血培养检测病原菌仍为败血症主要确诊手段。本回顾资料提示,EOS、LOS组病原菌均以革兰阳性菌和条件致病菌为主,其中CoNS检出率最高,最常见的革兰阴性菌为大肠埃希菌,此结果与文献^[7-8]报道一致。CoNS高检出率原因可能为:(1)CoNS具有细菌粘质等致病因子,有致病和抗药能力,新生儿尤其是早产儿自身免疫力低下、屏障功能差,临床又常常使用静脉插管、气管插管等创伤性操作,极易导致CoNS感染;(2)CoNS为人体皮肤的正常菌群,污染率高,判断其是否为致病菌的标准包括血培养在入院后48 h内报告结果为阳性及多次培养为同一细菌^[9],但由于费用问题,在临床上很难贯彻;(3)血培养前应严格皮肤消毒。近年来医务工作量增大,血培养前皮肤消毒不严格,而出现假CoNS高感染率现状。因此在临床工作中,所有标本均应在使用抗菌药物之前采集,采集及培养、药敏过程应严格执行无菌操作,培养结果要正确区分致病菌与污染菌,避免不必要的抗菌药物使用。本研究无论哪组都以阳性菌感染居多,且LOS组革兰阳性菌感染率明显较EOS组高,提示应重视革兰阳性细菌的感染,对LOS新生儿败血症应更加警惕。此外,还检出3株真菌,绝大多数真菌感染的病原体为条件致病菌,患儿免疫力低下时可导致播散性系统感染。真菌导致的败血症常威胁生命,这也提醒我们不可忽视真菌感染所致的新生儿败血症。

近年来,新生儿败血症病原菌的类型发生了较大的变迁,耐药菌株及条件致病菌明显增多。本回顾资料提示,革兰阳性菌对青霉素类、大环内酯类、头孢菌素类常用抗菌药物有较高的耐药率;未检出耐万古霉素的细菌,万古霉素因副作用危害大,临床使用受到限制,不宜作为治疗新生儿败血症的首选药,在临床中少有使用,也是其耐药少的原因,但其对多重耐药菌株所致重度感染无疑是很好的选择。革兰阴性菌对青霉素类、头孢菌素类抗生素有较高的耐药率,已经不适合作为本院新生儿败血症的首选;未检出耐庆大霉素、美罗培南、亚胺培南的细菌。临床选用抗菌药物时应综合血培养结果,选择合适的抗菌药物进行治疗。血培养周期较长,在血培养结果报告之前,患儿几乎都接受了广谱抗菌药物的治疗。此外,血培养阳性率低(23.08%),这也是导致抗菌药物的过度使用及细菌耐药率上升的原因之一。我院主要将头孢噻肟和阿莫西林/克拉维酸钾作为EOS和LOS败血症的一线用药,血培养结果明确致病菌,继而根据药敏试验结果选择敏感的抗菌药物或临床治疗效果明显,继续原治疗方案。在新生儿败血症的治疗中,选用抗菌药物变化频率过高、联合用药抗菌谱重复也是临床应引起重视的一个现象。

新生儿败血症是新生儿期的重症感染,任何延误治疗的情况皆可导致患儿死亡。血培养虽然是诊断新生儿败血症的

我院2009—2013年肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物用量的相关性分析

展冠军*, 邵 华, 张 玲(东南大学附属中大医院药剂科, 南京 210009)

中图分类号 R446.5;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4349-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.11

摘要 目的:探讨肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物使用量的相关性,为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法:采用回顾性调查方法,分别统计我院2009—2013年9种抗菌药物用药频度(DDDs)和肺炎克雷伯菌的耐药率,采用SPSS 18.0版软件对肺炎克雷伯菌的耐药率和抗菌药物DDDs进行相关性分析。结果:肺炎克雷伯菌对庆大霉素的耐药率始终处于20.0%~30.0%,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率呈先降后升趋势,对亚胺培南的耐药率呈上升趋势(1.5%~25.5%)。哌拉西林/他唑巴坦DDDs与亚胺培南、环丙沙星耐药率呈高度相关($r=0.902, 0.911$);氨曲南DDDs与亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率呈高度负相关($r=-0.917, -0.896, -0.954$);亚胺培南DDDs与亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率高度相关($r=0.970, 0.990, 0.950$);庆大霉素DDDs与亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率呈高度负相关($r=-0.956, -0.896, -0.937$);环丙沙星DDDs与头孢吡肟、左氧氟沙星呈高度相关($r=0.900, -0.901$)。其余抗菌药物DDDs与耐药率无相关性。结论:细菌耐药率与抗菌药物使用量存在相关性,提示临床应合理使用抗菌药物,减少或延缓耐药菌株的产生。

关键词 肺炎克雷伯菌;耐药性;用药频度;相关性

Analysis of Drug Resistance and the Correlation of Drug Resistance to *Klebsiella pneumoniae* in Our Hospital from 2009—2013

ZHAN Guan-jun, SHAO Hua, ZHANG Ling (Dept. of Pharmacy, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the correlation of drug resistance to *Klebsiella pneumoniae* with the consumption of antibacterial drugs, so as to provide the evidence for rational use of antibacterial drugs. METHODS: Using retrospective method, DDDs of 9 kinds of antibacterial drugs and drug resistance to *K. pneumoniae* were analyzed statistically in our hospital during 2009—2013. The correlation of drug resistance to *K. pneumoniae* with DDDs of 9 kinds of antibacterial drugs was analyzed using SPSS 18.0 software. RESULTS: The drug resistance to *K. pneumoniae* to gentamicin maintained 20.0%-30.0%; to piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepine, ciprofloxacin and levofloxacin showed an upward trend firstly and downward trend at last; to imipenem showed an upward trend (1.5%-25.5%). DDDs of piperacillin/tazobactam was closely correlated to drug resistance of imipenem and ciprofloxacin ($r=0.902, 0.911$); DDDs of aztreonam was closely correlated to drug resistance of imipenem, ciprofloxacin and levofloxacin ($r=-0.917, -0.896, -0.954$); DDDs of imipenem was closely correlated to drug resistance of imipenem, ciprofloxacin and levofloxacin ($r=0.970, 0.990, 0.950$); DDDs of gentamicin was closely correlated to drug resistance of imipenem, ciprofloxacin and levofloxacin ($r=-0.956, -0.896, -0.937$); DDDs of ciprofloxacin was closely correlated to drug resistance of cefepine and levofloxacin ($r=0.900, -0.901$); DDDs of other antibacterial drugs were not correlated to drug resistance. CONCLUSIONS: There is a correlation between drug resistance of bacterial and the consumption of antibacterial drugs, which indicates that rational use of antibacterial drugs should be strengthened to reduce or delay the generation of drug-resistant strains.

KEYWORDS *Klebsiella pneumoniae*; Drug resistance; DDDs; Correlation

“金标准”,但其病原菌分布较广,培养所需时间长,并存在假阳性与假阴性,给临床早期诊断和治疗带来一定的困难。因此,总结分析新生儿败血症常见致病菌及其耐药情况,对提高治疗效果、改善预后、降低死亡率有重要意义。

参考文献

- [1] 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,2011:340-341.
- [2] Wu JH, Chen CY, Tsao PN, et al. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan[J]. *Pediatr Neonatol*, 2009, 50(3): 88.
- [3] 姜毅.新生儿败血症诊疗进展[J].中国新生儿科杂志, 2010, 25(2): 65.
- [4] 朱敏丽,林振浪,林锦.新生儿大肠埃希菌败血症临床及

耐药性变迁分析[J].中国新生儿科杂志, 2009, 24(4): 217.

- [5] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5): 695.
- [6] Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(3): 612.
- [7] 胡月圆,李贵南,杨慧,等.新生儿败血症220例临床分析[J].中国新生儿科杂志, 2011, 26(3): 195.
- [8] 刘志伟,唐征,丁艳,等.新生儿早发型和晚发型败血症临床特征[J].临床儿科杂志, 2011, 29(5): 446.
- [9] 徐英春,倪语星,王金良.血培养检测规范化操作[M].上海:上海科学技术出版社, 2001.

(收稿日期:2014-02-11 修回日期:2014-03-12)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:025-83285129。E-mail: 13776653295@163.com