

• 调查报告 •

新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析

张国雄^{1△}, 胡雨婷², 古汉福¹

(1. 广东梅州市人民医院检验科, 广东梅州 514031; 2. 广东医学院, 广东湛江 524023)

摘要:目的 分析近年梅州市人民医院新生儿败血症病原菌分布以及耐药情况, 以指导临床用药。方法 用全自动培养仪 Bact/ALERT 3D120 进行全血标本培养, 用全自动细菌鉴定系统 VITEK-2 compact 对 2009 年 1 月至 2011 年 12 月血培养阳性标本所分离出的 207 株病原菌进行鉴定和药敏实验。结果 革兰阳性菌(72.95%)为主要病原菌, 其中表皮葡萄球菌(30.43%)居首位, 其次为溶血性葡萄球菌(12.08%), 另有无乳链球菌(11.59%), 均对青霉素完全耐药, 未发现耐利奈唑胺、万古霉素菌株; 革兰阴性菌(24.64%)主要有大肠埃希菌(9.66%)、肺炎克雷伯菌肺炎亚种(6.76%), 二者对氨苄西林敏感性较低, 敏感率分别为 29.4%、0.0%, 对阿米卡星、亚胺培南完全敏感。结论 引起该院新生儿败血症的主要病原菌为革兰阳性菌, 其中以表皮葡萄球菌居多, 临床应根据血培养及药敏结果选用药物, 以减少细菌耐药性产生并提高临床疗效。

关键词:败血症; 抗药; 细菌; 婴儿, 新生

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.026 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2012)21-2616-02

Distribution and Antibiotic Resistance of Pathogens Isolated in 207 Cases of Neonatal Septicemia

Zhang Guoxiong¹, Hu Yuting², Gu Hanfu¹

(1. Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China;

2. Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524023, China)

Abstract:Objective To analyze the distribution and drug resistance status of the neonatal septicemia in our hospital in recent years, and to guide the clinical medication. **Methods** Bact/ALERT 3D120 automated blood culture system was used to culture blood samples. VITEK-2 compact automicroscan was used to identify and test antibiotic susceptibility of 207 pathogenic strains isolated from positive samples in blood culture test from Jan. 2009 to Dec. 2011. **Results** Gram-positive bacteria(72.95%) were the main pathogens, *S. epidermidis* was the top(30.43%), *S. haemolyticus*(12.08%), *S. agalactiae*(11.59%), all above were totally resistant to penicillin, but had no resistance to linezolid and vancomycin. *E. coli*(9.66%) and *Klebsiella pneumonia*(6.76%) were the main Gram-negative bacteria(24.64%), they both had a high resistance to ampicillin(29.41%, 0.00%), but were all sensitive to amikacin and imipenem. **Conclusion** Gram-positive bacteria are the main pathogens causing neonatal septicemia in our hospital, in which *S. epidermidis* is the most common one. Choosing antibiotics based on drug sensitivity test may decrease the incidence of drug resistance and increase clinical curative effects.

Key words: septicemia; drug; resistance, bacterial; infant, ewborn

新生儿败血症是指新生儿期病原菌侵入血循环中生长繁殖并产生毒素释放入血, 继而导致的新生儿全身性感染, 是新生儿期的危重病症以及造成新生儿死亡的主要原因之一。细菌耐药性日趋严重, 临床的经验性用药是其中 1 个主要原因。本文对梅州市人民医院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月期间新生儿血培养病原菌菌种类别及药敏试验结果进行回顾性分析, 以期为本地区新生儿败血症的临床用药提供合理依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2009 年 1 月至 2011 年 12 月梅州市人民医院新生儿科住院患儿血培养阳性分离菌株 207 株。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃公司 Bact/ALERT 3D120 全自动血培养仪, 法国生物梅里埃公司 VITEK-2 compact 全自动细菌鉴定系统, 及其配套专用试剂。

1.3 质控菌株 金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853), 均购于卫生部临床检验中心。

1.4 方法

1.4.1 标本采集及培养 在使用抗生素前严格无菌抽取新生儿全血 1~5 mL 注入专用儿童瓶, 送微生物室置于 Bact/ALERT 3D120 全自动血培养仪。血培养瓶报警阳性时转种血平板和中国蓝平板, 置二氧化碳培养箱 35℃培养 24 h; 同时涂

片进行革兰染色。阴性标本培养设定为 5 d。

1.4.2 鉴定及药敏试验 全部菌株均使用法国生物梅里埃公司 VITEK-2 compact 全自动细菌鉴定系统进行细菌鉴定和药敏试验。补充头孢哌酮/舒巴坦 K-B 法体外药敏试验, 药敏纸片及 M-H 琼脂均购自英国 Oxoid 公司, 结果判定按照 CLSI2011 标准。

1.5 统计学处理 运用 WHONET5.4 软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 病原菌分布结果 见表 1。

表 1 207 株病原菌种类及构成比

病原菌	株数 (n)	百分比 (%)	病原菌	株数 (n)	百分比 (%)
革兰阳性菌(GP)	151	72.95	革兰阴性菌(GN)	51	24.64
表皮葡萄球菌	63	30.43	大肠埃希菌	20	9.66
溶血葡萄球菌	25	12.08	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	14	6.76
无乳链球菌	24	11.59	鲍曼不动杆菌	3	1.45
人葡萄球菌	15	7.25	铜绿假单胞菌	2	0.97
沃氏葡萄球菌	6	2.90	其他 GN	12	5.80
屎肠球菌	4	1.93	真菌	5	2.41
金黄色葡萄球菌	3	1.45	白假丝酵母	4	1.92
其他 GP	11	5.32	近平滑假丝酵母	1	0.48

△ 通讯作者, E-mail: zhgx0421@21cn.com.

2.2 主要革兰阳性菌耐药性分析 主要革兰阳性菌为表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌及无乳链球菌,对红霉素、克林霉素、四环素表现出较高耐药性,而对利奈唑胺、万古霉素无耐药;绝大部分菌株为耐甲氧西林葡萄球菌(MRS);均产生β-内酰胺酶并对青霉素完全耐药。结果见表 2。

2.3 主要革兰阴性菌耐药性分析 主要革兰阴性菌为大肠埃

希菌及肺炎克雷伯菌肺炎亚种,其中大肠埃希菌对氨苄西林表现出高耐药性,而对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南完全敏感;肺炎克雷伯菌肺炎亚种对氨苄西林完全耐药,对氨苄西林/舒巴坦、氨基曲南、及头孢菌素呈高度耐药,而对阿米卡星、环丙沙星、妥布霉素、亚胺培南、左氧氟沙星完全敏感。结果见表 3。

表 2 新生儿血培养主要革兰阳性菌耐药情况[n(%)]

抗菌药物	表皮葡萄球菌(n=63)	人葡萄球菌(n=15)	溶血葡萄球菌(n=25)	无乳链球菌(n=24)
β-内酰胺酶试验(阳性)	63(100.0)	15(100.0)	25(100.0)	100(24.0)
苯唑西林	54(85.5)	15(100.0)	25(100.0)	—
呋喃妥因	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
复方新诺明	36(57.1)	5(33.3)	14(56.0)	3(12.5)
红霉素	40(63.5)	14(93.3)	22(88.0)	18(75.0)
喹努普汀/达福普汀	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
利福平	15(23.6)	1(7.7)	2(9.5)	—
利奈唑胺	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
莫西沙星	0(0.0)	3(21.4)	4(14.3)	0(0.0)
庆大霉素	25(40.3)	1(6.7)	14(56.0)	—
四环素	27(42.9)	9(60.0)	14(56.0)	24(100.0)
替加环素	0(0.0)	0(0.0)	0(0)	0(0.0)
克林霉素	35(55.0)	14(92.9)	19(75.0)	17(70.8)
环丙沙星	13(21.4)	3(21.4)	15(61.9)	0(0.0)
左氧氟沙星	12(19.1)	15(100.0)	14(57.1)	1(5.9)
替考拉宁	2(3.5)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
万古霉素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

—:无数据。

表 3 新生儿血培养主要革兰阴性菌耐药情况[n(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=20)	肺炎克雷伯菌肺炎亚种 (n=14)
ESBLs 检测(阳性)	12(58.0)	13(62.0)
阿米卡星	0(0.0)	0(0.0)
氨苄西林	14(70.6)	14(100.0)
氨苄西林/舒巴坦	8(38.9)	10(75.0)
氨基曲南	6(30.0)	11(78.6)
复方新诺明	11(55.0)	9(64.3)
环丙沙星	4(20.0)	0(0.0)
哌拉西林/他唑巴坦	0(0.0)	4(28.6)
庆大霉素	5(26.3)	2(14.3)
头孢吡肟	5(25.0)	11(78.6)
头孢哌酮/舒巴坦	2(7.7)	4(28.6)
头孢曲松	8(42.1)	11(78.6)
头孢他啶	4(20.0)	11(78.6)
头孢唑啉	8(41.2)	10(75.0)
妥布霉素	5(26.3)	0(0.0)
亚胺培南	0(0.0)	0(0.0)
左氧氟沙星	4(21.1)	0(0.0)

3 讨 论

新生儿败血症是新生儿时期严重的感染性疾病。新生儿败血症病原菌在国内外存在差异,国外 20 世纪 50 年代之前以 A 组 β 溶血性链球菌为主,50~60 年代以大肠埃希菌居首位,70 年代以来 B 组溶血性链球菌成为欧美新生儿败血症最常见的病原菌,80 年代后凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)感染开始逐渐增加^[1]。国内目前以葡萄球菌为主,与 20 世纪 90 年代相比,革兰阳性球菌呈上升趋势,表皮葡萄球菌居首位,革兰阴性菌仍以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主;而金黄色葡萄球菌与

革兰阴性菌感染率有所下降^[2]。本组培养结果显示 CNS 为主要致病菌,包括表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌,而金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌相对较少,这与相关文献报道相符^[3];另检出较多无乳链球菌菌株,与其他地区文献报道不同,说明菌群分布存在一定地区差异。CNS 因不产生血浆凝固酶,毒性微弱而曾被认为极少引起感染,然而目前则成为新生儿败血症的主要病原菌。分析原因可能有如下几点,新生儿自身免疫系统发育不完善而使得一旦感染后极易导致败血症;新生儿病房广谱抗生素尤其是第三代头孢菌素的过度使用,过分抑制了革兰阴性杆菌,导致革兰阳性球菌被选择出来^[4];CNS 可产生黏附素,从而容易滞留在各种侵入性医疗器械上;医疗仪器的广泛应用,各种侵入性操作增加或医护人员无菌操作意识欠缺。

本组药敏结果显示,主要革兰阳性病原菌对青霉素、苯唑西林、红霉素表现出高耐药性,表明这几种抗菌药物已不宜作为临床治疗新生儿败血症的首选药物。敏感性较高的几种药物中,利福平对肝脏有一定副作用,新生儿不宜使用^[5];环丙沙星可能会对新生儿软骨发育造成损害,但据文献报道,新生儿及儿童应用该药并长期随访尚没有发现对软骨有损害的确切依据^[6];替考拉宁是一种杀菌性糖肽类抗生素,主要对革兰阳性菌及厌氧菌有效,且不良反应比万古霉素少,但其应用于新生儿的经验有限;万古霉素为糖肽类抗菌药物,对革兰阳性细菌具有强大的抗菌作用,且与其他抗生素无交叉耐药性^[7];国内近来已有文献报道了耐万古霉素的 CNS 菌株及对万古霉素敏感下降的耐甲氧西林溶血葡萄球菌^[8-9],故建议临床医生对万古霉素进行保护性应用,严格掌握适应证及疗程。

药敏结果显示,主要革兰阴性病原菌对氨苄西林表现出高耐药性,表明该药已不宜作为首选治疗药物。对阿米卡星、亚胺培南完全敏感,对环丙沙星、左氧氟沙星、(下转第 2620 页)

高血脂是血液黏度升高的因素之一,但在本研究中,女性组的血脂水平高于男性,而血黏度却低于男性;男性组全血低切还原黏度和 EAI 明显大于女性组,说明 EAI 在男性血液黏度升高中发挥主要作用。全血低切黏度和 EAI 是反映红细胞及血小板聚集性的指标,红细胞及血小板聚集导致血流缓慢瘀滞,使微循环的血液灌注减少,造成血管内皮细胞缺氧缺血,血管内皮功能紊乱,内源性舒张因子(EDRF)生成减少,对局部血小板黏附,聚集的抑制作用减弱,局部血小板功能亢进,易活化,聚集,而其降解的血清素和血栓素 A2(TXA2)等活化物质使患者血管和侧枝循环收缩,引起冠脉痉挛,与不稳定型心绞痛有关;血小板活化释放二磷酸腺苷(ADP)和 TXA2 通过正反馈机制,强化或扩展了血小板聚集,阻塞小动脉,造成心肌梗死。已有临床资料表明,血液流变学诸指标的异常,尤其是其中的低剪切率下的血液黏度增高可作为心肌梗死发病先兆的客观指标。本研究中男性组的不稳定性心绞痛和急性心肌梗死发病率均显著高于女性,与全血低切还原黏度和 EAI 增高有关。

综上所述,血液流变性、血脂的改变和 EAI 与冠心病有密切关系。血液流变学监测可以作为冠心病进展和转归的客观指标,为不同性别冠心病患者的病情发展和转归提供重要信息。

参考文献

[1] 张美芳,王燕.血液流变学在疾病诊断预防中的应用价值[J].检验医学与临床,2009,6(21):1870-1971.

[2] 黎卓华,杜利军,崔敏涛.脑梗死患者血液流变学和小板参数检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):2079-2081.

[3] 孙琰,刘宏涛,田生,等.健康体检人群血液流变学参数影响因素的 logistic 回归分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(10):1510-1512.

(上接第 2617 页)

头孢哌酮/舒巴坦有较高敏感性。阿米卡星由于可能对新生儿产生耳毒性及肾毒性,故不做首选并应加强监测,而有文献报道认为,用 10 mg/kg,疗程小于或等于 7 d 是相对安全的^[10];亚胺培南属碳青霉烯类抗生素,对产超广谱 β -内酰胺酶的病原菌(ESBLs)具有良好的抗菌作用。头孢哌酮/舒巴坦及亚胺培南可作为本地区治疗新生儿败血症阴性菌感染的首选抗菌药物。

细菌耐药性的传播主要取决于病原菌本身的适应性、抗生素选择性压力和宿主免疫力等因素的相互作用^[11],一方面细菌在抗生素应用过程中很快适应而造成微生态失调;另一方面在细菌获得耐药性的过程中,也可同时获得与侵袭力及产生毒素有关的基因来增强其致病性,从而更易于攻击免疫力低下的宿主而造成感染。血液的细菌学培养是诊断败血症的主要手段,及时进行血培养可为诊断新生儿败血症并选用合适的抗菌药物提供最可靠的依据。以前采用手工培养,鉴定过程耗时较长,在此期间临床一般基于医生的经验用药,而缺乏针对性,这样就容易导致耐药性的产生和扩散。现采用了自动化仪器进行培养,血瓶阳性报警时间一般在 48 h 以内。微生物室工作人员一旦发现血培养瓶阳性报警,在转种同时及时涂片作革兰氏染色检查,给临床出具初步报告,这对抗生素的选用具有重要指导作用。根据本地区的病原菌分布及耐药情况合理选择抗菌药物,既有利于延缓病原菌耐药性的产生,同时也提高了临床抗感染水平,能更好的做到控制感染。

参考文献

[1] Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants; pro-

[4] 王芳,徐军,李怀玉,等.138 例高脂血症患者血液流变学指标检测分析[J].检验医学与临床,2011,8(14):1744-1746.

[5] 肖春洁,蒋品,王茸.280 例冠心病患者血流变学指标观察与分析[J].实用医技杂志,2006,13(4):552-553.

[6] Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population[J]. Am Heart J, 1986, 111(2):383-390.

[7] Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting[J]. JAMA, 2000, 284(14):1799-1805.

[8] Onuma Y, Kukreja N, Daemen J, et al. Impact of sex on 3-year outcome after percutaneous coronary intervention using bare-metal and drug-eluting stents in previously untreated coronary artery disease: insights from the RESEARCH (rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (taxus-stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) registries[J]. J Am Coll Cardiol Interv, 2009, 2(7):603-610.

[9] Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Comparison of a five-year clinical outcome between Chinese women and men with de novo coronary disease treated with implantation of a drug-eluting stent: a three-center, prospective, registry study[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(1):7-11.

[10] 师静霞,姚玉虹,田虹,等.冠心病患者血液流变学、血脂检测及血小板相关参数分析[J].中国微循环,2009,13(6):629-630.

[11] 周铁明,颜棠.119 例冠心病患者血流变学指标探讨[J].实用预防医学,2010,17(12):2495-2496.

[12] 曹亦军.80 例冠心病患者的血流变分析[J].中华全科医学,2011,9(10):1576-1647.

(收稿日期:2012-05-15)

gress in prevention and continued challenges[J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2):375-392.

[2] 张文辉,王军,张绍关,等.新生儿败血症的病原菌及耐药性分析[J].徐州医学院学报,2006,26(2):172-174.

[3] 胡利群.新生儿血培养中病原菌的分布及耐药性分析[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(2):93.

[4] 赵江花,刘芙蓉,赵文申,等.122 例新生儿败血症病原菌及耐药性分析[J].中国热带医学,2010,10(3):354.

[5] 危松青,王曼知,聂英.87 例新生儿败血症病原菌及耐药性分析[J].中南药学,2012,10(2):153.

[6] 李梅,董力杰,崔晓梅,等.新生儿败血症血培养检出菌 13 年变迁及其药敏试验结果变化[J].临床儿科杂志,2003,21(2):85-88.

[7] 孙东明,杨小巍,许月红,等.新生儿败血症病原菌分类及药敏试验结果分析[J].实用预防医学,2012,19(3):436.

[8] 王彤,童明庆.细菌耐药与对策研究[J].实用临床医药杂志,2009,13(1):92-94.

[9] 李爽,刘迎春,王靖,等.万古霉素敏感性降低临床凝固酶阴性葡萄球菌的实验室检测[J].检验医学,2008,23(4):408-411.

[10] 孙伟,俞惠民.硫酸丁胺卡那霉素对新生儿耳毒性作用的研究[J].中华儿科杂志,2000,38(5):383.

[11] Livesey JE, Chiew YF. Antimicrobial drug utilization in Dunedin Hospital, New Zealand, and its association with antimicrobial resistance[J]. Pathology, 2006, 38(3):245-248.

(收稿日期:2012-05-14)