

新生儿败血症的病原菌构成及降钙素原水平分析

裴晓晶, 孙学梅

青岛大学第十一临床医学院, 山东 临沂
Email: pwq316@163.com, sxm1990@126.com

收稿日期: 2021年4月21日; 录用日期: 2021年5月7日; 发布日期: 2021年5月26日

摘要

目的: 研究新生儿败血症病原菌、药敏情况及降钙素原(PCT)水平, 为败血症性质判定及抗生素使用提供临床依据。方法: 回顾性收集医院2017年1月至2020年12月间新生儿重症监护病房收治的血培养阳性的新生儿败血症患儿的临床资料及实验室检查, 对其病原菌构成、药敏情况以及PCT水平进行统计分析。结果: 共165份阳性血培养, 共培养出病原菌168株; 其中革兰阳性菌87株, 以凝固酶阴性葡萄球菌为主; 革兰阴性菌80株, 以大肠埃希菌为主。药敏结果显示, 革兰阳性菌对青霉素、红霉素普遍耐药; 革兰阴性菌对头孢菌素耐药性较高, 对碳青霉烯类敏感性高。结论: 大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌是新生儿败血症的主要病原菌, 且对常用抗生素有一定抗性。降钙素原可对败血症病原菌性质判定提供线索。

关键词

新生儿败血症, 血培养, 耐药性, 降钙素原

Analysis of Pathogen Composition and Level of Procalcitonin in Neonatal Sepsis

Xiaojing Pei, Xuemei Sun

The 11th Clinical Medical College of Qingdao University, Linyi Shandong
Email: pwq316@163.com, sxm1990@126.com

Received: Apr. 21st, 2021; accepted: May 7th, 2021; published: May 26th, 2021

Abstract

Objective: To study the pathogenic bacteria, drug sensitivity and PCT level of neonatal sepsis, so as to provide clinical basis for the determination of the nature of sepsis and the use of antibiotics.

Methods: Clinical data and laboratory examination of blood culture-positive neonatal septicemia children admitted to neonatal intensive care unit from January 2017 to December 2020 were collected retrospectively, and statistical analysis was conducted on the composition of pathogenic bacteria, drug sensitivity and PCT level. **Results:** A total of 165 positive blood cultures were obtained, and 168 strains of pathogenic bacteria were cultured. There were 87 gram-positive bacteria, mainly coagulase-negative *Staphylococcus*. There were 80 gram-negative bacteria, mainly *Escherichia coli*. The results showed that gram-positive bacteria were generally resistant to penicillin and erythromycin. Gram-negative bacteria are more resistant to cephalosporin and more sensitive to carbapenems. **Conclusion:** *Escherichia coli*, coagulase-negative *Staphylococcus* and *Enterococcus* are the main pathogens of neonatal sepsis, and have certain resistance to common antibiotics. Procalcitonin can provide clues for the determination of the nature of pathogenic bacteria in sepsis.

Keywords

Neonatal Sepsis, Blood Culture, Drug Resistance, Calcitonin Original

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿败血症是一种由各种病原菌入侵体内并繁殖侵袭引起的全身炎症反应, 由于新生儿免疫系统尚未发育成熟, 感染后很难局限, 易发展成为感染性休克、化脓性脑膜炎、弥散性血管内凝血等危及生命, 是近来新生儿住院和死亡的首要原因[1] [2]。随着各地围产医学的进步及抗菌药物的广泛使用, 使得早产儿的存活率大大提升, 但同时伴随着败血症的病原菌分布及抗菌谱的变迁, 甚至导致多药耐药菌株和泛耐药菌株的出现, 给临床治疗带来一定挑战。本研究将对医院血培养阳性的败血症患儿的病原菌分布及药敏结果、降钙素原进行分析, 以期为本地区临床抗感染治疗提供依据, 现将结果报告如下。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月临沂市人民医院新生儿重症监护室收治的 165 例血培养阳性的败血症患儿为研究对象。所有对象均符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿败血症诊疗方案》[3]: 1) 有临床表现且血培养培养出致病菌; 2) 若血培养标本为条件致病菌, 则须符合新生儿败血症临床诊断标准。排除标准: 临床资料缺失者。同一患者重复菌株。

2.2. 方法

2.2.1. 临床资料收集

通过医院电子病历系统和微生物检验系统筛选并导出研究对象的基本资料、血培养及药敏试验结果及降钙素原数值等。

2.2.2. 血标本采集及细菌培养

所有研究对象入院时均经桡动脉或股静脉局部严格消毒后进行采集, 血样本注入新生儿血培养专用瓶中, 60 min 内送检。标本采用法国生物梅里埃公司的全自动微生物鉴定仪和 PCT 检测仪进行病原菌鉴定及药敏试验以及 PCT 浓度监测, 实验操作按照《全国临床检验操作规程》[4]进行。

2.3. 统计学分析

数据均采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 计数资料以构成比或率表示, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

研究对象中共有男性 97 例(58.8%), 女性 68 例(41.2%); 早产儿败血症患儿 71 例(43.0%), 足月产败血症患儿 46 (57.0%); 早发型败血症患儿 81 例(49.1%), 晚发型 84 例(50.9%)。本次共收集 165 份阳性血培养, 其中 162 份为单一病原菌感染, 3 份为复合细菌感染。

3.2. 病原菌分布

168 株病原菌种中, 革兰阳性(G^+)菌 87 株, 占全部病原菌的 51.8%, 其中凝固酶阴性的葡萄球菌 25 株, 其次肠球菌 22 株, 无乳链球菌 15 株; 革兰阴性(G^-)菌 80 株, 占全部病原菌的 47.6%, 其中大肠埃希菌 53 株, 肺炎克雷伯杆菌 12 株; 真菌 1 株, 为白假丝酵母菌(表 1)。在进一步研究中, 革兰阴性菌感染患儿监测降钙素原为(24.08 ± 31.80) ng/ml, 而培养出革兰氏阳性菌的样本中降钙素原为(7.50 ± 12.94) ng/ml, 且差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 2)。

Table 1. Distribution of neonatal pathogens

表 1. 新生儿病原菌分布情况

病原菌	例数	构成比(%)
革兰阳性菌	87	51.8
凝固酶阴性的葡萄球菌	25	14.9
肠球菌	22	13.1
无乳链球菌	15	8.9
金黄色葡萄球菌	12	7.1
李斯特菌	7	4.2
其他革兰阳性菌	5	3.0
革兰阴性菌	80	47.6
大肠埃希菌	53	31.5
肺炎克雷伯杆菌	12	7.1
鲍曼不动杆菌	10	6.0
其他革兰阴性菌	4	2.4
真菌	1	0.6
白假丝酵母菌	1	0.6
总计	168	100

Table 2. Serum PCT levels in different strain groups

表 2. 不同菌种组血清 PCT 水平

组别	样本数	血清 PCT 水平(ng/ml)	p
G^- 组	40	24.08 ± 31.80	$p < 0.05$
G^+ 组	43	7.50 ± 12.94	

3.3. 常用抗生素耐药情况

大部分革兰氏阳性菌对青霉素、红霉素、苯唑西林及克林霉素耐药率较高。其中凝固酶阴性的葡萄球菌对利奈唑胺、莫西沙星、万古霉素及利福平的敏感率均达 100%，而对青霉素及红霉素全部耐药；而肠球菌及无乳链球菌对青霉素、万古霉素及利奈唑胺敏感性较高。金黄色葡萄球菌对青霉素全部耐药(表 3)。

Table 3. Serum resistance rate of main G⁺ bacteria to commonly used antibiotics
表 3. 主要 G⁺ 菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌 (n = 25)		肠球菌 (n = 22)		无乳链球菌 (n = 15)		金黄色葡萄球菌 (n = 13)	
	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率
庆大霉素	2	8.3	10	45.5			2	15.4
左氧氟沙星	4	16.0	8	36.4	7	46.7	0	0
替加环素	0	0	0	0	0	0	0	0
复方新诺明	12	48.0					5	38.5
青霉素	25	100.0	8	36.4	0	0	13	100.0
苯唑西林	21	84.0					5	38.5
莫西沙星	0	0			8	53.3	0	0
红霉素	25	100.0	19	86.4	11	73.3	4	30.8
克林霉素	16	64.0					4	30.8
利奈唑胺	0	0	0	0	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0	0	0	0	0
利福平	0	0					0	0

大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的 ESBL 检出率分别为 62.3% (33 例)和 50.0% (6 例)，两者对抗菌药物的耐药性也存在差异：大肠埃希菌对庆大霉素、喹诺酮类抗菌药物的耐药率高于肺炎克雷伯菌，对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南及美罗培南的敏感率均为 100%；肺炎克雷伯杆菌对阿米卡星、环丙沙星、替加环素、左氧氟沙星全部敏感，而对头孢唑林及头孢曲松的耐药率达 60%以上；鲍曼不动杆菌虽检出率较低，但对美罗培南及亚胺培南等碳青霉烯类抗生素有 81.8%的耐药率，对氨基糖苷类及喹诺酮类药物较敏感(表 4)。

Table 4. Serum resistance rate of main G⁻ bacteria to commonly used antibiotics
表 4. 主要 G⁻ 菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	大肠埃希菌(n = 53)		肺炎克雷伯杆菌(n = 12)		鲍曼不动杆菌(n = 11)	
	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率
庆大霉素	18	34.0	4	33.3	0	0
左氧氟沙星	11	20.8	0	0	0	0
替加环素	0	0	0	0	0	0
复方新诺明	22	41.5	2	16.7	0	0
头孢唑林	34	64.1	7	58.3		
头孢西丁	3	5.7	2	16.7		

Continued

头孢他啶	16	30.2	6	50.0	5	45.5
头孢曲松	33	62.3	5	41.6	0	0
头孢哌酮舒巴坦	2	3.8	2	16.7	0	0
头孢吡肟	13	24.5	7	58.3	4	36.4
美罗培南	0	0	3	25.0	9	81.8
亚胺培南	0	0	1	8.3	9	81.8
妥布霉素	17	32.1	4	33.3	0	0
环丙沙星	12	22.6	0	0	0	0
阿米卡星	1	1.9	0	0		
阿莫西林克拉维酸钾	3	5.7	8	66.7		
哌拉西林舒巴坦	0	0	4	33.3		

1 例白假丝酵母菌药敏结果显示对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 全部敏感。

4. 讨论

新生儿出生后机体正常菌群尚未建立完善、免疫功能低下等特点导致该群体对感染的抵抗力差, 且感染后临床表现不具有特异性, 这就造成高发病率的新生儿败血症在临床早期识别存在困难。依据发病时间可分为早发型和晚发型败血症。早发型多在出生后 3 天内起病, 多与产前或产时感染有关, 多脏器受累、病情凶险、病死率高。晚发型在出生 3 天后起病, 多与后天局灶性感染不容易局限造成全身炎症反应相关。目前血培养虽然阳性率较低, 培养周期较长, 但仍是新生儿败血症的金标准。对新生儿病房的病原体分布及其药敏结果进行统计分析, 有助于合理应用抗菌药物和医院感染的控制, 对降低新生儿败血症的死亡率也具有非常重要的临床意义。

在本组研究中, 165 份血培养中共培养革兰阳性菌 87 株, 所占比例高达 51.8%, 革兰阴性菌 80 株, 所占比例 47.6%。G⁺球菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌(CONS)、肠球菌、无乳链球菌。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌则是革兰氏阴性菌的主要致病菌, 这与文献报道一致[5]。与吴波研究发现不同[6], 本组大肠埃希菌为首要致病菌, 考虑可能与地区差异及纳入群体构成有关。早发型败血症以大肠埃希菌为主要病原菌, 且大多发生在早产儿中, 其次是凝固酶阴性的葡萄球菌、无乳链球菌。而除外大肠埃希菌, 肠球菌、CONS 及肺炎克雷伯杆菌也是晚发型败血症的主要致病菌。1 株真菌感染为晚发型。

凝固酶阴性葡萄球菌通常被认为是人群正常皮肤定植菌, 目前相关研究发现, 随着机械通气、气管插管、外周静脉置管等侵入性操作的应用, 使 CONS 产生的黏附素易粘在医疗器械中, 侵入免疫系统薄弱的新生儿从而引发 CONS 的大量繁殖[7]。但由于其较低毒性, 与其他病原体引起的败血症患者相比, 凝血酶阴性葡萄球菌败血症患者胎龄及发病年龄小、肠外营养暴露率高, 坏死性小肠结肠炎、脑膜炎发生率及中性粒细胞减少率低[8]。在耐药性上本组研究显示 CONS 对青霉素、红霉素全部耐药, 对苯唑西林也有较高的耐药率, 而对利奈唑胺、万古霉素全部敏感。现国内外已有报道发现耐万古霉素的葡萄球菌[9] [10], 尽管其有较好的敏感性, 但由于万古霉素有耳毒性及肾毒性严重副作用, 临床用药也要慎重选择。在革兰氏阳性菌种中产单核李斯特菌虽然检出率较低, 但经由母婴垂直传播引起的新生儿败血症, 病情重、病死率高, 需引起临床关注[11]。

本组研究显示大肠埃希菌是首位致病菌, 构成比为 31.5%, 进一步分析示早发型大肠埃希菌败血症发生率多于晚发型, 且早产儿较足月儿易感。目前认为大肠埃希菌所致的早发型败血症多为产前或产时

经垂直传播或围产期感染所致, 而晚发型败血症则是通过社区或院内感染所致; 有研究表明早发型与晚发型新生儿大肠埃希菌败血症的药物敏感性无明显差异[12]。在本研究中药敏分析示大肠埃希菌产 ESBL 阳性率较高, 为 62.3%, 对一至三代头孢菌素均具有较高的耐药率, 而对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南、美罗培南及哌拉西林/他唑巴坦高度敏感, 但因亚胺培南具有中枢神经毒性及胃肠道不良反应, 可选用安全性较高的美罗培南或哌拉西林/他唑巴坦。

数据中仅有 1 例真菌感染, 为白假丝酵母菌, 其对氟康唑、伊曲康唑等皆敏感, 但两性霉素因副作用较小, 已经被推荐作为新生儿真菌败血症治疗的首选药物[13]。哌拉西林/他唑巴坦抗菌谱较广, 覆盖杆菌、球菌, 目前是本院新生儿败血症经验用药的首选, 但在本组数据中该药耐药率 13.3%, 需要引起注意。

降钙素原是一种常见的临床诊断和监测细菌等感染的血清标志物, 尽管在新生儿早期存在生理性波动, 但对感染监测仍具有很高的敏感性及特异度。本研究对革兰氏阴性菌及阳性菌败血症患者的血清降钙素原进行统计分析, 发现较革兰氏阳性菌相比, 阴性菌更易引起 PCT 的异常大幅度升高(7.50 ± 12.94 vs 24.08 ± 31.80 ng/ml), 且差异有统计学意义($P = 0.006$), 与既往文献报道相一致[14]。这是由于相较于 G^+ 菌, 革兰氏阴性菌的细胞壁大多有脂多糖覆盖, 而脂多糖则是诱导降钙素原合成释放的主要刺激因子[15]。因此监测血清 PCT 水平可以对败血症的病原菌性质的早期判定提供线索。

循证医学表明, 长期或不必要的抗生素暴露会引起的不良结局增加, 包括新生儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良患病和死亡的风险升高[16]; 同时也导致细菌耐药性不断增加, 甚至出现多药耐药菌株, 给临床治疗带来巨大困难。了解本地区病原菌的流行情况及抗菌药物的耐药状况, 对规范抗生素的使用, 避免抗菌药物滥用有重要意义, 进而减少新生儿败血症的发病率和病死率。同时血清 PCT 水平对不同病原菌的血流感染的鉴别诊断有一定的应用价值。但本研究地区性较强, 样本量有限, 其研究结果仍值得进一步推敲; 待未来进一步扩大样本进行分析。

参考文献

- [1] 陈潇, 富建华. 新生儿败血症 229 例临床特点、病原学分布及转归分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 740-744.
- [2] Li, X., Ding, X., Shi, P., *et al.* (2019) Clinical Features and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Culture-Proven Neonatal Sepsis in a Tertiary Children's Hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e14686. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014686>
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 南京: 东南大学出版社, 1991: 74.
- [5] 岳欣. 新生儿血培养主要病原菌分布及耐药性研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(2): 219-223.
- [6] 吴菠, 张瑞, 徐虹, 等. 198 例新生儿败血症病原学与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3299-3302.
- [7] Ozkan, H., Cetinkaya, M., Koksall, N., *et al.* (2014) Culture-Proven Neonatal Sepsis in Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit over a 7 Year Period: Coagulase-Negative Staphylococcus as the Predominant Pathogen. *Pediatrics International*, **56**, 60-66. <https://doi.org/10.1111/ped.12218>
- [8] Berlak, N., Shany, E., Ben-Shimol, S., *et al.* (2018) Late Onset Sepsis: Comparison between Coagulase-Negative Staphylococci and Other Bacteria in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infectious Diseases*, **50**, 764-770. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1487075>
- [9] 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.
- [10] Claessens, J., Roriz, M., Merckx, R., *et al.* (2015) Inefficacy of Vancomycin and Teicoplanin in Eradicating and Killing *Staphylococcus epidermidis* Biofilms *In Vitro*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **45**, 368-375. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.011>
- [11] 刘志伟, 唐征, 丁艳, 等. 新生儿早发型与晚发型败血症临床特征[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(5): 446-449.

- [12] 谭冬琼, 李禄全. 早发型与晚发型大肠埃希菌败血症临床对比分析[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(7): 510-513.
- [13] Arrieta, A.C., Shea, K., Dhar, V., *et al.* (2010) Once-Weekly Liposomal Amphotericin B as Candida Prophylaxis in Very Low Birth Weight Premature Infants: A Prospective, Randomized, Open-Label, Placebo-Controlled Pilot Study. *Clinical Therapeutics*, **32**, 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.02.016>
- [14] 吴春婷, 赵佳晖, 叶晓芳, 等. 革兰阴性杆菌血流感染 60 例患者的临床资料分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(3): 243-246.
- [15] 熊英. 血流感染患儿血清降钙素原与 C 反应蛋白水平变化情况及细菌分布[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(30): 124-125.
- [16] Cantey, J.B. and Baird, S.D. (2017) Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*, **140**, e20170044. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0044>