

新生儿重症监护室内感染病原菌及其耐药性

黄越芳¹, 庄思齐¹, 陈东平¹, 李易娟¹, 陈冬梅², 李晓瑜¹
(中山大学附属第一医院 1. 儿科, 2. 检验科, 广东 广州 510080)

摘要 【目的】探讨新生儿重症监护室(NICU)院内感染病原菌及其耐药性变化。【方法】分析近 3 年 88 例培养阳性的新生儿 NICU 内感染致病菌及其对抗生素的耐药性。【结果】共检出病原菌 107 株,革兰阴性杆菌 94 株(87.9%),革兰阳性球菌 13 株(12.1%)。革兰阴性杆菌以肺炎克雷伯杆菌最常见,产 ESBL 菌株比例高,占 60%(24/40)。大肠杆菌产 ESBL 株占 40%(4/10)。革兰阴性杆菌对青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类抗生素耐药率均高(44.6%~79.5%),显著高于添加 β -内酰胺酶抑制剂的抗生素、碳青霉烯类和喹诺酮类($P < 0.05$)。产 ESBL 菌株对碳青霉烯和喹诺酮类耐药率显著低于青霉素类、氨基糖苷类和头孢菌素($P < 0.05$)。【结论】革兰阴性杆菌特别是肺炎克雷伯杆菌是新生儿 NICU 内感染主要病原菌,产 ESBL 肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌比例增加应引起高度重视。碳青霉烯、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦可作为新生儿严重院内感染经验用药,应尽量根据药敏试验调整抗生素。

关键词 新生儿; 院内感染; 细菌; 耐药性

中图分类号 R722.13

文献标识码 A

文章编号 1672-3554(2004)02-0157-04

Antimicrobial Resistance of Pathogens Causing Neonatal Nosocomial Infection in NICU

HUANG Yue-fang¹, ZHUANG Si-qi¹, CHEN Dong-ping¹, Li Yi-juan¹, CHEN Dong-mei², LI Xiao-yu¹
(1. Department of Pediatrics, 2. Department of Laboratory Medicine,
The First Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the anti-microbial resistance of pathogens causing neonatal nosocomial infection in NICU. 【Methods】Distribution and resistance of pathogens in 88 culture-positive nosocomial infection infants in recent three years were analyzed. 【Results】One hundred and seven pathogens were isolated with 94 strains of Gram-negative bacilli(87.9%) and 13 strains of Gram-positive cocci(12.1%). *Klebsiella pneumoniae* was the most common Gram-negative bacilli with 60% of extended-spectrum β -lactamase(ESBL)-producing strains(24/40). Forty percents of *E. coli* were ESBL-producing strains(4/10). The resistance rates of Gram-negative bacilli to penicillins, cephalosporins and aminoglycosides were significantly higher(44.6%~79.5%) than that of antibiotics supplemented with β -lactamase-inhibitors, carbapenems and fluoroquinolones($P < 0.05$). The resistance rates of ESBL-producing strains to carbapenems and fluoroquinolones were significantly lower than that of penicillins, cephalosporins and aminoglycosides($P < 0.05$). 【Conclusion】Gram-negative bacilli are the major pathogens causing neonatal nosocomial infection in NICU with increasing tendency of infections caused by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli*. Imipenem, piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam can be chosen as empirical antibiotics for severe neonatal nosocomial infection. Antimicrobial therapy should be initiated under the guidance of anti-microbial sensitivity test if possible.

收稿日期 2003-07-24

基金项目 广东省卫生厅医学科学基金资助项目(B2002017)

作者简介 黄越芳(1967-),女,广东南海人,硕士,主治医师.

Key words: neonate; nosocomial infection; bacteria; resistance

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci) 2004, 25(2):157-160, 164]

感染是新生儿重症监护室(NICU)危重患儿常见并发症,可致败血症,死亡率高。近年来,由于侵入性操作的开展、广谱抗生素的普遍使用和极低出生体重儿存活率提高等因素的影响,机会致病菌及耐药菌株有增加趋势,给临床治疗带来了困难。及时掌握病原菌耐药性动态,对提高治愈率有重要意义。但是,近年国内对NICU内感染病原菌及耐药性研究较少,因此,本文探讨3年来我院NICU内感染病原菌及耐药性变化,以指导临床治疗。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择2000年1月至2003年1月间在本院NICU住院治疗的病原菌培养阳性新生儿院内感染病例88例,院内感染诊断标准按《医院感染学》^[1]和美国疾病控制中心(CDC)诊断标准^[2]。88例患儿中,男53例,女35例;入院日龄0.5h~15d,胎龄27~41周;足月儿30例,早产儿58例;体质量<1500g 22例,1500g~2499g 32例,≥2500g 34例。原发病包括肺透明膜病28例,早产儿及并发症22例,反复呼吸暂停4例,窒息及并发症10例,胎粪吸入综合征2例,外科手术后4例,高危儿7例,新生儿病理性黄疸5例,其他疾病6例。

1.2 细菌培养及鉴定

痰标本采用一次性吸痰管吸取,大部分标本取自机械通气患儿气管插管导管内;血标本取自严格消毒皮肤的股静脉,分泌物用消毒生理盐水棉拭子取样,分别分离培养,采用法国梅里埃VITEK全自动微生物分析仪进行细菌鉴定。

1.3 药物敏感性鉴定

采用纸片扩散(K-B)法作抗生素耐药试验,对肠杆菌株常规检测超广谱β-内酰胺酶(Extended Spectrum β-Lactamases, ESBL),根据MIC按1999年美国实验室标准化委员会(NCCLS)标准判断结果^[3]。

1.4 ESBL 确证试验

ESBL表型确证试验使用两对复合制剂:头孢噻肟单药与头孢噻肟+克拉维酸复合制剂;头孢他啶与头孢他啶+克拉维酸复合制剂。两者中任一抗

生素在加克拉维酸后抑菌圈扩大在5mm以上时,即判定ESBL阳性。大肠杆菌ATCC25922和肺炎克雷伯杆菌ATCC700603分别用作ESBL试验中的阴性和阳性对照。

1.5 统计学方法

率的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率计算法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿NICU内感染病原菌分布情况

88例患儿共检出病原菌107株,其中痰68株(63.5%),血17株(15.8%),其他来源22株(20.5%)。13例为混合感染,6例为两次感染或两个部位感染。革兰阴性杆菌94株,占87.9%,革兰阳性球菌13株,占12.1%。革兰阴性杆菌以肺炎克雷伯杆菌最常见,其次为大肠杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌和嗜麦芽假单胞菌等(表1)。共鉴定

表1 新生儿院内感染病原菌分布情况

Table 1 Distribution of pathogens causing neonatal nosocomial infection

Pathogen	Strains	Percentage(%)
Gram-positive cocci	13	12.1
Enterococcus	2	1.86
Streptococcus	2	1.86
Staphylococcus aureus	1	0.93
Staphylococcus epidermidis	2	1.86
Hemolytic staphylococcus	6	5.6
Gram-negative bacilli	94	87.9
Klebsiella pneumonia	40	37.3
ESBL	24	22.4
Non-ESBL	16	14.9
<i>E. Coli</i>	10	9.3
ESBL	4	3.7
Non-ESBL	6	5.6
Pseudomonas aeruginosa	8	7.5
Acinetobacter	8	7.5
Xanthomonas maltophilia	8	7.5
Flavobacterium	5	4.7
<i>E cloacae</i>	4	3.7
Other bacilli	11	10.3
Sum	107	100.0

出产 ESBL 菌株 28 株,包括 24 株肺炎克雷伯杆菌和 4 株大肠杆菌;肺炎克雷伯杆菌产 ESBL 菌株占 60% (24/40),大肠杆菌产 ESBL 菌株占 40% (4/10)。

2.2 新生儿 NICU 内感染革兰阴性杆菌耐药情况

引起新生儿 NICU 内感染革兰阴性杆菌耐药情况如表 2,革兰阴性杆菌对哌拉西林、头孢呋辛、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶和氨基糖苷类抗生素耐药率均较高,为 44.6% ~ 79.5%。添加 β -内酰胺酶抑制剂的抗生素(替卡西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)耐药率显著低于上述抗生素 ($P < 0.05$,阿莫西林/克拉维酸除外)。阿莫西林/克拉维酸耐药率稍高,与头孢他定比较差别无显著性 ($P > 0.05$),但仍显著低于青霉素类、氨基糖苷类和其他头孢菌素类抗生素 ($P < 0.05$)。碳青霉烯和喹诺酮类耐药率低,显著低于青霉素类、氨基糖苷类和头孢菌素类 ($P < 0.05$);其中以喹诺酮类耐药率最低,甚至低于碳青霉烯和头孢哌酮/舒巴坦 ($P < 0.05$)。

表 2 新生儿院内感染革兰阴性杆菌的耐药情况

Table 2 Resistance of Gram-negative bacilli causing neonatal nosocomial infection

Antibiotics	Strains	Resistant strains	Resistant rate(%)
Amoxycillin/clavulanic acid	82	44	53.7
Ticarcillin/clavulanic acid	88	27	30.7
Piperacillin	86	56	65.1
Piperacillin/ tazobactam	77	6	7.8
Gentamycin	89	41	46.1
Amikacin	86	46	53.5
Tobramycin	62	46	74.2
Cefuroxime	83	66	79.5
Cefoperazone	85	48	56.5
Cefoperazone/sulbactam	50	8	16.0
Ceftriaxone	85	53	62.4
Cefetaxime	91	47	51.6
Ceftazidime	83	37	44.6
Aztreonam	86	49	57.0
Imipenem	89	13	14.6
Meropenem	55	8	14.5
Ciprofloxacin	87	3	3.4
Norfloxacin	68	1	1.5

2.3 新生儿 NICU 内感染产 ESBL 肺炎克雷伯

杆菌和大肠杆菌耐药情况

产 ESBL 肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌耐药情况如表 3,对哌拉西林、头孢呋辛、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶和氨基糖苷类抗生素耐药率均较高,在 39.3% ~ 100.0%,除对庆大霉素耐药率稍低 (39.3%) 外,其余抗生素耐药率均在 60% 以上。对添加舒巴坦或他唑巴坦的抗生素(头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)耐药率显著下降,哌拉西林/他唑巴坦与上述抗生素比较差别有显著性 ($P < 0.05$),头孢哌酮/舒巴坦与上述抗生素比较除庆大霉素外差别有显著性 ($P < 0.05$)。阿莫西林/克拉维酸耐药率稍高,但仍低于青霉素类和头孢菌素类 ($P < 0.05$)。碳青霉烯和喹诺酮类耐药率低,显著低于青霉素类、氨基糖苷类和头孢菌素类 ($P < 0.05$)。

表 3 ESBL(+)肺炎克雷伯菌和大肠杆菌的耐药情况

Table 3 Resistance of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *E. Coli*

Antibiotics	Strains	Resistant strains	Resistant rate(%)
Amoxycillin/clavulanic acid	28	12	42.9
Ticarcillin/clavulanic acid	28	13	46.4
Piperacillin	28	27	96.4
Piperacillin/ tazobactam	28	3	10.7
Gentamycin	28	11	39.3
Amikacin	28	17	60.7
Tobramycin	28	26	92.9
Cefuroxime	28	28	100.0
Cefoperazone	28	26	92.9
Cefoperazone/sulbactam	18	5	27.8
Ceftriaxone	28	27	96.4
Cefetaxime	28	25	89.3
Ceftazidime	28	22	78.6
Aztreonam	28	25	89.3
Imipenem	28	1	3.6
Meropenem	27	1	3.7
Ciprofloxacin	28	0	0.0
Norfloxacin	28	1	3.6

2.4 新生儿 NICU 内感染的危险因素

本组病例发病的危险因素为早产低体重儿 61% (54/88);使用广谱抗生素 79% (70/88);机械通气 44% (39/88);侵入性操作(桡动脉导管或中心静脉导管)26% (23/88)。

2.5 治疗与转归

本组病例中死亡 4 例,死因与肺部感染直接有关 2 例。本组病例先期使用的抗生素主要为阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛和头孢曲松,出现严重院内感染时选用亚胺培南或头孢哌酮/舒巴坦。在亚胺培南应用同时,预防性使用口服氟康唑以防治真菌感染,未发现继发真菌感染病例。

3 讨论

感染是 NICU 危重新生儿常见并发症,病原菌以革兰阴性杆菌为主^[4]。本组病例仍以革兰阴性杆菌为主,占 87.9%;肺炎克雷伯杆菌最常见,占 37.3%,其次为大肠杆菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌等。肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌两者占 46.6%。在一组新生儿感染病原菌 12 年(1987~1998)总结中,肺炎克雷伯杆菌占院内感染病原菌 15.2%^[5]。可见近年来新生儿院内感染中肺炎克雷伯杆菌比例有明显上升趋势。

近年来,随着 NICU 的建立、侵入性操作的开展、广谱抗生素的普遍使用以及早产极低出生体重儿存活率提高,NICU 院内感染病原菌和耐药菌都发生了变化。本组病例除肺炎克雷伯杆菌外,铜绿假单胞菌、嗜麦芽假单胞菌、不动杆菌和脑膜脓毒性金黄杆菌等耐药性强的细菌比例较大,占 26.2%,而且对青霉素类、氨基糖苷类、第二和第三代头孢菌素类抗生素耐药率也相当高。虽然有些细菌可能本身对多种抗生素呈先天性耐药(如铜绿假单胞菌),但不可否认,广谱抗生素用于治疗新生儿感染频率较高本身可能对致病菌产生了选择压力,并导致其耐药性增加。新生儿少用的喹诺酮类抗生素耐药率则明显低于上述抗生素,也说明了这个问题。

产 ESBL 细菌感染日益受到重视。肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌是产 ESBL 的典型菌^[6],这些产酶菌株可在同种或异种菌间通过接合、转化和转导而转移,使敏感菌变成耐药菌,如产 ESBL 肺炎克雷伯杆菌可经质粒介导将耐药性传递给其它革兰阴性菌,如大肠杆菌^[7]。本组病原菌耐药率较高,与产 ESBL 肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌所占比例较大有关。本组结果显示:产 ESBL 菌株对青霉素类、氨基糖苷类、头孢菌素类抗生素均呈高度耐药性;而对碳青霉烯类和喹诺酮类敏感率高。根据中国细菌耐药性检

测研究报告,肺炎克雷伯杆菌对亚胺培南耐药率为 1.3%,对喹诺酮类耐药率为 12.3%~18.1%^[8]。我们发现肺炎克雷伯杆菌对喹诺酮耐药率低,可能与此类药物在 NICU 很少应用有关。Roilides^[9] 也发现:NICU 所有分离出的肺炎克雷伯杆菌对亚胺培南和喹诺酮类敏感。

亚胺培南对 ESBL 有良好活性,被认为是新生儿严重院内感染最有效抗生素^[10]。然而,由于其抗菌谱广,易产生二重感染,Costa 等^[11] 发现 87% 院内真菌感染患者曾使用过亚胺培南和/或万古霉素。我们多单用亚胺培南治疗新生儿严重院内感染,特别是呼吸机相关性肺炎或败血症的早产低体重儿,并预防性使用口服氟康唑以防治真菌感染,本组患儿未发现继发性真菌感染。

喹诺酮类在新生儿的应用已经引起注意。我们发现喹诺酮对新生儿 NICU 内感染菌株特别是对产 ESBL 菌株具有很好敏感性。虽然动物实验中发现喹诺酮对生长发育期关节软骨有毒性作用^[12],但在新生儿严重院内感染应用该类药物并长期随访观察未发现它对儿童关节软骨的损害作用^[13]。若能进一步证实这一点,喹诺酮类对于多重耐药菌株所致新生儿院内感染,无疑是很好的选择。

ESBL 能为 β -内酰胺酶抑制剂所抑制,因而对添加他唑巴坦或舒巴坦的抗生素具有较好敏感性,但我们发现产 ESBL 菌株对阿莫西林/克拉维酸和替卡西林/克拉维酸敏感性不高,提示克拉维酸对 ESBL 抑制能力下降。新近发现,其他革兰阴性菌株如铜绿假单胞菌和不动杆菌也可产生 ESBL^[14],但本组资料未发现其他产 ESBL 菌种。

研究发现:产 ESBL 菌株感染的高危因素包括早产低体重儿、监护室住院时间长、侵入性操作和广谱抗生素特别是第三代头孢菌素的普遍使用^[15]。本组有 61% 患儿是早产低体重儿,79% 曾先期使用广谱抗生素,44% 接受人工机械通气,26% 留置动脉或中心静脉导管,提示本组患儿为产 ESBL 菌感染的高危人群。

总之,革兰阴性杆菌特别是肺炎克雷伯杆菌是新生儿 NICU 内感染主要病原菌,产 ESBL 肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌菌株比例增加应引起高度重视。在培养阴性时或没有条件作病原菌培养时,碳青霉烯、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦可作为新生儿严重院内感染的经验用药。但不同地

(下转第 164 页 to page 164)

膜瓣,故切口都在钛膜覆盖区之外,伤口可以顺利愈合。拔牙后新鲜的牙槽窝势必经吸收、改建,引起牙槽骨变窄和高度降低。因此拔牙后,于牙槽窝内植入人冻干脱钙骨粒,用钛膜覆盖牙槽窝的顶部,3-6 个月后牙槽窝由新骨完全充满,保持牙槽骨的形态,非常有利于以后的牙种植体植入^[5]。本研究应用钛膜覆盖牙槽窝的 3 例患者,均在上颌第二前磨牙区进行。制作黏骨膜瓣与拔牙同期进行,故梯形切口的横行切口,位于牙槽骨顶部,钛膜覆盖牙槽窝后,必须特别注意黏骨膜瓣的充分松解,切断唇侧黏骨膜瓣前庭沟的骨膜附着,使黏骨膜瓣在牙槽顶部能作创面较大接触的褥式缝合。必要时,可作龈滑行瓣或唇颊旋转瓣。

参考文献:

[1] Buser D, Ingimarsson S, Dula, K, *et al.* Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone:

a 5-year prospective study in partially edentulous patients [J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2002, 22(2): 109-17.

[2] 中华口腔医学杂志编委会. 全国种植义齿学术工作研讨会会议纪要[J]. *中华口腔医学杂志*, 1995, 30(5): 307-9.

[3] Carpio L, Loza J, Lynch S, *et al.* Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers[J]. *J Periodontol*, 2000, 71(11): 1743-9.

[4] 陈松龄, 连克乾, 冉 炜, 等. Endopore 种植体即刻种植的临床研究[J]. *中山医科大学学报*, 2002, 23(6): 462-4.

[5] Hoexter D L. Osseous regeneration in compromised extraction sites: a ten-year case report[J]. *J Oral Implants*, 2002, 28(1): 19-24.

(编辑 刘清海)



(上接第 160 页 from page 160)

区可有不同的优势菌种,应尽可能根据各自药敏试验结果调整抗生素。

参考文献:

[1] 王枢群. 医院感染学[M]. 重庆:科学技术文献出版社, 1990. 274.

[2] Garner J S, Jarvis W R, Emori T G, *et al.* CDC definitions for nosocomial infections[J]. *Am J Infect Control*, 1988, 16(3): 128-40.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standard. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement. Pennsylvania [M]. Wayne, 1999. M100-S19.

[4] 冯笑峰,王 滨,郭筱林,等. 医院感染的调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2000, 10(2): 113-4.

[5] 余加林,吴仕孝,贾慧群,等. 新生儿感染病原菌及药敏试验 12 年总结[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(6): 354-7.

[6] Kim Y K, Pai H, Lee H J, *et al.* Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(5): 1481-91.

[7] Jacoby G A, Medeiros A A. More extended-spectrum beta-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(9): 1697-704.

[8] 李家泰,Allan J W, 杨 敏. 中国细菌耐药监测研究

[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(1): 8-16.

[9] Roilides E, Kyriakides G, Kaditsoglou I, *et al.* Sepsis due to multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case-control study[J]. *Am J Perinatol*, 2000, 17(1): 35-9.

[10] Boswald M, Dobig C, Kandler C, *et al.* Pharmacokinetic and clinical evaluation of serious infections in premature and newborn infants under therapy with imipenem/cilastatin [J]. *Infection*, 1999, 27(4-5): 299-304.

[11] Costa S F, Marinho I, Araujo E A, *et al.* Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study[J]. *J Hosp Infect*, 2000, 45(1): 69-72.

[12] Stahlmann R. Children as a special population at risk - quinolones as an example for xenobiotics exhibiting skeletal toxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2003, 77(1): 7-11.

[13] Nejjarri N, Benomar S, Lahbabi M S. Nosocomial infections in neonatal and pediatric intensive care. The appeal of ciprofloxacin[J]. *Arch Pediatr*, 2000, 7(12): 1268-73.

[14] Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, *et al.* Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains[J]. *J Med Microbiol*, 2001, 50(7): 642-5.

[15] Jacoby G A. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(1): 81-3.

(编辑 张恩健)