

DOI:10.13350/j.cjpb.240215

• 临床研究 •

# 安徽省儿童医院败血症新生儿血标病原菌 及耐药性分析\*

钱玉萍\*\*,戴立英,刘光辉

(安徽省儿童医院新生儿科,安徽合肥 230000)

**【摘要】** 目的 调查分析安徽省儿童医院败血症新生儿血标本中病原菌分布及耐药性,为临床合理使用抗菌药物提供指导。方法 回顾性调取2019年1月至2022年12月安徽省儿童医院新生儿科诊断为败血症且血培养结果呈阳性的193例患儿的资料,采集患儿血标本后使用全自动血液细菌培养仪进行培养,使用微生物自动鉴定系统鉴定致病菌的类别,药敏试验通过最低抑菌浓度(MIC)法检测,了解患儿病原菌分布情况及对常用抗菌药物的耐药性。结果 193例患儿血标本共分离出革兰阴性菌57株(29.53%),构成比排在首位的病原菌为大肠埃希菌,其中超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)(-)的大肠埃希菌17株,ESBL(+)16株;革兰阳性菌122株(63.21%),构成比排在首位的病原菌为表皮葡萄球菌,第2~4位分别为溶血性葡萄球菌,人葡萄球菌亚种及金黄色葡萄球菌;真菌14株(7.25%)。ESBL(-)的大肠埃希菌对头孢他啶、亚胺培南无耐药性,对头孢吡辛、头孢噻肟、氨基糖苷类、阿米卡星的耐药率均 $<20%$ ;ESBL(+)的大肠埃希菌对亚胺培南无耐药性,对除亚胺培南、阿米卡星以外的其他抗菌药物的耐药率均 $>50%$ 。主要革兰阳性菌对氨苄西林、青霉素、红霉素的耐药率均 $>50%$ ,对利福平耐药率均 $<10%$ ,对万古霉素均无耐药性。结论 败血症新生儿感染的病原菌主要为表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、溶血性葡萄球菌,对常用抗菌药物如氨苄西林、青霉素的耐药性较高。应结合患儿病原菌耐药情况选择敏感性高的药物对其进行治疗,以减少耐药菌株出现。

**【关键词】** 新生儿;败血症;血液标本;病原菌;耐药性

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)02-0200-04

[Journal of Pathogen Biology, 2024 Feb;19(2):200-203.]

## Investigation and analysis of pathogenic bacteria distribution and drug resistance in blood samples of newborns with sepsis in Anhui Children's Hospital

QIAN Yuping, DAI Liying, LIU Guanghui (Anhui Children's Hospital Department of Neonatology, Hefei 230000, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate and analyze the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in blood samples of newborns with sepsis in Anhui Children's Hospital, in order to provide guidance for the rational use of antibiotics in clinical. **Methods** The data of 193 children diagnosed with sepsis and positive blood culture results in the neonatology Department of Anhui Children's Hospital from January 2019 to December 2022 were retrospectively collected. Blood samples of the children were collected and cultured using a fully automated blood bacterial culture instrument, automatic microbial identification system was applied to identify the categories of pathogenic bacteria, the drug sensitivity test was conducted using the minimum inhibitory concentration (MIC) method, the distribution of pathogenic bacteria in children and their resistance to commonly used antibiotics were understood. **Results** A total of 57 strains (29.53%) of Gram negative bacteria were isolated from blood samples of 193 pediatric patients, the pathogen with the highest composition ratio was *Escherichia coli*, among them, 17 strains of *E. coli* with extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) (-) and 16 strains of ESBL (+); 122 strains (63.21%) were Gram positive bacteria, with *Staphylococcus epidermidis* ranking first in terms of composition, hemolytic *Staphylococcus*, human *Staphylococcus subspecies*, and *Staphylococcus aureus* ranking second to fourth respectively; 14 strains of fungi (7.25%). *Escherichia coli* with ESBL (-) showed no resistance to ceftazidime or imipenem, while the resistance rates to cefuroxime, cefotaxime, aztreonam, and amikacin were all less than 20%; *E. coli* with ESBL (+) showed no resistance to imipenem, and the resistance rates to other antibiotics except imipenem and amikacin were  $>50%$ . The resistance rates of the main gram-positive bacteria to ampicillin, penicillin, and erythromycin were all over 50%, while the resistance rates to rifampicin were all less than 10%, and there was no resistance to vancomycin. **Conclusion** The main pathogens of infection in newborns with sepsis are

\* **【基金项目】** 安徽省自然科学基金项目(No. 1808085MH287)。

\*\* **【通讯作者(简介)]** 钱玉萍(1985-),女,安徽合肥人,硕士研究生,主治医师,从事新生儿临床研究工作。E-mail:qyp230000@163.com

*Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, and *S. hemolytic*, with high resistance to commonly used antibiotics such as ampicillin and penicillin. High sensitivity drugs should be selected for treatment based on the resistance of pathogenic bacteria in children, in order to reduce the emergence of drug-resistant strains.

**【Key words】** newborns; sepsis; blood samples; pathogenic bacteria; resistance

败血症为病原菌进入血液循环后持续生长繁殖,不断释放毒素而形成的全身感染综合征,在日龄<30 d的新生儿中的发生率较高,原因是新生儿尤其是早产儿免疫功能较差,黏膜防御能力较弱,易遭受病菌侵犯并迅速扩散,从而引起败血症<sup>[1]</sup>。败血症发生后患儿可出现黄疸、肝脾肿大等症状,救治不及时,可继发休克、器官衰竭,最终危及生命<sup>[2]</sup>。合理使用抗菌药物为败血症治疗的关键。而不合理使用抗菌药物,不仅无法有效杀伤病原菌,还可能导致耐药菌株出现,使得后续治疗更加棘手,从而影响患儿临床结局<sup>[3-4]</sup>。解败血症新生儿病原菌构成及耐药性,并据此选择敏感度高的药物尤为重要。本研究对安徽省儿童医院败血症新生儿血标本中病原菌分布及耐药性予以分析,旨在为本病患儿的抗菌药物治疗提供参考。

## 材料与方 法

### 1 临床资料

回顾性调取2019年1月至2022年12月安徽省儿童医院新生儿科诊断为败血症且血培养显示阳性的193例患儿的资料,患儿均符合新生儿败血症的诊断标准<sup>[5]</sup>。患儿中男126例,女67例;日龄为出生1h~28d,平均(13.82±4.14)d;早产儿40例,足月儿153例;胎龄26~42周,平均(36.56±3.58)周;出生体重:<2.5 kg 49例,2.5~4 kg 128例,>4 kg 16例。

### 2 检测方法

标本采集时机:①新入院患儿使用抗菌药物前;②住院期间感染者在调整或加用抗菌药物前;③如已使用抗菌药物不能停用者,下次给药前采集标本。于无菌环境下抽取患儿外周血标本3 mL,注入BD BACTEC Peds Plus 血培养瓶内,并放入BD BACTEC FX40 血培养仪内孵育,仪器显示阳性后转入血平板及巧克力平板,放入35℃培养箱内孵育18~24 h,分离菌株、革兰染色后采用VITEK2 Compact全自动微生物鉴定系统和药敏分析仪予以菌株鉴定、药敏试验,药敏检测应用最低抑菌浓度(minimal inhibit concentration, MIC)法。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、白色念珠菌 ATCC64550 及肺炎克雷伯菌 ATCC700603,由安徽省临床检验中心提供。药敏结果判定参照2017年 CLSI M100-s27th 版<sup>[6]</sup>推荐的标准。

### 3 观察指标

收集193例患儿一般资料,通过血标本培养、鉴定及药敏分析,了解病原菌分布和药物耐药性。

### 4 统计学方法

应用SPSS25.0软件分析,计数资料用频数和百分比(%)表示,两组之间比较采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

### 1 193例败血症新生儿病原菌分布

193份血标本培养出193株病原菌,其中革兰阴性菌57株(29.53%),主要病原菌为大肠埃希菌(17.10%);革兰阳性菌122株(63.21%),主要病原菌为表皮葡萄球菌(18.65%)、溶血性葡萄球菌(11.40%)、人葡萄球菌亚种(6.74%)及金黄色葡萄球菌(6.22%);真菌14株(7.25%),主要病原菌为白色念珠菌(2.07%),见表1。

### 2 主要革兰阴性菌耐药性

ESBL(-)的大肠埃希菌对头孢他啶、亚胺培南无耐药性,对头孢呋辛、头孢噻肟、氨基糖苷类、阿米卡星的耐药率均较低;ESBL(+)的大肠埃希菌对亚胺培南无耐药性,对除亚胺培南、阿米卡星以外的其他抗菌药物的耐药率均较高,见表2。

### 3 主要革兰阳性菌耐药性

表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌亚种、金黄色葡萄球菌对氨苄西林、青霉素、红霉素的耐药率均超过50%,对利福平耐药率较低,对万古霉素均无耐药性,见表3。

## 讨 论

我国所有活产儿败血症的发生率为0.1%~0.8%,对患儿健康的危害较大<sup>[7]</sup>。本病起病隐匿,进展迅猛,如错失最佳治疗时机,致使感染不断散播,易累及多脏器,增加多脏器衰竭甚至死亡的风险。研究显示,新生儿败血症死亡率10%~20%<sup>[8]</sup>。故及早对败血症做出明确诊断并实施妥善治疗对患儿获得良好结局至关重要。

通过对患儿实施血培养来确定致病菌是诊断及指导临床用药的重要依据<sup>[9]</sup>。本研究对安徽省儿童医院收治的193例败血症新生儿的病原菌情况进行调查,结果显示,病原菌以革兰阳性菌居多,其构成比达63.21%,明显高于革兰阴性菌的29.53%,和张宝

表 1 193 例败血症新生儿病原菌分布及构成比  
Table 1 Distribution and composition ratio of pathogenic bacteria in 193 newborns with sepsis

革兰阴性菌 Gram negative bacillus			革兰阳性菌 Gram positive bacteria			真菌 Fungus		
菌株 Strain	株数 No.	构成比(%) Constitution ratio	菌株 Strain	株数 No.	构成比(%) Constitution ratio	菌株	株数 No.	构成比(%) Constitution ratio
超广谱 β-内酰胺酶(ESBL)(-)的大肠埃希菌	17	8.81	表皮葡萄球菌	36	18.65	白色念珠菌	4	2.07
ESBL(+)的大肠埃希菌	16	8.29	溶血性葡萄球菌	22	11.40	近平滑念珠菌	3	1.55
产气肠杆菌	4	2.07	人葡萄球菌亚种	13	6.74	高里念珠菌	2	1.04
鲍曼不动杆菌	3	1.55	金黄色葡萄球菌	12	6.22	季也蒙假丝酵母	2	1.04
肺炎克雷伯菌	3	1.55	无乳链球菌	8	4.15	无名假丝酵母菌	1	0.52
铜绿假单胞菌	3	1.55	沃氏葡萄球菌	7	3.63	圆形念珠菌	1	0.52
少动鞘鞍醇单胞菌	2	1.04	粪肠球菌	7	3.63	中间型念珠菌	1	0.52
阴沟肠杆菌	2	1.04	头状葡萄球菌	6	3.11			
奇异变形菌	1	0.52	尿肠球菌	5	2.59			
鲁氏不动杆菌	1	0.52	李斯特菌	1	0.52			
恶臭假单胞菌	1	0.52	草绿色链球菌	1	0.52			
乌尔辛不动杆菌	1	0.52	施氏葡萄球菌	1	0.52			
摩根摩根菌	1	0.52	模拟葡萄球菌	1	0.52			
粘质沙雷菌	1	0.52	腐生葡萄球菌	1	0.52			
紫色不动杆菌	1	0.52	化脓链球菌	1	0.52			
合计 Total	57	29.53		122	63.21		14	7.25

表 2 主要革兰阴性菌耐药情况  
Table 2 Main gram negative bacteria resistance

抗菌药物 Antibiotics	ESBL(-)的大肠埃希菌 (n=17) <i>E. coli</i> with ESBL (-)		ESBL(+)的大肠埃希菌 (n=16) <i>E. coli</i> with ESBL (+)	
	株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate
	氨苄西林	13	76.47	15
头孢曲松	4	23.53	16	100.00
头孢呋辛	3	17.65	16	100.00
头孢他啶	0	0.00	16	100.00
头孢噻肟	2	11.76	15	93.75
氨曲南	2	11.76	16	100.00
亚胺培南	0	0.00	0	0.00
庆大霉素	8	47.06	9	56.25
哌拉西林	11	64.71	16	100.00
环丙沙星	8	47.06	10	62.50
阿米卡星	2	11.76	1	6.25
氨苄西林舒巴坦	4	23.53	13	81.25
复方磺胺甲噁唑片	7	41.18	11	68.75

表 3 主要革兰阳性菌耐药情况  
Table 3 Main gram positive bacteria resistance

抗菌药物 Antibiotics	表皮葡萄球菌 (n=36) <i>S. epidermidis</i>		溶血性葡萄球菌 (n=22) <i>S. hemolyticus</i>		人葡萄球菌亚种 (n=13) <i>S. hominis</i> subspecies		金黄色葡萄球菌 (n=12) <i>S. aureus</i>	
	株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate
	氨苄西林	31	86.11	20	90.91	11	84.62	11
苯唑西林	29	80.56	10	45.45	10	76.92	7	58.33
青霉素	33	91.67	21	95.45	12	92.31	12	100.00
万古霉素	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
庆大霉素	17	47.22	15	68.18	5	38.46	4	33.33
红霉素	25	69.44	21	95.45	12	92.31	8	66.67
克林霉素	14	38.89	14	63.64	9	69.23	9	75.00
四环素	12	33.33	10	45.45	8	61.54	5	41.67
左氧氟沙星	16	44.44	9	40.91	5	38.46	7	58.33
环丙沙星	13	36.11	22	100.00	6	46.15	8	66.67
利福平	2	5.56	1	4.55	1	7.69	0	0.00
复方磺胺甲噁唑片	19	52.78	17	77.27	7	53.85	2	16.67

辉<sup>[10]</sup> 调查结果基本一致。考虑原因如下:新生儿体内 IgG 主要来自母体,胎龄愈小, IgG 水平愈低,故早产儿感染风险更高,且以感染革兰阴性菌为主<sup>[11]</sup>。而本研究早产儿占比较少,故感染病原菌以革兰阳性菌较为多见。此外,分离出真菌 14 株,构成比为 7.25%,可能和早产儿长期使用抗菌药物,致微生态平衡受到扰乱有关。而气管插管、留置中心静脉导管等侵入性操作应用的增加,亦可增加真菌感染的风险<sup>[12]</sup>。故提示在对早产儿进行治疗时,应严格控制抗菌药物的使用时间,且开展侵入性操作时严格遵循无菌原则,以尽

可能降低早产儿感染病原菌的风险。本研究结果显示,血培养排在前三名的病原菌分别为表皮葡萄球菌、大肠埃希菌与溶血性葡萄球菌,和李雪琴<sup>[13]</sup> 调查结果高度相符。表皮葡萄球菌为一种滋生于人体表皮上的革兰阳性菌,侵袭性操作较多为感染该病菌的重要危险因素<sup>[14]</sup>。此外,免疫力低下者更易发生感染该病菌。新生儿生理机能尤其是免疫系统功能尚未发育健全,易受到表皮葡萄球菌侵袭并进入血液中,从而诱发感染。大肠埃希菌为医院标本中分离的常见革兰阴性

菌,其在败血症患儿血标本中的检出率较高,可能和早产儿在接受医疗操作时气管插管、中心静脉管等受到大肠埃希菌污染有关。溶血性葡萄球菌主要于皮肤及粘膜上栖息,可释放较轻的毒性物质,一般情况下不致病,但在抗菌药物长期滥用时,其可过度生长并成为优势菌,从而诱发感染<sup>[15-16]</sup>。研究发现,溶血性葡萄球菌多在晚发型(出生3d后)败血症患儿血标本中被检出<sup>[17-19]</sup>。

近年来,随着抗菌药物在败血症患儿中的不合理应用,病原菌逐渐发生变异,致使病原菌耐药谱变广。本研究对主要感染病原菌开展药敏分析,结果显示,ESBL(+)的大肠埃希菌对除亚胺培南、阿米卡星以外的其他抗菌药物的耐药率均超过50%,尤其是对氨苄西林、头孢曲松、头孢呋辛、头孢他啶、氨曲南、哌拉西林的耐药率超过90%;而ESBL(-)的大肠埃希菌仅对氨苄西林、哌拉西林有较高的耐药率。提示ESBL(+)的大肠埃希菌对常见抗菌药物普遍耐药。原因是ESBL(+)的大肠埃希菌的 $\beta$ -内酰胺酶基因处于质粒上,可经由转化、接合、整合等方式,令细菌对各种抗菌药物尤其是第三代头孢类药物形成耐药性<sup>[20]</sup>。故对于感染ESBL(+)细菌的败血症患儿,建议选用亚胺培南这一敏感性高且副反应小的药物予以治疗。本研究结果显示,4种主要革兰阳性菌对氨苄西林、青霉素、红霉素的耐药率均较高,对利福平耐药率较低(均<10%),对万古霉素均无耐药性,故对于感染革兰阳性菌的患儿,不宜使用青霉素、大环内酯类抗生素,以免产生耐药菌株。因新生儿器官未发育成熟,肝脏代谢作用较差,对药物副反应不易耐受,故在选择抗菌药物时应着重考虑其安全性。万古霉素为一种糖肽类抗生素,革兰阳性菌对其的敏感度极高,且研究证实此药安全性较高<sup>[21]</sup>。故可将其作为革兰阳性菌感染的优选药物。但万古霉素可能对新生儿肾脏产生一定毒害作用,故在用药时注意对患儿肾功能加强监测<sup>[22]</sup>。

综上所述,败血症新生儿感染的病原菌以革兰阳性菌为主,构成比较高的病原菌主要有表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、溶血性葡萄球菌,对常用抗菌药物均较为耐药。故临床治疗时应依据致病菌分布及耐药情况选用敏感性且安全性高的抗菌药物,以降低耐药风险。

#### 【参考文献】

- [1] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60.
- [2] Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 267-269.
- [3] Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(5): 443-452.
- [4] Wattal C, Kler N, Oberoi JK, et al. Neonatal sepsis: Mortality and morbidity in neonatal sepsis due to multidrug-resistant (MDR) organisms: Part 1[J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(2): 117-121.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 897-899.
- [6] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 241-251.
- [7] 彭周杰, 包蕾. 产时抗菌药物预防治疗B族链球菌感染对早发型新生儿败血症发生率及病原菌分布的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(1): 49-53.
- [8] 吕帅. 通过4级新生儿重症监护病房10年的微生物分离和抗生素敏感性研究确定的败血症治疗方案[J]. *国际儿科学杂志*, 2022, 49(3): 182.
- [9] 牛天林. hs-CRP, su PAR联合血培养在感染败血症患儿中的诊断意义探究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(2): 242-245.
- [10] 张宝辉. 新生儿败血症病原菌分布及免疫指标变化[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(12): 1494-1497.
- [11] 余增渊, 李明超, 董玉斌, 等. 河南省出生胎龄小于34周早产儿晚发型败血症流行病学及微生物学特征分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2021, 14(4): 272-285.
- [12] 葛学顺, 陆正民, 刘冉, 等. 2017-2018年血培养标本病原菌分布及耐药性分析[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 271-280.
- [13] 李雪琴, 王晓玲, 王勤, 等. 某三甲医院新生儿败血症患儿病原菌分布及耐药性分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(23): 3438-3441.
- [14] 李扬威, 温景祥, 曲健源, 等. 表皮葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(17): 2599-2602.
- [15] 丁小燕, 雷焕, 徐敏, 等. S1P, NLR, IG预测产褥期溶血性葡萄球菌感染不良预后的效能[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(16): 2515-2519.
- [16] 陈驰, 石继春, 王春娥, 等. 不同来源金黄色葡萄球菌的全基因组序列分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(2): 165-169.
- [17] 范莉莉, 汪丙松, 王艳娟. 早发型与晚发型新生儿败血症临床特征及不良结局影响因素分析[J]. *创伤与急危重病医学*, 2023, 11(1): 14-19.
- [18] 曾月瑶, 范天群, 路玲, 等. 早发型与晚发型新生儿败血症临床特征及病原学分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2021, 14(5): 351-357.
- [19] 孟林, 桑艳峰, 冯会颖, 等. 90例新生儿败血症临床及病原学特征分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(1): 86-89, 93.
- [20] 刘旭, 余加林. 新生儿大肠埃希菌败血症耐药性及抗菌药物治疗分析[J]. *儿科药学杂志*, 2021, 27(1): 7-11.
- [21] 李星洁, 范亚新. 万古霉素治疗药物监测时间提前能否切实提高药物有效性和安全性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(5): 639-640.
- [22] 高航, 邹素兰, 蒋艳, 等. 万古霉素血药浓度危急值与急性肾损伤相关性分析[J]. *中南药学*, 2023, 21(9): 2482-2486.

【收稿日期】 2023-10-17 【修回日期】 2023-12-29