

2020至2022年西安市儿童医院新生儿细菌感染分布及耐药监测分析

张海金^{1,3} 王增国² 蔡慧君² 赵炳彤¹

【摘要】目的 分析2020至2022年于西安市儿童医院住院的新生儿患者细菌感染的病原学分布特点及耐药性。**方法** 收集2020年1月至2022年12月西安市儿童医院住院新生儿分离的病原菌,对其菌株分布及耐药性进行分析,并采用Pearson卡方检验与全国儿童细菌耐药监测数据进行比较。**结果** 由9 346例住院患儿临床样本中共分离496株病原菌,其中革兰阴性菌251株(50.60%),革兰阳性菌231株(46.57%);真菌14株(2.83%)。检出菌居前5位病原菌依次为大肠埃希菌(90株、18.15%)、凝固酶阴性葡萄球菌(71株、14.31%)、肺炎克雷伯菌(69株、13.91%)、金黄色葡萄球菌(57株、11.49%)和屎肠球菌(41株、8.27%)。496株病原菌中多重耐药菌184株(37.09%)。多重耐药菌中革兰阴性菌105株(57.07%),革兰阳性菌79株(42.93%)。耐药菌检出率最高的为肺炎克雷伯菌(58株、84.06%),凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的耐药菌检出率分别为78.87%(56株)、40.35%(23株)、40.00%(36株)、36.36%(4株)和33.33%(7株)。新生儿所检出病原菌对多种抗菌药物呈现不同程度的耐药性,部分菌株耐药率与全国儿童感染细菌耐药性的监测数据存在较大差异,其中凝固酶阴性葡萄球菌(97.2%)对青霉素类耐药率高于金黄色葡萄球菌(94.7%),本院检出的金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对克林霉素的耐药率为68.4%和59.2%,显著高于全国监测数据(36.7%和42.3%)($\chi^2 = 24.431$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 8.119$ 、 $P = 0.004$);与全国监测数据相比,本研究所分离大肠埃希菌对头孢类抗菌药物耐药率存在差异,对头孢唑林(75.5%)、头孢呋辛(67.8%)和头孢曲松(65.5%)耐药率均达60%以上,显著高于全国监测数据(58.8%、47.5%和46.6%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 10.329$ 、 $P = 0.001$, $\chi^2 = 14.674$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 12.841$ 、 $P < 0.001$)。肺炎克雷伯菌对头孢类抗菌药物耐药率达50%以上,对头孢曲松、头孢唑林、头孢他啶、头孢呋辛耐药率分别为76.8%、68.1%、63.8%和62.3%,显著高于全国儿童耐药监测数据(44.1%、53.2%、30.6%和49.0%)($\chi^2 = 29.240$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 6.056$ 、 $P = 0.014$, $\chi^2 = 34.583$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 4.789$ 、 $P = 0.029$);对美罗培南和亚胺培南耐药率分别为39.1%和40.6%,显著高于全国监测数据(14.8%和11.7%)($\chi^2 = 30.816$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 52.243$ 、 $P < 0.001$),差异有统计学意义。**结论** 本院2020至2022年住院新生儿致病菌以葡萄球菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌居多。金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对克林霉素的耐药率、大肠埃希菌对头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松的耐药率、肺炎克雷伯菌对头孢类及碳青霉烯类抗菌药物的耐药率均显著高于全国监测数据,提醒本地区应加强对重点耐药菌的监测,根据药敏试验结果合理使用抗菌药物。

【关键词】 病原菌; 耐药性; 新生儿

Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in neonates from 2020 to 2022 in Xi'an Children's Hospital Zhang Haijin^{1,3}, Wang Zengguo², Cai Huijun², Zhao Bingtong¹. ¹Department of Control Infection, ²Department of Medical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ³Xi'an Jiaotong University Health Science Center School of Public Health, Xi'an 710003, China
Corresponding author: Zhang Haijin, Email: zhanghaijin16@163.com

【Abstract】Objective To investigate the characteristics of distribution and drug resistance of bacterial infection in neonates from 2020 to 2022 in Xi'an Children's Hospital. **Methods** The specimens

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.04.002

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 82172312)

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院控感办¹、检验科²; 710003 西安市, 西安交通大学医学部公共卫生学院³

通信作者: 张海金, Email: zhanghaijin16@163.com

were collected from hospitalized neonates from January 2020 to December 2022 in Xi'an Children's Hospital, and the distribution, composition and drug resistance of the specimens were analyzed, which were compared with the national children surveillance data by Pearson *Chi-square* test. **Results** Total of 496 strains of bacteria were isolated from 9 346 specimens; including 251 (50.60%) strains of Gram-negative bacteria and 231 (46.57%) strains of Gram-positive bacteria; 14 (2.83%) strains of *fungi*. The top-five bacteria were *Escherichia coli* (Eco) (90 strains, 18.15%), Coagulase negative *Staphylococci* (CNS) (71 strains, 14.31%), *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) (69 strains, 13.91%), *Staphylococcus aureus* (Sau) (57 strains, 11.49%) and *Enterococcus faecium* (Efa) (41 strains, 8.27%). Total of 184 strains of multi-drug resistant bacteria were detected from 496 pathogenic bacteria (37.09%); 105 (57.07%) strains of Gram-negative bacteria and 79 (42.93%) strains of Gram-positive bacteria were detected among multiple drug resistant bacteria. The detection rates of Kpn, CNS, Sau, Eco, AB and Pa were 58 strains (84.06%), 56 strains (78.87%), 23 strains (40.35%), 36 strains (40.00%), 4 strains (36.36%) and 7 strains (33.33%). The strains were highly resistant to many kinds of antibiotics, some drug resistance rates were significantly different from the national surveillance levels. The resistance rate of CNS (97.2%) to penicillin were significantly higher than those of Sau (94.7%). The resistance rate of Sau and CNS against clindamycin were 68.4% and 59.2%, which were significantly higher than those of the national surveillance levels (36.7% and 42.3%) ($\chi^2 = 24.431, P < 0.001$; $\chi^2 = 8.119, P = 0.004$). The resistance rates of Eco to cephalosporins were different as the follows: 75.5% to cefazolin, 67.8% to cefuroxime, 65.5% to ceftriaxone, which were significantly higher than those of the national surveillance levels (58.8%, 47.5% and 46.6%) ($\chi^2 = 10.329, P = 0.001$; $\chi^2 = 14.674, P < 0.001$; $\chi^2 = 12.841, P < 0.001$). The resistance rates of Kpn to cephalosporins were as the follows: 76.81% to ceftriaxone, 68.1% to Cefazolin, 62.8% to ceftazidime, 62.3% to cefuroxime, which were significantly higher than those of the national surveillance levels (44.1%, 53.2%, 30.6% and 49.0%), with significant differences ($\chi^2 = 29.240, P < 0.001$; $\chi^2 = 6.056, P = 0.014, \chi^2 = 34.583, P < 0.001$; $\chi^2 = 4.789, P = 0.029$). The resistance rates to meropenem and imipenem were 39.1% and 40.6%, respectively, significantly higher than 14.8% and 11.7% of the national monitoring data, with significant differences ($\chi^2 = 30.816, P < 0.001$; $\chi^2 = 52.243, P < 0.001$). **Conclusions** The majority of hospitalized neonatal pathogens from 2020 to 2022 in our hospital were CNS, Eco and Kpn. The drug resistance rates of Sau and CNS to clindamycin; Eco to cefazolin, cefuroxime, and ceftriaxone, and Kpn to cephalosporins and carbapenems were significantly higher than the national surveillance data. Antibiotics should be used rationally according to the distribution of main pathogenic bacteria locally and the results of drug sensitivity.

【Key words】 Pathogens; Drug resistance; Neonate

新生儿感染性疾病发病率和病死率仍占新生儿疾病首位, 抗菌药物的使用及耐药性是影响新生儿治疗的重要因素。新生儿由于自身机体各系统尚未发育成熟, 皮肤和肠道黏膜屏障较薄弱, 侵袭性操作繁多复杂, 使新生儿感染发生率呈现不断上升趋势, 新生儿感染防控成为医院感染管理重点。抗菌药物的广泛应用导致了细菌耐药问题日益严峻, 中国儿童细菌耐药监测组 (Infectious Disease Surveillance for Pediatrics, ISPED) 每年定期发布儿童感染病原体耐药监测数据, 但是由于存在地区差异, 疾病谱病原体及耐药趋势各地区也不尽相同, 为了解本地区新生儿病原菌分布及多重耐药菌 (multi-drug resistant organisms, MDROs) 情况, 本研究对2020年1月至2022年12月西安市儿童医院收治入院的新生儿感染的病原菌培养及体外药敏试验

结果进行分析, 首次将西安地区新生儿病原菌数据与2021年全国儿童细菌耐药监测数据^[1]进行比较, 为本院新生儿感染抗菌药物的规范使用提供理论依据, 现报道如下。

资料与方法

一、样本来源

自2020年1月至2022年12月新生儿病房住院的9 346例患儿中分离病原菌496例, 同一患者剔除相同部位的重复菌株。临床医生结合患儿症状和体征, 排除污染和定植菌, 不纳入本次调查。

二、细菌鉴定及药敏试验

细菌鉴定采用德国布鲁克微生物物质谱仪。药敏试验采用K-B扩散法和 (或) 最低抑菌浓度

(minimum inhibitory concentration, MIC) 折点法, 药物敏感试验结果参照2018年美国临床实验室标准化委员会 (Clinical Laboratory Standard Institute, CLSI) M100-S28推荐标准。质控标准菌株采用金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, Sau) (ATCC29210)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*, Efs) (ATCC29212)、大肠埃希菌 (*Escherichia coli*, Eco) (ATCC25922)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, Kpn) (ATCC700603) 和铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, Pa) (ATCC27853)。

三、全国数据来源

全国数据来源于中国儿童细菌耐药监测组 (Infectious Disease Surveillance for Pediatrics, ISPED) 发布的2021年儿童细菌耐药监测数据。

四、统计学处理

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析, 计数资料 (病原菌占比和耐药率) 采用[例 (%)] 表示, 本院新生儿感染病原菌耐药数据与全国儿童细菌耐药检测组比较采用Pearson卡方检验、连续校正卡方检验或Fisher's确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病原菌分布

496株病原菌中革兰阳性菌231株 (46.57%), 居前5位的革兰阳性菌为凝固酶阴性葡萄球菌 (Coagulase negative *Staphylococci*, CNS)、Sau、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*, Efa)、B组链球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS) 和Efs; 革兰阴性菌251株, 占50.60%; 居前5位的革兰阴性菌主要为Eco、Kpn、Pa、嗜麦芽窄食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*, SM) 和阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*, EC)。真菌共14株, 占2.83%。主要病原菌分布构成比见表1。

二、病原菌样本来源

本研究496例样本中居前5位者分别为血液样本 (50.81%、252/496)、尿液 (18.95%、94/496)、呼吸道分泌物 (14.72%、73/496)、伤口分泌物/脓液 (6.05%、30/496) 和腹腔积液 (4.44%、22/496); 另外, 脑脊液标本占2.42% (12/496), 其余标本占2.62% (13/496)。

不同样本来源前5位主要分离株分布见表2, 血液样本主要分离株为表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*, Se)、Eco、Sau、GBS和Kpn, 尿液样本的主要分离菌为Efa、Kpn及Eco, 呼吸道分泌物标本居前5位的分离菌主要为Pa、Kpn、SM、AB和Eco, 伤口分泌物/脓液主要分离菌为Sau, 腹腔积液主要分离菌为Efa。

三、多重耐药菌检出

本院监测的耐药菌包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aeruginosa*, MRSA)、耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌 (methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci*, MRCNS)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、耐碳青霉烯的肠杆菌 (*carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, CRE)、多重耐药的铜绿假单胞菌 (multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MRPA)、产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamases, ESBLs) 的革兰阴性杆菌和耐万古霉素的肠球菌 (vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE)。

表1 入组新生儿所分离病原菌分布

病原菌	株数 (%)
革兰阳性菌	231 (46.57)
CNS	71 (14.31)
Sau	57 (11.49)
Efa	41 (8.27)
GBS	29 (5.85)
Efs	18 (3.63)
其他革兰阳性菌	15 (3.02)
革兰阴性菌	251 (50.60)
Eco	90 (18.15)
Kpn	69 (13.91)
Pa	21 (4.23)
SM	19 (3.83)
EC	17 (3.43)
Ka	12 (2.42)
AB	11 (2.22)
其他革兰阴性菌	12 (2.42)
真菌	14 (2.83)
合计	496 (100.00)

注: CNS: 凝固酶阴性葡萄球菌; Sau: 金黄色葡萄球菌; Efa: 屎肠球菌; GBS: B组链球菌; Efs: 粪肠球菌; Eco: 大肠埃希菌; Kpn: 肺炎克雷伯菌; Pa: 铜绿假单胞菌; SM: 嗜麦芽窄食单胞菌; EC: 阴沟肠杆菌; Ka: 产酸克雷伯菌; AB: 鲍曼不动杆菌

496株病原菌中多重耐药菌184株，耐药菌检出率为37.09%。多重耐药菌中革兰阴性菌105株（57.07%）；革兰阳性菌79株（42.93%）。耐药菌检出率最高的为肺炎克雷伯菌（84.06%），耐药Kpn样本主要来源为血液、呼吸道分泌物及尿液；MRCNS检出率为78.87%（56/71），MRSA检出率为40.35%（23/57），MRSA和MRCNS的样本主要来源为血液；大肠埃希菌耐药菌检出率为40.00%（36/90），CRAB检出率为36.36%（4/11），MRPA检出率为33.33%（7/21），CRAB和MRPA的样本主要来源为呼吸道分泌物。见表3。

四、主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药性

新生儿检出的主要革兰阳性菌为CNS和Sau，葡萄球菌对青霉素、红霉素抗菌药物等普遍耐药，但对万古霉素、替考拉宁和利福平等仍然较敏感，尚未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺产生耐药的细菌。CNS对青霉素类耐药率高于Sau，本院

检出的Sau和CNS对克林霉素耐药率分别为68.4%和59.2%，显著高于全国监测数据（ $\chi^2 = 24.431$ 、 $P < 0.001$ ， $\chi^2 = 8.119$ 、 $P = 0.004$ ），对其他抗菌药物的耐药性与全国监测数据差异则无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。常见葡萄球菌对抗菌药物的耐药率见表4。

五、主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药性

本研究中住院新生儿检出的革兰阴性菌主要为Eco和Kpn。Eco对头孢类抗菌药物耐药率有差异，对头孢唑林（75.5%）、头孢呋辛（67.8%）、头孢曲松（65.5%）的耐药率均在60%以上，高于全国监测数据（ $\chi^2 = 10.329$ 、 $P = 0.001$ ， $\chi^2 = 14.674$ 、 $P < 0.001$ ， $\chi^2 = 12.841$ 、 $P < 0.001$ ）；对头孢吡肟的耐药率为20.0%，对头孢类/青霉素类加酶抑制剂的耐药率最低，仅为4%~5%；对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率为45.5%和40.0%；对亚胺培南和美罗培南的耐药率均为4.4%，以上数据与全国数据差异无统计学意义。

表2 入组新生儿病原菌分离株标本来源及前5位分离株

样本来源	株数	第1位		第2位		第3位		第4位		第5位	
		菌株	株 (%)	菌株	株 (%)	菌株	株 (%)	菌株	株 (%)	菌株	株 (%)
血液	252	Se	70 (27.78)	Eco	54 (21.43)	Sau	39 (15.48)	GBS	29 (11.51)	Kpn	2 (11.11)
尿液	94	Efa	43 (45.74)	Kpn	16 (17.02)	Eco	15 (15.96)	Efs	3 (3.19)	EC	3 (3.19)
呼吸道分泌物	73	Pa	19 (26.03)	Kpn	16 (21.92)	SM	14 (19.18)	AB	10 (13.70)	Eco	8 (10.96)
伤口分泌物/脓液	30	Sau	15 (50.00)	Kpn	6 (20.00)	Efa	2 (6.67)	Pa	2 (6.67)	EC	2 (6.67)
腹腔积液	22	Efa	8 (36.36)	Kpn	3 (13.64)	Eco	2 (9.09)	Smi	2 (9.09)	Rm	2 (9.09)

注：Se：表皮葡萄球菌；Eco：大肠埃希菌；Sau：金黄色葡萄球菌；GBS：B组链球菌；Kpn：肺炎克雷伯菌；Efa：尿肠球菌；Efs：粪肠球菌；EC：阴沟肠杆菌；Pa：铜绿假单胞菌；SM：嗜麦芽窄食单胞菌；AB：鲍曼不动杆菌；Smi 缓症链球菌；Rm：解甘露醇罗尔斯顿菌

表3 住院新生儿主要耐药菌及样本来源

菌株	株数	耐药菌 [株 (%)]	第1位		第2位		第3位		第4位		第5位	
			样本来源	株 (%)	样本来源	株 (%)	样本来源	株 (%)	样本来源	株 (%)	样本来源	株 (%)
Kpn	69	58 (84.06)	血液	23 (39.65)	呼吸道分泌物	16 (27.59)	尿液	13 (22.41)	伤口分泌物/脓液	4 (6.90)	腹腔积液	2 (3.45)
CNS	71	56 (78.87)	血液	55 (98.21)	脑脊液	1 (1.79)	—	—	—	—	—	—
Sau	57	23 (40.35)	血液	16 (69.56)	伤口分泌物/脓液	5 (21.74)	呼吸道分泌物	1 (4.35)	腹腔积液	1 (4.35)	—	—
Eco	90	36 (40.00)	血液	16 (44.44)	呼吸道分泌物	8 (22.22)	尿液	5 (13.90)	伤口分泌物/脓液	4 (11.11)	脑脊液	3 (8.33)
AB	11	4 (36.36)	下呼吸道分泌物	4 (100.00)	—	—	—	—	—	—	—	—
Pa	21	7 (33.33)	下呼吸道分泌物	7 (100.00)	—	—	—	—	—	—	—	—
Efa	41	0 (0.00)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

注：“—”：无相关数据；Kpn：肺炎克雷伯菌，CNS：凝固酶阴性葡萄球菌，Sau：金黄色葡萄球菌，Eco：大肠埃希菌，AB：鲍曼不动杆菌，Pa：铜绿假单胞菌，Efa：尿肠球菌

Kpn对头孢类抗菌药物耐药率均达50%以上,对头孢曲松、头孢唑林、头孢他啶和头孢呋辛的耐药率分别为76.8%、68.1%、63.8%和62.3%,均显著高于全国儿童耐药监测数据(P 均 < 0.05);对美罗培南和亚胺培南耐药率分别为39.1%和40.6%,显著高于全国监测数据(14.8%和11.7%) ($\chi^2 = 30.816$ 、

$P < 0.001$, $\chi^2 = 52.243$ 、 $P < 0.001$)。对青霉素/头孢类加酶抑制剂如氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率均普遍高于全国监测数据,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);对厄他培南、阿米卡星和替甲环素则无耐药性。主要的革兰阴性菌对抗菌药物耐药率见表5~6。

表4 Sau 和 CNS 对常用抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	Sau				CNS			
	本院 (57株)	全国 (7 365株)	χ^2 值	P 值	本院 (71株)	全国 (4 112株)	χ^2 值	P 值
青霉素	54 (94.7)	6 761 (91.8)	0.318 ^b	0.573	69 (97.2)	3 865 (94.0)	0.763 ^b	0.382
红霉素	40 (70.2)	3 940 (53.5)	6.327 ^a	0.012	58 (81.7)	3 277 (79.7)	0.172 ^a	0.678
克林霉素	39 (68.4)	2 703 (36.7)	24.431 ^a	< 0.001	42 (59.2)	1 739 (42.3)	8.119 ^a	0.004
苯唑西林	24 (42.1)	2 445 (33.2)	2.022 ^a	0.155	64 (90.1)	3 364 (81.8)	3.275 ^a	0.070
复方新诺明	6 (10.5)	611 (8.3)	0.135 ^b	0.714	28 (39.4)	1 402 (34.1)	0.885 ^a	0.347
庆大霉素	2 (3.5)	324 (4.4)	0.001 ^b	0.999	18 (25.4)	580 (14.1)	7.206 ^a	0.007
左氧氟沙星	2 (3.5)	427 (5.8)	0.205 ^b	0.651	31 (43.7)	1 349 (32.8)	3.720 ^a	0.054
环丙沙星	2 (3.5)	383 (5.2)	0.080 ^b	0.778	26 (36.6)	1 369 (33.3)	0.348 ^a	0.556
利福平	1 (1.8)	29 (0.4)	—	0.207 ^c	6 (8.7)	251 (6.1)	0.322 ^b	0.571
万古霉素	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
替考拉宁	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
利奈唑胺	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—

注: —: 无相关数据; ^a: Pearson 卡方检验; ^b: 连续校正卡方检验; ^c: Fisher's 确切概率法

表5 Eco 对常用抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	本院 (90株)	全国 (8 051株)	χ^2 值	P 值
氨苄西林	73 (81.1)	6 594 (81.9)	0.060 ^a	0.807
头孢唑林	68 (75.5)	4 734 (58.8)	10.329 ^a	0.001
头孢呋辛	61 (67.8)	3 824 (47.5)	14.674 ^a	< 0.001
头孢曲松	59 (65.5)	3 752 (46.6)	12.841 ^a	< 0.001
复方新诺明	47 (52.2)	4 315 (53.6)	0.068 ^a	0.795
氨苄西林/舒巴坦	46 (51.1)	2 842 (35.3)	9.721 ^a	0.003
氨曲南	42 (46.7)	2 190 (27.2)	16.939 ^a	< 0.001
环丙沙星	41 (45.5)	3 245 (40.3)	1.019 ^a	0.313
庆大霉素	40 (44.4)	2 472 (30.7)	7.876 ^a	0.005
左氧氟沙星	36 (40.0)	2 584 (32.1)	2.548 ^a	0.110
头孢他啶	32 (35.5)	1 417 (17.6)	19.612 ^a	< 0.001
头孢吡肟	18 (20.0)	1 755 (21.8)	0.169 ^a	0.681
头孢西丁	9 (10.0)	684 (8.5)	0.225 ^a	0.636
头孢哌酮/舒巴坦	5 (5.5)	346 (4.3)	0.105 ^b	0.746
哌拉西林/他唑巴坦	4 (4.4)	209 (2.6)	0.578 ^b	0.447
亚胺培南	4 (4.4)	137 (1.7)	2.488 ^b	0.115
美罗培南	4 (4.4)	169 (2.1)	1.361 ^b	0.243
阿米卡星	1 (1.1)	81 (1.0)	— ^c	0.600
厄他培南	0 (0.0)	113 (1.4)	0.461 ^b	0.497
替加环素	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—

注: “—”: 无相关数据; ^a: Pearson 卡方检验; ^b: 连续校正卡方检验; ^c: Fisher's 确切概率法

表6 Kpn对常用抗菌药物的耐药率[株(%)]

抗菌药物	本院(69株)	全国(3281株)	χ^2 值	P值
头孢曲松	53(76.8)	1447(44.1)	29.240 ^a	<0.001
头孢唑林	47(68.1)	1745(53.2)	6.056 ^a	0.014
头孢他啶	44(63.8)	1004(30.6)	34.583 ^a	<0.001
头孢呋辛	43(62.3)	1608(49.0)	4.789 ^a	0.029
氨苄西林/舒巴坦	42(60.9)	1417(43.2)	8.594 ^a	0.003
头孢吡肟	38(55.1)	929(28.3)	23.564 ^a	<0.001
头孢西丁	32(46.4)	689(21.0)	25.767 ^a	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	31(44.9)	479(14.6)	48.162 ^a	<0.001
复方新诺明	31(44.9)	1089(33.2)	4.183 ^a	0.041
氨曲南	28(40.6)	1056(32.2)	2.176 ^a	0.140
亚胺培南	28(40.6)	384(11.7)	52.243 ^a	<0.001
美罗培南	27(39.1)	486(14.8)	30.816 ^a	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	27(39.1)	646(19.7)	15.911 ^a	<0.001
环丙沙星	12(17.4)	958(29.2)	4.582 ^a	0.032
左氧氟沙星	10(14.5)	495(15.1)	0.019 ^a	0.891
庆大霉素	5(7.2)	443(13.5)	2.283 ^a	0.131
妥布霉素	2(2.8)	—	—	—
厄他培南	0(0.0)	345(10.5)	8.088 ^a	0.004
阿米卡星	0(0.0)	92(2.8)	1.078 ^b	0.299
替加环素	0(0.0)	0(0.0)	—	—

注：“—”：无相关数据；^a：Pearson卡方检验；^b：连续校正卡方检验

讨 论

新生儿因免疫功能发育尚未完善、围产期因素及环境因素，易发生感染。与全国儿童监测数据比较，获取西安地区新生儿感染病原菌对于临床治疗具有重大的意义。Eco是本研究中新生儿感染检出率最高的病原菌，感染部位涉及血液系统、呼吸系统和腹部消化等，与国内外研究一致^[2-4]；而位列第2位革兰阴性杆菌Kpn需引起临床关注。Kpn为医院常见的感染性病原菌，易引起肺炎、血流感染和尿路感染等，严重者甚至会导致感染性休克。Eco和Kpn是新生儿感染最常见病原体，尤其是医院感染病例中检出较多，肠杆菌引起的血流感染可由任何肠外部位的原发性感染引起，如新生儿肠黏膜通透性增加导致原发性大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌菌血症，随着三代头孢类抗菌药物的广泛应用，产超广谱 β -内酰胺酶的革兰阴性肠杆菌如Eco和Kpn亦呈现上升趋势，治疗方案的选择给临床也带来新的挑战。因此，应加强对革兰阴性肠杆菌尤其是Eco和Kpn的监控和管理对于新生儿血流感染的防控至关重要。

本院所分离的新生儿送检样本，50.81% (252/496)为血液样本，其中主要分离菌株为Se、Eco、Sau、GBS和Kpn。检出率最高的革兰阳性菌为凝固酶阴性葡萄球菌，属于皮肤表面常居菌群，是一类常见的条件致病菌，正常情况下并不致病，但在皮肤黏膜破损或机体免疫力降低时，感染风险增加。此类细菌检出时应结合患儿临床症状和其他辅助检查分析是否为污染或感染该病原菌^[5]。需要关注早产儿的皮肤黏膜屏障脆弱，对抗外界刺激能力较差，且皮肤较足月儿偏碱性，较适合细菌/真菌的生长繁殖^[6-7]，故临床中应防范凝固酶阴性葡萄球菌感染。

本研究中血液样本居第4位的GBS也应引起重视，本研究检出29株GBS，构成比为11.51%，均于血液样本中分离。GBS是引起新生儿败血症和脑膜炎的主要病因，早发感染通常发生在生后1周，通过定植GBS的母亲生殖道获得，典型表现包括呼吸窘迫、嗜睡和低血压。晚发型感染发生在1周~3个月的婴儿，可能通过分娩产道、接触污染GBS的物品获得，脑膜炎是迟发感染最常见的表现形式^[8]。近年来，有研究表明，GBS在早发型败血症中较为

常见,有文献报道新生儿早发型败血症病原菌中GBS检出率高达43%^[9-11]。新生儿感染GBS败血症尤其是合并脑膜炎病程相对较长,往往需要联合使用多种抗菌药物,而近年来也有研究显示,GBS对于青霉素耐药趋势呈增长态势,给临床治疗带来困难。由于早发型GBS感染大多由于母亲感染GBS所致,鉴于其日益增加的感染趋势,开展产前孕母GBS筛查,规范使用抗菌药物至关重要。

抗菌药物的广泛应用导致病原菌耐药形势日趋严峻,耐药率不断升高^[12-13]。本研究结果显示,496株病原菌中多重耐药菌184株,耐药率为37.09%。其中主要的革兰阳性菌CNS和Sau对青霉素、大环内酯类已高度耐药,提示这些药物已经不宜作为治疗此类病原菌的主要抗菌药物;CNS对青霉素类耐药率高于Sau,本院所检出Sau和CNS对克林霉素耐药率分别为68.4%和59.2%,显著高于全国监测数据,提示本地区应根据药敏试验结果优先选择敏感性抗菌药物,对于青霉素、大环内酯类及克林霉素耐药率普遍较高,临床上应尽量避免非必要使用以减少其耐药的发生。MRSA耐药机制较为复杂,主要包括由青霉素结合蛋白,调控耐药基因*mecA*, *erm*和*tetM*等表达,改变抗菌药物的结合位点、主动外排等机制等^[14]。目前研究认为MRSA对β-内酰胺类抗菌药物的主要耐药机制降到了青霉素结合蛋白亲和力,导致细菌在高浓度药物作用下依然可以合成细胞壁^[15-16]。此类病原菌对万古霉素和替考拉宁普遍敏感,可作为MRSA首选用药,目前国内外已有耐万古霉素肠球菌的报道,提示临床中应避免滥用所导致的耐药。鉴于MRSA和MRCNS在血液样本中较高的检出率,提示应关注血液样本的规范采集,尽量减少由于操作不当导致的感染扩散。

Eco和Kpn是导致新生儿感染的常见的肠杆菌,易引起肺部感染、血流感染和肠道感染。治疗此类细菌感染时,应充分考虑细菌耐药情况以选择合适的抗菌药物。革兰阴性杆菌主要耐药机制包括产超广谱β-内酰胺酶和产A/B类碳青霉烯酶,此类耐药细菌通过合成相应的灭活酶作用于抗菌药物,从而失去抗菌活性导致耐药发生^[17-18]。本研究中革兰阴性菌的耐药率与全国监测数据有所不同,本研究中Eco对二、三代头孢类抗菌药物的耐药率显著高于全国监测数据;对头孢类/青霉素类加酶抑制剂的耐药率最低仅为4%~5%;对亚胺培南和美罗

培南的耐药率均为4.4%,接近全国监测数据。提示碳青霉烯类抗菌药物仍然可作为治疗Eco感染的一线首选用药。

本研究发现新生儿Kpn的耐药率高达84.06% (58/69);对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别为39.1%和40.6%,显著高于全国监测数据(14.8%和11.7%)。本研究发现耐药的Kpn主要分离于血液、呼吸道分泌物及尿液标本,其中呼吸道分泌物分离的16株Kpn全为耐药菌株,血液和尿液标本分离的耐药Kpn的检出率均超过80%。分析可能原因:①Kpn在环境中广泛存在,在健康人群中均有该菌定植,而新生儿尤其是早产儿,免疫屏障未完全建立,感染风险较儿童患者高;②本院收治的新生儿大多合并较为严重的基础疾病,且在基层医院接受长时间诊疗,长久暴露于广谱抗菌药物环境下,其感染的Kpn可能本身携带耐药性基因;③医疗机构环境中也常存在Kpn定植,可导致人与人之间、环境与人之间的传播,是院内感染常见的条件治病菌。诊疗环境中终末消毒不彻底,很有可能作为传染源传播给患儿;④Kpn常分离于血液、呼吸道分泌物及尿液等样本,诊疗过程中如动静脉置管、吸痰以及管道维护等操作较多,如未严格执行无菌操作规范可能会导致Kpn在院内传播。其耐药机制同绝大多数革兰阴性肠杆菌相似,Kpn通过产A类碳青霉烯酶和B类金属β-内酰胺酶^[19-20]获得耐药。国内较多研究对采集的Kpn分离株进行体外药敏试验,发现耐碳青霉烯Kpn对头孢菌素、青霉素和碳青霉烯等β-内酰胺类抗菌药物耐药率较高,甚至100%耐药^[21-23]。国外一项研究发现,新生儿重症监护室患儿新入院时耐碳青霉烯Kpn检出率为21%,出院时升至74%^[24]。治疗由碳青霉烯耐药的Kpn所致感染非常具有挑战性,替加环素和多黏菌素在体外实验活性最佳,也是最常用药物,目前尚未发现其对替加环素耐药。在肠杆菌感染诊治中,应首先明确病原体及细菌耐药实验,根据体外药敏试验结果选择敏感性药物,避免由于经验用药诱发细菌耐药的产生;除此之外,还应规范实施诊疗,严格落实消毒隔离等防控措施,减少耐药菌的传播风险^[25-26]。

本研究旨在总结本院新生儿感染病原菌的分布及耐药特点,与全国儿童耐药监测数据相比仍存在不同程度差异。新生儿感染疾病谱和耐药谱有其特殊性,提醒本地区应重点关注Eco、Kpn和GBS

引起的血流感染、呼吸道感染及尿路感染等, 临床治疗应密切观察患者临床症状、生命体征变化, 应尽早进行样本送检及药敏试验, 选择合理有效的抗菌药物, 避免抗菌药物滥用, 减少耐药菌的产生。

参 考 文 献

- [1] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组2021年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(5): 355-362.
- [2] 曲嘉林, 申燕, 易四维. 2014-2019年新生儿血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(11): 1549-1553.
- [3] Sands K, Carvalho MJ, Portal E, et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(4): 512-523.
- [4] Briggs-Steinberg C, Roth P. Early-onset sepsis in newborns[J]. Pediatr Rev, 2023, 44(1): 14-22.
- [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] Weimer KED, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, et al. Invasive fungal infections in neonates: a review[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 404-412.
- [7] Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, et al. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(1): 60-70.
- [8] 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.
- [9] Karampatsas K, Davies H, Mynarek M, et al. Clinical risk factors associated with late-onset invasive group B Streptococcal disease: systematic review and Meta-analyses[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(7): 1255-1264.
- [10] Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, et al. Neonatal sepsis: within and beyond China[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(18): 2219-2228.
- [11] 李娟, 高坎坎, 容莉莉, 等. 新生儿侵袭性B族链球菌的耐药表型及耐药机制[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(1): 20-27.
- [12] 徐豪, 司沛茹, 刘慧. 4 760例新生儿血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(5): 399.
- [13] Lamiaa M, Nermin R, Dalia S, et al. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis[J]. Antimicrob Resist In, 2017, 6(63): 1-9.
- [14] García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(8): 595-603.
- [15] Miller LS, Fowler VG, Shukla SK, et al. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms[J]. FEMS Microbiol Rev, 2020, 44(1): 123-153.
- [16] Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(4): 203-218.
- [17] 顾雯雯. 新生儿感染性疾病危险因素分析与对策[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(1): 93-95.
- [18] Zhang D, Hu Y, Zhu Q, et al. Proteomic interrogation of antibiotic resistance and persistence in *Escherichia coli*-progress and potential for medical research[J]. Expert Rev Proteomics, 2020, 17(5): 393-409.
- [19] Snyman Y, Whitelaw AC, Reuter S, et al. Colistin resistance mechanisms in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* isolates from the Western Cape of South Africa[J]. Microb Drug Resist, 2021, 27(9): 1249-1258.
- [20] Yin D, Zhang L, Wang A, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates in China[J]. J Hosp Infect, 2018, 100(1): 21-28.
- [21] Hu Y, Anes J, Devineau S, et al. *Klebsiella pneumoniae*: prevalence, reservoirs, antimicrobial resistance, pathogenicity, and infection: A hitherto unrecognized zoonotic bacterium[J]. Foodborne Pathog Dis, 2021, 18(2): 63-84.
- [22] 赵容陶, 娜木罕, 朝宝, 等. 新生儿肺炎克雷伯菌败血症的临床特征及耐药性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(6): 96-102.
- [23] Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-clinical and molecular perspectives[J]. J Intern Med, 2020, 287(3): 283-300.
- [24] Berglund B, Hoang NTB, Lundberg L, et al. Clonal spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients at admission and discharge at a Vietnamese Neonatal Intensive Care Unit[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 162.
- [25] 管红艳, 刘婧娴, 陈峰, 等. 儿童重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌主动筛查及临床资料分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 444-448.
- [26] 夏粉芳, 郑春梅, 姜丹, 等. 神经外科重症监护室耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌主动筛查结果[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(22): 3427-3431.

(收稿日期: 2023-04-03)

(本文编辑: 孙荣华)

张海金, 王增国, 蔡慧君, 等. 2020至2022年西安市儿童医院新生儿细菌感染分布及耐药监测分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023, 17(4): 222-229.