

早产儿医院感染败血症的危险因素及病原学分析

吴俊 吴本清 黄进洁 罗亮 唐沂

(暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院新生儿科, 广东 深圳 518020)

[摘要] 目的 探讨早产儿医院感染败血症的主要危险因素和病原菌分布。方法 对2003年1月至2010年12月收治的3418例早产儿进行回顾性分析,对发生医院感染败血症的危险因素进行病例对照研究。结果 早产儿医院感染败血症感染率为3.10% (106/3418),发生感染日龄的中位数为19(4~48) d。感染病原菌中革兰阳性菌占45.2%,以凝固酶阴性葡萄球菌的比例较高(24.3%);革兰阴性菌占41.7%,以肺炎克雷伯杆菌为主(25.2%);真菌13.0%。Logistic回归分析提示出生体重、中心静脉置管和肠外营养时间是早产儿院内感染败血症的主要危险因素(*OR*值分别为3.765、3.051、2.998,均*P* < 0.05)。结论 早产儿医院感染败血症的主要危险因素是出生体重、中心静脉置管和肠外营养时间;肺炎克雷伯杆菌是早产儿医院感染败血症的主要病原菌。

[中国当代儿科杂志,2012,14(2):93-96]

[关键词] 医院感染;败血症;危险因素;早产儿
[中图分类号] R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)02-0093-04

Risk factors and pathogen distribution in premature infants with nosocomial sepsis

WU Jun, WU Ben-Qing, HUANG Jin-Jie, LUO Liang, TANG Yi. Department of Neonatology, Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guandong 518020, China (Email: wujun731115@163.com)

Abstract: Objective To investigate the main risk factors and pathogen distribution of nosocomial sepsis among premature infants. **Methods** The clinical data of 3418 hospitalized premature infants from January 2003 to December 2010 were retrospectively analyzed for the risk factors and pathogen distribution of nosocomial sepsis. **Results** The incidence of neonatal nosocomial sepsis was 3.10% (106/3418), and the median age at diagnosis of neonatal nosocomial sepsis was 19 (4-48) days. The major pathogens of the infections among these premature infants included gram-positive bacteria (45.2%), especially coagulase-negative *Staphylococcus* (24.3%), and gram-negative bacteria (41.7%), especially *Klebsiella pneumoniae* (25.2%), as well as fungus (13.0%). Logistic regression analysis showed that the main risk factors included low birth weight, retention of central venous catheters, and long duration of parenteral nutrition (*OR*: 3.765, 3.051, and 2.998, respectively; *P* < 0.05). **Conclusions** Low birth weight, retention of central venous catheters, and long duration of parenteral nutrition are the main risk factors for neonatal nosocomial sepsis, whereas the leading pathogen is *Klebsiella pneumoniae*. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (2):93-96]

Key words: Nosocomial infection; Sepsis; Risk factor; Premature infant

随着围产医学的不断发展,早产儿的存活率逐年提高,但许多早产儿在新生儿重症监护病房的住院时间长,早产儿医院感染发生率随之升高^[1-2]。医院感染败血症是早产儿,尤其是极低和超低出生体重儿死亡的重要原因之一。本研究对我院新生儿科2003年1月至2010年12月期间住院的早产儿进行回顾性分析,探讨医院败血症的危险因素和病原学特点,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2003年1月至2010年12月在深圳市人民医院新生儿科住院的3418例早产儿,其中男1924例,女1494例,胎龄27~36⁺₆周,平均31.6±3.2周,体重680~3410 g,平均2032±642 g。

1.2 方法

对3418例早产儿病例进行回顾性分析,败血症

[收稿日期]2011-08-25;[修回日期]2011-09-20
[作者简介]吴俊,女,本科,副主任医师。

诊断标准按照 2003 年颁布的新生儿败血症诊疗方案^[3],医院感染诊断标准按照卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[4]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析,计数资料行 χ^2 检验,危险因素的分析采用单因素 χ^2 检验及 logistic 回归分析。非正态分布数据采用中位数(M)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

3418 例早产儿中,发生医院感染败血症 106 例,发生率为 3.10%。其中男 64 例,女 42 例;平均发生感染日龄为 17 ± 9 d,中位日龄为 19(4~48)d;平均住院时间 46 ± 15 d;死亡 6 例,病死率为 5.7%。

2.2 早产儿医院感染败血症的危险因素分析

单因素分析显示,胎龄、出生体重、小于胎龄儿、机械通气、中心静脉置管、肠外营养时间、应用抗生素时间是早产儿医院感染败血症的危险因素($P < 0.05$),见表 1。Logistic 回归分析显示出生体重、中心静脉置管、肠外营养时间是早产儿医院感染败血症的主要危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 1 早产儿医院感染败血症危险因素的单因素分析

相关因素		病例数	感染人数	感染率(%)	χ^2 值	P 值
性别	男	1924	64	3.33	0.743	0.389
	女	1494	42	2.81		
胎龄(周)	$\leq 30^{+6}$	587	53	9.03	98.341	<0.001
	31~34	1279	42	3.28		
	$34^{+1} \sim 36^{+6}$	1552	11	0.71		
出生体重(g)	<1500	514	68	13.23	224.422	<0.001
	1500~1999	1066	33	3.09		
	≥ 2000	1838	5	0.27		
小于胎龄儿	是	276	20	7.25	17.167	<0.001
	否	3142	86	2.74		
出生时窒息	有	189	10	5.29	3.192	0.074
	无	3229	96	2.97		
先心病	有	207	8	3.86	0.427	0.513
	无	3211	98	3.05		
机械通气	有	503	37	7.35	35.528	<0.001
	无	2915	69	2.37		
中心静脉置管	有	475	64	13.47	197.509	<0.001
	无	2943	42	1.43		
肠外营养时间(d)	<10	1746	9	0.52	79.416	<0.001
	≥ 10	1672	97	5.80		
应用抗生素时间(d)	<7	1467	29	1.98	10.813	0.001
	≥ 7	1951	77	3.95		
使用激素	有	314	14	4.46	2.120	0.145
	无	3104	92	2.96		

表 2 早产儿医院感染败血症危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	OR 值	回归系数	95% CI	P 值
出生体重(g)	3.765	1.326	1.193~11.878	0.024
中心静脉置管	3.051	1.115	1.185~7.855	0.021
肠外营养时间(d)	2.998	1.098	1.456~6.172	0.003

2.3 早产儿医院感染败血症的病原学分析

106 例发生医院感染败血症的早产儿血培养检出 115 株病原菌,其中革兰阳性菌 52 株(45.2%),革兰阴性菌 48 株(41.7%),真菌 15 株(13.0%)。革兰阴性菌感染以肺炎克雷伯杆菌为主(25.2%),革兰阳性菌感染以凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)(表皮葡萄球菌、头状葡萄球菌、溶血葡萄球菌)的比例较高(24.3%)。见表 3。

表 3 早产儿医院感染败血症病原菌分布情况 (n=115)

病原菌	菌株数	构成比(%)
革兰阳性菌	52	45.2
金黄色葡萄球菌	6	5.2
表皮葡萄球菌	17	14.8
头状葡萄球菌	6	5.2
溶血葡萄球菌	5	4.3
肠球菌	7	6.1
其他球菌	6	5.2
枯草芽胞杆菌	5	4.3
革兰阴性菌	48	41.7
肺炎克雷伯杆菌	29	25.2
铜绿假单胞菌	2	1.7
大肠埃希菌	7	6.1
鲍曼不动杆菌	4	3.5
阴沟肠杆菌	2	1.7
其他杆菌	4	3.5
真菌	15	13.0
白色念珠菌	5	4.3
近平滑念珠菌	9	7.8
无名假丝酵母	1	0.9

3 讨论

败血症发病率约占活产婴儿的 0.1%~1%,占极低出生体重儿(VLBW)的 16.4%,长期住院者发病率可高达 30.0%,病死率为 10%~50%^[5]。早产儿免疫系统处于抑制状态,特异性与非特异性免疫功能发育不全,易患感染,尤其是细菌感染。多数国外研究报道早产儿最常见的医院感染类型是血行感染,感染率为 8.5%~42.0%^[6-7]。本研究中早产儿发生医院感染败血症的发生率为 3.10%,VLBW 的发生率为 13.23%,低于国外报道,可能与我院对 VLBW 的抢救率低和未将有临床症状而血培养阴性

的早产儿纳入病例组有关。

本研究结果显示低出生体重、中心静脉置管和肠外营养时间是早产儿医院感染败血症的主要危险因素。出生体重 $< 1500\text{ g}$ 的早产儿医院感染败血症发生率明显增高,随着出生体重的增加,感染率降低。Perlman 等^[8]对 2935 例新生儿住院期间发生血行感染的研究发现,出生体重每减轻 100 g ,发生血行感染的危险率增加 9.0% 。原因可能是胎龄越小、出生体重越低的早产儿器官功能发育更不成熟,住院时间更长,静脉高营养、中心静脉置管、机械通气等的时间也可能更长,发生感染的几率也就更大。

中心静脉置管是早产儿医院感染败血症的一个主要危险因素 ($OR = 3.051, P < 0.05$),与文献报道一致^[9]。德国的监测系统报道 38% 新生儿院内获得性的血行感染与中心静脉置管有关,血行感染发生率为 11.1 例次/1000 置管日^[10]。本研究中经外周中心静脉置管的早产儿医院感染败血症发生率为 13.47% ,感染率为 6.2 例次/1000 置管日 ($64/10350$),发生感染时中心静脉置管时间的中位数为 $23(5 \sim 48)\text{ d}$,提示导管放置时间超过 21 d 可明显增加感染的危险。但 Smith 等^[11]对 135 例接受中心静脉置管并发生血行感染的早产儿研究发现,延长置管时间与血行感染率的增加无相关性。因此临床怀疑导管相关败血症时,不要轻易拔出导管,尤其是对一些出生体重更低、胎龄更小的极低出生体重儿,拔管更要慎重,可先行血培养检查或寻找其他潜在感染部位,使用抗生素后观察效果,再决定是否拔管。

肠外营养持续时间与医院感染败血症密切相关 ($OR = 2.998, P < 0.01$)。原因为肠外营养可降低机体免疫功能,而且肠外营养液的配置、储存、输注等多个环节都可能发生污染,导致长期使用肠外营养的早产儿容易发生感染。因此要加强对早产儿的早期微量喂养,缩短肠外营养时间。本研究机械通气未进入多元回归方程,可能与我院 NICU 早期及时运用肺表面活性物质和经鼻持续气道正压通气而减少经气管插管机械通气有关。Stoll 等^[12]在 2 年时间里,对 6215 名极低出生体重儿进行晚发败血症的研究发现,机械通气 $> 28\text{ d}$ 者败血症发生率为 50% ,机械通气 1 周以内者,败血症发生率仅 9% 。

国内徐发林等^[13]报道早产儿败血症以革兰阳性球菌为主,主要为 CoNS,近十年有上升趋势。我院病原菌分布为革兰阳性菌占 45.2% ,革兰阴性菌占 41.7% ,真菌占 13.0% 。肺炎克雷伯杆菌 (25.2%) 为第一位的医院感染败血症致病菌,并且以产 ESBLs 为主,革兰阳性菌中以 CoNS 为主

(24.3%)。肺炎克雷伯杆菌院内感染的途径除机械通气、气管插管等损伤性操作外,交叉感染、医务人员手指及电子装置都可能是感染源。此外可能与新生儿胃肠道细菌种植有关。ESBLs 是一类能水解青霉素、广谱及超广谱头孢菌素和单环内酰胺类抗生素的 β 内酰胺酶,由质粒携带,很容易使耐药基因在细菌间传递扩散,使其对多种抗生素有多重耐药性。根据 NCCLS 标准,只要认为产 ESBLs 菌,不管药敏结果显示耐药还是敏感,应尽量避免单用头孢菌素类抗生素治疗。目前碳青霉烯类是治疗产 ESBLs 菌株感染的临床首选药物,而 β 内酰胺类抗生素/ β 内酰胺酶抑制剂的敏感性也较好。血培养检出的 CoNS 逐年上升,是致病菌还是污染菌尚存在争议,但随着广谱抗生素和有创性操作的应用,CoNS 导致的院内感染逐年增加。近年来念珠菌属已成为 NICU 发生医院感染的重要病原菌,应引起警惕。深部真菌感染发病率在近 30 年增长了约 36 倍^[14]。国内费淑兰^[15]报道真菌已成为早产儿医院感染败血症的第二位病原菌。我院 15 例早产儿感染真菌败血症,近平滑念珠菌为真菌感染的主要病原体,都有使用过较强抗生素,如碳青霉烯类、头孢三代等病史,有行中心静脉置管或气管插管、引流管等操作史。中心静脉置管真菌定植是 NICU 患儿发生侵袭性真菌感染最重要的危险因素^[9],并且第三、第四代头孢类和碳青霉烯类抗生素等强效广谱抗生素的使用,可导致二重感染,尤其真菌感染率明显升高。有研究表明氟康唑预防性应用可明显降低 VLBW 真菌感染风险,且真菌耐药性未见增加^[16]。目前认为预防使用氟康唑应局限于出生体重 $< 1500\text{ g}$ 、存在真菌感染高危因素(如肠外营养、应用广谱抗生素、外科手术后)的新生儿,或在严格采用目前预防院内感染的措施后真菌感染发生率仍然较高的 NICU 住院患儿^[17]。

医院感染败血症是早产儿晚期死亡的主要原因之一,同时会延长早产儿的住院时间,增加住院费用。对于可疑败血症患儿需及时行细菌培养及药敏试验,根据结果选择抗生素,为减少多重耐药菌感染的发生,应合理使用第三代头孢菌素。同时针对上述危险因素采取预防措施,强调 NICU 内手卫生的重要性,加强对各种器械、导管的消毒和管理,减少侵入性操作,应用无创通气技术,缩短各种管道留置时间,有助于预防和减少早产儿医院感染。

[参 考 文 献]

[1] 童笑梅,王新利,诸慧华,张雪峰,关立兰. 12 年早产儿院内感

染的临床分析[J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7(5): 279-282.

[2] 张舒, 王琍琍. 早产儿医院感染危险因素分析及预防对策[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(6): 595-597.

[3] 中华医学会儿科学分会新生儿组. 《中华儿科杂志》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.

[4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染管理规范[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2001: 28-29.

[5] 姜毅. 新生儿败血症诊疗新进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(2): 65-72.

[6] Salamati P, Rahbarimanesh AA, Yunesian M, Naseri M. Neonatal nosocomial infections in Bahrami Children Hospital[J]. Indian J Pediatr, 2006, 73(3): 197-200.

[7] Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(3): 183-189.

[8] Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(3): 177-182.

[9] Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants[J]. Early Hum Dev, 2010, 86(Suppl 1): 7-12.

[10] Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of health care-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants [J]. J Hosp Infect, 2008, 68(3): 214-221.

[11] Smith PB, Benjamin DK Jr, Cotten CM, Schultz E, Guo R, Nowell L, et al. Is an increased dwell time of a peripherally inserted catheter associated with increased infection risk of bloodstream infection in infants? [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(8): 749-753.

[12] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network [J]. Pediatrics, 2002, 110(2 pt 1): 285-291.

[13] 徐发林, 李文丽, 冯中静, 邢秋景, 程秀永. 早产儿细菌感染病原菌分布及10年变迁[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(14): 1071-1073.

[14] Long SS, Stevenson DK. Reducing Candida infections during neonatal intensive care: management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis[J]. J Pediatr, 2005, 147(2): 135-141.

[15] 费淑兰. 早产儿医院感染败血症临床特点与病原学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(2): 146-148.

[16] Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Farina D. The use of fluconazole in neonatal intensive care units [J]. Arch Dis Child, 2009, 94(12): 983-987.

[17] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

中华医学会第十二届全国儿科危重症大会征文通知

中华医学会儿科分会急救学组、中华医学会急诊分会儿科学组暨《中国小儿急救医学》杂志将于2012年11月2~5日在重庆市召开“中华医学会第十二届全国儿科危重症大会”, 届时将由我国从事儿科危重症工作的知名专家就儿科危重症领域的最新研究热点、前沿问题做专题报告, 介绍危重症诊治方面的最新进展, 并安排热点问题讨论或专家答疑时间, 参会者将获得国家级I类继续教育学分, 通知如下。

1. 征文内容: 本次征文内容覆盖儿科危重症领域的相关实验研究和临床研究, 包括小儿心肺复苏的临床和基础研究; 多器官功能不全、心力衰竭、呼吸衰竭、肝、肾等器官衰竭的救治经验及临床或基础研究; 各种中毒的救治基础和临床研究; 各种重症感染性疾病的基础与临床研究或诊治经验; 人工气道、呼吸机的应用研究; 院前急救、现场救治及转运; 猝死、脑死亡、溺水、触电、中暑等急诊抢救经验; 急、危重病各种检测技术的应用经验; 急、危重病救治的新技术、新药物及新方法的应用; 复苏与中毒抢救中的组织管理及救治体会; 灾难医学有关内容; 急危重病救治护理经验。尤其欢迎多中心联合的前瞻性对照研究, 大样本临床流行病学研究的报告。

2. 征文要求: (1) 凡未在国内刊物上公开发表的论文均可投稿, 优秀论文将在《中国小儿急救医学》杂志上优先发表; (2) 请寄1000字以内结构式摘要, 应包括目的、方法、结果、结论四部分。

3. 投稿方式: 征文请发至《中国小儿急救医学》杂志编辑部电子邮箱(xejjyxzzh@yahoo.com.cn), 邮件主题为“儿科危重症大会征文”字样。联系电话: 024-23926295, 联系人: 吴繁。截稿日期: 2012年8月31日。稿件经审稿会审查通过后将于2012年10月1日前发出最后一轮参会通知。

中华医学会儿科分会急救学组、中华医学会急诊分会儿科学组、《中国小儿急救医学》编辑部