

论著·临床研究

极低/超低出生体重儿晚发败血症的临床分析

刘慧强 童笑梅

(北京大学第三医院新生儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 分析极低/超低出生体重(VLBW/ELBW)早产儿晚发败血症(LOS)的临床特征及病原菌情况。**方法** 在2012年1月至2016年12月收治的VLBW/ELBW早产儿(胎龄<32周)中,选取发生LOS的患儿作为LOS组,每例LOS患儿匹配2例非败血症患儿作为对照组。根据是否发生院内死亡,将LOS组分为死亡亚组和存活亚组,分析LOS发生的危险因素、临床特征、病原菌分布、耐药情况及死亡危险因素。**结果** 共收治VLBW/ELBW早产儿513例,LOS组65例,对照组130例,LOS发生率为12.7%。LOS组死亡6例,存活59例。LOS组出生体重低于对照组($P<0.05$),LOS组经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)时间、机械通气时间、住院时间长于对照组($P<0.05$)。LOS组小于胎龄儿(SGA)、机械通气、新生儿坏死性小肠结肠炎、死亡比例高于对照组($P<0.05$)。低出生体重、SGA、PICC时间长为VLBW/ELBW早产儿发生LOS的危险因素(分别 $OR=1.396$ 、 2.550 、 1.068 , $P<0.05$)。合并化脓性脑膜炎是VLBW/ELBW早产儿LOS死亡的危险因素($OR=13.443$, $P<0.05$)。LOS组共培养出65株病原菌,39株(60%)为革兰阴性菌,其中15株为产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌,67%(10/15)感染ESBLs菌的LOS患儿发病2周前应用过抗生素,高于非耐药菌(29%, 7/24) ($P<0.05$)。**结论** 出生体重低、SGA、PICC时间长为VLBW/ELBW早产儿发生LOS的危险因素,合并化脓性脑膜炎的LOS患儿更容易发生死亡。LOS病原菌以革兰阴性菌多见,发病2周前应用过抗生素可能会增加ESBLs菌感染。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 1038-1043]

[关键词] 败血症; 危险因素; 病原菌; 耐药性; 极低/超低出生体重儿

A clinical analysis of late-onset sepsis in very low birth weight and extremely low birth weight infants

LIU Hui-Qiang, TONG Xiao-Mei. Department of Neonatology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and pathogenic bacteria of late-onset sepsis (LOS) in very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) infants. **Methods** Among the VLBW/ELBW infants with a gestational age of <32 weeks who were admitted to the hospital between January 2012 and December 2016, those with LOS were enrolled as the LOS group, and those without sepsis were matched for the infant with LOS in gestational age were enrolled as the control group. According to the presence or absence of in-hospital death, the LOS group was further divided into a death subgroup and a survival subgroup. Risk factors for LOS, clinical features, distribution of pathogenic bacteria, drug resistance, and high-risk factors for LOS-related death were analyzed. **Results** A total of 513 VLBW/ELBW infants were enrolled, and there were 65 infants in the LOS group and 130 in the control group. The incidence rate of LOS was 12.7%. In the LOS group, 6 infants died and 59 survived. Compared with the control group, the LOS group had a significantly lower birth weight ($P<0.05$) and significantly longer indwelling time of peripherally inserted central catheter (PICC), duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay ($P<0.05$). Compared with the control group, the LOS group had a significantly higher proportion of small-for-gestational-age infants, infants undergoing mechanical ventilation, infants with neonatal necrotizing enterocolitis, or infants who died ($P<0.05$). Low birth weight, small-for-gestational-age infant, and long indwelling time of PICC were independent risk factors for LOS in VLBW/ELBW infants ($OR=1.396$, 2.550 , and 1.068 respectively, $P<0.05$). Purulent meningitis was an independent risk factor for LOS-related death in VLBW/ELBW infants ($OR=13.443$, $P<0.05$). A total of 65 strains of pathogenic

[收稿日期] 2019-05-08; [接受日期] 2019-07-17

[作者简介] 刘慧强,男,博士,主治医师。

[通信作者] 童笑梅,女,主任医师。Email: tongxm2007@126.com。

bacteria were cultured in the LOS group, among which there were 39 strains (60%) of Gram-negative bacteria, including 15 strains producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs), and antibiotics were applied for 67% (10/15) of the ESBL strains within 2 weeks before the onset of LOS. The rate of antibiotic use for ESBL strains was significantly higher than that for non-resistant strains [67% (10/15) vs 29% (7/24); $P < 0.05$]. **Conclusions** Low birth weight, SGA infant, and long indwelling time of PICC are independent risk factors for LOS in VLBW/ELBW infants, and death tends to occur in LOS infants with purulent meningitis. Most pathogenic bacteria of LOS are Gram-negative bacteria, and use of antibiotics within 2 weeks before disease onset may increase the risk of ESBL strain infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 1038-1043]

Key words: Sepsis; Risk factor; Pathogenic bacteria; Antibiotic resistance; Very low birth weight/extremely low birth weight infant

由于极低/超低出生体重 (very low birth weight/extremely low birth weight, VLBW/ELBW) 早产儿的器官功能发育极不成熟, 且需要接受频繁的有创性诊疗措施、长时间的呼吸支持及肠外营养等, 使其成为新生儿监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 中发生新生儿败血症的高危人群^[1]。新生儿重症感染, 特别是晚发败血症 (late-onset sepsis, LOS) 是导致新生儿死亡的主要原因之一, 存活者仍有脑瘫、全面发育迟缓/智力障碍等神经系统不良预后的风险^[2-3]。本研究回顾性分析 2012 年 1 月至 2016 年 12 月北京大学第三医院 NICU 中诊断 LOS 的 VLBW/ELBW 早产儿, 总结临床、病原菌特征及预后相关因素, 为防治 NICU 中 VLBW/ELBW 的 LOS 提供临床诊疗依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在我院 2012 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 VLBW/ELBW 早产儿中, 选取发生 LOS 的患儿作为 LOS 组, 为每例 LOS 患儿逐一匹配非败血症患儿。匹配时, 先选择 LOS 病例前后 1 个月内收治的非败血症 VLBW/ELBW 早产儿, 在其中选择与 LOS 患儿相同胎龄的 2 例非败血症患儿作为对照组。当符合上述匹配条件的对照患儿数量 > 2 例时, 使用 Excel 为符合条件的非败血症患儿生成随机数字, 选取排序后随机数字最大的 2 例作为入选的对照患儿, 整体 LOS 组: 对照组 = 1:2。根据是否发生院内死亡, 将 LOS 组患儿分为死亡亚组和存活亚组。

LOS 组入选标准: (1) 胎龄 < 32 周, 出生体重 < 1500 g; (2) 生后存活时间 > 72 h; (3) 住院 72 h 后发生感染表现, 符合新生儿 LOS 诊断标准, 且双份血培养均为同一病原菌。对照组入

选标准: (1) 胎龄 < 32 周, 出生体重 < 1500 g; (2) 生后存活时间 > 72 h; (3) 临床未诊断败血症。排除标准: 胎龄 ≥ 32 周、出生 72 h 内死亡或放弃治疗、先天畸形、遗传代谢性疾病者。新生儿 LOS、新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、化脓性脑膜炎等诊断参照《实用新生儿学》第 4 版^[4]。脓毒症休克诊断参照《儿童脓毒性休克 (感染性休克) 诊治专家共识 (2015 版)》^[5]。

1.2 临床资料收集

收集患儿的临床资料, 包括 (1) 孕母资料: 有无胎膜早破、母亲围产期感染、分娩方式; (2) 新生儿出生资料: 有无新生儿窒息、胎龄、出生体重、是否小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA); (3) 诊疗资料: 是否脐静脉置管、胃管置管时间、肠外营养时间、经外周静脉穿刺中心静脉置管 (peripherally inserted central catheter, PICC) 时间、发病前是否机械通气、机械通气时间、住院时间、是否合并新生儿 NEC、出院结局; (4) 临床症状: 反应差、呼吸暂停、心率增快 (心率 > 180 次/min)、呼吸增快 (呼吸次数 > 60 次/min)、肠鸣音减弱、腹胀、发热 (体温 $> 37.3^{\circ}\text{C}$); (5) 实验室资料: WBC、PLT、血培养和药敏实验等 (异常标准: WBC $< 5 \times 10^9/\text{L}$ 为减少; PLT $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 为减少; WBC $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 为升高)。

1.3 血标本采集

临床诊断 LOS 者在使用抗生素治疗前, 经严格无菌操作于患儿桡动脉抽取 ≥ 1 mL 血注入 1 个儿童专用血培养瓶中, 并于 60 min 内送检, 同时送检血常规、C-反应蛋白、降钙素原等, LOS 病例发病 48 h 内在病情允许下做腰椎穿刺明确是否存在化脓性脑膜炎。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理。正态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用频数及率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。将单因素分析筛选出的差异有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共收治 VLBW/ELBW 早产儿 513 例, 确诊 LOS 65 例, VLBW/ELBW 早产儿的 LOS 患病率为 12.7%。

2.2 LOS 的危险因素

LOS 组出生体重低于对照组 ($P < 0.05$); LOS 组 PICC 时间、机械通气时间、住院时间长于对照组 ($P < 0.05$)。LOS 组 SGA、机械通气、NEC、死亡比例高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 LOS 组及对照组患儿的单因素分析

项目	对照组 ($n=130$)	LOS 组 ($n=65$)	t/χ^2 值	P 值
出生体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	1307 $\pm$ 241	1208 $\pm$ 288	-2.539	0.012
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.9 $\pm$ 1.2	30.1 $\pm$ 1.5	1.005	0.316
SGA [$n(\%)$]	90(69.2)	54(83.1)	4.301	0.038
胎膜早破 >18 h [$n(\%)$]	18(13.8)	5(7.7)	1.577	0.209
母亲围产期感染 [$n(\%)$]	20(15.4)	6(9.2)	1.420	0.233
新生儿窒息 [$n(\%)$]	20(15.4)	7(10.8)	0.774	0.379
剖宫产 [$n(\%)$]	110(84.6)	60(92.3)	2.294	0.130
发病 2 周前应用抗生素 [$n(\%)$]	64(49.2)	27(41.5)	1.030	0.362
胃管置管时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	33 $\pm$ 14	37 $\pm$ 15	1.782	0.076
脐静脉置管 [$n(\%)$]	114(87.7)	53(81.5)	1.334	0.248
PICC 时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	14 $\pm$ 5	16 $\pm$ 6	2.028	0.044
机械通气 [$n(\%)$]	38(29.2)	29(44.6)	4.548	0.033
机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	1.1 $\pm$ 2.3	2.0 $\pm$ 2.8	2.409	0.017
肠外营养时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	21 $\pm$ 12	22 $\pm$ 8	0.970	0.333
死亡 [$n(\%)$]	2(1.5)	6(9.2)	4.709	0.030
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	42 $\pm$ 10	47 $\pm$ 12	2.631	0.009
合并 NEC [$n(\%)$]	6(4.6)	9(13.8)	5.020	0.023
脑室周围白质软化 [$n(\%)$]	2(1.5)	3(4.6)	0.641	0.423

注: [SGA] 小于胎龄儿; [PICC] 经外周静脉穿刺中心静脉置管; [NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎。

将上述差异有统计学意义的变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示出生体重低、SGA、PICC 时间长是 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
出生体重	0.334	0.390	5.287	1.396(1.065~1.831)	0.020
SGA	0.924	0.389	5.638	2.550(1.186~5.484)	0.017
PICC 时间	0.074	0.032	4.409	1.068(1.005~1.134)	0.033
机械通气	0.122	0.483	0.064	1.130(0.439~2.910)	0.800
机械通气时间	0.121	0.091	1.757	0.452(0.944~1.349)	0.075
合并 NEC	1.060	0.578	3.357	2.931(0.951~9.034)	0.061

注: [SGA] 小于胎龄儿; [PICC] 经外周静脉穿刺中心静脉置管; [NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎。

2.3 病原菌检出情况

65 例 LOS 患儿血培养结果均为单一菌株。革兰氏阴性 (Gram-negative, G^-) 菌 39 例 (60%); 革兰氏阳性 (Gram-positive, G^+) 菌 24 例 (37%), 其中凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase-negative *Staphylococcus*, CoNS) 14 例, 占 G^+ 菌 58%; 真菌 2 例 (3%), 见表 3。12 例 WBC 减少患儿病原菌为: G^- 菌 (83%, 10/12), G^+ 菌 (17%, 2/12); 9 例 PLT 减少患儿病原菌为: G^- 菌 (78%, 7/9), G^+ 菌 (11%, 1/9), 近平滑假丝酵母菌 (11%, 1/9)。LOS 组死亡患儿均为 G^- 菌感染, 18 例合并化脓性脑膜炎患儿病原菌为: G^- 菌 (67%, 12/18)、 G^+ 菌 (33%, 6/18); 9 例合并 NEC 患儿病原菌为: G^- 菌 (78%, 7/9)、白色念珠菌 (11%, 1/9) 及无乳链球菌 (11%, 1/9)。

血培养报警时间 15 ± 10 h, G^- 菌报警时间 11 ± 6 h, G^+ 菌报警时间 16 ± 9 h, G^- 菌和 G^+ 菌报警时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

38% (15/39) G^- 菌为产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) 菌, 其中 10 例 (67%, 10/15) 发病 2 周前应用过抗生素, 与非耐药菌 (29%, 7/24) 相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。62% (8/13) 肺炎克雷伯菌、32% (6/19) 大肠埃希菌、25% (1/4) 阴沟肠杆菌为 ESBLs, 均对美罗培南、环丙沙星 100% 敏感, 未检出耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)。

表 3 LOS 组病原菌分布情况 (n=65)

病原菌	n(%)
G ⁻ 菌	39(60)
大肠埃希菌	19(29)
肺炎克雷伯杆菌	13(20)
阴沟肠杆菌	4(6)
产气肠杆菌	2(3)
铜绿假单胞菌	1(2)
G ⁺ 菌	24(37)
沃氏葡萄球菌 *	7(11)
表皮葡萄球菌 *	5(8)
无乳链球菌	4(6)
粪肠球菌	3(5)
单细胞性李斯特菌	2(3)
金黄色葡萄球菌	1(2)
山羊葡萄球菌 *	1(2)
头状葡萄球菌 *	1(2)
真菌	2(3)
白色念珠菌	1(2)
近平滑假丝酵母菌	1(2)

注: * 示凝固酶阴性葡萄球菌。

表 4 G⁻ 菌与 G⁺ 菌患儿的单因素分析

项目	G ⁻ 菌 (n=39)	G ⁺ 菌 (n=24)	t/χ ² 值	P 值
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1217 ± 265	1206 ± 319	0.151	0.880
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.3 ± 1.4	29.8 ± 1.6	1.211	0.230
SGA [n(%)]	32(82)	22(92)	0.474	0.491
胎膜早破 >18 h [n(%)]	3(8)	2(8)	0.000	1.000
母亲围产期感染 [n(%)]	4(10)	2(8)	0.000	1.000
新生儿窒息 [n(%)]	5(13)	2(8)	0.000	1.000
剖宫产 [n(%)]	37(95)	23(96)	0.000	1.000
报警时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	11 ± 6	16 ± 9	2.505	0.017

注: [SGA] 小于胎龄儿。

表 5 非耐药 G⁻ 菌与 ESBLs 菌患儿的单因素分析

项目	非耐药 G ⁻ 菌 (n=24)	ESBLs 菌 (n=15)	t/χ ² 值	P 值
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1215 ± 267	1174 ± 310	0.440	0.663
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.2 ± 1.5	29.9 ± 1.6	0.682	0.499
SGA [n(%)]	20(83)	12(80)	0.000	1.000
胎膜早破 >18 h [n(%)]	2(8)	1(7)	0.000	1.000
母亲围产期感染 [n(%)]	2(8)	2(13)	0.000	1.000
新生儿窒息 [n(%)]	3(12)	2(13)	0.000	1.000
剖宫产 [n(%)]	23(96)	13(87)	0.183	0.669
发病 2 周前应用抗生素 [n(%)]	7(29)	10(67)	5.279	0.022

注: [ESBLs] 产超广谱 β-内酰胺酶; [SGA] 小于胎龄儿。

2.4 结局分析

LOS 组中死亡亚组 NEC、化脓性脑膜炎、脓毒性休克比例高于存活亚组 ($P < 0.05$), 见表 6。

将上述差异有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示化脓性脑膜炎是 VLBW/ELBW 早产儿 LOS 死亡的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 6 LOS 组中存活亚组及死亡亚组的临床特征分析

变量	存活亚组 (n=59)	死亡亚组 (n=6)	t/χ ² 值	P 值
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1218 ± 292	1110 ± 254	-0.872	0.387
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.1 ± 1.5	29.8 ± 1.3	-0.474	0.637
SGA [n(%)]	48(81)	5(83)	0.014	0.905
脐静脉置管 [n(%)]	47(80)	6(100)	0.450	0.502
机械通气 [n(%)]	26(44)	3(50)	0.078	0.781
发病 2 周前应用抗生素 [n(%)]	23(39)	4(67)	0.768	0.381
G ⁻ 菌感染 [n(%)]	33(56)	6(100)	2.762	0.097
PLT 减少 [n(%)]	7(12)	2(33)	0.689	0.406
NEC [n(%)]	6(10)	3(50)	4.289	0.038
脑室周围白质软化 [n(%)]	2(3)	1(17)	0.208	0.649
脓毒性休克 [n(%)]	1(2)	2(33)	6.239	0.012
化脓性脑膜炎 [n(%)]	13(22)	5(83)	7.388	0.007

注: [SGA] 小于胎龄儿; [PLT] 血小板; [NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎。

表 7 VLBW/ELBW 早产儿 LOS 死亡的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ ²	OR(95%CI)	P
NEC	1.675	1.023	2.681	5.338(0.719~39.631)	0.102
脓毒性休克	1.337	1.012	1.112	5.432(0.634~40.522)	0.130
化脓性脑膜炎	2.598	1.168	4.950	13.443(1.363~132.613)	0.026

注: [NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎。

3 讨论

VLBW/ELBW 早产儿容易罹患败血症的主要原因可能与其免疫系统发育更不成熟、皮肤黏膜屏障能力更弱、频繁侵入操作有关^[6]。德国新生儿研究网络数据显示, 10% VLBW/ELBW 早产儿经血培养证实为 LOS^[7]; 韩国相关研究显示, VLBW/ELBW 早产儿确诊 LOS 的发生率为 19.4%^[8]。本研究显示我院 VLBW/ELBW 早产儿确诊 LOS 的患儿为 12.7%, 介于二者之间。

Greenberg 等^[9]发现胎龄小、出生体重低、男性是超未成熟儿发生 LOS 的危险因素。赵小鹏等^[10]发现低胎龄、SGA、肠外营养持续时间长、PICC、机械通气是 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的危险因素。德国学者发现 VLBW 早产儿中 SGA 的 LOS 发生率高于非 SGA^[11]。莫文辉等^[12]回顾性分析 62 例诊断 LOS 的胎龄 27~35 周 VLBW/ELBW 早产儿,发现出生胎龄小、机械通气、PICC 和肠外营养时间长是 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的危险因素。本研究入选病例胎龄均 <32 周,故 LOS 组和对照组在胎龄比较上无显著性差异。本研究发现,虽然 LOS 组和对照组在机械通气比例和机械通气时间上差异均有统计学意义,但并非 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的危险因素,可能与我院近年来改变呼吸支持策略、尽早撤离机械通气的措施有关。本研究发现出生体重低、PICC 时间长、SGA 为 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的危险因素,与上述研究结果基本一致。提示在临床中对于存在上述 3 个高危因素的 VLBW/ELBW 早产儿应予以高度重视,加强感染防控措施,防止败血症的发生。特别是 PICC 时间长会增加 LOS 发生的风险,因此在置管术中应严格无菌操作,术后加强护理,减少局部细菌定植,一旦病情许可,尽早拔管。

有文献报道,NEC 相关的新生儿感染主要病原菌 85.7% 为 G⁻ 菌^[13],本研究中 LOS 组发生 NEC 的病原菌中 G⁻ 菌占 78% (7/9),与文献报道相近,提示 G⁻ 菌是 LOS 患儿发生 NEC 的主要病原菌。Ree 等^[14]发现 G⁻ 菌感染是败血症患儿 PLT 减少的危险因素;合并 PLT 减少败血症患儿的死亡风险升高 4 倍,若为 G⁻ 菌感染,死亡风险再升高 6 倍。本研究发现 LOS 组 6 例死亡患儿均为 G⁻ 菌感染;14% (9/65) LOS 患儿存在 PLT 减少,78% (7/9) 病原菌为 G⁻ 菌;18% (12/65) LOS 患儿存在 WBC 减少,83% (10/12) 病原菌为 G⁻ 菌;血培养 G⁻ 菌报警时间短于 G⁺ 菌。提示 G⁻ 菌 LOS 更容易发生 PLT、WBC 减少,血培养阳性报警时间更早,相对于 G⁺ 感染,G⁻ 菌感染可能更加凶险,更应引起临床医生重视。

相对于早发败血症来说,LOS 更易合并脑膜炎,且脑膜炎的发生会使病死率升高^[15]。本研究中 LOS 死亡亚组 NEC、化脓性脑膜炎、脓毒性休克的发生率高于存活亚组,且化脓性脑膜炎

是 VLBW/ELBW 早产儿 LOS 死亡的危险因素。本研究还发现与对照组相比,LOS 组病死率、NEC 发生率更高,住院时间延长,提示 LOS 增加了 VLBW/ELBW 早产儿病死率和存活者的住院时间,LOS 的 VLBW/ELBW 早产儿更容易发生 NEC。

既往研究显示,发展中国家早产儿院内感染以 G⁻ 菌为主^[16],赵小鹏等^[10]、莫文辉等^[12]发现 VLBW/ELBW 早产儿 LOS 常见病原菌为 G⁻ 菌,与本研究结果相符。2017 年中国儿童细菌耐药监测组对 10 所三甲儿童医院细菌感染及耐药监测显示,我国儿童 CRE 检出比例逐年升高,新生儿组 CRE 比例为 17.9%,高于非新生儿组 (9.5%)^[17]。本研究中虽未检出 CRE,但也应该引起警惕。因 ESBLs 菌药物诱导的靶点基因突变和 qnr 基因可由质粒携带,很容易在不同菌种之间传播,导致耐药菌广泛播散。国内外研究发现,随着第三代头孢菌素的使用,ESBLs 菌感染逐渐增多^[18-19]。本研究发现,67% 感染 ESBLs 菌 LOS 患儿发病 2 周前应用过抗生素,明显高于非耐药菌 (29%),提示发病 2 周前应用过抗生素可能会增加 ESBLs 菌产生,故应严格控制抗生素的使用。

综上所述,出生体重低、SGA、PICC 时间长为 VLBW/ELBW 早产儿发生 LOS 的危险因素。LOS 病原菌以 G⁻ 菌多见,且 G⁻ 菌感染可能比 G⁺ 菌感染病情更为凶险,发病 2 周前应用过抗生素可能会增加 ESBLs 菌产生。LOS 增加 VLBW/ELBW 早产儿病死率、NEC 发生率,延长存活者住院时间,合并化脓性脑膜炎者更容易发生死亡。总之,对于 VLBW/ELBW 早产儿 LOS 应早发现、早治疗,建立合理的、经验性应用抗生素体制和策略来治疗新生儿败血症和抗生素的耐药问题。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis [J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770-1780.
- [3] Gardon L, Picciolini O, Squarza C, et al. Neurodevelopmental outcome and adaptive behaviour in extremely low birth weight infants at 2 years of corrected age [J]. Early Hum Dev, 2019, 128: 81-85.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347, 477-482, 347-351.

- [5] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(8): 576-580.
- [6] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(2): 367-389.
- [7] Tröger B, Härtel C, Buer J, et al. Clinical relevance of pathogens detected by multiplex PCR in blood of very-low-birth weight infants with suspected sepsis - multicentre study of the German Neonatal Network[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159821.
- [8] Lee SM, Chang M, Kim KS. Blood culture proven early onset sepsis and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(Suppl 1): S67-S74.
- [9] Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(8): 774-779.
- [10] 赵小鹏, 周伟, 李旭芳, 等. 极低/超低出生体重儿迟发型败血症发生情况及其危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1129-1133.
- [11] Tröger B, Göpel W, Faust K, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(3): 238-243.
- [12] 莫文辉, 杨杰, 李奕, 等. 62例极低/超低出生体重儿晚发型败血症的临床分析[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(16): 2482-2484.
- [13] Wu IH, Tsai MH, Lai MY, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 465.
- [14] Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: incidence, severity and risk factors[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185581.
- [15] Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis[J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(1): 1-13.
- [16] Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes[J]. *J Infect*, 2014, 68(Suppl 1): S24-S32.
- [17] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组2017年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(6): 406-411.
- [18] Hansen F, Olsen SS, Heltberg O, et al. Characterization of third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from bloodstream infections in Denmark[J]. *Microb Drug Resist*, 2014, 20(4): 316-324.
- [19] 张秀玲. 201例产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染病例分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(4): 270-271.

(本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

2019年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威数据库美国MEDLINE/PubMed、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。2019年9月进入国家首批发布的临床医学领域高质量科技期刊目录, 这将推动同等水平的国内外期刊等效使用。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元, 全年240元。邮发代号: 国内42-188; 国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统(www.zgddk.com), 免审稿费, 审稿周期2~4周。欲详细了解本刊, 请扫描下方二维码或微信公众平台二维码。网站提供免费全文下载。



杂志官方网址



微信公众平台

《中国当代儿科杂志》编辑部