

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309107

论著·临床研究

中国河北省新生儿败血症病原体构成 及耐药性的横断面研究

河北新生儿败血症研究协作组

[摘要] **目的** 分析河北地区新生儿败血症病原体构成及其耐药特征, 为优化区域内新生儿败血症管理策略提供依据。**方法** 前瞻性收集 2021 年 11 月 1 日—2022 年 12 月 31 日河北省 23 家医院经血培养证实的新生儿败血症病例资料, 分析早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS)、社区获得性晚发型败血症 (community-acquired late-onset sepsis, CALOS) 与医院获得性晚发型败血症 (hospital-acquired late-onset sepsis, HALOS) 患儿病原体构成及其耐药特征。**结果** 共纳入 289 例患儿, 发生 292 次感染, 其中 EOS、CALOS 及 HALOS 分别有 117 例次 (40.1%)、95 例次 (32.5%) 及 80 例次 (27.4%)。共分离到 294 株病原体, 其中 EOS 组分离病原体 118 株 (40.1%), 最常见的是大肠埃希菌 (39 株, 33.0%) 和凝固酶阴性的葡萄球菌 (13 株, 11.0%); CALOS 组分离病原体 95 株 (32.3%), 最常见的是大肠埃希菌 (35 株, 36.8%) 和 B 族链球菌 (14 株, 14.7%); HALOS 组分离病原体 81 株 (27.6%), 最常见的是肺炎克雷伯菌 (24 株, 29.6%) 和大肠埃希菌 (21 株, 25.9%)。凝固酶阴性的葡萄球菌对青霉素类抗菌药物的耐药率达 80% 以上, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常用 β 内酰胺类药物的耐药率为 2.2%~75.0%。HALOS 组主要的革兰氏阴性菌对常用 β 内酰胺类药物的耐药率高于 CALOS 组。**结论** 在河北地区, 大肠埃希菌是新生儿 EOS 与 LOS 最常见的病原体; 不同类型新生儿败血症病原体组成及耐药性存在差异, 经验性抗菌药物的选择需依据该地区最新监测数据。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 350-357]

[关键词] 败血症; 病原体; 耐药; 新生儿

A cross-sectional study on the pathogen composition and antimicrobial resistance in neonates with sepsis in Hebei Province, China

Hebei Neonatal Sepsis Research Group (Ma L, Email: 18503292173@163.com)

Abstract: Objective To study the pathogen composition and antimicrobial resistance characteristics in neonates with sepsis in the Hebei area, providing a basis for optimizing the management strategies for neonatal sepsis in the region. **Methods** The medical data of neonates with sepsis confirmed by blood culture from 23 hospitals in Hebei Province were collected prospectively from November 1, 2021 to December 31, 2022. The pathogen composition and antimicrobial resistance characteristics were analyzed in early-onset sepsis (EOS), community-acquired late-onset sepsis (CALOS), and hospital-acquired late-onset sepsis (HALOS) cases. **Results** A total of 289 neonates were included, accounting for 292 infection episodes, with 117 (40.1%) EOS, 95 (32.5%) CALOS, and 80 (27.4%) HALOS cases. A total of 294 pathogens were isolated, with 118 (40.1%) from the EOS group, where *Escherichia coli* (39 strains, 33.0%) and coagulase-negative *staphylococci* (13 strains, 11.0%) were the most common. In the CALOS group, 95 pathogens were isolated (32.3%), with *Escherichia coli* (35 strains, 36.8%) and group B *Streptococcus* (14 strains, 14.7%) being predominant. The HALOS group yielded 81 isolates (27.6%), with *Klebsiella pneumoniae* (24 strains, 29.6%) and *Escherichia coli* (21 strains, 25.9%) as the most frequent. Coagulase-negative *staphylococci* showed over 80% resistance to penicillin antibiotics. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* showed a resistance rate of 2.2% to 75.0% to common β -lactam antibiotics. The resistance rates of predominant Gram-negative bacteria in the HALOS group to common β -lactam antibiotics were higher than those in the CALOS group. **Conclusions** In the Hebei region, *Escherichia coli* is the most common pathogen in both EOS and LOS. There are differences in the composition and

[收稿日期] 2023-09-19; [接受日期] 2024-01-18

[基金项目] 河北省重点研发计划项目 (21377709D)。

[通信作者] 马莉, 女, 主任医师, 河北医科大学附属河北省儿童医院新生儿科。Email: 18503292173@163.com。

antimicrobial resistance of pathogens among different types of neonatal sepsis. The choice of empirical antimicrobial drugs should be based on the latest surveillance data from the region.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 350-357]

Key words: Sepsis; Pathogen; Drug resistance; Neonate

新生儿败血症是新生儿期最常见的感染性疾病，约占全球新生儿死亡原因的 15%^[1]。根据发病日龄，新生儿败血症可分为早发型败血症（early-onset sepsis, EOS）和晚发型败血症（late-onset sepsis, LOS）^[2-3]，其中 LOS 根据感染途径又可分为医院获得性 LOS（hospital-acquired LOS, HALOS）和社区获得性 LOS（community-acquired LOS, CALOS）。受经济和医疗水平等因素的影响，新生儿败血症病原体的构成存在地区差异。在美国等发达国家，大肠埃希菌与 B 族链球菌（group B *Streptococcus*, GBS）是最常见的 EOS 病原体^[4-6]。我国南方某医院的 10 年回顾性分析显示，EOS 最常见病原体也是大肠埃希菌，但 GBS 占比仅 3.0%^[7]。与资源丰富、管理完善的国家和地区相比，革兰氏阴性菌（Gram-negative bacteria, GNB）在资源匮乏、管理欠缺的国家和地区的 LOS 病原体中更加常见^[8]。此外，病原体耐药性也会随地区与时间不同而发生变化^[9-10]。

抗菌药物应用策略应依据感染类型、病原体构成和耐药性的实时监测数据来制定。虽然我国国家细菌耐药监测网每年报道我国新生儿常见多重耐药菌检出情况^[10]，但目前不同地区新生儿败血症病原体的具体构成及抗菌药物耐药率等信息还不够详尽，不能为区域性抗菌药物应用提供指导依据。本研究旨在分析河北地区 23 家医院收治的新生儿败血症病例，探讨不同类型新生儿败血症患儿的临床特征、病原体构成及耐药性，为优化区域内新生儿败血症管理策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

由河北省 23 家地市级以上医院组成新生儿败血症研究协作组，前瞻性收集协作医院新生儿科收治的血培养证实的新生儿败血症患儿病例资料。研究时间为 2021 年 11 月 1 日—2022 年 12 月 31 日。本研究获河北省儿童医院伦理委员会批准（医研伦理审 202103 号），各协作医院均分别通过伦理审查。

纳入标准：（1）日龄 < 28 d 新生儿或校正胎龄

（gestational age, GA）44 周内早产儿；（2）存在感染相关临床症状，同时血培养为阳性^[3]。

排除标准：（1）血培养阳性结果判定为标本污染菌；（2）临床信息不完整。

针对凝固酶阴性的葡萄球菌（coagulase-negative *staphylococci*, CoNS）（如表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌）及微球菌属（如藤黄微球菌）等易导致标本污染的细菌，被认定为致病菌需同时满足：（1）有感染相关临床表现；（2）48 h 内血培养阳性伴非特异性检查（白细胞计数、C-反应蛋白和降钙素原）结果异常；（3）临床需要敏感抗菌药物治疗 ≥ 5 d^[4]。

1.2 研究内容及方法

各协作医院统一收集患儿信息。（1）围产期及一般临床特征：患儿发病日龄、性别、GA、出生体重（birth weight, BW）、出生方式、产前感染危险因素、产后侵入性操作、母亲妊娠期合并症等；（2）病原学检测结果：血培养、菌种鉴定及药敏试验结果；（3）出院前转归。自动出院的患儿结局追踪至出院 1 周后。产前感染危险因素包括母亲胎膜早破 ≥ 18 h、母亲诊断绒毛膜羊膜炎或单纯发热、母亲 GBS 筛查阳性；产后侵入性操作包括机械通气、中心静脉置管、脐动脉或静脉置管；妊娠期合并症包括妊娠高血压和妊娠糖尿病。

血培养依据国家相关操作规范进行^[11]。药敏试验结果按照 2020 年美国临床与实验室标准化协会推荐的标准进行判读^[12]。各协作医院检验科实验室内部定期进行室内质控，每年参加国家级或省级检验检测机构能力验证。检验过程中存在疑问（如检验结果与临床不符）的标本或菌株，由各协作单位提交至协作中心进行复核。

1.3 新生儿败血症分类

发病日龄 ≤ 3 d 者为 EOS，发病日龄 > 3 d 者为 LOS^[2-3]。住院 48 h 内发生的 LOS 为 CALOS，48 h 后发生的 LOS 为 HALOS^[13]。

1.4 数据收集与质量控制

河北省儿童医院为协作中心，负责制定研究方案。协作医院各指定 1 名固定人员，经过培训后负责收集并上传数据，并由协作中心指定 2 名人员审核数据。定期召开协作组会议。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数和百分率/构成比 (%) 表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。组间多重比较采用 Benferroni 校正。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的围产期及一般临床特征

23 家协作医院包括儿童专科医院 2 家，妇幼保健院 6 家，综合医院 15 家，均为地市级以上医院。研究期间共收治 31 684 例新生儿，其中 1 676 例诊断为新生儿败血症（血培养阳性 337 例）。最终纳入研究 289 例，其中 3 例经历 2 次感染（后续按总病例 292 例进行分析），2 例（0.7%）血标本分离到 2 种病原体。病例纳入流程图见图 1。

纳入研究的 292 例患儿中，男性 166 例（56.8%），中位胎龄 35.0（30.7，38.7）周，中位出生体重 2 265（1 370，3 203）g，剖宫产 168 例（57.5%），多胎 34 例（11.6%），存在产前感染危险因素 90 例（30.8%），接受产后侵入性操作 166 例（56.8%）。母亲患妊娠高血压 55 例（18.8%），患妊娠期糖尿病 52 例（17.8%）。

CALOS 组 GA 和 BW 最大，其次为 EOS 组患儿，HALOS 组患儿 GA 及 BW 最小，组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；EOS 组患儿存在产前感染危险因素的比例高于 CALOS 组 ($P < 0.05$)；

HALOS 组接受产后侵入性操作的患儿比例高于其他两组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 病原体构成

纳入患儿共分离到病原体 294 株。其中 106 株（36.1%）为革兰氏阳性菌（Gram-positive bacteria, GPB），最常见的为 CoNS（28 株，9.5%）和 GBS（23 株，7.8%）；174 株（59.1%）为 GNB，最常见的为大肠埃希菌（95 株，32.3%）和肺炎克雷伯菌（43 株，14.6%）；14 株（4.8%）为真菌，均为念珠菌。见图 2。

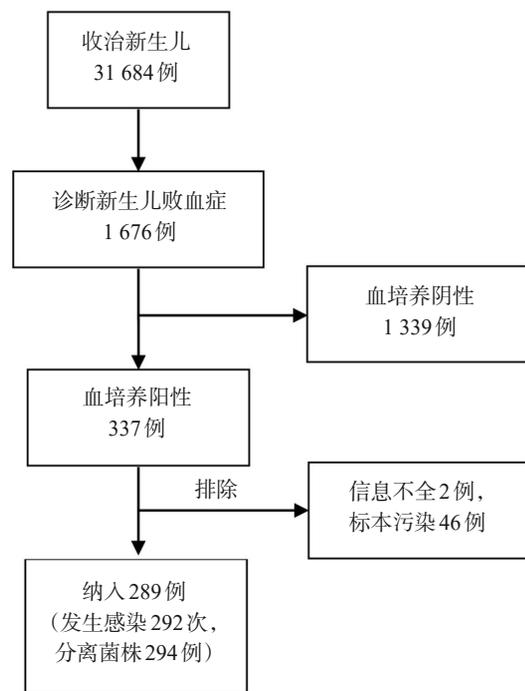


图 1 病例纳入流程图

表 1 患儿围产期特征及一般临床特征

组别	例数	男性 [例(%)]	GA [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	GA<37 周 [例(%)]	BW [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	BW <2 500 g [例(%)]	剖宫产 [例(%)]	多胎 [例(%)]	产前感染 危险 因素 [例(%)]	产后 侵入性 操作 [例(%)]	母妊娠期合并症 [例(%)]	
											妊娠 高血压	妊娠 糖尿病
EOS 组	117	69(59.0)	34.3 (31.3, 38.9)	72(61.5)	2 280 (1 470, 3 250)	62(53.0)	67 (57.3)	12 (10.3)	48(41.0)	79(67.5)	20(17.1)	27(23.1)
CALOS 组	95	56(58.9)	38.3 (36.7, 39.6) ^a	26(27.4)	3 100 (2 600, 3 460) ^a	20(21.1)	52 (54.7)	8(8.4)	11(11.6) ^a	19(20.0) ^a	11(11.6)	16(16.8)
HALOS 组	80	41(51.2)	30.7 (29.2, 32.9) ^{ab}	74(92.5)	1 365 (1 125, 1 915) ^{ab}	71(88.8)	49 (61.2)	14 (17.5)	31(38.8)	68(85.0) ^{ab}	24(30.0) ^b	9(11.3)
χ^2/H 值		1.408	77.69	76.665	81.86	79.823	0.76	3.845	24.570	83.862	10.027	4.630
P 值		0.495	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.684	0.146	<0.001	<0.001	0.007	0.099

注：[GA] 胎龄；[BW] 出生体重；[EOS] 早发型败血症；[CALOS] 社区获得性晚发型败血症；[HALOS] 医院获得性晚发型败血症；a 示与 EOS 组相比， $P < 0.05$ ；b 示与 CALOS 组相比， $P < 0.05$ 。

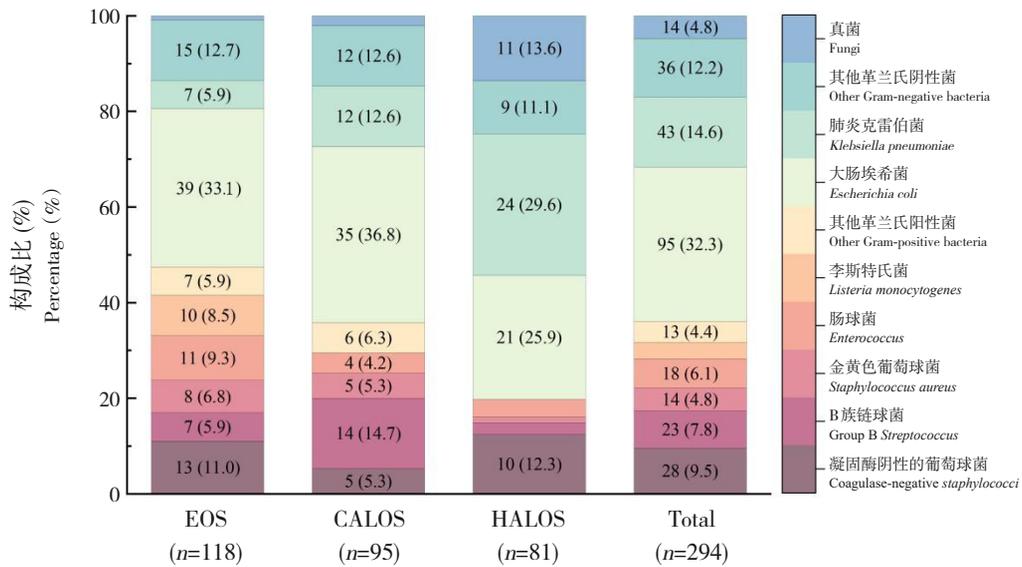


图 2 新生儿败血症病原体构成情况 图中数据为“株 (%)”。[EOS] 早发型败血症；[CALOS] 社区获得性晚发型败血症；[HALOS] 医院获得性晚发型败血症；[Total] 总体。

EOS 组分离病原体 118 株 (40.1%)，最常见的是大肠埃希菌 (39 株，33.1%) 和 CoNS (13 株，11.0%)，GBS 仅 7 株 (5.9%)。CALOS 组分离病原体 95 株 (32.3%)，最常见的是大肠埃希菌 (35 株，36.8%) 和 GBS (14 株，14.7%)。HALOS 组分离病原体 81 株 (27.6%)，最常见的是肺炎克雷伯菌 (24 株，29.6%) 和大肠埃希菌 (21 株，25.9%)。真菌在 HALOS 组中最常见 (13.6%)。见图 2。

2.3 GPB 耐药特征

GPB 对青霉素与半合成青霉素类抗菌药物

(苯唑西林或氨苄西林) 总体耐药率分别为 49% 和 48%。CoNS 对青霉素与半合成青霉素类耐药率分别高达 92% 与 82%。金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率高达 92%，对半合成青霉素类耐药率为 46%。见表 2。不同肠球菌对青霉素类药物的耐药率差异较大：屎肠球菌对青霉素与氨苄西林耐药率为 100%，粪肠球菌对青霉素与氨苄西林耐药率为 0。GBS 与其他链球菌对青霉素与氨苄西林的耐药率均为 0。仅 1 株金黄色葡萄球菌对利奈唑胺耐药，未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药的肠球菌株。

表 2 新生儿败血症两种主要 GPB 及总体 GPB 的耐药率 [n/N (%)] #

病原体	青霉素	半合成青霉素类*	庆大霉素	利奈唑胺	万古霉素	替考拉宁
CoNS	23/25(92)	23/28(82)	6/26(23)	0/28(0)	0/28(0)	0/20(0)
金黄色葡萄球菌	12/13(92)	6/13(46)	2/13(15)	1/13(8)	0/13(0)	1/9(11)
总体	44/89(49)	38/80(48)	13/53(25)	1/93(1)	0/93(0)	1/36(3)

注：[GPB] 革兰氏阳性菌；[CoNS] 凝固酶阴性的葡萄球菌。#n 为耐药菌株数，N 为可获得药敏结果的菌株数；*半合成青霉素类包括苯唑西林与氨苄西林。

2.4 GNB 耐药特征

在临床常用的 β 内酰胺类药物中，GNB 对头孢呋辛、头孢曲松耐药率均较高，其次为氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦，肺炎克雷伯菌对这三种抗菌药物的耐药率均高于大肠埃希菌。GNB 对庆大霉素的总体耐药率大于 40%，其中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对庆大霉素的耐药率相差不大。见表 3。耐碳青霉烯的肺炎克雷伯

菌共 6 株，5 株来自 HALOS，1 株来自 CALOS，未发现耐碳青霉烯的大肠埃希菌。

2.5 不同类型败血症病原体耐药性的比较

EOS 组大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对头孢呋辛、头孢曲松、庆大霉素的耐药率 ≥ 50%；大肠埃希菌对常用 β 内酰胺类药物 (哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛、头孢曲松、头孢他啶) 的耐药率在 EOS 组与 CALOS 组之间差异无统计学意义 (P > 0.05)。EOS 组大肠埃希菌对头孢呋

辛耐药率显著低于 HALOS 组 ($P<0.05$)。HALOS 组大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常用 β 内酰胺类药物 (哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛、头孢曲松、头孢他啶) 的耐药率均高于 CALOS 组, 部分药物两组之间差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表 4~5。EOS 组 CoNS 对青霉素和苯唑西林耐药率分别为 92%、77%; 3 组 CoNS 对主要抗菌药物的耐药率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

表 3 新生儿败血症两种主要 GNB 及总体 GNB 的耐药率 [n/N (%)] #

病原体	阿米卡星	庆大霉素	哌拉西林/他唑巴坦	氨苄西林/舒巴坦	头孢呋辛	头孢他啶	头孢曲松	头孢吡肟	氨曲南	美罗培南	亚胺培南
大肠埃希菌	0/91 (0)	44/90 (48.9)	2/91 (2.2)	29/85 (34.1)	45/76 (59.2)	17/89 (19.1)	30/66 (45.5)	11/85 (12.9)	14/78 (17.9)	0/87 (0)	0/89 (0)
肺炎克雷伯菌	2/42 (4.8)	13/41 (31.7)	18/42 (42.8)	27/41 (65.9)	24/34 (70.6)	19/42 (45.2)	24/32 (75.0)	21/41 (51.2)	22/38 (57.9)	6/39 (15.4)	6/42 (14.3)
总体	5/168 (3.0)	68/165 (41.2)	22/169 (13.0)	60/138 (43.5)	78/123 (63.4)	43/165 (26.1)	57/114 (50.0)	35/160 (21.9)	44/145 (30.3)	8/159 (5.0)	10/166 (6.0)

注: [GNB] 革兰氏阴性菌。#n 为耐药菌株数, N 为可获得药敏结果的菌株数。

表 4 不同类型败血症大肠埃希菌耐药率差异 [n/N (%)] #

组别	庆大霉素	哌拉西林/他唑巴坦	氨苄西林/舒巴坦	头孢呋辛	头孢曲松	头孢他啶
EOS 组	19/35(54)	0/35(0)	13/35(37)	14/27(52)	13/25(52)	4/34(12)
CALOS 组	12/34(35)	0/35(0)	6/30(20)	12/28(43)	9/25(36)	6/34(18)
HALOS 组	13/21(62)	1/21(5)	10/20(50)	19/21(90) ^{a,b}	8/16(50)	7/21(33)
χ^2 值	4.346	-	-	-	1.467	-
P 值	0.114	0.231	0.082	0.002	0.541	0.170

注: [EOS] 早发型败血症; [CALOS] 社区获得性晚发型败血症; [HALOS] 医院获得性晚发型败血症。#n 为耐药菌株数, N 为可获得药敏结果的菌株数。a 示与 EOS 组相比, $P<0.05$; b 示与 CALOS 组相比, $P<0.05$ 。-表示采用 Fisher 确切概率法。

表 5 不同类型败血症肺炎克雷伯菌耐药率差异 [n/N (%)] #

组别	庆大霉素	哌拉西林/他唑巴坦	氨苄西林/舒巴坦	头孢呋辛	头孢曲松	头孢他啶	美罗培南
EOS 组	3/6(50)	1/6(17)	3/6(50)	4/5(80)	4/5(80)	2/6(33)	0/5(0)
CALOS 组	2/11(18)	1/12(8)	5/11(45)	6/12(50)	7/11(64)	2/12(17)	1/11(9)
HALOS 组	8/24(33)	16/24(67) ^a	19/24(79)	14/17(82)	13/16(81)	15/24(62) ^a	5/23(22)
P 值*	0.125	0.001	0.098	0.148	0.648	0.023	0.552

注: [EOS] 早发型败血症; [CALOS] 社区获得性晚发型败血症; [HALOS] 医院获得性晚发型败血症。#n 为耐药菌株数, N 为可获得药敏结果的菌株数。a 示与 CALOS 组相比, $P<0.05$ 。*采用 Fisher 确切概率法。

表 6 不同类型败血症 CoNS 耐药率差异 [n/N (%)] #

组别	青霉素	苯唑西林	庆大霉素	左氧氟沙星	红霉素	四环素	复方磺胺甲恶唑
EOS 组	12/13(92)	10/13(77)	4/12(33)	4/11(36)	10/12(83)	2/9(22)	3/12(25)
CALOS 组	4/4(100)	4/5(80)	1/5(20)	1/4(25)	4/5(80)	0/3(0)	1/4(25)
HALOS 组	7/8(88)	9/10(90)	3/9(33)	2/8(25)	8/10(80)	1/9(11)	2/9(22)
P 值*	1.000	0.821	1.000	0.148	1.000	1.000	1.000

注: [CoNS] 凝固酶阴性的葡萄球菌; [EOS] 早发型败血症; [CALOS] 社区获得性晚发型败血症; [HALOS] 医院获得性晚发型败血症。#n 为耐药菌株数, N 为可获得药敏结果的菌株数。*采用 Fisher 确切概率法。

2.6 真菌耐药特征

获得药敏信息的 5 株真菌 (3 株近平滑念珠菌及 2 株白念珠菌) 中, 未发现对抗真菌药物耐药的

菌株。

2.7 病死率

所有的 292 例患儿中, 共 20 例死亡, 全因病

死率为 6.8%。其中 EOS 组死亡 15 例 (12.8%)，CALOS 组死亡 4 例 (4.2%)，HALOS 组死亡 1 例 (1.3%)。EOS 组病死率 [12.8% (15/117)] 显著高于 LOS 组 [2.9% (5/175)] ($\chi^2=10.910$, $P<0.001$)。

3 讨论

了解新生儿败血症病原体构成及其耐药特征是合理应用抗菌药物进行有效治疗的前提。本研究分析了我国河北地区主要医院收治的不同类型新生儿败血症患儿的临床特征、病原体构成、耐药特征及其差异，为合理应用抗菌药物、延缓抗菌药物耐药形势的恶化提供依据。

新生儿败血症病死率受患儿临床特征、环境、经济、预防及治疗策略等多种因素影响^[2]。本研究中患儿总体全因病死率为 6.8%，与近年山东省报道的数据^[14]接近。其中 EOS 患儿病死率达 12.8%，显著高于 LOS 患儿 (2.9%)。可能是由于 EOS 病例中 60% 以上为早产儿，其中 1/3 左右患儿 GA 在 32 周以内。这部分患 EOS 的早产儿处于从宫内到宫外的早期过渡期，病情更加不稳定，易合并感染性休克、弥散性血管内凝血或多器官功能衰竭等导致死亡^[4]。既往研究报道 HALOS 患儿比 CALOS 患儿 GA 更小，BW 更低，病死率更高^[14-15]。本研究也发现，HALOS 组与 CALOS 组患儿相比，GA 更小，BW 更低，但病死率并未显著增加。可能与协作医院均为地市级以上医院，对 HALOS 患儿能够早期识别并及时给予积极干预有关。

随着产前感染预防措施的不断完善，EOS 病原体的构成在发生改变。从 20 世纪 90 年代开始，在美国等发达国家大肠埃希菌已取代 GBS 成为早产儿与低出生体重儿 EOS 的首位病原体^[4-5]；而在足月儿中，GBS 的占比仍处在首位，但也较前有所下降^[6]。本研究中，大肠埃希菌是 EOS 患儿首位病原体，GBS 占比不高，与我国既往研究中报道的结果^[7, 16]相同。一项纳入我国 2000—2018 年发表的 30 篇研究的 Meta 分析显示，我国孕妇 GBS 定植率为 11.3%^[17]，略低于全球水平 (18.0%)，与东亚地区 (11.1%) 接近^[18]，不同地区的 GBS 定植率存在较大差异。因此，本研究中较低的 GBS 占比可能与本地区较低的产妇 GBS 定植率以及近年来对产前 GBS 筛查及预防性应用抗菌药物措施的积极落实有关。

在过去的经济欠发达地区，金黄色葡萄球菌等 GPB 易引发新生儿皮肤感染，进而侵入血液导致 CALOS。而近年来随着生活环境的改善，CALOS 病原体的构成也会随之改变。本研究中大肠埃希菌在 CALOS 病原体中占首位，其次为 GBS，而金黄色葡萄球菌等其他 GPB 的占比较低，与瑞士在 2018 年报道的数据^[15]相近。而对于 HALOS 而言，由于医院环境中菌种定植的不同，其病原体在不同医院间及同一医院不同时期都会发生变化。本研究发现，以肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌为主的 GNB 在 HALOS 组中最常见，与南亚地区许多发展中国家的报道^[8]相同。相比之下，发达国家 GNB 引起的 HALOS 则相对较少，更多是由 CoNS 和金黄色葡萄球菌引起^[15]。

由于 CoNS 在环境中定植广泛，易导致标本污染，许多研究者对其认定标准不一致。德国 Tessema 等^[19]将存在感染症状或非特异性炎症指标异常的 CoNS 感染病例一律纳入；美国儿科学会的一项研究则将单份血培养为 CoNS 的病例排除^[20]；而英国新生儿感染协作网的一项研究甚至将 EOS 中的 CoNS 阳性病例全部排除在外^[21]。本研究中，CoNS 在所有病原体中占比为 9.5%，是总体占比最高的 GPB，在 EOS 患儿与 HALOS 患儿中更为常见。

本研究中分离到的真菌均为念珠菌，感染患儿均为早产儿，大部分发生在 HALOS 组，既往研究也报道过类似现象^[14-15]。这与住院早产儿发育不成熟、接受有创操作及肠外营养更多、暴露于广谱抗菌药物的概率大等因素有关^[22]。

本研究中 EOS 患儿的首位病原体大肠埃希菌对头孢曲松耐药率较高。庆大霉素虽然在我国诊疗指南中未被推荐^[3]，但大肠埃希菌对其也表现出很高的耐药率。而在美国等发达国家，庆大霉素被广泛用作 EOS 经验性抗菌药物治疗的第一选择，但在这些国家中大肠埃希菌也没有进化出对庆大霉素较高的耐药率^[23]。其次 CoNS 对青霉素与苯唑西林的耐药率也很高。类似现象在我国其他地区的研究中也有报道^[7, 24]。因此在对 EOS 经验性选择药物时，需要结合本地区常用抗菌药物耐药性的最新监测数据。抗菌药物的不合理应用不仅无效，反而会增加早产儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良等不良预后的发生风险^[25]。

作为最主要的院内感染病原体，肺炎克雷伯菌在全球范围内耐药性不断增强^[26]。在南亚地区，

引起 HALOS 的肺炎克雷伯菌对头孢噻肟和头孢他啶的耐药率分别为 66.9% 和 69.4%^[8]。本研究中 HALOS 组的肺炎克雷伯菌对头孢曲松和头孢他啶耐药率分别高达 81% 和 62%，对碳青霉烯类药物的耐药率为 22%，与近期山东省及我国国家细菌耐药监测网报道的数据^[10, 14]接近。近年来多重耐药肺炎克雷伯菌引发医院感染导致新生儿死亡报道逐渐增多^[27]，需要增加对多重耐药肺炎克雷伯菌的关注，防止其在新生儿重症监护病房中的暴发流行。与 HALOS 组相比，CALOS 组主要的 GNB 大肠埃希菌耐药率较低；CALOS 组主要的 GPB GBS 对青霉素类药物均敏感。本研究中肺炎克雷伯菌的总体耐药率高于大肠埃希菌，可能与其主要分离自 HALOS 患儿，经受了更多的选择性耐药压力有关。

本研究存在以下不足之处。首先，本研究协作医院均为地市级以上医院，未纳入县级及以下医疗机构，不能全面反映全省抗菌药物耐药状况；其次，本研究未进行菌株分子流行病学研究，这可作为下一步的研究方向。

综上所述，本研究通过对河北省 23 家医院新生儿病房血培养证实的新生儿败血症病例数据进行研究，发现 HALOS 患儿 GA 更小，BW 更低；EOS 相较于 LOS 病死率更高；大肠埃希菌在 EOS 和 LOS 中均为最常见的病原体，GBS 培养阳性在 EOS 中较少见；不同类型新生儿败血症病原体组成及耐药性存在较大差异，临床医生需要依据本地区的最新监测数据进行经验性抗菌药物的选择，以减缓抗菌药物耐药形势的恶化。

新生儿败血症研究协作组成员名单（按贡献度排序）：河北医科大学附属河北省儿童医院新生儿科（刘泽磊、张萌、蒲伟丛、尤殿平、马莉）；河北医科大学附属河北省儿童医院检验科（郭映辉、李梅）；河北医科大学附属河北省儿童医院儿科研究所（王乐）；河北医科大学附属河北省儿童医院药学部（李三妮）；保定市妇幼保健院新生儿科（王欲琦、郝学敏、李俊玲、李斌）；唐山市妇幼保健院新生儿一科（张芳）；唐山市妇幼保健院新生儿二科（付洪涛）；秦皇岛市妇幼保健院新生儿科（朱洪斌、郭满）；首都医科大学附属北京儿童医院保定医院新生儿科（崔丽茹、金晓莉）；保定市第一中心医院新生儿科（杨梅、石若琪）；邯郸市中心医院新生儿科东区（翟淑芬、徐俊芳）；

邯郸市中心医院新生儿科西区（常云霞、武利杰、平莉莉）；邯郸市第一医院新生儿科（李书芳、张艳）；衡水市人民医院新生儿科（崔彦存）；邢台市人民医院新生儿科（郭玮、张焕改）；沧州市人民医院新生儿科（李桂芳、张爱琴）；邢台市中心医院新生儿科（范雪爱、王会影）；邯郸市妇幼保健院新生儿一科（吕红艳、马岩）；邯郸市妇幼保健院新生儿二科（杨李红、方丽圆）；河北中石油中心医院新生儿科（刘新建、廉稳）；沧州市中心医院新生儿科（肖敏、王瑞芬）；张家口市妇幼保健院新生儿科（陈华、谷晓虹）；承德医学院附属医院新生儿科（赵宏伟、武彦秋）；河北医科大学第四医院新生儿科（江莲、李梅）；河北省人民医院儿科/新生儿科（王鑫、张艳艳）；武安市第一人民医院新生儿科（温志杰、张王芳）；河北北方学院附属第一医院新生儿科（袁二伟、历奇）；河北大学附属医院新生儿科（姬静璐）；沧州市妇幼保健院新生儿科（卢向骏、戴瑞芝）

作者贡献声明：本研究各协作组成员单位排名第一作者为本文共同第一作者，负责研究实施和质控；各协作单位排名第二和第三的作者负责数据收集与录入；刘泽磊负责数据分析与论文执笔，马莉负责研究设计和论文修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 189-205. PMID: 24853593. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7.
- [2] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. *Lancet*, 2017, 390(10104): 1770-1780. PMID: 28434651. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
- [3] 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. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [4] Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network[J]. *J Pediatr*, 1996, 129(1): 72-80. PMID: 8757565. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70192-0.
- [5] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants[J]. *N*

- Engl J Med, 2002, 347(4): 240-247. PMID: 12140299.
DOI: 10.1056/NEJMoa012657.
- [6] Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, et al. Management of infants at risk for group B streptococcal disease[J]. Pediatrics, 2019, 144(2): e20191881. PMID: 31285392.
DOI: 10.1542/peds.2019-1881.
- [7] 俞元强, 董青艺, 胡劲涛, 等. 新生儿败血症病原菌及耐药性 10 年回顾性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(10): 1111-1116. PMID: 36305111. PMCID: PMC9627997.
DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2204162.
- [8] Chaurasia S, Sivanandan S, Agarwal R, et al. Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance[J]. BMJ, 2019, 364: k5314. PMID: 30670451. PMCID: PMC6340339. DOI: 10.1136/bmj.k5314.
- [9] Mashau RC, Meiring ST, Dramowski A, et al. Culture-confirmed neonatal bloodstream infections and meningitis in South Africa, 2014-19: a cross-sectional study[J]. Lancet Glob Health, 2022, 10(8): e1170-e1178. PMID: 35839815. PMCID: PMC9296659. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00246-7.
- [10] 全国细菌耐药监测网. 2020 年全国细菌耐药监测报告 (简要版) [EB/OL]. (2021-11-17)[2023-06-05]. <https://www.carss.cn/Report/Details/808>.
- [11] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床微生物实验室血培养操作规范: WS/T 503-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 30th edition: M100[S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2020.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发医院感染诊断标准 (试行) 的通知[EB/OL]. (2001-11-07) [2023-06-08]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/37cad8d95582456d8907ad04a5f3bd4c.shtml>.
- [14] Liu J, Fang Z, Yu Y, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017-2019[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 121. PMID: 34399840. PMCID: PMC8365905.
DOI: 10.1186/s13756-021-00989-6.
- [15] Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study[J]. J Pediatr, 2018, 201: 106-114.e4. PMID: 30054165.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.048.
- [16] Jiang S, Hong L, Gai J, et al. Early-onset sepsis among preterm neonates in China, 2015 to 2018[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(12): 1236-1241. PMID: 31738341.
DOI: 10.1097/INF.0000000000002492.
- [17] Ding Y, Wang Y, Hsia Y, et al. Systematic review and meta-analyses of incidence for group B *Streptococcus* disease in infants and antimicrobial resistance, China[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(11): 2651-2659. PMID: 33079042. PMCID: PMC7588546. DOI: 10.3201/eid2611.181414.
- [18] Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, et al. Maternal colonization with group B *Streptococcus* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65 (suppl_2): S100-S111. PMID: 29117327. PMCID: PMC5848259. DOI: 10.1093/cid/cix658.
- [19] Tessema B, Lippmann N, Knüpfer M, et al. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from neonatal sepsis patients at university hospital of Leipzig, Germany[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(3): 323. PMID: 33808878. PMCID: PMC8003699. DOI: 10.3390/antibiotics10030323.
- [20] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues[J]. Pediatrics, 2011, 127(5): 817-826. PMID: 21518717. PMCID: PMC3081183.
DOI: 10.1542/peds.2010-2217.
- [21] Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018, 103(6): F547-F553. PMID: 29208666. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313203.
- [22] Calley JL, Warris A. Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates[J]. J Infect, 2017, 74(Suppl 1): S108-S113. PMID: 28646949. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30200-1.
- [23] Flannery DD, Akinboyo IC, Mukhopadhyay S, et al. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* among infants admitted to neonatal intensive care units across the US from 2009 to 2017[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(2): 168-175. PMID: 33165599. PMCID: PMC7653538. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.4719.
- [24] Gao K, Fu J, Guan X, et al. Incidence, bacterial profiles, and antimicrobial resistance of culture-proven neonatal sepsis in South China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 3797-3805. PMID: 31819560. PMCID: PMC6899077. DOI: 10.2147/IDR.S223597.
- [25] Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2009, 123(1): 58-66. PMID: 19117861. PMCID: PMC2760222.
DOI: 10.1542/peds.2007-3423.
- [26] Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 252-275. PMID: 28521338. DOI: 10.1093/femsre/fux013.
- [27] Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, et al. Neonatal sepsis: the impact of carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 634349. PMID: 34179032. PMCID: PMC8225938.
DOI: 10.3389/fmed.2021.634349.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)