

新生儿重症监护室患儿院内感染病原菌 分布及院内感染的危险因素分析

杨玲蓉 彭珉娟 李桦 庞毅

(重庆医科大学附属成都第二临床学院/成都市第三人民医院儿科,四川 成都 610031)

[摘要] 目的 了解新生儿重症监护室(NICU)患儿院内感染病原菌分布及院内感染的危险因素。方法 回顾性分析 NICU 145例发生院内感染患儿的临床资料。结果 145例院内感染患儿中,肺炎克雷伯杆菌感染41例(28.3%),大肠埃希菌感染39例(26.9%),表皮葡萄球菌感染10例(6.9%),其他病原感染55例(37.9%)。Logistic回归分析显示胎龄 ≤ 32 周、出生体重 < 1500 g、住院时间、机械通气和肠外营养是肺炎克雷伯杆菌所致院内感染的主要危险因素(*OR*值分别为5.57、6.95、1.23、14.12、3.01);这5个因素也是大肠埃希菌所致院内感染的主要危险因素(*OR*值分别为3.42、6.73、9.96、0.55、2.13)。肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗生素有较高的耐药率,而对左氧氟沙星、美洛培南则比较敏感。结论 肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌及表皮葡萄球菌是NICU患儿院内感染的主要病原菌,它们对 β -内酰胺类抗生素耐药率高。机械通气和住院时间分别是院内肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌感染影响最大的危险因素。

[中国当代儿科杂志,2013,15(2):112-116]

[关键词] 重症监护室;肺炎克雷伯杆菌;大肠埃希菌;院内感染;新生儿

Pathogen distribution and risk factors of nosocomial infections in neonates in the neonatal intensive care unit

YANG Ling-Rong, PENG Min-Juan, LI Hua, PANG Yi. Department of pediatrics, Chengdu Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University (Third People's Hospital of Chengdu), Chengdu 610031, China (Peng M-J, Email: pmjuan@sohu.com)

Abstract: Objective To study the pathogen distribution and risk factors of nosocomial infections in neonates in the neonatal intensive care units (NICU). **Methods** The clinical data of 145 neonates with nosocomial infection in the NICU were retrospectively reviewed. **Results** Of the 145 neonates, 41 (28.3%) were infected with *Klebsiella pneumoniae*, 39 (26.9%) with *Escherichia coli*, 10 (6.9%) with *Staphylococcus epidermidis*, and 55 (37.9%) with other pathogens. Logistic regression analysis showed that a gestational age of ≤ 32 weeks (*OR* = 5.57), birth weigh of < 1500 g (*OR* = 6.95), hospitalization time (*OR* = 1.23), mechanical ventilation (*OR* = 14.12) and parenteral nutrition (*OR* = 3.01) were major risk factors for nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. The five factors were also main risk factors for nosocomial infection caused by *Escherichia coli*, with the *OR* of 3.42, 6.73, 9.96, 0.55 and 2.13 respectively. *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were highly resistant to β -lactam antibiotics but were relatively sensitive to levofloxacin and meropenem. **Conclusions** *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis* are major pathogens of nosocomial infections in neonates in the NICU and they are resistant to β -lactam antibiotics. Mechanical ventilation and hospitalization time are the most important risk factors for nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* respectively.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2):112-116]

Key words: Intensive care unit; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; Nosocomial infection; Neonate

院内感染(nosocomial infections, NI)即医院内获得性感染(hospital acquired infection, HAI),是指感染在患者入院时既不存在、又不处于潜伏期,而是在住院过程中获得的,也包括在医院获得感染出院后才出现症状的^[1]。通常入院48h后发生的感染考虑为NI^[2]。随着重症医学的进展,危重新生儿的

存活率在不断f提高,但NI亦呈上升趋势并构成对住院患儿尤其是早产儿的严重威胁^[3]。NI已成为大多数新生儿重症监护室(NICU)和新生儿科面临的一个主要挑战。而由肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)和大肠埃希菌(*Escherichia coli*)所引起的新生儿NI尤为重要,特别是产超广谱 β -内酰胺

[收稿日期]2012-03-25;[修回日期]2012-06-25

[作者简介]杨玲蓉,女,硕士,医师。

[通信作者]彭珉娟,主任医师。

酶(extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)菌株。Zaidi等^[3]指出肺炎克雷柏杆菌是院内呼吸道的最常见病原因,是引起院内革兰阴性杆菌菌血症和泌尿道感染的第2位因素。Garcia-Hernandez等^[4]指出大肠埃希菌是院内和社区获得性感染最常见的病原。针对目前国内对此类病原所致新生儿NI的研究甚少,为了解新生儿院内主要病原菌感染的现状并探讨其危险因素,为监控和干预院内感染的措施提供依据,现对2008年1月至2011年6月在我院NICU住院的新生儿及其院内主要病原菌感染发病情况进行了回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2008年1月至2011年6月我院NICU中病原菌培养阳性新生儿NI病例,NI诊断标准参照美国疾病控制中心(CDC)诊断标准^[5]。所有新生儿作为监测对象,详细记录其临床资料,机械通气和中心静脉插管患儿更换气管插管或拔除静脉插管时常规留导管头培养;怀疑感染时根据临床表现行各种相关病原学检查,其中送检血标本102例,痰标本193例,眼分泌物标本51例,脑脊液标本38例,大便标本34例,小便标本31例。对发生NI者及时上报医院院内感染管理委员会。统计NI发生率:NI发生百分率=感染人数/每100住院病例数;与住院时间相关的NI发生率=感染人数/每1000住院病人床位数。

细菌培养及鉴定所需痰标本采用一次性吸痰管吸取,大部分标本取自机械通气患儿气管插管导管内;血标本取自严格消毒皮肤的股静脉,分泌物用消毒生理盐水棉拭子取样,分别分离培养,采用法国梅里埃VITEK全自动微生物分析仪进行细菌鉴定。细菌培养结果确定根据MIC按1999年美国实验室标准化委员会(NCCLS)标准进行判断。

1.2 统计学分析

所有临床资料数据用SPSS 15.0软件包进行统计学处理,计数资料采用卡方检验,多因素分析采用logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 院内感染主要病原菌及其感染患儿的一般特点

1495例新生儿中,NI发生者145例(9.70%),其中每1000例患儿床位数院内感染发生率为8.9‰。细菌

培养显示肺炎克雷柏杆菌感染者41例(28.3%),大肠埃希菌感染者39例(26.9%),表皮葡萄球菌感染者10例(6.9%),其他病原感染者55例(37.9%)。

41例肺炎克雷柏杆菌感染患儿中,男29例,女12例;入院年龄0.5h~15d,胎龄27~41周;足月儿8例,早产儿33例;出生体重<1500g3例(其中1例<1000g),1500~2499g23例,≥2500g15例。原发病包括:肺透明膜病16例,早产儿及并发症10例,反复呼吸暂停4例,窒息及并发症5例,胎粪吸入综合征2例,其他疾病4例。院内肺炎克雷柏杆菌感染包括:败血症3例,肺炎31例(其中呼吸机相关性肺炎19例),肠炎2例,化脓性脑膜炎1例,尿路感染4例。

39例大肠埃希菌感染者中,男20例,女19例;入院年龄0.5h~18d,胎龄28~41周;足月儿9例,早产儿30例;出生体重<1500g4例,1500~2499g21例,≥2500g14例。原发病包括:早产儿及并发症15例,窒息及并发症10例,肺透明膜病6例,胎粪吸入综合征4例,其他疾病4例。院内大肠埃希菌感染包括:败血症7例,肺炎15例(其中呼吸机相关性肺炎6例),肠炎4例,结膜炎8例,化脓性脑膜炎1例,尿路感染4例。

10例表皮葡萄球菌感染者中,男4例,女6例;入院年龄0.5h~12d,胎龄28~41周;足月儿3例,早产儿7例;出生体重<1500g1例,1500~2499g7例,≥2500g2例。原发病包括:早产儿及并发症4例,窒息及并发症3例,胎粪吸入综合征1例,母婴ABO血型不合溶血病1例,新生儿贫血1例。院内表皮葡萄球菌感染包括:败血症7例,肺炎2例,结膜炎1例。

在以上145例NI患儿中,共有35例发生呼吸机相关性肺炎,其中29例由革兰阴性杆菌引起。

2.2 院内感染的危险因素

利用单因素logistic回归分析,发现新生儿发生肺炎克雷柏杆菌和大肠埃希菌院内感染的主要危险因素均为:胎龄≤32周、出生体重<1500g、入院时日龄<24h、住院时间、机械通气和肠外营养。多变量logistic回归分析发现对院内肺炎克雷柏杆菌感染影响最大的3个危险因素分别是胎龄、低出生体重以及机械通气(表1)。而对院内大肠埃希菌感染影响最大的3个危险因素是胎龄、低出生体重和住院时间(表2)。由于样本数太少,本研究未对院内表皮葡萄球菌感染的危险因素进行统计学分析。

表1 院内肺炎克雷伯杆菌感染多变量回归分析

危险因素	-b	OR	95% CI	P 值
胎龄≤32周	1.48	5.57	3.29~7.11	<0.01
低出生体重(<1500g)	1.53	6.95	2.14~8.63	<0.01
住院时间	0.19	1.23	1.06~1.45	0.037
机械通气	1.77	14.12	4.35~20.33	<0.01
肠外营养	1.36	3.01	2.87~4.21	0.023

表2 院内大肠埃希菌感染多变量回归分析

危险因素	-b	OR	95% CI	P 值
胎龄≤32周	1.37	3.42	1.55~7.57	<0.01
低出生体重(<1500g)	1.29	6.73	3.59~9.07	<0.01
住院时间	1.68	9.96	4.12~15.63	<0.01
机械通气	0.20	0.546	0.36~0.80	0.027
肠外营养	1.56	2.13	1.52~3.11	0.019

2.3 主要病原菌耐药情况

41株肺炎克雷伯杆菌菌株中,产ESBLs菌株为22株(54%)。在肺炎克雷伯杆菌引起的19例呼吸机相关性肺炎中,17例为产ESBLs菌株感染。ESBLs阳性与阴性菌株的耐药趋势大致相似,两者对不加酶抑制剂的β-内酰胺类抗生素高度耐药,对氨基糖苷类抗生素耐药率在10%~30%之间,而对左氧氟沙

星、美洛培南尚未产生耐药性。ESBLs阳性菌株对哌拉西林-舒巴坦、阿莫西林-克拉维酸钾、妥布霉素的耐药率要明显高于ESBLs阴性菌株,两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两者对碳青霉烯和喹诺酮类耐药率较低($< 10%$),低于青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类。

表3 肺炎克雷伯杆菌的耐药情况

抗生素	ESBLs 阴性			ESBLs 阳性			χ^2 值	P 值
	测定菌株数	耐药株	耐药率(%)	测定菌株数	耐药株	耐药率(%)		
氨苄西林	19	19	100	22	22	100	-	-
哌拉西林-舒巴坦	19	3	16	22	10	45	4.143	0.042
阿莫西林-克拉维酸钾	18	8	44	22	17	77	4.552	0.033
头孢唑啉	19	19	100	22	22	100	-	-
头孢曲松	19	17	89	22	22	100	2.435	0.209
头孢他啶	19	16	84	22	22	100	3.748	0.090
头孢哌酮-舒巴坦	19	1	5	21	2	10	0.220	0.538
丁胺卡那霉素	19	4	21	22	6	27	0.214	0.463
庆大霉素	19	3	16	22	4	18	0.041	0.586
妥布霉素	19	1	5	22	7	32	4.578	0.037
环丙沙星	18	0	0	22	2	9	1.722	0.296
左氧氟沙星	18	0	0	20	0	0	-	-
美洛培南	19	0	0	20	0	0	-	-
复方新诺明	19	13	68	22	19	86	1.916	0.078

39株大肠埃希菌菌株中,产ESBLs菌株为17株(44%)。大肠埃希菌引起的6例呼吸机相关性肺炎均为产ESBLs菌株感染。产ESBLs阳性菌株对加酶抑制剂和加酶抑制剂的β-内酰胺类抗生素耐药率均高于ESBLs阴性菌株,尤其对氨苄西林、哌拉西林-舒巴坦、阿莫西林-克拉维酸钾、头孢唑啉、头孢曲松、头孢他啶等,两者之间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。不管是ESBLs阴性或阳性

菌株,对氨基糖苷类的耐药率均在32%以下,对喹诺酮类的耐药率均较低($< 10%$),而对碳青霉烯尚未表现出耐药性。见表4。

表皮葡萄球菌是引起NICU新生儿院内败血症的主要阳性球菌。分离出的所有菌株均多重耐药,对头孢唑啉、庆大霉素、红霉素、克林霉素有较高的耐药率,而对万古霉素和利福平尚未产生耐药性。

表4 大肠埃希菌的耐药情况

抗生素	ESBLs 阴性			ESBLs 阳性			χ^2 值	P 值
	测定菌株数	耐药菌	耐药率(%)	测定菌株数	耐药菌	耐药率(%)		
氨苄西林	21	16	76	17	17	100	4.661	0.041
哌拉西林-舒巴坦	21	2	10	17	9	53	8.610	0.005
阿莫西林-克拉维酸钾	21	5	24	17	10	59	4.821	0.031
头孢唑啉	20	10	50	17	14	82	4.220	0.040
头孢曲松	21	7	33	17	13	76	7.012	0.008
头孢他啶	21	6	29	17	16	94	16.558	<0.001
头孢哌酮-舒巴坦	21	0	0	16	1	6	1.349	0.432
丁胺卡那霉素	21	4	19	17	4	24	0.114	0.900
庆大霉素	21	5	24	16	5	31	0.152	0.727
妥布霉素	20	1	5	17	2	12	0.564	0.584
环丙沙星	21	0	0	17	1	6	1.269	0.447
左氧氟沙星	21	0	0	17	0	0	-	-
美洛培南	21	0	0	17	0	0	-	-
复方新诺明	20	8	40	16	8	50	0.360	0.549

3 讨论

随着新生儿重症监护技术的发展,早产儿、低出生体重儿的存活率逐渐增加,但随之而来的医院内感染发生率也明显增加。肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌,尤其是产 ESBLs 菌株是 NICU 新生儿院内感染发生和导致死亡的常见危险因素^[6]。ESBLs 的产生与较高的死亡率和较长的住院时间相关^[6]。本研究发现,极低出生体重(<1500 g)和胎龄 ≤ 32 周是肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌 NI 发生的共同重要危险因素。通常,极低出生体重儿往往与较小的胎龄相关,而极低出生体重儿及胎龄较小的早期早产儿发育更不成熟、病情更严重、接受侵入性操作更多及住院时间更长,从而导致了较高的肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌 NI 发生的风险。在 Fernández 等^[7]的研究中,出生体重低于 1000 g 的超低出生体重儿 NI 发生率高达 90% 以上。在本研究中,8 例出生体重 <1500 g (其中 1 例 <1000 g) 的极低出生体重儿中有 7 例发生 NI。其中 3 例发生肺炎克雷伯杆菌性肺炎(2 例为呼吸机相关性肺炎),4 例发生大肠埃希菌院内感染(2 例为呼吸机相关性肺炎,2 例为败血症)。这也进一步提示了极低出生体重是院内肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌感染的高危因素。除此之外,本研究还显示,机械通气和住院时间分别是院内肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌感染影响最大的危险因素(OR 分别为 14.12、9.96)。Amazian 等^[8]对成人的一项多中心研究得出类似的结果。革兰阴性杆菌,尤其是产 ESBLs 菌株是引起呼吸机相关性肺炎的主要病原^[9]。本研究中引起 NICU 患

儿呼吸机相关性肺炎的病原菌中 83% (29/35) 为革兰阴性杆菌,其中肺炎克雷伯杆菌占 66% (19/29),大肠埃希菌占 21% (6/29)。引起 NICU 新生儿呼吸机相关性肺炎的肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌中 92% (23/25) 为产 ESBLs 菌株,与 Gupta 等^[10]的研究结果相似。

肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗生素耐药情况日益严重。本研究中,肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌产 ESBLs 菌株对不加酶抑制剂的 β -内酰胺类抗生素耐药率分别高达 100% 和 75% 以上。对于产 ESBLs 的肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌来说, β -内酰胺酶抑制剂与 β -内酰胺类抗生素的不同比例的联合应用是治疗该类菌株感染的有效措施之一。本研究中肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌不管是 ESBLs 阳性还是阴性菌株对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率均在 10% 以下,肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌对氨基糖苷类抗生素的耐药率在 32% 以下,对喹诺酮类抗生素的耐药率在 10% 以下,但考虑到这两类抗生素对儿童的毒副作用较大,一般不推荐用于小于 6 岁的儿童,因此限制了其在 NICU 的应用。本研究中,不管是否产生 ESBLs,分离到的肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌对美洛培南均敏感,这可能也提示碳青霉烯类抗生素是治疗院内肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌感染的首选药物。Ghorashi 等^[11]指出碳青霉烯类抗生素在治疗肺炎克雷伯杆菌耐药菌株感染时即便是在新生儿或婴儿中也能取得良好疗效。但近年来,世界各地有关耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌的报道越来越多。Mushtag 等^[12]报道,在英国、巴基斯坦和印度已发现有表达 NDM 碳青霉烯酶基因的大肠埃希菌。

Papadimitriou等^[13]报道在1例12 d的女性新生儿直肠拭子培养出耐碳青霉烯类大肠埃希菌。Wu等^[14]的研究发现入住重症监护室和之前使用过碳青霉烯类或糖肽类抗生素是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌NI的独立危险因素。鉴于肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌的抗生素选择压力,应当选择药敏试验敏感的二线类抗生素如加酶抑制剂 β -内酰胺类抗生素(舒普深等),从而减少和延缓该类菌株对碳青霉烯类抗生素的耐药。

为减少NI,尤其是肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌引起的NI的发生,需要采取一些措施。譬如建立良好的监测系统,通过常规的微生物培养或从分子水平上监测和追踪NICU的微生物情况;建立医护人员规范的手卫生制度;尽可能减少侵袭性操作;对呼吸机辅助通气患儿尽可能避免反复插管;缩短机械通气时间和住院时间,适度提高患儿机体免疫力;严格控制抗生素的应用,根据病原菌种类、感染部位、感染严重程度和新生儿的生理特点制定治疗方案,选择合适的抗生素治疗,尤其碳青霉烯类抗生素的选择应以药敏结果为依据。

[参 考 文 献]

[1] Bagheri Nejad S, Allegranzi B, Syed SB, Ellis B, Pittet D. Healthcare-associated infection in Africa: a systematic review[J]. Bull World Health Organ, 2011, 89(10): 757-765.

[2] Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections[J]. Crit Care Med, 2009, 37(9): 2506-2511.

[3] Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries[J]. Lancet, 2005, 365(9465): 1175-1188.

[4] Garcia-Hernandez AM, Garcia-Vazquez E, Hernandez-Torres A, Ruiz J, Yague G, Herrero JA, et al. Bacteraemia due to Escherichia coli

producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL): clinical relevance and today's insights[J]. Rev Esp Quimioter, 2011, 24(2): 57-66.

[5] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988[J]. Am J Infect Control, 1988, 16(3): 128-140.

[6] Ahmad TA, El-Sayed LH, Haroun M, Hussein AA, El Ashry el SH. Development of immunization trials against klebsiella pneumoniae[J]. Vaccine, 2012, 30(14): 2411-2420.

[7] Fernández Jonusas S, Brener Dik P, Mariani G, Fustinana C, Marco Del Pont J. Nosocomial infections in a neonatal unit: surveillance program[J]. Arch Argent Pediatr, 2011, 109(5): 398-405.

[8] Amazian K, Rossello J, Castella A, Sekkat S, Terzaki S, Dhidah L, et al. Prevalence of nosocomial infections in 27 hospitals in the Mediterranean region[J]. East Mediterr Health J, 2010 16(10): 1070-1078.

[9] Yapicioglu H, Ozcan K, Sertdemir Y, Mutlu B, Satar M, Narli N, et al. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in turkey in 2008: incidence and risk factors, a prospective study[J]. J Trop Pediatr, 2011, 57(3): 157-164.

[10] Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia[J]. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(2): 96-101.

[11] Ghorashi Z, Nezami N, Hoseinpour-Feizi H, Ghorashi S, Tabrizi JS. Arthritis, osteomyelitis, septicemia and meningitis caused by klebsiella in a low-birth-weight newborn: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 5: 241.

[12] Mushtag S, Irfan S, Sarma JB, Doumith M, Pike R, Pitout J, et al. Phylogenetic diversity of Escherichia coli strains producing NDM-type carbapenemases[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(9): 2002-2005.

[13] Papadimitriou M, Voulgari E, Ranellou K, Koemtziou E, Lebessi E, Tsakris A. Emergence of vim-1 metallo- β -lactamase-producing Escherichia coli in a neonatal intensive care unit[J]. Microb Drug Resist, 2011, 17(1): 105-108.

[14] Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae [J]. South Med J, 2011, 104(2): 106-110.

(本文编辑:王庆红)