

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.11.001

论著·临床研究

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

赵小鹏 周伟 李旭芳 宋燕燕 张庭艳 梁红

(广州市妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东 广州 510632)

[摘要] **目的** 探讨新生儿重症监护病房(NICU)极低/超低出生体重儿迟发型败血症(LOS)的发生情况及危险因素。**方法** 收集2011年1月至2013年12月入住NICU的极低或超低出生体重儿的临床资料,根据是否合并LOS分为两组:LOS组和无LOS组。回顾性分析LOS的发生率、病死率、常见病原菌及危险因素。**结果** 纳入的226例极低/超低出生体重儿中,117例(51.8%)发生了LOS,其中45例为确诊LOS,72例为临床诊断LOS。LOS组患儿病死率为13.7%(16/117),明显高于无LOS组(5/109, 4.6%),差异有统计学意义($P<0.05$)。共培养出51株病原菌,其中32株(63%)为革兰阴性细菌,16株(31%)为革兰阳性细菌,3株(6%)为真菌。多因素logistic回归分析显示,胎龄、小于胎龄儿、肠外营养持续时间、经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)、机械通气是极低/超低出生体重儿LOS发生的独立影响因素(OR 分别为:0.84、1.59、1.34、3.11、4.55,均 $P<0.05$)。**结论** 极低/超低出生体重儿LOS的发生率及病死率较高。LOS常见病原菌为革兰阴性细菌。胎龄低、肠外营养持续时间长、小于胎龄儿、PICC或机械通气的极低/超低出生体重儿LOS的发生危险可能增加。
[中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1129-1133]

[关键词] 迟发型败血症; 危险因素; 极低出生体重儿; 超低出生体重儿

Incidence of late-onset sepsis in very low birth weight and extremely low birth weight infants and risk factors for late-onset sepsis

ZHAO Xiao-Peng, ZHOU Wei, LI Xu-Fang, SONG Yan-Yan, ZHANG Ting-Yan, LIANG Hong. Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510632, China (Zhou W, Email: zhouwei_pu002@126.com)

Abstract: Objective To investigate the incidence of late-onset sepsis (LOS) in very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) infants in the neonatal intensive care unit (NICU) and the risk factors for LOS. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of all VLBW and ELBW infants who were hospitalized in the NICU between January 2011 and December 2013. According to the presence or absence of LOS, these infants were divided into LOS group and non-LOS group. The incidence and mortality rates of LOS, common pathogenic bacteria, and risk factors for LOS were analyzed. **Results** Of the 226 VLBW and ELBW infants, 117 (51.8%) developed LOS, among whom 45 had a confirmed diagnosis of LOS and 72 had a clinical diagnosis of LOS. The LOS group had a significantly higher mortality rate than the non-LOS group [13.7% (16/117) vs 4.6% (5/109); $P<0.05$]. Bacterial culture found 51 strains of pathogenic bacteria, among which 32 (63%) were Gram-negative bacteria, 16 (31%) were Gram-positive bacteria, and 3 (6%) were fungi. The multivariate logistic regression analysis showed that gestational age, small for gestational age (SGA), duration of parenteral nutrition, peripherally inserted central catheter (PICC) placement, and mechanical ventilation were independent risk factors for LOS in VLBW and ELBW infants ($OR=0.84, 1.59, 1.34, 3.11, \text{ and } 4.55$ respectively; $P<0.05$). **Conclusions** LOS has high incidence and mortality rates in VLBW and ELBW infants. Common pathogenic bacteria of LOS are Gram-negative bacteria. Low gestational age, long duration of parenteral nutrition, SGA, PICC placement, and mechanical ventilation may increase the risk of LOS in VLBW and ELBW infants.
[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(11): 1129-1133]

Key words: Late-onset sepsis; Risk factor; Very low birth weight infant; Extremely low birth weight infant

[收稿日期] 2017-05-29; [接受日期] 2017-09-06

[基金项目] 广东省医学科研项目(A2015494)。

[作者简介] 赵小鹏,女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 周伟,男,主任医师。

随着产科管理的发展尤其是产时预防性使用抗生素预防B族溶血性链球菌感染,新生儿早发型败血症已经有了大幅下降^[1]。然而,迟发型败血症(late-onset sepsis, LOS)的发生率却始终居高不下,是导致极低/超低出生体重儿死亡非常重要的原因之一,构成对这一类高危群体的严重威胁,成为新生儿重症监护病房(NICU)面临的主要挑战^[2]。目前有关极低/超低出生体重儿败血症的研究大多数未区分早发或迟发,专门针对LOS的研究很少,且缺乏长期监测的相关数据。本研究通过回顾性调查我院NICU连续3年极低/超低出生体重儿LOS的发生情况,分析LOS致病菌的特点并探讨其危险因素,为寻找有效的防治策略提供理论依据和新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年1月至2013年12月期间,在广州市妇女儿童医疗中心产科出生并入住NICU的极低/超低出生体重儿作为研究对象。排除标准:外院出生、胎龄 ≥ 37 周、出生体重 ≥ 1500 g、出生72h内死亡或放弃治疗、先天畸形、遗传代谢性疾病者。根据住院期间是否合并LOS分为2组:LOS组(包括确诊和临床诊断LOS)及无LOS组。

1.2 LOS的界定及诊断标准

在本研究中,LOS定义为出生72h之后证实的新生儿败血症^[3]。新生儿败血症(确诊或临床败血症)的诊断参照《实用新生儿学》^[4]。

1.3 数据采集

设计调查表,从电子病历系统中调取符合纳入标准的新生儿病例采集临床资料。观察变量包括:(1)母亲妊娠期数据:有无妊高症、妊娠期糖尿病,产前激素使用情况,分娩方式;(2)新生儿出生时数据:性别、胎龄、出生体重、是否小于胎龄儿(SGA)、有无窒息;(3)住院期间诊疗数据:机械通气、脐静脉置管、经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)、静脉营养、开始胃

肠道喂养时间、住院时间及转归等;(4)合并症的发生情况:新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、动脉导管未闭(PDA)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、支气管肺发育不良(BPD)、 $\geq$ Ⅲ级颅内出血(IVH)、 >2 期早产儿视网膜病变(ROP)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学处理与分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。将单因素分析筛选出的有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归分析(逐步向前引入法)评估LOS发生的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

研究期间我院NICU收治本院出生的极低/超低出生体重儿共253例(其中超低出生体重儿29例)。排除生后3d内死亡或放弃治疗的27例(2011~2013年分别排除5、12、10例),共226例极低、超低出生体重儿最终纳入研究。其中男118例,女108例;出生胎龄为 29.2 ± 1.2 周(范围: $25^{+3} \sim 36^{+2}$ 周),出生体重为 1250 ± 162 g(范围:780~1480g)。

2.2 LOS患病情况

226例极低/超低出生体重儿中,发生LOS 117例(51.8%),其中确诊LOS 45例,临床诊断LOS 72例。109例(48.2%)未发生LOS。

2.3 病死率

117例LOS患儿中,16例死亡,病死率为13.7%。与无LOS组比较,LOS组病死率明显升高,差异有统计学意义($\chi^2=5.530, P < 0.05$)。确诊LOS亚组病死率亦明显高于无LOS组($\chi^2=3.916, P < 0.05$),而临床LOS亚组与无LOS组比较差异无统计学意义($\chi^2=3.804, P > 0.05$)。见表1。

表 1 各组病死率的比较 [n (%)]

组别	例数	死亡
无 LOS 组	109	5(4.6)
LOS 组	117	16(13.7) ^a
确诊 LOS	45	7(15.6) ^a
临床 LOS	72	9(12.5)

注：a 示与无 LOS 组比较， $P<0.05$ 。

表 3 LOS 患儿常见致病菌构成的比较 [n (%)]

年度	菌株数	凝固酶阴性葡萄球菌	肺炎克雷伯菌	大肠埃希氏菌
2011	18	8(44)	7(39)	0(0)
2012	16	1(6)	8(50)	4(25)
2013	17	3(18)	5(29)	1(6)
χ^2 值		—	1.467	—
P 值		0.029*	0.480	0.021*

注：* 为 Fisher 精确概率检验。

2.4 LOS 致病菌的分布

45 例确诊 LOS 患儿中，血培养共计培养出明确致病菌 51 株。其中革兰阴性细菌 32 株（63%），以肺炎克雷伯菌和大肠埃希氏菌为主；革兰阳性细菌 16 株（31%），以凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌为主；真菌 3 株（6%），均为念珠菌属。总体来看，导致 LOS 前 3 位的病原菌依次为肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希氏菌（表 2）。

表 2 LOS 患儿病原菌分布

病原菌	菌株数	构成比 (%)
革兰阴性细菌		
肺炎克雷伯菌	20	39
大肠埃希氏菌	5	10
粘质沙雷菌	3	6
阴沟肠杆菌	2	4
产气肠杆菌	1	2
聚团肠杆菌	1	2
革兰阳性细菌		
凝固酶阴性葡萄球菌	12	24
金黄色葡萄球菌	2	4
肠球菌（粪 / 屎肠球菌）	2	4
真菌		
近平滑念珠菌	2	4
季也蒙念珠菌	1	2
合计	51	100

2011 年最常见的致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌，其次为肺炎克雷伯菌。然而 2012 年和 2013 年凝固酶阴性葡萄球菌检出率明显减少，而肺炎克雷伯菌检出率呈现上升趋势，跃居首位。统计学分析显示，凝固酶阴性葡萄球菌和大肠埃希氏菌各年的构成比差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 3。

2.5 LOS 发生的危险因素

单因素分析显示，LOS 组的平均胎龄、平均出生体重均明显低于无 LOS 组，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ）；LOS 组合并 SGA、新生儿窒息、NRDS、PDA 以及使用机械通气、脐静脉置管、PICC 的比例高于无 LOS 组，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ）；LOS 组肠外营养持续时间和住院时间均明显长于无 LOS 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。而性别、出生方式、母亲妊高症、妊娠期糖尿病、产前激素应用 5 个暴露因素两组间比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。见表 4。

表 4 两组患儿临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$ 或 [n (%)])

变量	无 LOS (n=109)	LOS (n=117)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
胎龄 (周)	32.5 ± 2.1	29.4 ± 1.5	(12.689)	<0.001
出生体重 (g)	1 245 ± 157	1 044 ± 109	(11.104)	<0.001
SGA	34(31.1)	56(47.9)	6.544	0.010
性别 (男)	60(55.0)	68(58.1)	0.217	0.641
剖宫产	19(17.4)	29(24.8)	1.825	0.177
母亲妊高症	6(5.5)	8(6.8)	0.173	0.678
母亲妊娠期糖尿病	8(7.3)	6(5.1)	0.475	0.491
母亲产前应用激素	98(89.9)	110(94.0)	1.300	0.254
新生儿窒息	6(5.5)	39(33.3)	27.404	<0.001
NRDS	88(80.7)	109(93.2)	7.793	0.005
PDA	18(16.5)	38(32.5)	7.716	0.005
机械通气	17(15.6)	62(53.0)	34.706	<0.001
脐静脉置管	74(67.9)	98(83.8)	7.816	0.005
PICC	36(33.0)	95(81.2)	53.740	<0.001
肠外营养持续时间 (d)	19 ± 8	25 ± 8	(-5.862)	<0.001
住院时间 (d)	39 ± 12	49 ± 11	(-6.374)	<0.001

注：[SGA] 小于胎龄儿；[NRDS] 新生儿呼吸窘迫综合征；[PDA] 动脉导管未闭；[PICC] 经外周静脉穿刺中心静脉置管。

将上述与 LOS 有显著关系的所有变量引入到 logistic 回归模型的多因素分析中, 结果显示, 胎龄、SGA、肠外营养持续时间、PICC、机械通气 5

个变量进入回归模型, 显示胎龄低、肠外营养持续时间长、SGA、PICC、机械通气的极低 / 超低出生体重儿发生 LOS 的危险增加, 见表 5。

表 5 LOS 危险因素 logistic 回归分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常数项	2.233	0.715	9.75	<0.001		
胎龄 (周)	-1.534	0.462	11.02	<0.001	0.84	0.82~0.91
SGA	0.551	0.162	11.56	<0.001	1.59	1.51~1.66
肠外营养持续时间 (d)	0.376	0.162	5.38	0.024	1.34	1.28~1.38
PICC	0.122	0.044	7.68	<0.001	3.11	2.34~5.65
机械通气	0.339	0.102	11.03	<0.001	4.55	3.66~5.23

注: [SGA] 小于胎龄儿; [PICC] 经外周静脉穿刺中心静脉置管。

3 讨论

极低 / 超低出生体重儿由于各器官发育不成熟, 特别是免疫功能低下、皮肤黏膜屏障易破坏, 且在救治过程中可能需要采取较多侵袭性诊疗措施, 是 NICU 发生迟发型感染的高危人群。美国国家儿童保健和人类发育研究所数据库表明, 21% 极低出生体重儿至少发生一次或多次血培养证实的 LOS^[5]。来自巴西新生儿研究网络数据也显示, 极低出生体重儿人群中大约有 24% 的病例为确诊 LOS^[6]。沙特阿拉伯国家相关研究显示, 极低出生体重儿和超低出生体重儿确诊 LOS 发生率分别是 41% 和 49%^[7]。本研究结果显示, 2011~2013 年我院 NICU 极低 / 超低出生体重儿确诊 LOS 的患儿为 19.9%, 与美国报道的接近^[5]。国外有多中心研究显示, 极低出生体重儿临床败血症发生率为 20.8%~25.1%^[6]。本研究中极低 / 超低出生体重儿临床 LOS 发生率为 31.9%, 与该中心报道的数据相比略偏高, 考虑可能与纳入研究对象的临床特征及临床 LOS 的诊断标准存在一定程度的偏差有关。

Lim 等^[8]研究表明, 合并 LOS 的极低出生体重儿病死率明显升高 (16.9% vs 8.6%)。本研究显示, 2011~2013 年 LOS 组患儿总病死率显著高于无 LOS 组, 这种差异主要缘于其中确诊 LOS 亚组病死率高。查阅死亡病例发现, 这些患儿最终都合并了严重内环境紊乱、顽固低血压、全身水肿、凝血功能障碍等。本研究中临床 LOS 组病死率高于无 LOS 组 (12.5% vs 4.6%), 虽差异未达统计学意义, 但对于临床诊断 LOS 患儿同样需要高度

重视, 给予及时的干预。

新生儿败血症致病菌的构成随年代、地域不同而改变。国内外关于新生儿 LOS 的病原菌分布报道不一。国外报道当前最常见的病原菌仍然是凝固酶阴性葡萄球菌, 且认为主要与常规使用深静脉置管相关^[9-10]。近年来国内相关研究显示, 肺炎克雷伯菌已成为早产儿、超早产儿 LOS 的第一位致病菌^[11-12]。本研究发现, 2012 年、2013 年我院 NICU 极低 / 超低出生体重 LOS 患儿最常见的致病菌为肺炎克雷伯菌, 与国内文献报道一致^[11-12]。本研究中 2011 年 LOS 患儿最常见的致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌, 其次为肺炎克雷伯菌。然而 2012 年和 2013 年凝固酶阴性葡萄球菌检出率明显减少, 肺炎克雷伯菌检出率跃居首位。病原菌分布的这些变化, 考虑与我院自 2012 年开始对 PICC 置管采用万古霉素加肝素封管的处置有关。本研究还显示, 我院 NICU 连续 3 年仅 3 例极低 / 超低出生体重儿经血培养证实为真菌败血症, 其中 2 例为近平滑念珠菌, 考虑可能与我院严格抗生素分级管理及一旦使用广谱抗生素的同时加用氟康唑预防二重感染的策略有关。

研究显示, 胎龄和出生体重与迟发型感染发生率呈反比关系^[13-14]。胎龄每下降 1 周伴随着 LOS 的危险性升高 15%^[15]。出生体重每减轻 100 g, 发生血行感染的危险性增加 9.0%^[16]。Bartels 等^[17]进行的一项多中心研究发现, SGA 组医院感染率较适于胎龄儿 (AGA) 组明显增高。本研究结果也显示, 胎龄和 SGA 是 LOS 的独立危险因素。考虑可能与胎龄越小, 各器官发育越不成熟, 免疫

功能越差,住院及肠外营养时间越长,各种有创性诊疗增加有关。而SGA往往是由于多种原因引起的宫内发育迟缓,所以在胎龄相同的情况下,SGA可能还存在其他基础疾病,这些因素均导致了感染机会增加。而本研究结果显示出生体重并非LOS发生的独立危险因素,可能与本研究纳入的研究对象均为极低或超低出生体重儿有关。对NICU的早产儿而言,PICC是非常有必要采取的一项侵入性操作,以保证静脉营养、药物及抗生素的摄取。然而,PICC又可能导致LOS的发生^[18]。一方面脂肪乳有利于部分细菌生长,另一方面静脉营养在配置、储存、输注多个环节上也可能发生污染。研究还表明,静脉营养与LOS密切相关,肠道喂养建立延迟及达到全肠道喂养的时间延长都可能伴随着LOS的风险增加^[19]。本研究结果显示,肠外营养持续时间是LOS发生的独立危险因素,肠外营养时间缩短意味着肠道喂养建立较理想,PICC置管时间可能缩短,从而减少感染的发生。本研究结果还显示机械通气也是LOS发生的独立危险因素,与既往报道一致^[20-21]。分析原因,一方面呼吸机管路是增加病原体来源的重要渠道;另一方面机械通气时间越长伴随着支气管肺发育不良的发生率越高,明显延长住院时间,导致感染风险增加。

综上所述,LOS是极低/超低出生体重儿常见并发症,病死率高。近年来革兰阴性菌为其首要致病菌。胎龄、SGA、肠外营养持续时间、PICC、机械通气是极低、超低出生体重儿LOS发生的独立危险因素。针对这些危险因素加强本病的防治工作,并积极探讨新的预防策略将有助于减少极低/超低出生体重儿LOS的发生。由于本研究仅仅是单中心临床总结,样本数较少,有必要扩大样本量对LOS发生的危险因素做进一步的探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Shim GH, Kim SD, Kim HS, et al. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(2): 284-289.
- [2] Qazi SA, Stoll BJ. Neonatal sepsis: a major global public health challenge[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(1 Suppl): S1-S2.
- [3] Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3): F257-F263.
- [4] 余加林, 吴仕孝. 败血症[M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-342.
- [5] Afjeh SA, Sabzehei MK, Fahimzad SA, et al. Antibiotic therapy for very low birth weight newborns in NICU[J]. Iran J Pediatr, 2016, 26(2): e2612.
- [6] de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-pinhata M, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study[J]. J Trop Pediatr, 2014, 60(6): 415-421.
- [7] Alfaleh KM. Incidence of late onset neonatal sepsis in very low birth weight infants in a tertiary hospital: an ongoing challenge[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2010, 10(2): 227-230.
- [8] Lim WH, Lien R, Huang YC, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants[J]. Pediatr Neonatol, 2012, 53(4): 228-234.
- [9] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis[J]. Pediatr Clin North Am, 2013, 60(2): 367-389.
- [10] Leal YA, Álvarez -Nemegyei J, Velázquez JR, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2012, 12: 48.
- [11] 陈历奎, 傅万海, 游楚明, 等. 新生儿重症监护病房患儿医院感染病原菌分布及耐药性[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(10): 611-613.
- [12] 姜娜, 汪盈, 王琦, 等. 超早产儿医院感染及其危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 137-141.
- [13] Grisar-Soen G, Friedman T, Dollberg S, et al. Late-onset bloodstream infections in preterm infants: a 2-year survey[J]. Pediatr Int, 2012, 54(6): 748-753.
- [14] Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit[J]. Am J Infect Control, 2005, 33(5): 268-275.
- [15] Hoyos OA, Suarez GM, Massaro CM, et al. Bloodstream infection in a neonatology unit of Medellin-Colombia, 2008-2009[J]. Rev Chilena Infectol, 2010, 27(6): 491-498.
- [16] 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.
- [17] Bartels DB, Schwab F, Geffers C, et al. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(6): F449-F453.
- [18] 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.
- [19] Samanta S, Farrer K, Breathnach A, et al. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 96(1): F15-F18.
- [20] Abdel-Wahab F, Ghoneim M, Khashaba M, et al. Nosocomial infection surveillance in an Egyptian neonatal intensive care unit[J]. J Hosp Infect, 2013, 83(3): 196-199.
- [21] Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients[J]. J Perinat Med, 2007, 35(4): 334-338.

(本文编辑: 邓芳明)