

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.09.007

论著·临床研究

早产儿败血症的病原体及其临床特征

程琳 徐发林 牛铭 李文丽 夏磊 张彦华 邢景月

(郑州大学第三附属医院新生儿科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 分析早产儿败血症的病原体构成及其临床特征, 为早期识别和治疗早产儿败血症提供依据。**方法** 收集2014年1月至2018年5月血培养阳性的371例早产儿败血症患儿的临床资料, 根据发病时间分为早发型组(发病日龄 <7 d, $n=73$)和晚发型组(发病日龄 ≥ 7 d, $n=298$), 比较两组在病原体构成、临床特征(首发症状、起病时辅助检查、合并症、预后等)方面的差异。**结果** 肺炎克雷伯杆菌感染在晚发型组中占比更高($P<0.05$), 大肠埃希菌、无乳链球菌和李斯特菌感染在早发型组中占比更高($P<0.05$)。早发型组首发临床表现中呼吸困难比例高于晚发型组($P<0.05$)。早发型组血培养转阴时间、感染前抗生素使用时间以及深静脉置管留置时间均短于晚发型组($P<0.05$), 晚发型组新生儿坏死性小肠结肠炎的发生率高于早发型组($P<0.05$)。早发型组放弃率高于晚发型组($P<0.05$)。**结论** 早产儿败血症起病时临床表现及辅助检查不典型, 早发型与晚发型早产儿败血症在病原体构成及临床特征方面存在一定差异, 应结合发病日龄、临床特征推断可能病原体, 及早合理用药。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 881-885]

[关键词] 败血症; 病原体; 临床特征; 早产儿

Pathogens and clinical features of preterm infants with sepsis

CHENG Lin, XU Fa-Lin, NIU Ming, LI Wen-Li, XIA Lei, ZHANG Yan-Hua, XING Jing-Yue. Department of Neonatology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Xu F-L, Email: xufalin72@126.com)

Abstract: Objective To investigate the pathogen composition and clinical features of preterm infants with sepsis, and to provide a basis for early identification and treatment of sepsis in preterm infants. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 371 preterm infants with sepsis who had a positive blood culture between January 2014 and May 2018. According to the time of onset, the preterm infants were divided into an early-onset group (an age of onset of <7 days) with 73 preterm infants and a late-onset group (an age of onset of ≥ 7 days) with 298 preterm infants. The two groups were compared in terms of pathogen composition and clinical features (initial symptoms, laboratory examination results at the time of onset, comorbidities, and prognosis). **Results** There was a higher proportion of infants with *Klebsiella pneumoniae* infection in the late-onset group ($P<0.05$), while there was a higher proportion of infants with *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* or *Listeria* infection in the early-onset group ($P<0.05$). The early-onset group had a significantly higher proportion of infants with dyspnea than the late-onset group ($P<0.05$). Compared with the late-onset group, the early-onset group had significantly shorter time to negative conversion of blood culture, duration of antibiotic use before infection, and indwelling time of deep venous catheterization ($P<0.05$), and the late-onset group had a significantly higher incidence rate of neonatal necrotizing enterocolitis than the early-onset group ($P<0.05$). The early-onset group had a significantly higher rate of treatment withdrawal than the late-onset group ($P<0.05$). **Conclusions** Preterm infants with sepsis lack typical clinical manifestations and laboratory examination results at the time of onset. There are certain differences in pathogen composition and clinical features between preterm infants with early- and late-onset sepsis. Possible pathogens for sepsis should be considered based on age in days at the time of onset and related clinical features.
[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 881-885]

Key words: Sepsis; Pathogen; Clinical feature; Preterm infant

[收稿日期] 2019-04-11; [接受日期] 2019-06-10

[作者简介] 程琳, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 徐发林, 男, 主任医师, 教授。Email: xufalin72@126.com。

败血症是新生儿期严重的感染性疾病，是造成新生儿死亡的主要原因之一。早发型败血症临床病死率高达17.4%，晚发型败血症病死率约为9.0%^[1]，严重危害新生儿健康。早产儿是新生儿中的特殊群体，由于其解剖及病理生理的特殊性，其败血症病情变化快，进展迅速，更易导致死亡或造成永久性损害。早产儿感染的早期症状、体征更不典型，往往与原发呼吸暂停、喂养不耐受、贫血等非感染性疾病难以鉴别，造成延误或过度治疗。了解并掌握早产儿不同时期败血症的病原学和临床特点对早期诊断、治疗及预防有重要意义。为早期识别和诊断早产儿败血症，提高治疗水平，降低新生儿病死率，现分析我院新生儿重症监护病房（NICU）收治的371例早产儿败血症的病原体、临床特征、合并症及预后情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2014年1月至2018年5月郑州大学第三附属医院NICU收治的符合新生儿败血症诊断标准的早产儿的临床资料。诊断标准参考2003年《新生儿败血症诊疗方案》^[2]，但仅纳入血培养阳性者，即具有感染中毒症状及体征并符合下列条件之一者：（1）血培养结果为致病菌；（2）如果血培养结果为条件致病菌，则必须另次（份）血或无菌体腔内或导管处培养出同一种细菌。

排除标准：（1）有临床感染症状，血及无菌体腔培养阴性者；（2）有临床感染症状，血培养阴性，其他无菌体腔培养阳性者；（3）血培养阳性但一般情况可、无明显临床感染症状者，疑似污染或细菌定植者；（4）先天性遗传代谢病患者。

最终纳入早产儿共371例，其中男219例（59.0%），女152例（41.0%），胎龄25⁺³~36⁺⁵周，出生体重700~2450 g。

1.2 研究方法

依据发病日龄将败血症患儿分为早发型组和

晚发型组。发病日龄<7 d者纳入早发型组，发病日龄≥7 d者纳入晚发型组^[3]。

收集两组患儿的临床资料，包括性别、胎龄、出生体重、围产期情况、发病日龄、首发临床表现、起病时辅助检查、血培养转阴时间、感染前治疗情况、合并症及转归情况。合并症包括肺炎、脑膜炎、新生儿坏死性小肠结肠炎（neonatal necrotizing enterocolitis, NEC）、支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）、脑室周围白质软化（periventricular leukomalacia, PVL）、早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、胆汁淤积综合征、肺出血，合并症的诊断参考第4版《实用新生儿学》^[4]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件进行数据处理。非正态分布计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示，组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数资料以百分比或率表示，组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早发型组和晚发型组患儿一般情况比较

371例早产儿败血症患儿中，早发型组73例，晚发型组298例。两组间胎龄、出生体重、性别、出生方式、胎膜早破>18 h、羊水Ⅲ度污染比例方面差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），晚发型组感染前深静脉置管比例高于早发型组（ $P<0.05$ ）。见表1。

2.2 早发型组和晚发型组患儿病原体分布情况比较

早发型组病原体以肺炎克雷伯杆菌（27.4%）、大肠埃希菌（16.4%）、表皮葡萄球菌（8.2%）、无乳链球菌（8.2%）、李斯特菌（8.2%）为主；晚发型组病原体以肺炎克雷伯杆菌（43.6%）、白假丝酵母菌（8.4%）、大肠埃希菌（7.0%）为主。肺炎克雷伯杆菌在晚发型组中占比更高（ $P<0.05$ ），大肠埃希菌、无乳链球菌和李斯特菌在早发型组中占比更高（ $P<0.05$ ）。见表2。

表1 早发型组和晚发型组一般情况比较

组别	早发型组 (n=73)	晚发型组 (n=298)	H/ χ^2 值	P 值
胎龄 [M(P_{25} , P_{75}), 周]	30.0(29.1, 30.4)	29.0(28.1, 31.3)	2.175	0.140
出生体重 [M(P_{25} , P_{75}), g]	1300(1200, 1490)	1250(1100, 1450)	3.553	0.059
男 [n(%)]	47(64.4)	172(57.7)	1.077	0.299
剖宫产 [n(%)]	49(67.1)	215(72.1)	0.535	0.465
胎膜早破 >18 h [n(%)]	17(23.3)	69(23.2)	0.001	0.981
羊水Ⅲ度污染 [n(%)]	9(12.3)	25(8.4)	1.093	0.296
感染前深静脉置管* [n(%)]	31(42.5)	201(67.4)	15.967	<0.001

注: * 示深静脉置管包括脐静脉置管、经外周静脉置入中心静脉导管。

表2 早发型组和晚发型组病原体分布情况比较 [n(%)]

病原体	早发型组 (n=73)	晚发型组 (n=298)	χ^2 值	P 值
C⁺ 菌				
表皮葡萄球菌	6(8.2)	11(3.7)	1.811	0.178
肠球菌	0(0)	11(3.7)	1.642	0.200
李斯特菌	6(8.2)	1(0.3)	15.658	<0.001
无乳链球菌	6(8.2)	1(0.3)	15.658	<0.001
中间葡萄球菌	4(5.5)	0(0)	11.769	0.001
缓症链球菌	2(2.7)	1(0.3)	1.760	0.185
溶血葡萄球菌	1(1.4)	1(0.3)	0.036	0.849
其他凝固酶阴性葡萄球菌	1(1.4)	0(0)	0.583	0.445
肺炎链球菌	1(1.4)	0(0)	0.583	0.445
C⁻ 菌				
肺炎克雷伯杆菌	20(27.4)	130(43.6)	6.411	0.011
大肠埃希菌	12(16.4)	21(7.0)	6.382	0.012
产酸克雷伯菌	4(5.5)	8(2.7)	0.707	0.401
粘滞沙雷菌	1(1.4)	9(3.0)	0.142	0.706
铜绿假单胞菌	2(2.7)	7(2.3)	0.000	1.000
不动杆菌属	1(1.4)	7(2.3)	0.004	0.947
其他 ^a	3(4.1)	10(3.4)	0.000	1.000
真菌				
白假丝酵母菌	2(2.7)	25(8.4)	2.773	0.096
热带假丝酵母菌	0(0)	19(6.4)	3.681	0.055
近平滑假丝酵母菌	1(1.4)	16(5.4)	1.328	0.249
光滑假丝酵母菌	0(0)	14(4.7)	2.388	0.122
其他 ^b	0(0)	6(2.0)	0.496	0.481

注: a 包括嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌、聚团肠杆菌、产气肠杆菌、弗劳地枸橼酸杆菌、臭鼻克雷伯菌、液化沙雷菌、解鸟氨酸克雷伯菌; b 包括葡萄芽假丝酵母菌、季也蒙假丝酵母菌、皱褶假丝酵母菌。

2.3 早发型组和晚发型组患儿首发症状及治疗情况比较

371例早产儿败血症中,首发症状为反应差者有140例(37.7%),呼吸困难者123例(33.2%),呼吸暂停者105例(28.3%),发热者24例(6.5%),腹胀者20例(5.4%)。早发型组呼吸困难比例高于晚发型组($P<0.05$);两组间反应差、腹胀、呼吸暂停、发热比例差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿起病时WBC、PLT及C-反应蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$)。早发型组血培养转阴时间、感染前抗生素使用时间及深静脉置管留置时间短于晚发型组($P<0.05$);两组感染前机械通气时间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 早发型组和晚发型组患儿合并症比较

晚发型组NEC发生率高于早发型组($P<0.05$);两组肺炎、脑膜炎、BPD、PVL、ROP、胆汁淤积综合症、肺出血发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 早发型组和晚发型组患儿预后比较

所有患儿中临床治愈255例(68.7%),好转52例(14.0%),放弃36例(9.7%),死亡28例(7.5%)。早发型组放弃率高于晚发型组($P<0.05$);两组治愈率、好转率、病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表3 早发型组和晚发型组患儿首发症状及治疗情况比较

组别	早发型组 (n=73)	晚发型组 (n=298)	H χ^2 值	P 值
发病日龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	3.5(1.0, 5.0)	18.0(12.0, 30.0)	167.870	<0.001
首发临床表现 [n(%)]				
反应差	23(31.5)	117(39.3)	1.550	0.213
呼吸困难	40(54.8)	83(27.9)	19.205	<0.001
呼吸暂停	17(23.3)	88(29.5)	1.126	0.289
发热	2(2.7)	22(7.4)	2.089	0.148
腹胀	5(6.8)	15(5.0)	0.379	0.538
起病时辅助检查				
WBC [M(P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]	8.6(5.1, 12.9)	9.0(6.3, 13.0)	2.677	0.102
PLT [M(P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]	172.0(104.0, 225.3)	153.0(89.5, 237.5)	0.127	0.722
C-反应蛋白 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	2.2(0.5, 16.0)	3.5(0.5, 20.1)	2.397	0.122
血培养转阴时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	13.0(7.0, 99.7)	35.5(22.8, 99.9)	27.553	<0.001
感染前治疗情况				
抗生素使用时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	0.5(0.0, 2.8)	10.0(6.0, 17.0)	98.056	<0.001
深静脉置管留置时间 * [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	0.0(0.0, 2.8)	7.0(0.0, 18.0)	50.353	<0.001
机械通气时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	1(0, 1)	0(0, 1)	0.527	0.468

注: * 示深静脉置管包括脐静脉置管、经外周静脉置入中心静脉导管。

表4 早发型组和晚发型组患儿合并症比较 [n (%)]

组别	例数	肺炎	脑膜炎	NEC	BPD	PVL	ROP	胆汁淤积 综合症	肺出血
早发型组	73	49(67.1)	4(5.5)	1(1.4)	17(23.3)	2(2.7)	1(1.4)	8(11.0)	4(5.5)
晚发型组	298	225(75.5)	7(2.3)	25(8.4)	93(31.2)	8(2.7)	5(1.7)	50(16.8)	18(6.0)
χ^2 值		2.132	1.057	4.433	1.763	0.001	0.000	1.506	0.000
P 值		0.144	0.304	0.035	0.184	0.979	1.000	0.220	1.000

注: [NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎; [BPD] 支气管肺发育不良; [PVL] 脑室周围白质软化; [ROP] 早产儿视网膜病变。

表5 早发型组和晚发型组患儿预后比较 [n (%)]

组别	例数	治愈	好转	放弃	死亡
早发型组	73	48(65.8)	7(9.6)	12(16.4)	6(8.2)
晚发型组	298	207(69.5)	45(15.1)	24(8.1)	22(7.4)
χ^2 值		0.375	1.478	4.705	0.059
P 值		0.540	0.224	0.030	0.808

3 讨论

早产儿由于特异性与非特异性免疫系统发育不成熟, 易发生感染性疾病, 其中败血症是最常见的感染类型。由于血培养血量少、送检前经验性应用抗生素等原因, 导致培养阳性率减低, 影响败血症病原体判断。早产儿由于住院时间长、侵入性操作多, 有时住院期间罹患多种病原体感

染。为避免混淆, 本研究仅纳入血培养首次阳性结果, 而对同一病例后续血培养结果未再纳入分析。

有文献报道, 新生儿败血症的病原体主要为 G⁺ 菌^[5-6], 而本研究发现早产儿败血症病原体以 G⁻ 菌为主, 考虑可能与纳入研究病例的胎龄不同有关。张德双等^[7]研究表明, 足月儿败血症病原体以 G⁺ 菌为主, 早产儿败血症病原体以 G⁻ 菌为主, 与本研究结果一致。进一步分析发现, 早发型组病原体以肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、无乳链球菌、李斯特菌为主, 晚发型组病原体以肺炎克雷伯杆菌、白假丝酵母菌、大肠埃希菌为主, 与文献报道一致^[8]。同时我们发现肺炎克雷伯杆菌感染在晚发型组中占比更高, 大肠埃希菌、无乳链球菌和李斯特菌感染在早发型组

中占比更高。因此,应结合胎龄及发病时间对早产儿败血症病原体做出综合判断,及时选用合适的抗菌药物控制感染。

早产儿败血症临床表现不典型,主要表现为发热、反应差、腹胀、呼吸异常等。本研究显示,早发型组首发表现为呼吸困难的比例较高,与 Jiang 等^[9]报道不一致,可能与早产儿在生后1周内往往合并新生儿呼吸窘迫综合征有关,因此生后早期以呼吸困难起病者应注意鉴别感染性疾病和非感染性疾病。晚发型组合并 NEC 的比例较高,与 NEC 平均起病日龄为 12 d 相一致,且与 NEC 往往由感染导致有关^[10-11]。早产儿消化系统发育不完善,容易受缺氧、低体温、喂养及中心静脉置管等影响而发生 NEC,应引起重视^[12]。

C-反应蛋白是诊断感染的重要生物标志物,但因其炎症后 6~12 h 才可检测到,故不利于感染的早期诊断^[13-14]。本研究亦发现两组患儿起病时 WBC、PLT 及 C-反应蛋白基本在正常范围,故对疑似感染者应及时复查相关指标,避免漏诊^[15]。本研究不足之处是,由于系回顾性分析,未进一步动态监测发病后两组 WBC 和 C-反应蛋白的变化情况。

本研究发现,晚发型组感染前抗生素使用及深静脉置管留置时间较长。有研究表明,广谱抗生素应用及深静脉置管留置 ≥ 14 d 为早产儿感染的独立危险因素^[16-17]。因此,应严格把握深静脉置管指征,对留置导管患儿应及时评估,尽量缩短置管留置时间,如遇病情变化,应特别警惕感染可能,及时选用抗菌药物治疗并拔除深静脉置管。

综上,早产儿败血症的早期临床表现不特异,起病时 WBC、PLT、C-反应蛋白等常用实验室指标往往正常,且血培养阳性率低,与非感染性疾病鉴别困难,因此临床上应注意早期症状识别,及时复查感染指标。早产儿败血症病原体以 G⁻菌为主,早发型组与晚发型组病原体存在差异。在做血培养的同时,应依据感染发生时间、胎龄、临床表现及合并症等情况来推断可能的病原体,合理经验性用药。

[参 考 文 献]

- [1] 陈婷,陆勤,杨力,等. 新生儿败血症的病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(3): 220-223.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [3] Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 21-47.
- [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: 401-408, 347-351, 477-483, 416-422, 715-719, 887-892, 110, 408-410.
- [5] 曹慧春,彭华保. 新生儿败血症病原学分布及耐药性分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 11(5): 353-356.
- [6] Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity[J]. Virulence, 2018, 9(1): 621-633.
- [7] 张德双,谢东可,何娜,等. 早产儿医院内感染的病原分布及其危险因素和结局分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(8): 866-871.
- [8] 王晓康. 新生儿重症监护病房 10 年新生儿败血症菌株的分布及耐药性分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [9] Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2004, 37(5): 301-306.
- [10] 孙鹏,刘磊,臧冬东. 不同类型新生儿败血症的临床特征分析[J]. 中国当代医药, 2014, 21(12): 52-54.
- [11] 汪莉,倪申旺,朱克然,等. C-反应蛋白、降钙素原在新生儿坏死性小肠结肠炎患儿的水平变化及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 825-830.
- [12] Collado MC, Cernada M, Neu J, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants[J]. Pediatr Res, 2015, 77(6): 726-731.
- [13] Lu Q, Duan H, Yu J, et al. Are global coagulation and platelet parameters useful markers for predicting late-onset neonatal sepsis?[J]. Clin Lab, 2016, 62(1-2): 73-79.
- [14] 郭利美,秦微,谭稻香,等. 降钙素原和超敏 C 反应蛋白在新生儿败血症早期诊断中的意义[J]. 中国医药科学, 2016, 6(1): 211-213.
- [15] Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature[J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(5): 569-581.
- [16] 袁毅,肖万祥,詹媛丽,等. 新生儿早期侵袭性真菌感染的危险因素及诊断方法研究[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(18): 60-62.
- [17] 蔡文红,杨长仪,陈文骞. 早产儿晚发型败血症危险因素及病原学分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(5): 293-296.

(本文编辑: 王颖)