

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205288

· 论 著 ·

早产儿重症监护病房实验室确诊败血症病原分布及临床特点

常淑婷, 刘新晖, 李 强, 马金霞, 庄 严, 高喜容, 谭李红

(湖南省儿童医院新生儿科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 调查重症监护病房败血症早产儿病原菌分布及其临床特点。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 12 月某院早产儿重症监护病房收治的血培养阳性, 实验室确诊败血症 155 例, 对不同病原菌早产儿败血症临床特点进行比较。**结果** 155 例早产儿败血症中, 革兰阴性(G^-)杆菌组 76 例(占 49.03%), 以肺炎克雷伯菌败血症为主; 革兰阳性(G^+)球菌组 42 例(占 27.10%), 以表皮葡萄球菌败血症为主; 真菌组 37 例(占 23.87%), 以近平滑假丝酵母菌、白假丝酵母菌败血症为主。 G^- 菌组和真菌组早产儿胎龄、出生体重小于 G^+ 菌败血症组; 真菌败血症组早产儿起病日龄大于 G^- 菌组、 G^+ 菌组, 深静脉置管比例高于 G^- 菌组、 G^+ 菌组; 真菌组早产儿血小板计数低于 G^- 菌、 G^+ 菌组; G^- 菌组 C 反应蛋白(CRP)高于 G^+ 菌组和真菌组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。155 例早产儿治愈好转率 94.84%, 病死率 5.16%。 G^- 菌组患儿病死率高于 G^+ 菌组、真菌组, 真菌败血症组治疗日数长于 G^- 菌、 G^+ 菌组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 早产儿败血症致病菌主要为 G^- 菌, G^- 菌组、 G^+ 菌组及真菌组败血症早产儿临床表现不同、实验室指标及预后不同。

[关键词] 败血症; 脓毒症; 细菌; 真菌; 新生儿, 早产

[中图分类号] R722.13⁺1

Distribution and clinical characteristics of pathogens in laboratory confirmed septicemia in premature infants in intensive care unit

CHANG Shu-ting, LIU Xin-hui, LI Qiang, MA Jin-xia, ZHUANG Yan, GAO Xi-rong, TAN Li-hong (Department of Newborn, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the pathogenic distribution and clinical characteristics of premature infants with septicemia in intensive care unit(ICU). **Methods** 155 premature infants with septicemia confirmed by laboratory positive blood culture were retrospectively analyzed, these infants were admitted in ICU of a hospital from January 2016 to December 2018, clinical characteristics of septicemia in premature infants with different pathogens were compared. **Results** Among 155 premature infants with septicemia, 76 cases (49.03%) were in Gram-negative bacillus group (G^- group), mainly *Klebsiella pneumoniae* septicemia; 42 cases (27.10%) were in Gram-positive coccus group (G^+ group), mainly *Staphylococcus epidermidis* septicemia; 37 cases (23.87%) were in fungus group (fungus group), mainly *Candida parapsilosis* septicemia and *Candida albicans* septicemia. The gestational age and birth weight of premature infants in G^- group and fungus group were less than G^+ group; disease onset age of premature infants in fungus group was older than G^- group and G^+ group, proportion of deep vein catheterization was higher than G^- group and G^+ group; platelet count of premature infants in fungus group was lower than G^- group and G^+ group; C-reactive protein (CRP) of G^- group was higher than G^+ group and fungus group, difference were all statistically significant (all $P < 0.05$). The recovery rate and mortality of 155 premature infants were 94.84% and 5.16% respectively. Mortality of premature infants in G^- group was higher than G^+ group and fungus group, treatment days of fungus group were longer than G^- group and G^+ group, differences were all statistically significant

[收稿日期] 2019-04-16

[基金项目] 湖南省科学技术厅重点研发项目(2017SK2154); 2020 年度湖南省卫生计生委科研计划项目 C 类课题(20200333)

[作者简介] 常淑婷(1983-), 女(汉族), 山西省临汾市人, 主治医师, 主要从事新生儿疾病的诊断及治疗研究。

[通信作者] 常淑婷 E-mail: changst2008@163.com

(all $P < 0.05$). **Conclusion** The main pathogens of septicemia in premature infants are G^- bacteria, clinical manifestations, laboratory markers and prognosis of septicemia children in G^- group, G^+ group and fungus group are different.

[Key words] septicemia; sepsis; bacteria; fungus; infant, premature

新生儿败血症(也称新生儿脓毒症)是指病原菌侵入机体血液循环,并在其中繁殖,产生毒素,所致的全身性感染。新生儿败血症是导致新生儿死亡常见原因,在早产儿及低出生体重儿中更为严重,早产儿自身存在免疫功能障碍,缺乏获得性母体 IgG 抗体,感染发生率较正常体重新生儿高 3~10 倍。住院早产儿接受侵入性操作较多、长时间的静脉通路、气管插管和不合理应用抗菌药物等^[1],使得早产儿与足月儿相比更易发生医院获得性感染。另外,早产儿心血管发育不成熟,甲状腺功能低下和血流动力学表现复杂且多变,早期识别较困难,疾病发现时即可进展为感染性休克,病死率更高,即使幸存,也会增加终身残疾以及生活质量低下的风险,给家长及社会带来沉重的经济和精神负担^[2]。早产儿败血症血培养阳性率不高,早期诊断困难,治疗针对性困难。本研究回顾性研究某院早产儿重症监护病房(NICU)血培养阳性败血症早产儿的临床资料,比较分析革兰阴性(G^-)杆菌、革兰阳性(G^+)球菌及真菌败血症的特点,以提高对早产儿败血症不同病原菌临床特点的认识,提高早期诊疗水平,对提高存活率,改善远期预后意义重大。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2016 年 1 月—2018 年 12 月湖南省儿童医院 NICU 收治的血培养阳性、实验室确诊早产儿败血症 155 例,发病率 9.76%(155/1 588)。所有早产儿均按照《新生儿败血症诊疗方案》^[3]确诊。

1.2 方法 查阅病历,收集早产儿相关资料,包括胎龄、性别、分娩方式、出生体重、发病日龄、经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)、临床表现、发生败血症时相关实验室指标、转归。根据血培养结果,分为 G^- 菌、 G^+ 菌及真菌败血症组,并对相关检测指标进行比较分析。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计学软件进

行分析,正态分布计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析(ANOVA);两两比较采用 LSD。计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法。非正态分布资料,计量资料用中位数及第 25、75 百分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 *Kruskal-Wallis* 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 155 例血培养阳性早产儿败血症,男性 89 例,女性 66 例;顺产 92 例,剖宫产 63 例;胎龄 $24^{+5} \sim 36^{+6}$ 周,平均 (28.2 ± 5.3) 周;出生体重 670~3 400 g,平均 $(1 010 \pm 936)$ g;起病日龄 0.5~106 d,中位数 33(20.3, 51.5) d。临床特征中,反复呼吸暂停 71 例,循环异常 75 例,腹胀 78 例。

2.2 病原菌分布 155 例血培养阳性败血症患儿病原菌分布见表 1。 G^- 菌 76 株,占 49.03%,以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、黏质沙雷菌为主; G^+ 菌 42 株,占 27.10%,以表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌为主;真菌败血症组 37 株,占 23.87%,以近平滑假丝酵母菌、白假丝酵母菌为主。

2.3 早产儿临床特征、实验室指标比较

2.3.1 一般情况及临床特征 G^- 菌组和真菌组早产儿胎龄、出生体重小于 G^+ 菌败血症组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。真菌败血症组早产儿起病日龄大于 G^- 菌组、 G^+ 菌组,深静脉置管比例高于 G^- 菌组、 G^+ 菌组($P < 0.05$)。 G^- 菌组、真菌组早产儿循环障碍、呼吸暂停发生率高于 G^+ 菌败血症组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3.2 三组早产儿实验室指标比较 真菌组早产儿血小板计数低于 G^- 菌、 G^+ 菌组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。 G^- 菌组早产儿 C 反应蛋白(CRP)高于 G^+ 菌组和真菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 155 例早产儿败血症病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogens in 155 premature infants with septicemia

病原菌	例数	构成比(%)	病原菌	例数	构成比(%)
G⁻ 菌	76	49.03	人葡萄球菌	4	2.58
肺炎克雷伯菌	38	24.52	尿肠球菌	2	1.29
大肠埃希菌	12	7.74	无乳链球菌	2	1.29
黏质沙雷菌	8	5.16	肺炎链球菌	1	0.64
鲍曼不动杆菌	5	3.23	松鼠葡萄球菌	1	0.64
产气肠杆菌	5	3.23	棒杆菌属	1	0.64
铜绿假单胞菌	4	2.58	真菌	37	23.87
阴沟肠杆菌	3	1.94	近平滑假丝酵母菌	19	12.26
洋葱伯克霍尔德菌	1	0.64	白假丝酵母菌	11	7.10
G⁺ 菌	42	27.10	克柔假丝酵母菌	3	1.94
表皮葡萄球菌	11	7.10	无名假丝酵母菌	1	0.64
金黄色葡萄球菌	8	5.16	皱褶假丝酵母菌	1	0.64
溶血葡萄球菌	7	4.52	都柏林假丝酵母菌	1	0.64
沃氏葡萄球菌	5	3.23	光滑假丝酵母菌	1	0.64
			合计	155	100.00

表 2 三组早产儿一般情况的比较

Table 2 Comparison of general conditions of three groups of premature infants

组别	例数	出生体重(g)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	深静脉置管 [例(%)]	反复呼吸暂停 [例(%)]	循环障碍 [例(%)]	腹胀 [例(%)]	起病日龄(d)
G ⁻ 菌组	77	1 039(938, 1 347) *	30.6 ± 4.1 *	36(46.75) *	42(54.55) #	44(57.14) #	41(53.25)	11.0(6.3, 19.1) *
G ⁺ 菌组	41	1 236(1 038, 1 536) *	33.2 ± 3.1 *	22(53.66) *	13(31.71)	13(31.71)	28(68.29)	8.0(1.0, 18.0) *
真菌组	37	857(736, 1 096)	28.3 ± 3.8	31(83.78)	22(59.46) #	18(48.65) #	9(24.32)	22.3(12.6, 40.1)
统计值		12.18	18.32	25.35	9.853	11.213	0.512	17.56
P		0.000	0.000	0.006	0.012	0.009	0.072	0.000

* : 与真菌组比较, P < 0.05; # : 与 G⁺ 菌组比较, P < 0.05

表 3 三组早产儿实验室指标的比较

Table 3 Comparison of laboratory markers of three groups of premature infants

组别	例数	白细胞计数($\times 10^9/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)
G ⁻ 菌组	77	20.35(4.75, 29.23)	202.00(99.00, 352.00) *	78.00(20.00, 121.00)
G ⁺ 菌组	41	18.27(6.13, 26.38)	180.00(103.00, 289.00) *	33.00(6.00, 56.00) #
真菌组	37	11.32(5.79, 24.68)	87.00(41.00, 156.00)	29.00(5.00, 49.00) #
统计值		0.856	8.376	11.138
P		0.276	0.028	0.016

* : 与真菌组比较, P < 0.05; # : 与 G⁻ 菌组比较, P < 0.05

2.3.3 治疗及预后 155 例早产儿治愈好转率 94.84%, 病死率 5.16%。G⁻ 菌组早产儿病死率高于 G⁺ 菌组、真菌组(P < 0.05)。G⁺ 菌组、真菌组早产儿治愈好转率比较, 差异无统计学意义(P >

0.05)。真菌败血症组早产儿治疗日数长于 G⁻ 菌、G⁺ 菌组(P < 0.05), G⁻ 菌、G⁺ 菌组在治疗时间上比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 4。

表 4 三组早产儿预后的比较

Table 4 Comparison of prognosis of three groups of premature infants

组别	例数	治愈好转 [例(%)]	死亡[例(%)]	治疗日数(d)
G ⁻ 菌组	77	70(90.91)	7(9.09)	16.0(11.6,20.1)*
G ⁺ 菌组	41	41(100.00) [#]	0(0.00) [#]	14.0(10.3,18.2)*
真菌组	37	36(97.30) [#]	1(2.70) [#]	30.1(15.3,43.6)
统计值		11.328	5.982	9.36
P		0.008	0.038	0.013

#:与 G⁻ 菌组比较, P<0.05, *:与真菌组比较, P<0.05

2.3.4 多重耐药菌检出情况 G⁻ 菌中产超广谱 β 内酰胺酶菌株共 13 株, 占 17.11%, 其中肺炎克雷伯菌 11 株, 产气肠杆菌 2 株, 对哌拉西林、头孢类抗生素耐药率 100%, 对亚胺培南、美罗培南耐药率较低, 其中有 3 株肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林、所有头孢类耐药, 仅对阿米卡星敏感。G⁺ 菌中, 共检出 3 株耐药菌, 其中 2 株为金黄色葡萄球菌, 1 株为人葡萄球菌, 均对青霉素、头孢类耐药, 对万古霉素敏感。真菌败血症未发现有耐药情况, 对两性霉素 B、氟康唑、氟胞嘧啶、伏立康唑均敏感。

3 讨论

败血症是早产儿重症感染的主要疾病之一, 发病率及病死率较高。但由于早产儿败血症早期缺乏特异性症状^[4], 病情进展快, 且易产生耐药, 病死率较高^[5]。早产儿免疫功能低下、器官发育不成熟, 一旦发生败血症, 易致严重感染败血症。本研究中, 医院感染败血症主要发生在小早产儿中, 特别是胎龄小、体重低的早产儿, 由于生后住院时间长, 长期使用呼吸机、使用抗菌药物、静脉营养、侵袭性操作较多等, 发生败血症的风险大^[6-7]。本研究中实验室确诊败血症 155 例, 发病率 9.76%。文献^[8]报道, 出生体重 501~1 500 g 的早产儿在新生儿重症监护病房(NICU)内败血症发病率高达 16%, 病死率为 15%~50%。因此, 早期诊断、精准治疗对提高存活率, 改善远期预后至关重要。但目前临床上尚缺乏早期、快速、有效的生物学预警指标。由于不同病原体败血症临床特点的差异, 本研究对 NICU 内 G⁻ 菌、G⁺ 球菌、真菌导致的败血症高危因素、临床特征、实验室特征、预后等进行比较, 研究不同病原菌败血

症的差异, 为临床诊断及治疗提供依据。

近年来, 国外报道 B 族溶血链球菌引起的早发性败血症逐渐减少, 凝固酶阴性葡萄球菌引起的晚发性败血症比例逐渐增高^[9]。因抗菌药物广泛应用, 自二十世纪以来, 新生儿败血症病原菌谱发生了巨大变化^[10]。从本组资料看, 仍以 G⁻ 杆菌为主^[11-12], 占 49.03%, G⁺ 球菌排第二位, 真菌排第三位。本研究中早产儿真菌败血症约占早产儿败血症的 23.87%, 且早产儿胎龄及体重较低。随着医疗技术的进步, 越来越多的小胎龄早产儿得以救治成功, 以后更需重视真菌感染的预防。G⁻ 杆菌组前 3 位致病菌为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、黏质沙雷菌, 其中肺炎克雷伯菌是最主要的早产儿败血症病原菌, 与其他报道^[13]一致。G⁺ 球菌败血症中仍以表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌为主。真菌感染中近平滑假丝酵母菌排在首位, 与近些年来 NICU 深静脉置管率的增加有关^[14]; 排在第二位的为白假丝酵母菌^[15], 具体发病机制有待进一步研究证实。

早产儿败血症诊断金标准为微生物培养, 但培养时间长, 容易延误治疗。近年来, 降钙素原、白细胞介素、免疫学、基因诊断及流式细胞技术有所发展, 但仍无一种特异性、敏感性均高的诊断方法^[16]。血常规、CRP 作为简捷、廉价的检验指标仍应用于临床。本研究中, 三类病原菌败血症在血常规、CRP 方面存在差异。真菌组早产儿血小板水平低于 G⁻ 杆菌组、G⁺ 球菌组, 真菌感染对血小板影响较大^[17]。真菌破坏, 消耗血小板, 使得血小板大量降低, 早期分析血小板有助于指导早期经验治疗。G⁻ 杆菌组早产儿 CRP 升高, 高于其他组, CRP 可用作判断 G⁻ 杆菌感染的参考指标。真菌组早产儿治疗时间长, 病程长, 胎龄和体重低。

本研究中, G⁻ 杆菌敏感性较高的抗菌药物有碳青霉烯类、阿米卡星及哌拉西林。因氨基糖苷类抗生素有肾毒性、耳毒性, 临床上应用较少。G⁻ 杆菌对碳青霉烯类抗生素敏感性高, 但因其为超广谱抗生素, 容易引起多重耐药、菌群失调, 所以应尽量控制使用。哌拉西林抗菌活性高, 抗菌谱广, 可有效控制大多数 G⁻ 杆菌败血症。本研究中, G⁻ 杆菌败血症以肺炎克雷伯菌为主, 耐药机制复杂, 近年来, 有肺炎克雷伯菌败血症在 NICU 导致医院感染的暴发。

败血症临床表现多种多样, 不同病原体败血症表现有不同。G⁺ 球菌组、G⁻ 杆菌组早产儿起病时

间早,真菌组早产儿起病较晚。 G^- 杆菌组及真菌组早产儿反复呼吸暂停及循环障碍发生率高于 G^+ 球菌组。预后方面, G^- 杆菌组早产儿病死率高于 G^+ 球菌组及真菌组,病死率高达 9.09%,相比于其他两组, G^- 杆菌组早产儿临床表现更严重,预后较差。

早产儿败血症是围生期死亡和致残的重要原因,早期发现和诊断具有重要意义。了解上述病原菌败血症特征,以便更好地用于临床早期诊断及精准治疗。由于病例不多,本研究所得结果仅为为进一步研究提供线索,具体结果仍有待于进一步多中心大样本的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Rhee C, Klompas M. New sepsis and septic shock definitions: clinical implications and controversies [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31(3): 397 - 413.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801 - 810.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 897 - 899.
- [4] INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(13): 1201 - 1211.
- [5] Li Z, Xiao Z, Li Z, et al. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: a single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(8): 693 - 699.
- [6] 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.
- [7] 李清红,何阿玲,杨军兰,等. 新生儿败血症早产儿与足月儿的临床特点分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(7): 765 - 767.
- [8] Volante E, Moretti S, Pisani F, et al. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004, 16 (Suppl 2): 13 - 16.
- [9] 李秋平,董建英,周细中,等. 不同类型病原体所致早产儿败血症的临床特点[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(11): 676 - 682.
- [10] Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, et al. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 586076.
- [11] 杨慧,黄瑞文,廖镇宇,等. 324 例早产儿败血症临床分析[J]. *医学临床研究*, 2014(12): 2422 - 2425.
- [12] Fahmey SS. Early-onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Beni Suef, Egypt: bacterial isolates and antibiotic resistance pattern[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(8): 332.
- [13] Panda S, Dohare P, Jain S, et al. Estrogen treatment reverses prematurity-induced disruption in cortical interneuron population[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(34): 7378 - 7391.
- [14] Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes[J]. *J Infect*, 2014, 68(Suppl 1): S24 - S32.
- [15] Hibbert JE, Currie A, Strunk T, et al. Sepsis-induced immunosuppression in neonates[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 357.
- [16] Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis[J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(1): 1 - 13.
- [17] 花少栋,王瑞娟,黄捷婷,等. 早产儿假丝酵母菌败血症时血小板的变化[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(5): 312 - 315.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:常淑婷,刘新晖,李强,等. 早产儿重症监护病房实验室确诊败血症病原分布及临床特点[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(1): 37 - 41. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20205288.

Cite this article as: CHANG Shu-ting, LIU Xin-hui, LI Qiang, et al. Distribution and clinical characteristics of pathogens in laboratory confirmed septicemia in premature infants in intensive care unit[J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(1): 37 - 41. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20205288.