

注意的是,本调查显示,6.84%的被访家庭“发生过药物不良反应,但未经医师确诊”。由于我国当前主要依据医疗机构上报作为主渠道的国家药品不良反应监测系统开展药物不良反应监测,因此,上述家庭用药产生的药物不良反应尚未在监测范围内,存在监测“盲区”。而高达96.70%的家长支持开展“家长主动上报,经医院诊断后登记”的儿童药物不良反应监测。因此,我国可探索开展以家长配合上报为主的儿童家庭用药不良反应监测模式,以补充及完善我国现有的药品不良反应监测系统。

当前,家长对于学龄前儿童用药安全非常关注,通常会通过多种渠道获取相关用药知识<sup>[6]</sup>。其中,医师、药师及护师的用药指导作为主要途径之一,具有较高的信任度和认可度。尤其是儿童群体的特殊性对儿科临床药师药学服务能力提出了更高要求。今后应加大儿科临床药师培训力度,围绕常用药品正确服用信息、装备家庭药箱指导、家庭急救药品使用培训、药品不良反应处理方法等方面不断深化儿童家庭用药安全宣传、教育和培训工作。可通过网络交流(如微信等)、社区培训、医疗培训网站、医院讲座等多种形式直接与家长保持沟通,拓宽他们接受新的安全用药信息的渠道,不断提高儿科药师影响力和信任度,规范儿科合理用药行为,以更好地帮助儿科医师开展儿科诊疗服务,保障儿童用药安全。

致谢:感谢北京医院、中日友好医院、北京大学第三医院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学附属北京安贞医院、首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学附属北京友谊医院、首都医科大学附属北京胸科医

院、首都医科大学附属北京妇产医院、清华大学附属北京市垂杨柳医院、北京和睦家医院、复旦大学附属儿科医院、上海市儿童医院、上海市皮肤病医院、南方医科大学深圳分院、广东省人民医院、广州军区总医院、广州军区武汉总医院、广州市番禺区何贤纪念医院、广州医科大学附属第二医院、暨南大学附属第一医院(广州华侨医院)、南方医科大学第三附属医院、中山大学附属第二医院、佛山市南海区人民医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、武汉市第一医院、武汉市中心医院、武汉市普爱医院对本调查项目的大力支持!(医院排名不分先后)

参考文献:

[1] 汪灵芝. 儿童用药问题的几点思考[J]. 中华全科医学, 2014, 12(11): 1869-1871.  
 [2] 韩和芹. 中国儿童用药安全现状亟待解决[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(65): 142.  
 [3] 陈伟伟, 廖必峰, 廖芳. 赣州市学龄前儿童父母安全用药的认知与行为调查研究[J]. 黑龙江科技信息, 2015, 34: 92-93.  
 [4] 聂晓璐, 贾露露, 彭晓霞, 等. 家庭药物储存及儿童用药行为现状研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(7): 921-924.  
 [5] 唐瑾. 落实《中国儿童发展纲要(2011-2020年)》和《国家药品安全“十二五”规划》加强对儿童合理安全用药监管[J]. 世纪行, 2014, 3: 13-14.  
 [6] 詹海容, 陈燕飞, 史道华. 儿童家长安全用药知识认知现状调查分析[J]. 药学服务与研究, 2013, 13(6): 470-473.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-06-05 修回日期:2017-10-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.013

· 论 著 ·

## 新生儿病区多重耐药菌分布及耐药性分析

徐豪, 王云凤, 司沛茹, 邵艳, 朱艳玲 (郑州大学第三附属医院, 河南省妇幼保健院, 河南郑州 450052)

**[摘要]** 目的:通过对2016年7月至2017年7月河南省妇幼保健院住院患儿多重耐药菌的临床分布及耐药性分析,为临床抗菌药物的合理应用提供理论依据。方法:应用珠海迪尔 DL-96 系统和手工实验相结合的方法进行细菌鉴定和抗菌药物敏感性试验,部分药敏试验结合 K-B 纸片扩散法。药敏试验结果参照美国 CLSI 标准判读,将数据录入 WHONET 软件进行细菌分布及耐药性统计分析。结果:河南省妇幼保健院在2016年7月至2017年7月住院的新生儿共检出阳性菌株1754株,检出多重耐药菌337株,占19.21%。多重耐药菌中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)比例最高,占45.70%;多重耐药菌主要分布在新生儿重症监护病房(NICU),且在新生儿和其他儿童病区中,CRKP 检出率最高。NICU 与新生儿普通病区相比,多重耐药菌和 CRKP 阳性率比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );新生儿病区与其他儿童病区相比,多重耐药菌和 CRKP 阳性率比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。药敏结果显示肺炎克雷伯菌对氨苄西林耐药率100%,对哌拉西林/他唑巴坦耐药率80.3%,对碳青霉烯类药物美罗培南、亚胺培南的耐药率高达65.2%,对复方磺胺甲噁唑的耐药率最低为28.8%。结论:我院新生儿病区多重耐药菌检出率较高,以 CRKP 为主,提示应加强多重耐药菌株监测和抗菌药物监管。

**[关键词]** 新生儿;多重耐药菌;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

[中图分类号] R446.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)05-0039-04

基金项目:河南省科技厅重点科研团队项目,编号 B20140269。

作者简介:徐豪(1982-),男,硕士,主管技师,主要从事临床细菌耐药监测及耐药机制研究,E-mail: 15517125220@163.com。

## Analysis of the Distribution and Drug Resistance of Multi-Drug Resistant Bacteria in Neonatal Ward

Xu Hao, Wang Yunfeng, Si Peiru, Shao Yan, Zhu Yanling (The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Maternal and Child Health Hospital of Henan Province, Henan Zhengzhou 450052, China)

**[Abstract] Objective:** To analyze the clinical distribution and drug resistance of hospitalized neonates multi-drug resistant bacteria in Maternal and Child Health Hospital of Henan Province from July 2016 to July 2017, and provide a evidence-based medicine for clinical rational use of antibacterial drugs. **Methods:** Bacteria identification and antimicrobial susceptibility test were carried out by using the method of Zhuhai Deere DL-96 system and manual experiment. Some drug sensitivity tests were combined with K-B paper diffusion method. The results of drugs susceptibility test were interpreted by the American CLSI standard. The data were fed into WHONET software for statistical analysis of bacterial distribution and drug resistance. **Results:** A total of 1,754 positive strains were detected from July 2016 to July 2017. There were 337 strains of multi-drug resistant bacteria were detected, the detection rate was 19.21%. The highest proportion of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKPN) was 45.70%. The cases of multi-drug resistant infections were mainly distributed in neonatal intensive care unit, and the proportion of CRKPN was the highest among all the resistant strains in the neonatal and children ward. Compared with the normal neonatal ward, the positive rate of multi-drug resistant bacteria and CRKPN was statistically significant in NICU ( $P < 0.01$ ). Compared neonatal ward with children ward, the difference between the positive rate of muti-drug resistant bacteria and CRKPN was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Drug sensitivity results showed that the resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to ampicillin was 100%, and to piperacillin was 80.3%. The resistant rate of *Klebsiella pneumoniae* to carbapenem antibiotics (meropenem and imipenem) was as high as 65.2%, and to cotrimoxazole was the lowest of 28.8%. **Conclusion:** The infection rate of multi-drug resistant bacteria is higher in neonatal ward of our hospital, which is mainly resistant to CRKPN, suggesting that the monitoring of multi-drug resistant strains and the supervision of antimicrobial agents should be strengthened. **[Keywords]** neonate; multi-drug resistant bacteria; carbapenase-resistant *Klebsiella pneumoniae*

近年来,由于抗菌药物的普遍应用,细菌耐药已成为当前临床抗感染治疗的热点和难点问题,耐药菌种类逐年增多,耐药率也逐年升高。多重耐药菌(multi drug resistant organisms, MDROs)主要是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的菌株<sup>[1]</sup>。目前,多重耐药菌已经成为医院感染的重要病原菌,应用抗菌药物控制患者感染的难度也越来越大<sup>[2]</sup>。新生儿尤其是早产儿及低体质量儿因其免疫系统发育不完善,固有免疫和获得性免疫均尚未成熟,对多重耐药菌有更高的易感性,进而使新生儿相关感染的治疗更加困难,甚至危及生命<sup>[3]</sup>。本研究对我院 2016 年 7 月至 2017 年 7 月住院患儿送检标本中多重耐药菌的监测结果进行统计,回顾性分析新生儿多重耐药菌分布和耐药情况,以期为指导临床医师合理选用抗菌药物,降低多重耐药菌感染发生率提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

收集 2016 年 7 月至 2017 年 7 月的住院患儿的资料,患儿的年龄、性别、疾病类型不限。通过标本检测结果分析该医院住院患儿送检标本中多重耐药菌检出率、不同菌群分布等资料。

#### 1.2 研究方法

依照《全国临床检验操作规程》第 4 版进行实验操作。阳性菌株优先应用珠海迪尔 DL-96 系统和手工实验相结合的方法进行细菌鉴定和抗菌药物敏感性试验,部分药敏试验结合 K-B 纸片扩散法。药敏试验结果依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读,以敏感

(S)、中介(I)、耐药(R)最终报告结果。按照 WHONET 软件要求将监测数据录入 WHONET 软件,最终进行细菌分布及耐药性统计分析。

#### 1.3 质量控制

质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC700603、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、粪肠球菌 ATCC29212,均为中国医学科学院附属北京协和医院友好赠送。

#### 1.4 统计学方法

以上实验数据均录入 WHONET5.5 软件,通过该软件统计细菌耐药性,数据采用描述性分析。两组独立定性资料的数据分析采取 Pearson  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 多重耐药菌检测结果

本医院 2016 年 7 月至 2017 年 7 月住院患儿共检出阳性菌株 1 754 株,其中多重耐药菌 337 株,占检出菌的 19.21%。新生儿重症监护病房(NICU)和新生儿普通病区共检出阳性菌株 716 株,其中多耐菌株 170 例,占检出菌的 23.74%。

### 2.2 多重耐药菌分布

337 株多重耐药菌中,检出株数最多的为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKPN)154 株(45.70%),其次为产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌 57 株(16.91%)和产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 41 株(12.17%)。见表 1。

表 1 住院患儿感染多重耐药菌分布

多重耐药菌	检出株数	构成比/%
CRKPN	154	45.70
产 ESBLs 大肠埃希菌	57	16.91
产 ESBLs 肺炎克雷伯菌	41	12.17
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	29	8.61
耐碳青霉烯类不动杆菌	23	6.82
多重耐药铜绿假单胞菌	16	4.75
其他多重耐药菌	17	5.04
合计	337	100

2.3 多重耐药菌感染临床分布

我院住院患儿感染多重耐药菌主要分布在 NICU (135 株, 33.50%) 和儿童重症监护病房 (PICU, 81 株, 20.45%), 其他还包括儿童呼吸科、心外科等。见表 2。

2.4 新生儿病区与其他儿童病区的多重耐药菌分布情况

我院新生儿病区主要包括 NICU 和新生儿普通病房, 其他儿童病区在此主要分析 PICU 和儿童普通病区。调查结果显示, 在新生儿病区和其他儿童病区中 CRKPN 构成比均排在第一位, 且在 NICU 和 PICU 多重耐药菌分布均高于普通病区。见表 3。

表 2 我院住院患儿多重耐药菌临床分布情况

临床科室	总阳性例数	多重耐药菌 检出株数	构成比/%
NICU	403	135	33.50
PICU	396	81	20.45
新生儿科普通病房	313	35	11.18
儿童呼吸科	239	15	6.28
心外科	107	24	22.43
其他儿科	296	47	15.89
合计	1754	337	19.21

注: 其他科室包括血液科、神经外科、小儿消化科、骨科等科室。

表 3 新生儿病区与其他儿童病区多重耐药菌分布情况

多重耐药菌	新生儿病区/株		合计/株	构成比/%	儿童病区/株		合计/株	构成比/%
	NICU	普通病房			PICU	普通病房		
CRKPN	82	10	92	54.12	37	25	62	37.13
产 ESBLs 大肠埃希菌	17	14	31	18.24	6	20	26	15.57
产 ESBLs 肺炎克雷伯菌	12	4	16	9.41	11	14	25	14.97
MRSA	7	4	11	6.47	3	15	18	10.78
耐碳青霉烯类不动杆菌	6	1	7	4.12	10	6	16	9.58
多重耐药铜绿假单胞菌	5	0	5	2.94	9	2	11	6.59
其他多重耐药菌	6	2	8	4.71	5	4	9	5.39
合计	135	35	170	100	81	86	167	100

2.5 新生儿及其他儿童病房多重耐药菌及 CRKPN 比较

新生儿普通病房总阳性例数 313 例, 检出多重耐药菌 35 株, 其中 CRKPN 检出 10 株; NICU 病区总阳性例数 403 例, 检出多重耐药菌 135 株, 其中 CRKPN 检出 82 株。NICU 病区多重耐药菌及 CRKPN 阳性率均高于普通病房, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。新生儿病区 (普通病区 + NICU) 多重耐药菌及 CRKPN 阳性率亦高于儿童病区, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 新生儿及其他儿童病房多重耐药菌及 CRKPN 比较

分组	多重耐药菌/株		CRKPN/株	
	阳性	阴性	阳性	阴性
新生儿 NICU	135	268	82	53
新生儿普通病房	35	278	10	25
$\chi^2$	48.459		11.584	
$P$	$< 0.01$		$< 0.01$	
新生儿病区 (NICU+普通病房)	170	546	92	78
其他儿童病区 (PICU+普通病房)	167	871	62	105
$\chi^2$	169.264		9.802	
$P$	$< 0.01$		$< 0.01$	

2.6 新生儿病区肺炎克雷伯菌耐药情况

药敏试验结果显示, 肺炎克雷伯菌对氨苄西林耐药率 100%, 对哌拉西林/他唑巴坦耐药率 80.3%, 对碳青霉烯类药物美罗培南、亚胺培南的耐药率高达 65.2%, 对复方

复方磺胺甲噁唑的耐药率最低为 28.8%。见表 5。

表 5 新生儿病区肺炎克雷伯菌耐药情况

药品名称	耐药/%	中介/%	敏感/%
氨苄西林	100	0	0
头孢唑酮/舒巴坦	32.5	23.4	44.1
氨苄西林/舒巴坦	90.9	8.5	0.6
替卡西林/克拉维酸	86.4	3.9	9.7
哌拉西林/他唑巴坦	80.3	10.1	9.6
头孢吡肟	90.9	0.5	8.6
头孢他啶	81.8	8.3	9.9
头孢曲松	90.9	0.3	8.8
头孢吡肟	87.9	5.4	6.7
头孢西丁	83.3	7.4	9.3
亚胺培南	65.2	21.3	13.5
美罗培南	65.2	20.9	13.9
阿米卡星	51.5	23.8	24.7
庆大霉素	62.1	13.7	24.2
环丙沙星	63.6	19.3	17.1
左氧氟沙星	60.6	18.4	21.0
复方磺胺甲噁唑	28.8	13.9	57.3
氯霉素	45.5	21.6	32.9

3 讨论

新生儿作为特殊人群, 自身抵抗力低下, 感染性疾病是最常见的疾病之一。病原菌的严重感染甚至可能

引起重症败血症进而引发感染性休克,产生多器官功能衰竭,导致患儿死亡。尽管国家卫计委要求严格管控糖肽类、氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物在新生儿患者中的使用,但多重耐药菌株及泛耐药菌株检出率的逐年增长趋势仍不容忽视,如多重耐药铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、产 ESBLs 大肠埃希菌、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌等,可在病区内甚至病区区间定植和传播,导致严重的院内感染。因此,必须科学有效地遏制其产生和发展。

各地新生儿感染常见病原菌的检出率存在差异,这与中国各地区情况复杂、抗菌药物使用种类繁杂不一、使用原则及使用习惯不同有关。

本研究结果显示,我院住院患儿多重耐药菌 CRKPN 检出率较高,与国内相关文献<sup>[4-5]</sup>报道存在差异;新生儿与普通患儿相比,多重耐药菌检出率较高,提示新生儿免疫力低下,更易引起感染。多重耐药菌感染主要分布于新生儿和儿童重症监护病房、儿童呼吸科、心外科等,其中 CRKPN 在新生儿病区和儿童病区多重耐药菌构成比中均占第一位,且 CRKPN 在 NICU 中的分布均高于新生儿普通病区和其他儿童病区。这可能与以下原因有关:(1)河南作为中原区域,人口流动性大,耐药质粒等传播速度较快;(2)我院为河南省唯一的一所省级妇幼保健院,新生儿科为全省新生儿重症救治中心,承担着全省妇幼保健系统的新生儿重症救治任务,接诊到我院的新生儿多属于下级妇幼保健院抗感染治疗失败的重症感染患儿。(3)NICU 的患儿多病情重,免疫功能低下,大量使用抗菌药物及接受多种侵入性操作,多种危险因素同时存在,成为医院感染的高发区,更容易对抗菌药物产生耐药性。

肺炎克雷伯菌为条件性致病菌,是目前医院感染主要的病原菌之一。CRKPN 由质粒介导,常由普通的 β-内酰胺基因突变而来,可把耐药性传播给其他菌株,能水解不耐酶的青霉素类、头孢菌素类及单环内酰胺类抗菌药物,从而使其失去药效<sup>[6-7]</sup>。本研究结果显示,CRKPN 是新生儿病区最常见的多重耐药菌,并且对亚胺培南、美罗培南的耐药率均高达 65.2%,与其他报道相比其耐药趋势明显上升<sup>[8-9]</sup>。这可能与新生儿感染用药较为局限有关,β-内酰胺类药物由于副作用小,抗菌谱广,使用较多,单一类型的药物使用较易引起高等级 β-内酰胺类即碳青霉烯类药物抗感染失败<sup>[10]</sup>,并且入住 ICU、抗菌药物的使用、定植、手术、侵入性医疗操作、住院时间、机械通气等也是感染 CRKPN 的高危因素<sup>[11]</sup>。在国内,CRKPN 感染以前只在少数地方报道过,但是近年来 CRKPN 的蔓延趋势令人担忧,给临床治疗带来了较大的困扰,成为影响世界公共卫生的重要挑战<sup>[12-13]</sup>。

综上所述,对新生儿病区患儿进行多重耐药菌的监测有助于掌握细菌定植的规律、耐药情况及其流行病学特点,从而对临床医师合理应用抗菌药物和控制多重耐药菌传播及防止医院感染的暴发具有积极意义。同时提示我们应加强儿科病房的碳青霉烯类药物合理应用管理,注意用药剂量,尽量缩短疗程,做到有指征、有依据地用药,避免药物滥用带来的不良后果。病区还应加强多重耐药菌患儿相关物品和器具的消毒及相关隔离工作,切实有效地切断多重耐药菌传播。

**参考文献:**

- [1] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌感染预防与控制指南[S]. 2011.
- [2] 贾琴妹, 尹家丽. 多重耐药菌感染的分析及预防控制对策[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(15): 2183-2186.
- [3] 吴俊超, 杨静清, 梁娣, 等. NICU 新生儿多耐药菌感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 191-194.
- [4] 王文娟, 徐润琳, 罗万军, 等. 儿童医院多重耐药菌感染分布调查[J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(7): 689-691.
- [5] 洪礼义, 赵旭, 严向明, 等. 某儿童医院 2012-2014 年多耐药菌的分布及趋势研究[J]. 江苏预防医学, 2015, 26(6): 25-28.
- [6] 吴林飞, 楼翔, 朱健铭. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌暴发流行研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19): 4693-4695.
- [7] QIN S, FU Y, ZHANG Q, et al. High incidence and endemic spread of NDM-1-positive Enterobacteriaceae in Henan Province, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8): 4275-4282.
- [8] 刘春涛, 崔巍. ICU 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的预后分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(2): 283-285.
- [9] 胡慧敏, 王欣慧. 产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的检测与耐药状况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22): 3119-3120.
- [10] 宋婷, 俞蕙. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的感染现状及治疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 234-236.
- [11] 曾凌, 邓琼, 刘鹏, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4093-4122.
- [12] THOMAS C P, MOORE L S P, ELAMIN N, et al. Early (2008-2010) hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae*, producing OXA-48 carbapenemase in the UK [J]. International journal of antimicrobial agents, 2013, 42(6): 531-536.
- [13] MUNOZ-PRICE L S, POIRE L, BONOMO R A, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9): 785-796.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-10-30 修回日期:2018-01-10)

**《儿科药学期刊》投稿网址: <http://www.ekyzz.com.cn>。**