

- 19(18): 2211-2215.
- [14] LI X L, LI Y, ZHANG B F, et al. Etiology study on severe cases caused by hand-foot-mouth disease in children from Henan province [J]. *Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 2016, 37(4): 568.
- [15] 徐艳利, 李颖, 陈益平, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂治疗小儿手足口病有效性和安全性的多中心对照临床研究[J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(2): 101-106.
- [16] 陈海哨, 陈雪夏, 周俊, 等. 重组人干扰素 $\alpha-2b$ 喷雾剂对手足口病患者免疫功能的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(10): 1562-1566.
- [17] 郑言丰, 吴秋英. 小儿豉翘清热颗粒联合西药治疗手足口病 28 例疗效观察[J]. *中医儿科杂志*, 2015, 12(1): 256-259.
- [18] 韩登高, 郭清, 巨慧, 等. 小儿豉翘清热颗粒治疗病毒性上呼吸道感染患儿发热(风热夹滞证)的效果观察[J]. *中药材*, 2018, 41(8): 2011-2013.
- [19] 曾娇, 胡德飞, 陈东长. 小儿病毒性上呼吸道感染采用小儿豉翘清热颗粒治疗疗效分析[J]. *当代医学*, 2018, 24(17): 141-143.
- [20] 张中馥, 常海霞, 李清华, 等. 手足口病患者外周血中 TLR4, NF- κ B 表达变化及意义[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(8): 911-914.
- [21] 陈明双, 杨军. 干扰素联合炎琥宁对手足口病患者心肌酶, 免疫功能及肝功能的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(11): 89-91.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-09-21 修回日期:2022-02-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.013

· 论著 ·

某院新生儿科 2019–2021 年多重耐药菌分布及耐药性分析

赵华, 龚湛潮, 杜小群, 郭胜蓝, 林传钟, 罗崇彬 (广州市花都区人民医院, 广州 510800)

[摘要]目的:了解某院新生儿科 2019–2021 年多重耐药菌构成及耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法:收集某院 2019–2021 年新生儿科 154 例新生儿发生多重耐药菌感染的细菌监测数据,分别从多重耐药菌检出率、一般情况、标本来源分布、多重耐药菌株构成等方面进行分析。结果:2019–2021 年 154 例新生儿共检出多重耐药菌株 166 株,痰液、血液、支气管分泌物占标本来源构成的前三位。以早产儿及低出生体质量儿发生多重耐药菌感染占比较大,检出的多重耐药菌以产超广谱 β -内酰胺酶菌(ESBLs)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,检出率总体呈下降趋势。药敏试验结果显示大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢唑肟、头孢曲松耐药率 100%,对厄他培南、亚胺培南的敏感率 100%。结论:某院新生儿科 2019–2021 年多重耐药菌感染的病原菌以革兰阴性菌为主,且对大部分抗菌药物产生耐药。

[关键词]新生儿;多重耐药;感染;抗菌药物

[中图分类号]R446.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)05-0046-04

Pathogenic Characteristics of Multi-Drug Resistance in Neonatal Department of a Hospital from 2019 to 2021

Zhao Hua, Gong Zhanchao, Du Xiaoqun, Guo Shenglan, Lin Chuansheng, Luo Chongbin (*Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510800, China*)

[Abstract] Objective: To understand the composition and use of multiple drug-resistant bacteria in neonatal department of a hospital, and to guide the rational use of antibiotics in clinic. Methods: The bacterial surveillance results of multiple drug resistance infection in 154 newborns in the department of neonatal department of a hospital from 2019 to 2021 were analyzed from the detection rate of multiple drug resistance, the general condition of newborns, the source distribution of samples, and the composition of multiple drug resistant strains. Results: A total of 166 strains of multiple drug-resistant bacteria were detected from the 154 neonates from 2019 to 2021, and the top 3 sources of samples were sputum, blood, and bronchial secretions. The incidence of multiple drug resistance infection was higher in premature and low birth weight infants, and the main multi-drug resistant bacteria detected were producing ESBLs *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The detection rate showed downward trend in general. The drug sensitivity results showed that the resistance rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to cefuroxime and ceftriaxone was 100%, and the sensitive rate to ertapenem and imipenem was 100%. Conclusion: The main pathogens infected by multiple drug-resistant bacteria in neonatal department of the hospital are Gram-negative bacteria and are resistant to most antibiotics.

[Keywords] newborn; multi-drug resistance; infection; antibiotics

作者简介:赵华(1979.07-),女(苗族),硕士,副主任药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail:july030405@163.com。

通讯作者:罗崇彬(1972.11-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学管理工作,E-mail:chhdlecb@126.com。

细菌耐药问题越来越受到临床诊疗的关注,治疗中常出现对三类或以上抗菌药物同时耐药的细菌,即多重耐药菌(multiple drug-resistant organism, MDRO)。新生儿因免疫系统不完善,肠道菌群未完全建立,对致病菌抵抗力差,易被病原菌感染后发展为重症感染,给临床治疗带来极大困难^[1]。分析新生儿多重耐药菌的分布特点及耐药情况,有助于临床医师合理使用抗菌药物,对提高治愈率、降低病死率有重要指导意义。本研究对某院新生儿科 2019–2021 年住院患儿分离出的多重耐药标本进行分析,为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2019–2021 年某院新生儿科 5 388 例住院患儿送检细菌培养标本(痰液、血液、支气管分泌物、导管尖端、尿液等)中报告为多重耐药菌株,去除同一患者相同部位重复菌株及考虑标本污染及定植菌株,获得 154 例新生儿发生多重耐药感染的细菌监测数据,共检出 166 株多重耐药菌株。分别从多重耐药检出率、一般情况、标本来源分布、多重耐药菌株构成等方面对 154 例新生儿发生多重耐药感染的细菌监测数据进行分析。

1.2 主要仪器与试剂

细菌的分离和培养参考《全国临床检验操作规程》,主要仪器为法国梅里埃 Vitek2 Compact 全自动细菌鉴定仪鉴定细菌,药敏试剂盒均为法国梅里埃公司生产。药敏试验结果根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读,以敏感、中介、耐药最终报告结果^[2]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 统计学软件,计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2019–2021 年发生新生儿多重耐药菌感染 154 例,其中男 92 例,女 62 例。感染的新生儿中胎龄 ≤ 37 周共 81 例,体质量 $<2\,500\text{ g}$ 的新生儿 78 例,占比较大,但与胎龄 >37 周和体质量 $>2\,500\text{ g}$ 的新生儿比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。2019–2021 年共检出 166 株多重耐药菌株,2019 年、2020 年、2021 年检出多重耐药菌株数分别为 67 株、51 株、48 株,检出率逐年降低。2019–2021 年出院的新生儿例数分别为 1 842、1 673、1 873 例,多重耐药检出率从 2019 年的 3.6% 降至 2021 年的 2.6%。

2.2 标本来源分布

多重耐药菌株标本主要分离自痰液(52.4%),其次为血液(16.3%)及支气管分泌物(13.9%)。不同来源标本构成比比较差异无统计学意义($\chi^2 = 7.84, P>$

0.05),见表 2。

表 1 2019–2021 年新生儿感染多重耐药菌一般情况 例

时间	性别		胎龄			出生体质量		
	男	女	≤ 32 周	$>32\sim 37$ 周	>37 周	$\leq 1\,500\text{ g}$	$1\,501\sim 2\,500\text{ g}$	$>2\,500\text{ g}$
2019 年	41	24	18	19	28	14	23	28
2020 年	22	21	11	11	21	7	13	23
2021 年	29	17	9	13	24	6	15	25
χ^2	1.83		1.36			2.29		
P	>0.05		>0.05			>0.05		

表 2 2019–2021 年多重耐药菌标本来源

项目	2019 年/株	2020 年/株	2021 年/株	合计/株	构成比/%
痰液	35	28	24	87	52.4
血液	11	9	7	27	16.3
支气管分泌物	12	6	5	23	13.9
导管尖端	3	5	7	15	9.0
尿液	4	1	1	6	3.6
其他	2	2	4	8	4.8

2.3 细菌分离结果

2019–2021 年新生儿科住院患儿分离多重耐药菌共 166 株,其中革兰阴性菌 98 株,以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,产超广谱 β -内酰胺酶菌(ESBLs) 74 株。革兰阳性菌 68 株,以溶血葡萄球菌和表皮葡萄球菌为主。革兰阴性菌与革兰阳性菌比较差异无统计学意义($\chi^2 = 6.34, P>0.05$)。见表 3。

表 3 2019–2021 年多重耐药菌株分布情况

项目	2019 年/株	2020 年/株	2021 年/株	合计/株	构成比/%
革兰阴性菌	41	30	27	98	59.0
肺炎克雷伯菌(产 ESBLs)	16(10)	13(12)	14(14)	43(36)	25.9(21.7)
大肠埃希菌(产 ESBLs)	19(14)	15(14)	12(10)	46(38)	27.7(22.9)
铜绿假单胞菌	3	1	0	4	2.4
其他革兰阴性菌	3	1	1	5	3.0
革兰阳性菌	26	21	21	68	41.0
溶血葡萄球菌	9	11	7	27	16.3
表皮葡萄球菌	10	5	6	21	12.7
金黄色葡萄球菌	0	0	4	4	2.4
人葡萄球菌	3	3	2	8	4.8
其他葡萄球菌	4	2	2	8	4.8

2.4 革兰阴性菌耐药情况

肺炎克雷伯菌对头孢呋辛、头孢曲松、头孢吡肟均保持高度耐药,对头孢他啶的耐药率逐年下降;对酶抑制剂复合制剂哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦保持高度敏感,而对阿莫西林/克拉维酸耐药率从 46.2% 降至 21.4%;对碳青霉烯类抗菌药物均高度敏感。大肠埃希菌对头孢呋辛、头孢曲松高度耐药,对头孢他啶、头孢吡肟、阿莫西林/克拉维酸的耐药率有所下降;对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦保持高度敏感;对碳青霉烯保持高度敏感。见表 4。

2.5 革兰阳性菌耐药情况

溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌对青霉素、苯唑西林完全耐药,对克林霉素、红霉素呈较高耐药率。见表 5(2019–2020 年未检出金黄色葡萄球菌,故无数据)。

表 4 2019–2021 年肺炎克雷伯菌/大肠埃希菌对抗菌药物耐药情况

株/%

抗菌药物	肺炎克雷伯菌			大肠埃希菌		
	2019 年(<i>n</i> =16)	2020 年(<i>n</i> =13)	2021 年(<i>n</i> =14)	2019 年(<i>n</i> =19)	2020 年(<i>n</i> =15)	2021 年(<i>n</i> =12)
头孢呋辛	16(100)	13(100)	14(100)	12(63.2)	15(100)	12(100)
头孢曲松	14(87.5)	12(92.3)	14(100)	11(57.9)	14(93.3)	12(100)
头孢他啶	11(68.8)	1(7.7)	0(0)	6(31.6)	2(13.3)	1(8.3)
头孢西丁	2(12.5)	1(7.7)	0(0)	2(10.5)	3(20)	3(25.0)
头孢噻肟	14(87.5)			11(57.9)		
头孢吡肟	14(87.5)	6(46.2)	14(100)	12(63.2)	3(20)	1(8.3)
头孢哌酮/舒巴坦		0(0)	1(7.7)		0(0)	1(8.3)
哌拉西林/他唑巴坦	0(0)	1(7.7)	0(0)	1(5.3)	1(6.7)	1(8.3)
阿莫西林/克拉维酸		6(46.2)	3(21.4)		5(33.3)	3(25.0)
阿米卡星	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
厄他培南	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
亚胺培南	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
左氧氟沙星	0(0)	11(84.6)	14(100)	5(26.3)	7(46.7)	6(50.0)
替加环素	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
复方磺胺甲噁唑	15(93.8)	12(92.3)	10(71.4)	10(52.6)	8(53.3)	9(75.0)

表 5 2019–2021 年主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药情况

株/%

抗菌药物	溶血葡萄球菌			表皮葡萄球菌			人葡萄球菌			金黄色葡萄球菌
	2019 年 (<i>n</i> =9)	2020 年 (<i>n</i> =11)	2021 年 (<i>n</i> =7)	2019 年 (<i>n</i> =10)	2020 年 (<i>n</i> =5)	2021 年 (<i>n</i> =6)	2019 年 (<i>n</i> =3)	2020 年 (<i>n</i> =3)	2021 年 (<i>n</i> =2)	2021 年 (<i>n</i> =4)
青霉素	9(100)	11(100)	7(100)	10(100)	5(100)	6(100)	3(100)	3(100)	2(100)	4(100)
苯唑西林	9(100)	11(100)	7(100)	10(100)	5(100)	6(100)	3(100)	3(100)	2(100)	4(100)
克林霉素	0(0)	6(54.6)	4(57.1)	7(70.0)	2(40.0)	3(50.0)	3(100)	0(0)	2(100)	2(50.0)
红霉素	9(100)	9(81.8)	7(100)	9(90.0)	3(60.0)	6(100)	3(100)	0(0)	1(50.0)	2(50.0)
达托霉素	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
利奈唑胺	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
替考拉宁	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
利福平	8(88.9)	5(45.5)	2(28.6)	7(70.0)	3(60.0)	2(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)	0(0)
复方磺胺甲噁唑	0(0)	4(36.4)	4(57.1)	3(30.0)	0(0)	1(16.7)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)	1(25.0)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
庆大霉素	5(55.6)	5(45.5)	4(57.1)	5(50.0)	1(20.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)
左氧氟沙星	9(100)	9(81.8)	6(85.7)	3(30.0)	2(40.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)
莫西沙星	1(11.1)	4(36.4)	4(57.1)	2(20.0)	2(40.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
替加环素	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

2.6 治疗及转归

154 例多重耐药感染患儿,参考药敏试验结果指导用药,取得良好的治疗效果,均好转出院。

3 讨论

本研究结果显示,2019–2021 年该院新生儿科多重耐药菌检出率较 2016–2018 年^[3]明显下降,降幅达 52.7%。2020 年新型冠状病毒疫情暴发,患儿收治例数有一定下降,但 2021 年患儿收治例数恢复并超过疫情前,多重耐药菌检出率呈明显下降趋势,表明该院对新生儿科多重耐药菌的管理工作取得了较好的成果,有效降低了新生儿多

重耐药感染风险。本研究结果显示,多重耐药菌主要集中于早产儿及低出生体质量儿,与谢朝云等^[4]研究结果一致。考虑早产儿及低出生体质量儿器官发育不成熟、免疫力低下、侵入性操作时间较长、需长期肠外营养等因素,导致其对各种病原菌具有更高易感性^[5]。提示早产儿及低出生体质量儿是预防多重耐药的重点人群,尽可能减少可能发生多重耐药的危险因素,是新生儿管理工作中需重点关注内容。

本研究排名前三位的标本来源依次为痰液、血液、支气管分泌物,感染部位以呼吸道、血液为主,与国内王成虎等^[6]报道多重耐药以呼吸道感染为主,与国外研

究^[7]报道新生儿常见感染为肺炎与败血症一致。提示有效控制新生儿多重耐药应着重从预防呼吸道感染入手,并加强对血流感染的控制,尽量减少可能引起上述感染途径的机械通气及其他侵入性操作等措施。

2019–2021 年该院新生儿科多重耐药病原菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌为主,与张静等^[8]报道的新生儿多重耐药分布基本一致。但与该院 2016–2018 年^[3]多重耐药菌占比比较,革兰阴性菌占比由 77.2%降至 59.0%,而革兰阳性菌占比由 22.2%升至 41.0%,这种菌群构成的变化应引起重视,提示在防治多重耐药的措施中,应加强对革兰阳性菌的管理,经验性抗感染治疗时需考虑覆盖常见革兰阳性菌的抗菌药物。革兰阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主要致病菌,与刘庆倩等^[5]报道一致。ESBLs 菌株占 75.5% (74/98),其中大肠埃希菌占 38.8% (38/98),肺炎克雷伯菌占 36.7% (36/98),低于国内文献^[9]报道,与欧洲新生儿病房中产 ESBLs 大肠埃希菌鲜有报道^[10]存在差异。ESBLs 由线粒体介导的 A 类酶及 2be 酶,通过接合、转化、传导等形式将含有耐药基因的质粒在多种细菌中传播,产生多重耐药,同时通过水解广谱抗菌药物,令其表现为高度耐药表型^[11]。因此,治疗中出现产 ESBLs 多重耐药菌,应根据药敏试验结果调整治疗方案,积极予以治疗。本研究革兰阳性菌以溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌等为主。与国内部分研究^[4]不同的是,该院新生儿科耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)连续 2 年未检出,凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)占比逐年增加,且以血流感染为主,考虑 CNS 为人类皮肤、口腔、肠道等正常菌群,如培养结果出现 CNS 感染,需结合临床,排除有无污染可能,谨慎选择抗菌药物。

本研究结果显示,该院新生儿科肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦耐药率虽不高,但中介率较高(>50%),表明常规剂量可能不能发挥较好治疗效果。尤其是阿莫西林/克拉维酸钾中介率明显升高(>75%),考虑可能因该院将该药物作为经验性抗感染治疗,导致长久暴露致耐药性增加。建议暂时停止阿莫西林/克拉维酸钾作为经验性用药,选择其他敏感抗菌药物轮换,以保护阿莫西林/克拉维酸钾的抗菌活性。抗菌药物的轮换治疗,是指有意识地通过周期性交替使用几种或几类抗菌药物,以避免细菌长期处于某种或某类抗菌药物的选择压力之下。经过一段时间后,再恢复对这种抗菌药物的使用,从而延缓细菌耐药性的发展^[12]。本研究结果显示,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌均对碳青霉烯类药物高度敏感,未发现耐药菌株,其仍是控制 ESBLs 感染作用最强的抗菌药物。为避免碳青霉烯酶的广泛传播,造成多种病原菌的多重感染,应合理控制碳青霉烯的使用^[13]。

本研究结果显示,溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌等对青霉素类 100% 耐药,对林可酰胺类、大环内酯类高度

耐药,对喹诺酮类、利福霉素、氨基糖苷类耐药率亦较高,对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁等保持高度敏感。因此,在严格把握用药指征,做好血药浓度监测的情况下,对于多重耐药的革兰阳性菌仍首选万古霉素。

综上所述,在新生儿病区进行多重耐药菌主动监测有助于掌握多重耐药分布特点及耐药特征,采取有效的隔离预防、规范使用抗菌药物等措施是减少耐药菌感染的有效方式,对控制多重耐药菌扩散与传播具有重要意义。

参考文献:

- [1] 李燕,姚丽平,姚家艳. 新生儿重症监护病房多重耐药菌筛查及耐药性分析[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(10): 754-757.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Twenty-seventh information supplement, 2017. M100, 27th edition.
- [3] 赵华,郭胜蓝,黄暖潮,等. 某医院新生儿科 2016–2018 年 351 株多重耐药菌感染与用药分析[J]. 药学研究, 2020, 39(5): 299-303.
- [4] 谢朝云,陈应强,覃家露,等. 新生儿多重耐药菌肺炎危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(12): 954-956.
- [5] 刘庆倩,黄锋,沙霞,等. 新生儿重症监护病房医院感染病原菌分布及相关危险因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(19): 2510-2513.
- [6] 王成虎,樊迎朝,赵媛,等. 某医院新生儿病房社区获得和医院获得多重耐药菌特点分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(7): 1081-1083.
- [7] ELSTER T, BEATA CZESZYNSKA M, SOCHACZEWSKA D, et al. Analysis of risk factors for nosocomial infections in the neonatal intensive care unit of the pomeranian medical university in Szczecin in the years 2005–2008 [J]. Ginek Pol, 2009, 80(8): 609-614.
- [8] 张静,李渠,李芹. 2012–2018 年某三甲妇幼保健院新生儿室多重耐药菌的趋势变化及感染特点[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(6): 16-19.
- [9] 贾丽英,谢建宁. 新生儿科多重耐药菌分布及耐药性分析[J]. 广东医学, 2019, 40(18): 2629-2632.
- [10] HEIDEKING M, LANDER F, HUFANGEL M, et al. Antibiotic susceptibility profiles of neonatal invasive isolates of *Escherichia coli* from 2-year nationwide surveillance study in Germany, 2009–2010 [J]. Euro Clin Microbial Infect Dis, 2013, 32(9): 1221-1223.
- [11] 梁武华,梁敏煜,周海燕. 玉林市 2017–2019 年新生儿呼吸道细菌感染分布及多重耐药菌耐药调查[J]. 右江医学, 2022, 50(4): 560-563.
- [12] 袁祥平,侯涛,程振田,等. 抗菌药物临床治疗的常用治疗策略[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(6): 488-490.
- [13] 史庆丰,黄英男,孙伟,等. 某综合医院重症监护病房耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌环境流行调查[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(12): 1093-1097.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-10-26 修回日期:2022-11-14)