

文章编号 1006-8147(2018)04-0340-04

论著

滨海新区婴幼儿血流感染病原菌分析

张彩红^{1,2}, 朱泽¹

(1. 天津医科大学病原生物学系, 天津 300070; 2. 天津市第五中心医院检验科, 天津 300450)

摘要 目的: 研究婴幼儿血流感染的病原菌组成及阳性报警时间, 为血流感染的早期诊断与抗生素合理应用提供依据。方法: 选取滨海新区疑似血流感染患儿 943 例, 经血培养分析病原菌种类及对临床常用药物的敏感性。结果: 非重复菌株共收集到 91 株, 其中位居前 3 名的是 22 株凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)、14 株大肠埃希菌和 8 株无乳链球菌。未分离到万古霉素、利奈唑胺和替加环素耐药的革兰氏阳性球菌, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢替坦、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、美洛培南和阿米卡星的敏感性为 100%。阴沟肠杆菌的 TTP[(8.96±2.24)h]最短, 光滑假丝酵母菌的 TTP[(44.4±16.59)h]最长。结论: 滨海新区婴幼儿血流感染主要是革兰氏阳性菌, 病原菌对常用的抗菌药物敏感性较高, 临床医生应根据试验结果选择合理的抗菌药物。

关键词 婴幼儿; 血流感染; 病原菌; 阳性报警时间; 抗菌药物

中图分类号 R378

文献标志码 A

Pathogenic bacteria in bloodstream infection in infants in Binhai New Area

ZHANG Cai-hong^{1,2}, ZHU ze¹

(1. Department of Pathogen Biology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Laboratory, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China)

Abstract Objective: To study the composition of pathogenic bacteria and the time to positive (TTP) of infants bloodstream infection and to provide basis for the early diagnosis of bloodstream infection and the appropriate application of antibiotics. **Methods:** Nine hundred and forty-three infants with suspected bloodstream infection were selected, and blood culture was used to analyze the types of pathogenic bacteria and the sensitivity to commonly used drugs. **Results:** A total of 91 non-repetitive strains were collected, of which 22 were coagulase-negative staphylococci, 14 strains of *Escherichia coli* and 8 strains of *Streptococcus agalactiae*; No vancomycin, linezolid and tigecycline-resistant gram-positive cocci were isolated. *Escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* were 100% sensitive to ceftipin, imipenem, piperacillin/tazobactam, meropenam and amikacin. The TTP of enterobacter cloacae [(8.96±2.24)h] was the shortest, and the TTP of candida glabrata was the longest [(44.4±16.59)h]. **Conclusion:** In Binhai New Area, Gram-positive bacteria are the main pathogenic bacteria in infants with bloodstream infections. The pathogenic bacteria are highly sensitive to the common antibacterial drugs, and the clinical doctors should choose proper antimicrobial agents according to the test results.

Key words infants; bloodstream infection; pathogenic bacteria; time to positive; antibacterial drugs

血流感染(BSI)是一种非常凶险的疾病,如果不能及时给予正确的治疗,将会危及生命。婴幼儿群体自身免疫功能较差,他们被感染的概率也大大增加,尤其是新生儿监护病房中的低体质量患儿。新生儿血流感染是儿科病房中一种致死率极高的疾病。美国学者^[1]报道早产儿血流感染导致的病死率达到 24.4%。南非某医院^[2]研究得出患儿血流感染的致死率高达 20.4%(176/864)。血培养方法是诊断血流感染的金标准^[3],但是通过血培养最终得到病原菌和药物敏感性试验结果所需时间较长,本研究通过初步分析血培养瓶阳性报警时间(TTP),来探究对于不同病原菌的辅助诊断意义。Claire 等^[4]和徐

月波等^[5]的研究中婴幼儿血流感染的病原菌种类不尽相同,所以掌握本地区婴幼儿血流感染的病原菌分布和药物耐药性,有助于本地区及时诊断患儿血流感染,并为抗生素的合理应用提供依据。

1 资料和方法

1.1 标本 以 2014 年 7 月 1 日-2017 年 6 月 30 日我院住院部疑似败血症的 943 例婴幼儿为研究对象,其中男性患儿 504 例(53.45%),女性患儿 439 例(46.55%)。患儿年龄最小 1 d,最大 3 岁,其中早产儿(胎龄<37 周)611 例(64.79%),非早产儿 332 例(35.21%)。记录患儿的血培养阳性分离株名称、TTP 和病历资料。

1.2 仪器及试剂 全自动血培养仪 BacT/ALERT 3D、全自动鉴定仪 VITEK 2-Compact、儿童血培养瓶、鉴定卡、药敏卡、哥伦比亚血琼脂平板和麦康凯

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81672650)

作者简介 张彩红(1986-),女,硕士在读,研究方向:病原生物学临床微生物;通信作者:朱泽, E-mail: 13920922609@126.com。

琼脂平板均来源于法国梅里埃公司。质控菌株 ATCC49619、ATCC27853、ATCC29213 和 ATCC25922 来源于原卫生部临检中心。

1.3 标本采集及处理 根据第4版全国临床检验操作规程^[6],在应用抗菌药物之前,对新生儿和体质量低于4 kg的患儿采血0.5~1.5 mL,其他患儿采血1~3 mL,无菌操作注入瓶口已消毒的儿童瓶中,立即放入血培养仪中孵育。血培养标本阳性报警后记录阳性报警时间并涂片镜检,转种培养18~24 h后用全自动鉴定仪进行菌株鉴定和药敏实验。

1.4 统计分析 计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$, 使用 SPSS21.0 进行 Mann-Whitney *U* 检验,计数资料表示为率或构成比,进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 代表有统计

学意义。药物敏感性分析使用 Whonet 5.6 软件。

2 结果

2.1 共收集到91例非重复菌株,包括79例新生儿和12例幼儿,患儿的Apgar评分及血流感染类型见表1,其中14例患儿的Apgar评分不详。根据何玺玉等^[7]的定义分为:医院获得性BSI占67.03%(61/91),社区获得性BSI占32.97%(30/91),其中新生儿早发型BSI(发生于出生72 h以内)占81.01%(64/79),新生儿晚发型BSI(出生72 h之后发生)占18.99%(15/79)。

2.2 91株非重复菌株包括55株革兰阳性菌,占60.44%;27株革兰阴性菌,占29.67%;8株真菌,占8.79%。病原菌分布情况及TTP见表2。

表1 91例婴幼儿Apgar评分及血流感染类型

Tab 1 Apgar score and bloodstream infection type in infants

疾病类型	<i>n</i>	5 min		Apgar 评分		医院获得性 BSI 例数/ <i>n</i>	社区获得性 BSI 例数/ <i>n</i>	新生儿 BSI	
		<4 分	4~6 分	7~9 分	10 分			早发型 BSI 例数/ <i>n</i>	晚发型 BSI 例数/ <i>n</i>
早产儿	42	4	5	16	17	30	12	33	9
急性上呼吸道感染	17	---	---	2	5	10	7	6	2
新生儿肺炎	9	---	---	4	5	5	4	7	2
发热原因待查	7	---	---	---	4	4	3	6	0
新生儿窒息	5	3	1	1	---	5	0	5	0
新生儿黄疸	4	---	---	2	2	2	2	4	0
上消化道出血	2	---	---	---	2	1	1	1	1
呻吟待查	2	---	---	1	1	1	1	1	1
脐炎	1	---	---	---	1	1	0	0	0
咽下综合征	1	---	---	---	1	1	0	1	0
泌尿系感染	1	---	---	---	---	1	0	0	0
合计	91					61	30	64	15

表2 血流感染中病原菌名称、构成及TTP

Tab 2 Name, composition and TTP of pathogenic bacteria in bloodstream infection

病原菌种类	病原菌名称	株数 / <i>n</i>	构成比 /%	各病原菌 TTP/h	总 TTP/h	病原菌种类	病原菌名称	株数 / <i>n</i>	构成比 /%	各病原菌 TTP/h	总 TTP/h
革兰阳性	CoNS	22	24.18	24.68±8.67	17.18±8.58	革兰阴性	大肠埃希菌	14	15.39	11.49±2.40	12.32±3.29
细菌	无乳链球菌	8	8.79	10.52±3.65		细菌	肺炎克雷伯菌	5	5.49	12.32±1.31	
(<i>n</i> =55)	粪肠球菌	8	8.79	9.71±2.32		(<i>n</i> =27)	阴沟肠杆菌	3	3.3	8.96±2.24	
	草绿色链球菌	5	5.49	16.81±2.94			铜绿假单胞菌	2	2.19	15.14±0.71	
	金黄色葡萄球菌	4	4.4	14.89±0.81			脑膜炎奈瑟菌	1	1.1	—	
	肺炎链球菌	3	3.3	13.59±4.09			嗜麦芽窄食单胞菌	1	1.1	—	
	尿肠球菌	3	3.3	12.96±1.76			粘质沙雷菌	1	1.1	—	
	鹌鸡肠球菌	1	1.1	—		真菌	光滑假丝酵母菌	5	5.49	44.4±16.59	43.45±13.51
	化脓链球菌	1	1.1	—		(<i>n</i> =8)	白色假丝酵母菌	2	2.19	41.49±12.83	
	产单核李斯特菌	1	1.1	—			克柔假丝酵母菌	1	1.1	—	
						合计		91	100		<i>P</i> =0.000

2.3 本次研究中确诊为血流感染的男性患儿51例,女性患儿40例,男性患儿的患病比为10.32%(51/

504),女性患儿的患病比为9.11%(40/439),男性患儿和女性患儿血流感染的患病比无差异($\chi^2=0.273$,

$P=0.601$)。不同性别患儿血流感染分离出的前 5 名病原菌和 TTP 见表 3。

表 3 不同性别患儿的主要病原菌及 TTP

Tab 3 Main pathogenic bacteria and TTP of children with different gender

性别	病原菌名称	株数 /n	构成比 /%	各病原菌 TTP/h	总 TTP/h
男性患儿 (n=51)	CoNS	12	13.19	24.94±7.93	20.08±12.55h
	大肠埃希菌	9	9.89	12.44±2.26	
	粪肠球菌	5	5.5	9.18±2.02	
	光滑假丝酵母菌	4	4.4	43.85±19.10	
	无乳链球菌	2	2.2	12.45±7.93	
女性患儿 (n=40)	CoNS	10	10.99	23.6±10.54	15.46±9.26h
	无乳链球菌	6	6.59	9.88±2.03	
	大肠埃希菌	5	5.5	9.80±1.70	
	肺炎克雷伯菌	3	3.3	12.32±1.26	
	粪肠球菌	3	3.3	10.60±2.95	
合计		59			$P=0.026$

2.4 确诊为血流感染的早产儿 42 例,非早产儿 49 例。早产儿的患病比为 6.87%(42/611),非早产儿的患病比为 14.76%(49/332)。早产儿和非早产儿血流感染的患病比有明显差异($\chi^2=15.34, P=0.000$)。两组患儿血流感染分离到的前 5 名病原菌见表 4。

表 4 早产儿与非早产儿主要病原菌及 TTP

Tab 4 Main pathogenic bacteria and TTP of prematurity and non-premature infants

分组	病原菌名称	株数/n	构成比/%	各病原菌 TTP/h	总 TTP/h
早产儿 (n=42)	CoNS	6	6.59	28.28±8.0	19.35±13.44
	粪肠球菌	6	6.59	10.15±2.45	
	大肠埃希菌	5	5.5	9.97±1.01	
	光滑假丝酵母菌	5	5.5	44.4±16.59	
	肺炎克雷伯菌	4	4.4	12.66±1.07	
非早产儿 (n=49)	CoNS	16	17.58	20.9±6.49	16.94±9.31
	大肠埃希菌	9	9.89	12.34±2.57	
	无乳链球菌	8	8.79	10.52±3.65	
	肺炎链球菌	3	3.3	13.59±4.09	
	金黄色葡萄球菌	3	3.3	14.92±0.66	
合计		65			$P=0.937$

2.5 主要病原菌对常见药物的敏感情况

2.5.1 分离到 19 株耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCN),检出率为 86.4%(19/22),未检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。主要革兰阳性菌的药物敏感性结果见表 5。

2.5.2 分离出产 ESBLs 大肠埃希菌和产 ESBLs 肺炎克雷伯菌各 3 株,检出率分别为 21.43%(3/14)和 60%(3/5)。主要革兰阴性杆菌药物敏感性结果见表 6。

表 5 主要革兰阳性细菌对常见药物敏感性分析[n(%)]

Tab 5 Sensitivity of major gram-positive bacteria to common drugs [n(%)]

抗菌药物	CoNS(n=22)	粪肠球菌(n=8)	无乳链球菌(n=8)
万古霉素	22(100)	8(100)	8(100)
利奈唑胺	22(100)	8(100)	8(100)
替加环素	22(100)	8(100)	---
四环素	17(77.3)	1(12.5)	0(0)
头孢唑啉	16(72.7)	0(0)	---
克林霉素	15(68.2)	0(0)	0(0)
左旋氧氟沙星	12(54.5)	8(100)	7(87.5)
红霉素	6(27.3)	0(0)	1(12.5)
青霉素 G	1(4.5)	8(100)	8(100)

表 6 主要革兰阴性杆菌对常见药物敏感性分析[n(%)]

Tab 6 Sensitivity of main gram-negative bacilli to common drugs [n(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌(n=14)	肺炎克雷伯菌(n=5)
哌拉西林/他唑巴坦	14(100)	5(100)
头孢替坦	14(100)	5(100)
亚胺培南	14(100)	5(100)
美洛培南	14(100)	5(100)
阿米卡星	14(100)	5(100)
妥布霉素	11(78.57)	4(80)
庆大霉素	11(78.57)	4(80)
头孢他啶	10(71.43)	3(60)
头孢呋辛	9(64.29)	2(40)
头孢曲松	9(64.29)	2(40)
头孢吡肟	9(64.29)	3(60)
氨基南	9(64.29)	3(60)
氨苄西林/舒巴坦	8(57.14)	2(40)
环丙沙星	8(57.14)	5(100)
左旋氧氟沙星	8(57.14)	5(100)
哌拉西林	8(57.14)	2(40)
氨苄西林	4(28.57)	0(0)

3 讨论

本研究中婴幼儿(3 岁以下)血流感染医院获得性占 67.03%,社区获得性占 32.97%,这和涂松济等^[8]报道的医院获得性占 71%(51/72)、社区获得性占 29%(21/72)的结果十分接近。新生儿血流感染早发型占 81.01%,晚发型占 18.99%,与尼泊尔某医院^[9]的研究结论比较接近(早发型 70.69%,晚发型 29.31%)。

感染的病原菌主要是革兰阳性菌,占 60.44%(55/91)。这和国内的报道十分接近,如吴晓明等^[10]的报道中革兰阳性菌占 56.5%,张交生等^[11]研究得出不同年龄患儿血流感染均是 CoNs 占首位(新生儿组占 57.6%,婴幼儿组占 48.2%)。国外有研究 Abdelhamid 等^[12]在 2012 年分析了 3 个月以下婴儿血流感染的状况,发现病原菌中革兰阴性杆菌占 73.9%(51/69)。可以发现国内外血流感染病原菌的

种类明显不同,国外以革兰阴性菌为主,而国内则革兰阳性菌为主。病原菌的分布也有很大差别,如国外有研究^[13]表明革兰阴性杆菌导致的儿童血流感染中非发酵菌占 55.9%(117/209),贾忠兰等^[14]在北京地区的研究显示肠杆菌科细菌占 97.8%(91/98),非发酵菌仅占 2.2%。本研究中肠杆菌科细菌导致的血流感染占有革兰阴性菌的 85.19%(23/27)。

此次研究中阴沟肠杆菌的阳性报警时间最短,为 (8.96 ± 2.24) h,其次是粪肠球菌为 (9.71 ± 2.32) h,最长的是光滑假丝酵母菌 (44.4 ± 16.59) h。有研究显示^[15]大肠埃希菌的 TTP 最短 (11.97 ± 10.06) h,念珠菌的 TTP 最长 (61.62 ± 42.47) h,均比此次研究的结果长,可见 TTP 值也存在地区差异。Vamsi 等^[16]在研究新生儿血培养阳性报警时间时发现已确认为致病菌的 43 株细菌 TTP 中位数是 17.9 h,而 33 株真菌的 TTP 中位数 32.6 h,这两个数值存在明显差异。此次研究中革兰阳性菌 TTP (17.18 ± 8.58) h,革兰阴性菌 TTP (12.32 ± 3.29) h,真菌 TTP (43.45 ± 13.51) h,以上数据有明显差异。所以在血培养瓶阳性报警后,如果经涂片染色显微镜下无法找到病原菌时,可以根据 TTP 初步判断是阳性菌、阴性菌还是真菌导致的血流感染。

不同性别患儿感染率无差异,两个组别居首位的病原菌均是 CoNS,但病原菌分布有明显不同,有 80% 的光滑假丝酵母(4/5)来自男性患儿,75% 的无乳链球菌(6/8)分离于女性患儿,男性患儿的 TTP 明显长于女性患儿。血流感染中病原菌对于性别的易感性原因尚不明确,目前无相关文献,需进一步研究。

早产儿与非早产儿的病原菌分布有明显区别,其中 8 株无乳链球菌均分离自非早产儿,5 株光滑假丝酵母菌均分离自早产儿组。两组血流感染的感染率(6.87%与 14.76%)也有明显差异,由于早产儿组体质量范围 1 020~2 880 g,婴幼儿和儿童的采血量不能超过全身总血量的 1%^[17],所以早产儿的采血体积均小于 0.5 mL,远远小于非早产儿组的采血体积,血液中病原菌的浓度直接影响到血培养的阳性率。Neves 等^[18]研究也发现采血体积和采血重量与血培养阳性率有很大关系。早产儿组 TTP (19.35 ± 13.44) h,非早产儿组 TTP (16.94 ± 9.31) h,二者无明显差异,所以采血体积的多少并不会影响血培养阳性报警时间的长短,这个结论与 Kumar^[19]的结果一致。

根据药物敏感性结果,青霉素不适合用于经验治疗 CoNS 导致的感染,万古霉素依旧可作为治疗革兰阳性菌感染的首选药物^[11],青霉素 G 可作为抗粪肠球菌和无乳链球菌的首选药物。哌拉西林/他唑

巴坦、头孢替坦、阿米卡星和碳青霉烯类可以作为治疗大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染的首选药物。国内也有学者研究发现^[5]肠杆菌科细菌及非发酵菌对亚胺培南、 β -内酰胺类加酶抑制剂均敏感,提示碳青霉烯类药物和 β -内酰胺类加酶抑制剂依然是治疗儿童革兰阴性菌血流感染的有效药物。

总之,本文中婴幼儿血流感染以革兰阳性菌为主,根据本研究提供的结果,临床医生可以及时诊断并治疗婴幼儿血流感染,合理应用抗菌药物,减少耐药性的发生。

参考文献:

- [1] Weston E J, Pondo T, Lewis M M, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005 - 2008 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011,30(11):937
- [2] Dramowski A, Cotton M F, Rabie H, et al. Trends in paediatric bloodstream infections at a South African referral hospital[J]. *BMC Pediatr*, 2015,15:33
- [3] Guzman A M, Sanchez T, Barra R. Quality indicators for blood culture: three years of monitoring at a university hospital in Chile[J]. *Rev Chilena Infect*, 2012, 29(4):406
- [4] Claire E L, Christian R, Caroline C. Time to positivity of blood cultures in infants 0 to 90 days old presenting to emergency department: Is 36 hours enough[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017,6(1):28
- [5] 徐月波,董琳,刘琳,等.儿童医院获得性血流感染的临床特征和病原学分析[J]. *中华传染病杂志*, 2013,31(4):221
- [6] 尚红,王毓三,申子瑜,等.全国临床检验操作规程[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,2015:629-630
- [7] 何玺玉,陈贤楠.儿童/新生儿血流感染的定义及诊断[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(18):1385
- [8] 涂松济,王宁玲,储金华,等.儿科住院患儿血流感染临床特点及病原学分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2013,18(4):173
- [9] Ansari S, Nepal H P, Gautam R, et al. Neonatal septicemia in nepal: Early-onset versus late-onset[J]. *Int J Pediatr*, 2015, 2015:379806
- [10] 吴晓明,钟华敏,关小珊,等.婴幼儿血培养分离细菌及其耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016,37(5):591
- [11] 张交生,董意妹,郑跃杰,等.不同年龄发热患儿血培养阳性菌株分布及其耐药性分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016,(3):215
- [12] Abdelhamid S M. Time to positivity and antibiotic sensitivity of neonatal blood cultures[J]. *J Glob Infect Dis*, 2017,9(3):102
- [13] Aydin T T, Tanir G, Bayhan G, et al. Clinical and microbiological features of resistant gram-negative bloodstream infections in children[J]. *J Infect Public Health*, 2017,10(2):211
- [14] 贾忠兰,毕福玲,张彩明.新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017,27(1):197
- [15] Ning Y, Hu R, Yao G, et al. Time to positivity of blood culture and its prognostic value in bloodstream infection[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(4):619
- [16] Vamsi S R, Bhat R Y, Lewis L E, et al. Time to positivity of blood cultures in neonates[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014,33(2):212
- [17] Wilson M L. Principles and procedures for blood cultures: Approved guideline[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, M47-A, 2007:15
- [18] Neves L, Marra A R, Camargo T Z, et al. Correlation between mass and volume of collected blood with positivity of blood cultures[J]. *BMC Res Notes*, 2015,8:383
- [19] Kumar Y, Qunibi M, Neal T J, et al. Time to positivity of neonatal blood cultures[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 85(3):F182

(2018-01-10 收稿)