

· 临床研究 ·

极低出生体重儿院内细菌感染败血症的危险因素及防治

方广东*,余仁强,周勤,姜善雨,周洲,刘雪婷

南京医科大学附属无锡妇幼保健院新生儿科,江苏 无锡 214002

[摘要] 目的:探讨极低出生体重儿院内细菌感染败血症的临床特点和危险因素,提出有效的防治策略。方法:选取2011年7月—2017年6月本院收治的57例院内细菌感染败血症的极低出生体重儿,对其临床表现、病原菌、危险因素及治疗情况进行分析。结果:细菌感染败血症的发生率为11.52%(57/495)。感染病原菌中以革兰阳性菌为主(72.9%)。Logistic回归分析提示,长时间应用静脉营养、经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)及机械通气是极低出生体重儿院内细菌感染败血症的主要危险因素,相对危险度(OR值)分别为1.299、1.347、1.268。结论:极低出生体重儿院内细菌感染败血症的病原菌以革兰阳性菌为主,长时间应用静脉营养、留置PICC及机械通气为高危因素。可通过缩短静脉营养应用时间、减少有创操作来降低极低出生体重儿院内细菌感染败血症的发生率。

[关键词] 极低出生体重儿;院内感染;败血症;高危因素

[中图分类号] R722.131

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)05-742-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190524

随着围生医学和新生儿重症监护水平的提高,超低及极低出生体重儿的救治成活率明显上升。由于它们自身免疫功能极不成熟,缺乏来自母体的保护及保护性菌群,极易发生院内感染^[1]。院内感染问题贯穿于极低出生体重儿(very low birth weight infants, VLBWI)的整个住院救治过程中,其防治水平的高低已成为影响一个地区VLBWI救治成活率及预后的重要因素之一。目前国内文献报道院内感染的主要病原菌是细菌和真菌,并以细菌为主^[2-3]。现将2011年7月—2017年6月就诊于本院新生儿科的57例有明确病原菌的VLBWI院内细菌感染败血症的临床病例资料作一回顾性分析,探讨其危险因素和病原学特点,提出有效的防治策略,供临床参考。

1 对象和方法

1.1 对象

选取首次入住本科的极低出生体重儿495例,其中符合新生儿院内细菌感染败血症诊断标准的

57例VLBWI作为观察组,另外438例同期住院的VLBWI作为对照组。

1.2 方法

采用回顾性分析方法。通过调阅医院电子病历查询系统,收集两组患儿的临床资料,包括年龄、性别、出生体重、产前激素应用、静脉营养应用、侵袭性操作(中心静脉置管)、机械通气、广谱抗生素应用、是否双胎,以及临床表现、实验室检查结果、病原菌及药敏试验结果、预后等情况。

VLBWI确诊败血症诊断标准参照《实用新生儿学》^[4]:具有呼吸困难、喂养不耐受、体温波动等临床表现并符合下列任1条:①血培养检出致病菌;②如血培养检出条件致病菌,需结合另1次(份)血或无菌体腔内,或导管头培养出同种细菌,选用敏感抗生素治疗有效等证实为同种细菌感染败血症。VLBWI在入院48 h后发生的或在院内出生时获得的无明确潜伏期病原的感染,认定为院内感染。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0软件进行数据处理,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分比或者率(%)表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验,危险因素分析采用Logistic回归分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

[基金项目] 无锡市“科教强卫工程”医学重点学科项目资助(ZDXK003)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:fgd139211@163.com

2 结果

2.1 一般情况

观察组中,男31例,女26例;胎龄 $25^{+6}\sim 33^{+4}$ 周,平均(29.45 ± 1.86)周;入院年龄为8~40 min,平均(17.74 ± 6.21)min;出生体重610~1470 g,平均($1\ 184.39 \pm 201.05$)g,超低出生体重儿(出生体重 $< 1\ 000$ g)10例;留置经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)24例,留置时间4~38 d,平均(17.25 ± 8.25)d;机械通气30例;双胎儿23例;长时间(≥ 10 d)应用静脉营养36例;长时间(≥ 7 d)应用抗生素25例;母孕期有高血压、糖尿病等合并症18例;产前应用激素促胎肺成熟治疗32例;行母乳口腔免疫治疗19例。白细胞升高($>20 \times 10^9/L$)7例(12.3%);白细胞下降($<5 \times 10^9/L$)6例(10.5%);C反应蛋白(CRP)升高(>8 mg/L)41例(71.9%);血小板下降($<100 \times 10^9/L$)15例(26.3%)。治疗后血培养转阴47例(82.5%),2例(3.5%)好转后转院,2例(3.5%)放弃治疗,6例(10.5%)死亡。

2.2 败血症发生情况

VLBWI 院内细菌感染败血症占同期住院 VLBWI 的 11.52% (57/495)。发生败血症时间为入院后 3~59 d,平均(16.37 ± 11.25)d。临床表现多样化,主要表现为反应差、呼吸异常(呼吸困难或呼吸暂停)44例(占 77.2%),发热 12例(占 21.1%),腹胀 11例(占 19.3%),血便 2例(占 3.5%)。

2.3 病原菌及药物敏感试验

观察组中革兰阳性菌(G⁺)感染 41例(71.9%),其中 1例为 2种革兰阳性菌混合感染,革兰阴性菌(G⁻)感染 15例(26.3%),革兰阳性和阴性菌混合感染 1例(1.8%)。共培养出细菌 59株,G⁺菌 43株(72.9%),其中表皮葡萄球菌 15株(34.9%),金黄色葡萄球菌 11株(25.6%),溶血性葡萄球菌 5株(11.6%),华纳葡萄球菌 4株(9.3%),屎肠球菌 2例(4.7%),其他(包括沃氏葡萄球菌、粪肠球菌、产气荚膜梭菌属、无乳链球菌、头状葡萄球菌及浅绿气球菌各 1株)6株(14.0%);凝固酶阴性葡萄球菌共 26株(60.5%)(26/43)。G⁻菌 16株(27.1%),其中阴沟肠杆菌 6株(37.5%),肺炎克雷伯菌 6株(37.5%),大肠埃希菌 3株(18.8%),鲍曼/溶血不动杆菌 1株(6.2%)。43株革兰阳性菌中 42例对青霉素耐药(只有 1例无乳链球菌对青霉素敏感)、对万古霉素及利奈唑胺均敏感。16株 G⁻菌中阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌对氨苄西林的耐药率较高(分别为 83.3%、

100%),对美罗培南均敏感。主要革兰 G⁺及 G⁻菌对常用抗菌药物的耐药率分别见表 1、2。

2.4 院内细菌感染败血症危险因素分析

两组间 VLBWI 在长时间应用静脉营养、留置 PICC 导管、机械通气、长时间应用广谱抗生素和双胎方面差异具有统计学意义($P < 0.05$),在性别、母孕期有否合并症及产前是否应用激素方面无统计学意义(表 3)。进一步采用 Logistic 回归分析,结果显示:长时间应用静脉营养、留置 PICC 导管及机械通气均是 VLBWI 院内细菌感染败血症的高危因素,其 OR 值分别为 1.299、1.347、1.268(表 4)。

3 讨论

由于 VLBWI 免疫功能极低、住院时间长、淋巴结发育不全、有创操作机会多等因素,极易发生院

表 1 主要 G⁺菌对常用抗菌药物的耐药率 [n(%)]

药物	表皮葡萄球菌(n=15)	金黄色葡萄球菌(n=11)	溶血性葡萄球菌(n=5)
青霉素	15(100.0)	11(100.0)	5(100.0)
庆大霉素	6(40.0)	1(9.1)	1(20.0)
红霉素	4(26.7)	7(63.6)	1(20.0)
克林霉素	4(26.7)	7(63.6)	1(20.0)
利福平	2(13.3)	0(0.0)	0(0.0)
左氧氟沙星	3(20.0)	7(63.6)	0(0.0)
头孢曲松	10(66.7)	5(45.5)	4(80.0)
阿莫西林/棒酸	10(66.7)	5(45.5)	4(80.0)
复方磺胺甲恶唑	5(33.3)	1(9.1)	2(40.0)
万古霉素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
利奈唑胺	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2 主要 G⁻菌对常用抗菌药物的耐药率 [n(%)]

药物	肺炎克雷伯杆菌(n=6)	阴沟肠杆菌(n=6)
氨苄西林	6(100)	5(83.3)
阿莫西林/棒酸	1(16.7)	5(83.3)
哌拉西林	6(100.0)	1(16.7)
哌拉西林他唑巴坦	1(16.7)	0(0.0)
头孢西丁	1(16.7)	5(83.3)
头孢唑林	4(66.6)	5(83.3)
头孢呋辛	4(66.7)	5(83.3)
头孢噻肟	4(66.7)	2(33.3)
环丙沙星	1(16.7)	0(0.0)
庆大霉素	0(0.0)	0(0.0)
复方磺胺甲恶唑	3(50.0)	0(0.0)
亚胺培南	0(0.0)	0(0.0)
美罗培南	0(0.0)	0(0.0)

表3 VLBWI院内细菌感染败血症的单因素分析
[n(%)]

项目	观察组 (n=57)	对照组 (n=438)	χ^2 值	P值
性别			0.04	0.833
男	30(52.6)	237(54.1)		
女	27(47.4)	201(45.9)		
母孕期有合并症			1.65	0.199
是	18(31.6)	177(40.4)		
否	39(68.4)	261(59.6)		
产前激素应用			0.59	0.442
是	32(56.1)	269(61.4)		
否	25(43.9)	169(38.6)		
应用静脉营养			7.58	0.006
≥ 10 d	36(63.2)	192(43.8)		
< 10 d	21(36.8)	246(56.2)		
应用广谱抗生素			5.87	0.015
≥ 7 d	30(52.6)	158(36.1)		
< 7 d	27(47.4)	280(63.9)		
留置PICC导管			12.87	< 0.001
是	24(42.1)	91(20.8)		
否	33(57.9)	347(79.2)		
机械通气			7.03	0.008
是	25(43.9)	118(26.9)		
否	32(56.1)	320(73.1)		
双胞胎			4.45	0.035
是	23(40.3)	118(26.9)		
否	34(59.7)	320(73.1)		

内细菌感染败血症。本研究显示,长时间应用静脉营养、留置PICC导管及机械通气是VLBWI院内细菌感染败血症的高危因素。应用静脉营养时延迟肠道喂养可造成胃肠道病原微生物发生移位,营养中的脂肪乳剂是某些细菌的生长介质,所以长时间应用静脉营养的VLBWI易发生院内细菌感染败血症。为减少静脉营养应用时间,可采取的策略是:VLBWI在病情允许情况下尽早用母乳开始胃肠道喂养,后期予强化母乳喂养。由于母乳不仅能提供适合早产儿的脂肪、蛋白质,还提供包括乳铁蛋白、sIgA等具有抗菌活性的可溶性因子,也能减少VLBWI坏死性小肠结肠炎的发生^[5],所以母乳喂养的患儿可以尽早达到全胃肠道喂养,从而减少院内细菌感染败血症的发生;由于强化母乳喂养可以促进患儿更好的生长发育,缩短肠外营养时间,同时并不会增加喂养不耐受的发生,也能降低院内感染的发生^[6],母乳喂养量达100 mL/(kg·d)时可予强化母乳喂养。此外,由于初乳口腔免疫治疗能降低院内细菌感染的发生^[7-8],对于部分确实因为某些原因不能尽早胃肠道喂养的VLBWI,可行初乳口腔免疫治疗,通过注射器或无菌棉签等将少量(0.2 mL)母乳涂于VLBWI双侧口腔咽部颊黏膜处,以给他们提供免疫保护。

本研究显示,留置PICC导管的VLBWI院内细菌感染败血症发生率为20.9%,所占比例高,是

表4 VLBWI院内细菌感染败血症影响因素的Logistic逐步回归分析

危险因素	B值	标准误	卡方值	P值	OR(95%CI)
应用静脉营养	0.261	0.082	10.229	0.001	1.299(1.107~1.524)
留置PICC导管	0.298	0.082	13.270	0.000	1.347(1.147~1.581)
机械通气	0.238	0.082	8.471	0.004	1.268(1.081~1.489)

VLBWI发生院内细菌感染败血症的主要危险因素之一。为减少PICC置管相关的院内感染败血症,可成立PICC核心小组^[9],专人负责置管及护理,从而减少感染等并发症的发生。由于机械通气时易致细菌定植、破坏呼吸道黏膜屏障功能以及细菌容易下移进入肺部,机械通气后VLBWI更易发生院内感染败血症。VLBWI出生时可应用T组合复苏器复苏^[10]、及时应用肺表面活性物质及无创辅助通气、早期应用枸橼酸咖啡因,以缩短应用机械通气的时间,减少其院内感染的发生。

在早期诊断方面,因为VLBWI院内细菌感染败血症的临床表现极不典型,虽然医务人员在不断探

索新的诊断方法,但收效甚微。近年来,有学者提出应用可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体可用于败血症的早期诊断^[11];亦有学者提出用降钙素原联合CRP的检测来诊断败血症,其特异度达97.12%^[12],但由于其样本量少,临床仍需大量实践并检验。临床工作中,早期诊断还是更多地依靠临床医师的经验,要细心、严密地观察患儿的细微的变化,如经皮氧饱和度、呼吸、喂养耐受情况、体温波动等,此外,我们发现,血糖升高、心率增快、乳酸升高及尿量减少往往能出现在院内感染败血症的早期表现中,可能提示早期感染,需予重视并可作为防治策略之一。

本组资料显示,VLBWI院内细菌感染败血症以

G⁺菌(72.9%)为主,并以凝固酶阴性葡萄球菌(60.5%)为多,与国外报道一致^[13]。既往报道^[2]院内感染败血症革兰阴性菌中以肺炎克雷伯杆菌占首位,我们发现阴沟肠杆菌与肺炎克雷伯杆菌均为6例,并列排在首位。这可能与菌株例数总体偏少有关,但亦需引起重视,阴沟肠杆菌是存在于人粪便中的一种条件致病菌,其所致院内感染的发生可能与头孢菌素的广泛使用及VLBWI自身免疫力低下有关。在细菌耐药性方面,发现革兰阳性菌中除1例无乳链球菌对青霉素敏感外,其余均对青霉素耐药,所以在临床考虑革兰阳性菌感染时,除非在明确病原菌的情况下才能应用青霉素,可选择耐药率相对较低的万古霉素。革兰阴性菌对氨苄西林的耐药率较高,阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯杆菌对其耐药率分别为83.3%、100%,应避免应用,可选择耐药率相对较低的哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯类抗生素。虽然VLBWI免疫力极低、易感染,容易找到预防性应用抗生素的理由,但是,由于抗生素的预防性应用易致菌群失调、诱导细菌产生耐药,应尽量避免^[14]。在VLBWI发生不明病原的院内重症感染时,抗生素的选择需结合本科室既往的流行病学资料,应用能覆盖及针对常见或易引起严重危害病原菌的抗生素^[15],早期联合应用万古霉素和美罗培南强效杀菌剂是我们经验性应用抗生素时的首选,在症状好转、药敏结果回报后可针对性用药。在57例患儿中,经治疗血培养转阴47例(82.5%),提示临床总体治疗效果良好。

由于VLBWI的胎龄、体重均较低,自身发育极不完善,其院内感染、病死及脑性瘫痪等发生率均较高^[16],本文统计的VLBWI院内感染败血症的发生率为11.52%,明显低于既往文献报道的19.9%^[2],说明降低VLBWI院内感染败血症发生的防治策略是行之有效的。作为医院感染部门,在营造洁净的病房环境,制定符合医院实际的操作规范、消毒隔离制度的同时,可通过在病房安装摄像头的办法,监督不规范操作行为,从而减少相关院内感染的发生。在强调手卫生重要性的同时,对有创操作(包括机械通气、中心静脉置管)要进行每日评估、及时维护,减少有创操作时间,同时要认识到母乳喂养及初乳口腔免疫治疗的重要性,提倡母乳喂养,尽早发现可能的感染征象,及时选用有效的抗生素,以尽可能地降低VLBWI院内细菌感染败血症的发生率。

[参考文献]

[1] Tekin R, Dal T, Pirinccioglu H, et al. A4-year surveil-

lance of device-associated nosocomial infections in a neonatal intensive care unit [J]. *Pediatr Neonatol*, 2013, 54(5):303-308

- [2] 赵小鹏,周伟,李旭芳,等. 极低/超低出生体重儿迟发型败血症发生情况及其危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 11(19):1129-1133
- [3] 高杰,李英,谌丽娟,等. NICU新生儿医院感染特点与病原菌分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(2):427-428
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕. *实用新生儿学* [M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2011:342
- [5] 顾猛,张雯婷,郝武娟,等. 母乳中活性多肽测定及对坏死性小肠结肠炎的预防作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19):1475-1478
- [6] 张李霞,陈泳涛,符茵,等. 强化母乳喂养在预防极低出生体重儿感染中的作用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(2):161-164
- [7] Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants [J]. *Breastfeed Med*. 2013, 8(6):491-495
- [8] 赵希平,向美芹. 初乳口腔免疫疗法应用于超/极低出生体重早产儿的研究进展[J]. *中华新生儿科杂志*, 2018, 33(1):76-78
- [9] 冯淑菊,景亚琳,崔国凤,等. 经外周静脉穿刺中心静脉置管早产儿导管细菌定植的临床研究[J]. *中华新生儿科杂志*, 2018, 33(1):53-55
- [10] 沙莉,余章斌,韩树萍,等. T组合复苏器在产房中对极早产儿复苏的应用效果初步评价[J]. *中华新生儿科杂志*, 2017, 32(3):185-188
- [11] 李芬,彭华保,朱文军,等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对新生儿晚发型败血症的预测价值[J]. *中华新生儿科杂志*, 2017, 32(5):341-345
- [12] 陈潇,富建华. 新生儿败血症诊治的研究进展[J]. *中华新生儿科杂志*, 2017, 32(3):236-239
- [13] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(2):367-389
- [14] Bissinger RL, Mueller M, Cox TH, et al. Antibiotic timing in neonates with suspected hospital-acquired infections [J]. *Adv Neonatal Care*, 2013, 13(1):22-28
- [15] 潘千,余加林. 对疑诊新生儿早发脓毒症经验性抗生素应用评价[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 11(31):834-837
- [16] Hossain S, Shah PS, Ye XY, et al. Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada [J]. *J Paediatr Child Health*, 2015, 51(9):881-888

[收稿日期] 2018-07-13