

我院新生儿败血症患者病原菌分布及抗菌药物应用分析[△]

赵 静^{1*}, 马晓博², 冯 锐³, 丁翔宇⁴(1.沧州市中心医院药学部,河北沧州 061001; 2.沧州市中心医院检验科,河北沧州 061001; 3.河北医科大学第四医院药学部,石家庄 051011; 4.河北省儿童医院药剂科,石家庄 050031)

中图分类号 R446.5;R978.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)02-0201-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.20

摘要 目的:了解新生儿败血症患者的病原菌分布特点、细菌耐药情况及抗菌药物使用情况,为临床合理用药提供依据。方法:回顾性调查沧州市中心医院2012年9月—2013年9月新生儿科收治确诊败血症的病例,将所筛选病例的病原学检出结果、细菌耐药情况及抗菌药物的使用情况进行分析总结。结果:所调查的198例病例共检出病原菌212株,其中主要有47.2%的革兰阳性(G⁺)菌、29.7%的真菌及23.1%的革兰阴性(G⁻)菌。以表皮葡萄球菌为主G⁺菌及以肺炎克雷伯菌为主的G⁻菌,对头孢西丁的耐药率分别为85.2%、18.2%,两种菌对碳青霉烯类的耐药情况分别为66.7%及0;以念珠菌为主的真菌对伊曲康唑的敏感率较低。在抗菌药物使用中,仅我院的特殊使用级抗菌药物品种(头孢吡肟、两性霉素B、万古霉素、亚胺培南/西司他丁、美罗培南)按药敏选药比例较高,达48.5%~100%,其余多数为经验用药。结论:我院新生儿败血症患者的病原菌的耐药率较高,且为多重耐药,情况较为严重,这与临床经验用药密不可分,需高度引起重视以提高合理用药水平。

关键词 新生儿;败血症;病原菌;抗菌药物

Pathogen Distribution and Application of Antibacterial Drugs in Neonatal Septicemia of Our Hospital

ZHAO Jing¹, MA Xiao-bo², FENG Rui³, DING Xiang-yu⁴(1. Dept. of Pharmacy, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 3. Dept. of Pharmacy, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 051011, China; 4. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pathogen distribution, drug resistance and the application of antibacterial drugs in neonatal septicemia, and to provide the basis for rational drug use. METHODS: A retrospective evaluation was performed for neonatal septicemia from Sept. 2012 to Sept. 2013 in Cangzhou Central Hospital. Results of etiological examination, drug resistance of bacteria and application of antibacterial drugs were summarized and analyzed. RESULTS: Totally 212 strains of pathogens were detected in 198 cases, of which there were 47.2% G⁺ bacteria, 29.7% fungus and 23.1% of G⁻ bacteria. The resistance rates to cefoxitin of the G⁺ bacteria as *Staphylococcus epidermis* and G⁻ bacteria as *Klebsiella pneumonia* were 85.2% and 18.2%, respectively. The resistance rates to carbapenems of two strains were 66.7% and 0, respectively. Fungus as *Candida* fungus had low sensitivity to itraconazole. Large proportion of antibacterial drugs was selected for special purposes (cefepime, amphotericin B, vancomycin, imipenem/cilastatin, meropenem) in our hospital according to drug sensitivity, being up 48.5% to 100%. Empirical medication was found in major cases. CONCLUSIONS: The pathogens have high resistance in neonatal sepsis patients in our hospital rates and the most of the pathogens are the multi-drug resistance. The situation is more serious, which is closely related to the clinical experience of drug use. Great importance should be paid to it so as to improve rational drug use.

KEYWORDS Neonatal; Septicemia; Pathogen; Antibacterial drugs

新生儿败血症是威胁新生儿生命的危重急症,延迟诊断或不适当治疗可致新生儿预后不良甚至死亡。由于败血症的高发病率及高病死率,为了尽快达到治愈的目的,在血培养结果回报之前,临床医师往往进行经验用药,而且多数情况是参考其他地区和相关病原菌调查情况。但是,不同地区的病原菌分布特点不同,不合理使用抗菌药物甚至滥用,更容易损害患儿的身体健康及引起细菌耐药率增加。为了解沧州市中心医院(以下简称“我院”)此类患者病原菌分布、细菌耐药情况及抗菌药物的使用情况,亦为临床合理用药提供依据,笔者对我院近年的确诊败血症患儿进行了调查分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

通过医院信息管理系统,筛选出2012年9月1日—2013年9月1日我院新生儿科住院期间确诊的新生儿败血症共198例,这些患儿平均体质量为(2 489.6 ± 881.1)g,平均住院天数(19 ± 11.3)d。其中,有141例合并感染性疾病,57例因家属自动放弃继续住院治疗而无法评估治疗效果,其他均治愈出院。

1.2 方法及统计分析

按照血培养采集时间对我院确诊的败血症患儿的病原学分布及细菌耐药情况进行回顾性调查与分析。采用DL-96 II细菌鉴定仪,细菌鉴定和药敏试验同时进行,试验结果依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准进行判断并分析抗生素MIC值。同时,对此期间所有血培养阳性的败血症患儿的基

[△]基金项目:沧州市科技计划项目(No. 131302041)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0317-2075729。

E-mail: zhaojing19821105@163.com

本情况、用药记录(尤其是特殊使用级抗菌药物)等进行调查分析。采用Excel 2003进行数据统计、分析。

2 结果

2.1 病原菌分布及耐药情况

我院败血症患儿(血培养阳性)的病原菌以革兰阳性(G⁺)菌为主(共检出100株,占47.2%),其次为真菌(共检出63株,占29.7%),位列第3的是革兰阴性(G⁻)菌(共检出49株,占23.1%)。具体病原学检出结果及排名前3位的G⁺菌、真菌及G⁻菌的耐药情况分别见表1~表4。

表1 我院新生儿败血症病原学检查结果

Tab 1 Results of neonatal sepsis pathogenic examination in our hospital

项目	病原菌	株数	构成比, %	
G ⁺ 菌	表皮葡萄球菌	61	28.8	
	溶血葡萄球菌	15	7.1	
	金黄色葡萄球菌	6	2.8	
	中间葡萄球菌	4	1.9	
	木糖葡萄球菌	2	0.9	
	凝固酶阴性葡萄球菌	1	0.5	
	其他	11	5.2	
	合计	100	47.2	
	真菌	热带念珠菌	29	13.7
		光滑念珠菌	24	11.3
近平滑念珠菌		4	1.9	
其他		6	2.8	
合计		63	29.7	
G ⁻ 菌		肺炎克雷伯菌	21	9.9
		大肠埃希菌	8	3.8
	产酸克雷伯菌	5	2.4	
	弗劳地枸橼酸杆菌	2	0.9	
	洛非不动杆菌	2	0.9	
	莫拉氏菌	2	0.9	
	其他	9	4.2	
	合计	49	23.1	
	总计		212	100

2.2 抗菌药物应用情况

在这些败血症病例中,无单一诊断为败血症的病例,多数合并感染性疾病,以合并肺炎居多(93例),还有合并化脓性脑膜炎(15例)、合并脐炎(18例)等。抗菌药物应用情况见表5。

3 讨论

3.1 病原菌分布及耐药情况

由表1可以看出,我院败血症患儿的主要病原菌排名依次是G⁺菌(占47.2%)、真菌(占29.7%)、G⁻菌(占23.1%),这与文献^[1-2]报道的不一致;败血症患儿的真菌感染所占比例较大,其中主要为念珠菌感染。我院的G⁺菌及G⁻菌对头孢菌素类及青霉素类的耐药率可高达66.7%~100%,明显高于其他家医院的耐药情况^[3],考虑导致这一结果的原因是头孢菌素类药物在儿科的普遍应用,尤其是临床医师经验用药时多选用这些药物,使得细菌对其的耐药性增加。而排名前3位的G⁺菌对头孢西丁的耐药率达66.7%~85.2%,万古霉素及利奈唑胺的耐药率为0%,表皮葡萄球菌对替考拉宁的耐药率为3.3%。但是,排名前3位的G⁻菌克雷伯菌、大肠埃希菌,对头孢西丁的耐药率仅为18.2%,对特殊使用级抗菌药物美罗培南及亚胺培南/西司他丁的耐药率为0%。对喹诺酮类的左氧氟沙星、莫西沙星的耐药率相对较低(除个别超过60%,其余低于40%),这与此类药物在新生儿科禁用是密不可分的。此外,热带念珠菌对于伊曲康唑的耐药性高达91.1%,而近平

表2 排名前3位的G⁺菌耐药情况

Tab 2 Top 3 G⁺ bacteria in the list of drug resistance

药品名称	表皮葡萄球菌(n=61)		溶血葡萄球菌(n=15)		金黄色葡萄球菌(n=6)	
	敏感率, %	耐药率, %	敏感率, %	耐药率, %	敏感率, %	耐药率, %
阿莫西林/克拉维酸	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
阿奇霉素	8.2	88.5	6.7	93.3	0	83.3
头孢西丁	12.4	85.2	0	93.3	33.3	66.7
头孢唑林	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
环丙沙星	54.1	42.6	33.3	60.0	66.7	16.7
克林霉素	34.4	63.9	6.7	93.3	33.3	50.0
克拉霉素	11.5	80.3	6.7	93.3	16.7	83.3
头孢呋辛	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
红霉素	6.6	90.2	0	93.3	0	83.3
庆大霉素	59.0	32.8	40.0	46.7	50.0	50.0
亚胺培南/西司他丁*	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
拉氧头孢	13.1	85.2	0	93.3	16.7	50.0
左氧氟沙星	54.1	39.3	40.0	60.0	66.7	33.3
利奈唑胺*	100	0	100	0	100	0
美罗培南*	96.7	0	100	0	100	0
美罗培南*	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
莫西沙星	62.3	16.4	40.0	20.0	83.3	16.7
苯唑西林	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
青霉素	4.9	95.1	0	100	0	100
哌拉西林/他唑巴坦	14.8	85.2	0	93.3	33.3	66.7
利福平	91.8	6.6	86.7	6.7	100	0
复方磺胺甲噁唑	21.3	78.7	26.7	73.3	16.7	83.3
替考拉宁*	95.1	3.3	100	0	100	0
四环素	60.7	36.1	66.7	33.3	100	0
万古霉素*	100	0	100	0	100	0

注:“*”为我院的特殊使用级抗菌药物品种;因有出现中介的情况,所以敏感率与耐药率之和有的不为100%

Note: * means the species of antibacterial drugs for special use in our hospital; there is an intermediary situation, so the sums of sensitivity rate and resistance rate aren't all 100%

表3 排名前3位的真菌耐药情况

Tab 3 Top 3 fungus in the list of drug resistance

药品名称	热带念珠菌(n=29)		光滑念珠菌(n=24)		近平滑念珠菌(n=4)	
	敏感率, %	耐药率, %	敏感率, %	耐药率, %	敏感率, %	耐药率, %
两性霉素B*	95.6	2.2	97.1	2.9	100	0
氟胞嘧啶	97.8	0	100	0	100	0
氟康唑	100	0	97.1	0	100	0
伊曲康唑*	6.7	91.1	8.6	2.9	20.0	0
伏立康唑*	97.8	2.2	94.3	5.7	100	0

注:“*”为我院的特殊使用级抗菌药物品种;因有出现中介的情况,所以敏感率与耐药率之和有的不为100%

Note: * means the species of antibacterial drugs for special use in our hospital; there is an intermediary situation, so the sums of sensitivity rate and resistance rate aren't all 100%

滑念珠菌虽然对伊曲康唑的耐药率为0,但是敏感率仅为20%,其余80%为中介。提示临床医师在经验性应用抗真菌药物时慎用伊曲康唑。

3.2 抗菌药物应用情况

因血培养周期长、阳性率低,在对患者进行治疗过程中除了初始治疗为经验用药外,在药敏结果回报前均按经验选药。调查结果显示,头孢唑林及头孢替唑均作为初始经验用药,二者使用例次所占比例合计为27%,位列病例调查中所用抗菌药物中的首位。但我院败血症患儿的常见病原菌对头孢菌素类的耐药率非常高,在这样的情况下,仍然选用此类经验治疗,不但延误病情的控制还延长了治疗周期。如,我院头孢

表4 排名前3位的G⁻菌耐药情况

Tab 4 Top 3 G⁻ bacteria in the list of drug resistance

药品名称	肺炎克雷伯菌(n=21)		大肠埃希菌(n=8)		产酸克雷伯菌(n=5)	
	敏感率,%	耐药率,%	敏感率,%	耐药率,%	敏感率,%	耐药率,%
阿莫西林/克拉维酸	0	100	0	60.0	0	100
阿米卡星	100	0	80.0	20.0	100	0
氨苄西林	0	100	0	100	0	100
氨苄西林/舒巴坦	0	72.7	80.0	0	0	100
氨基糖苷	0	100	0	100	0	100
头孢他啶	0	100	0	100	0	100
头孢西丁	81.8	18.2	100	0	60.0	40.0
头孢唑林	0	100	0	100	0	100
环丙沙星	81.8	9.1	40.0	60.0	80.0	20.0
头孢哌酮/舒巴坦	54.5	0	100	0	0	40.0
头孢曲松	0	100	0	100	0	100
头孢噻肟	0	100	0	100	0	100
头孢呋辛	0	100	0	100	0	100
头孢吡肟*	0	100	0	100	0	100
庆大霉素	27.3	72.7	0	100	60.0	40.0
亚胺培南/西司他丁*	100	0	100	0	100	0
左氧氟沙星	100	0	40.0	40.0	80.0	0
美罗霉素	9.1	36.4	100	0	40.0	40.0
美罗培南*	100	0	100	0	100	0
哌拉西林	0	100	0	60.0	0	100
哌拉西林/他唑巴坦	90.9	0	100	0	60.0	40.0
复方磺胺甲噁唑	0	100	0	100	0	100

注：“*”为我院的特殊使用级抗菌药物品种；因有出现中介的情况，所以敏感率与耐药率之和有的不为100%

Note: * means the species of antibacterial drugs for special use in our hospital; there is an intermediary situation, so the sums of sensitivity rate and resistance rate aren't all 100%

表5 抗菌药物应用情况

Tab 5 Application of antibacterial drugs

药品名称	应用例次 (所占比例,%)	按药敏用药例数 (所占比例,%)	平均用药天数,d
头孢替唑	66(9.1)	0(0)	5.5±4.0
头孢硫咪	130(17.9)	0(0)	6.1±4.3
头孢西丁	18(2.5)	4(22.2)	7.6±5.9
头孢曲松	20(2.7)	2(10.0)	11.2±5.9
哌拉西林/他唑巴坦	160(22.0)	34(21.3)	7.9±6.0
红霉素	20(2.7)	0(0)	6.3±2.3
氟康唑	124(17.0)	6(4.8)	6.5±4.6
头孢吡肟*	2(0.3)	2(100)	12.5±0.7
美罗培南*	66(9.1)	32(48.5)	10.7±7.0
亚胺培南/西司他丁*	16(2.2)	8(50.0)	8.0±5.4
万古霉素*	84(11.5)	60(71.4)	9.9±3.4
两性霉素B*	22(3.0)	18(81.8)	14.5±8.6

注：“*”为我院的特殊使用级抗菌药物品种

Note: * means the species of antibacterial drugs for special use in our hospital

替唑与头孢硫咪的平均应用天数分别为(5.5±4.0)d、(6.1±4.3)d。而碳青霉烯类美罗培南的应用例次(66)相对较亚胺培南/西司他丁(16)多。我院的美罗培南为国产药,亚胺培南/西司他丁即泰能均为进口药物,二者在价格方面差距较大。有文献报道,美罗培南与亚胺培南/西司他丁对于某些疾病的疗效相当,综合考虑到经济及疗效情况,临床医师在选择上偏向于美罗培南^[4-5]。而我院二者的平均应用天数分别为(10.7±7.0)d、(8.0±5.4)d,按药敏用药所占比例分别为48.5%、50%。其余药物中按药敏选药比例较大的有头孢吡肟、两性霉素B、万古霉素,分别为100%、81.8%、71.4%,这几个品种正是我院特

殊使用级抗菌药物目录中的药物,由此也可看出我院临床医师对特殊使用级品种的使用较为慎重。

新生儿自身免疫力低下,同时医院环境所限,发生交叉感染的几率大,为防止后期出现严重感染,临床医师在用药上往往采用广覆盖、多联合应用氟康唑预防真菌感染。所调查病例中单一用药仅34例,其中二联129例,三联35例。氟康唑应用例次为124,在所有抗菌药物品种中所占比例为17.0%,平均用药天数为(6.5±4.6)d。在使用过程中一直采用每日1次的静脉给药方式,这与氟康唑每次3 mg/kg,静脉给药,建立肠内喂养后可改口服,每周2次,从生后第1周开始,时间约6周的用药方法^[6]不一致。尽管目前有研究显示预防使用氟康唑可减少侵袭性真菌感染^[7],但在新生儿重症监护病房常规使用氟康唑预防早产儿真菌感染尚未达成专家共识,主要原因是目前的研究结果仍不能表明其在早产儿应用的安全性,其次长期预防应用也会导致耐药菌株的产生^[6]。

因新生儿肾功能发育不全,临床医师在应用抗菌药物的过程中,较为关注用药安全性,尤其是使用万古霉素及两性霉素B时,对患儿的肝功能及听力进行定期监测。但因我院未开展万古霉素及两性霉素B的血药浓度监测工作,为避免不良反应的发生,患儿使用时只能通过监测肌酐,依据肌酐清除率调整给药方案。在所调查的病例中有12例出现了不同程度的肝功能损伤,临床医师也采取了相应的停药及保肝治疗措施,未见肾功能损伤情况及其他不良反应的记录。

此次调查未见使用影响新生儿生长发育和产生严重不良反应的氨基糖苷类、四环素类、磺胺类、喹诺酮类和氯霉素,说明临床医师在选择抗菌药物种类方面还是以安全、有效为主。但也由于存在习惯用药,使得目前我院的头孢菌素类甚至碳青霉烯类的耐药率非常之高,这是我院新生儿科乃至全院面临的一大问题,同时也提示我院在控制医院感染及细菌耐药方面的工作仍需加管理大力度。此外,虽然我院新生儿科的送检率很高,但是由于检查结果的阳性率较低,使得医师在应用抗菌药物时多数仍为经验性使用,因此提高病原学检查的阳性率是合理应用抗菌药物的关键之一。

参考文献

- [1] 林森,饶荣.158例新生儿败血症病原菌种类及其耐药性[J].中国感染控制杂志,2012,11(4):297.
- [2] 董慧芳,陈丹,徐发林,等.不同病原菌所致新生儿败血症的临床研究[J].临床儿科杂志,2013,31(3):217.
- [3] 任娜芳.儿科抗菌药物临床应用及常见致病菌耐药性调查分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(22):1 849.
- [4] 王燕萍,李德榜,董春禄.国产美罗培南与进口亚胺培南/西司他丁预防重症急性胰腺炎腹腔感染的随机对照研究[J].中国药房,2012,23(18):1 682.
- [5] 雷文洁,朱惠新.美罗培南与亚胺培南/西司他丁钠治疗下呼吸道感染的疗效研究[J].临床合理用药杂志,2013,6(1C):4.
- [6] 曹云.新生儿重症监护病房真菌感染防治进展[J].中国新生儿科杂志,2012,27(6):365.
- [7] 吴婕翎,李文成,杨杰.氟康唑预防极低出生体重儿真菌感染[J].中国新生儿科杂志,2009,24(2):82.

(收稿日期:2014-01-14 修回日期:2014-01-26)

(编辑:余庆华)