

# 我院202例新生儿败血症病例细菌耐药性及万古霉素应用情况分析<sup>△</sup>

赵静<sup>1\*</sup>,冯锐<sup>2</sup>,杜杰<sup>3</sup>(1.沧州市中心医院药学部,河北沧州 061001;2.河北医科大学第四医院药学部,石家庄 051011;3.邢台市人民医院药剂科,河北邢台 054001)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2901-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.08

**摘要** 目的:为促进万古霉素在新生儿败血症治疗领域的合理应用提供参考。方法:回顾性调查我院2011年9月1日—2012年9月1日期间新生儿科收治的新生儿败血症病例,就其病原学检查结果、细菌耐药情况及万古霉素的使用情况进行分析。结果:202例病例共检出病原菌317株,其中革兰阳性菌147株(占46.4%),真菌88株(占27.7%),革兰阴性菌82株(占25.9%),其中凝固酶阴性葡萄球菌为主要致病菌。万古霉素的使用率达47.0%(95例),均根据药敏试验结果选用,以二联用药最多(68例)。未发现耐万古霉素菌株及相关严重不良反应的发生。结论:我院新生儿败血症病例中凝固酶阴性葡萄球菌的耐药情况严重且为多重耐药,而万古霉素应用基本合理。但临床还应更为谨慎地使用万古霉素,以防耐万古霉素菌株的产生。

**关键词** 新生儿败血症;细菌耐药性;万古霉素

**Analysis of the Bacterial Resistance and Use of Vancomycin in 202 Cases of Neonatal Sepsis in Our Hospital**  
ZHAO Jing<sup>1</sup>, FENG Rui<sup>2</sup>, DU Jie<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 2.Dept. of Pharmacy, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 051011, China; 3.Dept. of Pharmacy, Xingtai People's Hospital, Hebei Xingtai 054001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the rational use of vancomycin in neonatal sepsis. METHODS: A retrospective survey was performed for newborns with neonatal sepsis in our hospital from Sept. 1st in 2011 to Sept. 1st in 2012, and the pathogenic examination results, bacterial resistance and use of vancomycin were analyzed and summarized. RESULTS: Totally 317 strains of pathogens were detected in 202 cases, including 147 strains of G<sup>+</sup> bacteria (46.4%), 88 strains of fungus (27.7%) and 82 strains of G<sup>-</sup> bacteria (25.9%). Coagulase-negative staphylococcus was the main pathogens. The use rate of vancomycin was 47.0% (95 cases), and the drug selections were all based on susceptibility, with most of two-drug combination (68 cases). No severe adverse reactions were found. CONCLUSIONS: Coagulase-negative staphylococcus is severe and has multi-drug resistance in the cases of neonatal sepsis in our hospital. While, the use of vancomycin is basically rational. However, the clinical use of vancomycin should be more cautious to prevent the generation of vancomycin-resistant strains.

**KEYWORDS** Neonatal sepsis; Bacterial resistance; Vancomycin

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预后不良甚至死亡,而目前葡萄球菌属尤其是凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)已成为新生儿败血症的主要致病菌<sup>[1-3]</sup>。此类致病菌的耐药率高且往往呈多重耐药。糖肽类抗菌药物万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)感染的主要药物,尽管目前耐万古霉素的菌株少见,但是国内已有相

关报道<sup>[4-5]</sup>。为了解我院(沧州市中心医院)新生儿败血症病例的致病菌分布特点及各类细菌的耐药情况,尤其是对万古霉素的耐药情况,并了解万古霉素的使用情况,从而为促进万古霉素在该领域的合理使用提供参考,笔者对我院2011年9月1日—2012年9月1日期间确诊为新生儿败血症的病例进行了回顾性分析。

## 1 资料与方法

ing in a modified tinnitus retraining therapy for chronic tinnitus[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2013, 6(4):214.

[10] Seydel C, Haupt H, Szczepek AJ, et al. Three years later: report on the state of well-being of patients with

chronic-tinnitus-who underwent modified-tinnitus-retraining therapy[J]. *Audiol Neurootol*, 2015, 20(1):26.

[11] Kim BJ, Chung SW, Jung JY, et al. Effect of different sounds on the treatment outcome of tinnitus retraining therapy[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2014, 7(2):87.

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-05-26)

(编辑:陈宏)

△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:抗感染药物及合理用药。电话:0317-2075729。E-mail:zhaojing19821105@163.com

## 1.1 资料来源

通过医院信息管理系统进行回顾性调查,筛选出我院2011年9月1日—2012年9月1日期间新生儿科收治的确诊为新生儿败血症(血培养阳性)的病例。

## 1.2 统计和分析方法

采用Excel 2000对所有新生儿败血症病例的基本情况、病原学检查结果及细菌耐药情况、万古霉素使用情况等进行统计和分析。所有病例均采用珠海迪尔生物工程有限公司的DL-96 II 细菌鉴定系统进行细菌鉴定和药敏试验,依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2011年标准判断药敏试验结果。

## 2 结果

2011年9月1日—2012年9月1日期间,我院确诊的新生儿败血症病例共202例,其中男性84例,女性118例,平均体质量( $2\ 374.6 \pm 806.1$ )g,平均住院天数( $20 \pm 9.6$ )d。202例病例中,仅90例治愈出院,其余112例病例或为疗程不足(病情好转但体温、症状、体征等未稳定或消失)或为病情较重的情况下家属放弃继续住院治疗。

### 2.1 病原学检查结果及细菌耐药情况

202例新生儿败血症病例致病菌以革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌为主(共检出147株,占46.4%),其次为真菌(共检出88株,占27.7%),然后是革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌(共检出82株,占25.9%)。总体来看以CNS为主要致病菌。具体病原学检查结果和主要G<sup>+</sup>菌耐药情况分别详见表1、表2(表1中,统计时将同一病例的同一致病菌的多次检测结果合并为1)。

表1 我院新生儿败血症病例病原学检查结果

Tab 1 Pathogenic examination results of neonatal sepsis in our hospital

致病菌分类	菌株	菌株数	构成比,%
G <sup>+</sup> 菌	表皮葡萄球菌	73	23.0
	金黄色葡萄球菌	24	7.6
	溶血葡萄球菌	15	4.7
	解糖葡萄球菌	5	1.6
	木糖葡萄球菌	4	1.3
	其他	26	8.2
小计		147	46.4
真菌	热带念珠菌	29	9.1
	光滑念珠菌	23	7.3
	近平滑念珠菌	14	4.4
	其他	22	6.9
小计		88	27.7
G <sup>-</sup> 菌	肺炎克雷伯菌	20	6.3
	嗜麦芽窄食单胞菌	11	3.5
	大肠埃希菌	9	2.8
	鲍曼不动杆菌	8	2.5
	洛菲不动杆菌	5	1.6
	其他	29	7.9
	小计		82
总计		317	100

### 2.2 万古霉素的使用情况

在治疗方案中使用万古霉素的病例共计95例(占47.0%),均根据药敏试验结果选用。因病例并非都是单一诊断为新生儿败血症,有很多合并其他感染性疾病或是病原学检查同时检出多种致病菌,所以在治疗方案中多为联合用药。其中以二联用药为主(60例),单用万古霉素的有20例,三联用药有12例,四联用药有3例。联用最多的药物为氟康唑

表2 排名前3位的G<sup>+</sup>菌的耐药情况(%)

Tab 2 Resistance situations of the top 3 G<sup>+</sup> bacteria (%)

药物品种	表皮葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	溶血葡萄球菌
阿莫西林/克拉维酸	74.0	66.7	100
阿奇霉素	76.7	100	100
头孢西丁	74.0	66.7	100
头孢唑林	74.0	66.7	100
环丙沙星	38.4	25.0	86.7
克林霉素	56.2	83.3	66.7
克拉霉素	69.9	91.7	100
头孢呋辛	74.0	66.7	100
红霉素	78.1	100	100
庆大霉素	30.1	58.3	86.7
亚胺培南/西司他丁	74.0	66.7	100
拉氧头孢	74.0	66.7	100
左氧氟沙星	35.6	25.0	86.7
利奈唑胺	2.7	0	0
米诺环素	2.7	91.7	0
美罗培南	74.0	66.7	100
莫西沙星	16.4	0	66.7
苯唑西林	74.0	66.7	100
青霉素	82.2	100	100
哌拉西林/他唑巴坦	74.0	66.7	100
利福平	8.2	16.7	0
复方磺胺甲噁唑	68.5	75.0	100
替考拉宁	0	0	0
四环素	32.9	41.7	33.3
万古霉素	0	0	0

(68例),其次为碳青霉烯类抗菌药物(18例)。万古霉素的平均应用天数为( $10.8 \pm 3.9$ )d,平均给药剂量为( $31.6 \pm 9.7$ )mg,给药频次为每日1次,滴注时间均大于60 min。应用万古霉素治疗的95例病例中,81例均为针对耐药菌株MRCNS株或MRSA株应用,14例是在对其他药物敏感的情况下仍然选用万古霉素进行治疗。

## 3 讨论

### 3.1 关于致病菌检查结果及细菌耐药情况

新生儿的免疫系统尚未发育成熟,免疫功能相对较差,当细菌侵入血液循环、繁殖及产生毒素后,会造成严重的全身性感染,CNS是新生儿败血症的主要致病菌<sup>[1-3]</sup>。本次调查结果显示,我院的新生儿败血症的主要致病菌以G<sup>+</sup>菌特别是CNS为主,这与多数文献报道<sup>[1-3,6-7]</sup>一致;而以念珠菌为主的真菌及以肺炎克雷伯菌为主的G<sup>-</sup>菌分别占27.7%及25.9%的比例,这部分致病菌亦不可忽视,临床医师在经验用药时也应了解这些致病菌存在的可能性。

表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌属于CNS,通过这两种致病菌的耐药数据可以看出,二者对β-内酰胺类、β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂及头霉素类的耐药率分别可达74.0%、100%,耐药情况相当严重;并且,二者对大环内酯类、克林霉素及复方磺胺甲噁唑的耐药率在56.2%~100%之间,这可能与我院新生儿科经常经验性大量应用抗菌药物有关。MRCNS菌株呈现多重耐药的原因是其含有mecA基因盒,一方面通过编码细胞膜与青霉素结合蛋白2a(PBP2a)结合,导致MRCNS对所有β-内酰胺类抗菌药物耐药;另一方面由于基因盒具有主动捕获其他耐药基因的特点,使MRCNS具有形成多药耐药的可能性<sup>[8]</sup>。因此,在临床使用过程中应加强对

MRCNS药敏情况的监测。此外,表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌对喹诺酮类抗菌药物如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星等的耐药率相对较低,在0~38.4%之间;而溶血葡萄球菌的耐药率较高,达66.7%~86.7%。

### 3.2 关于万古霉素的使用情况

我院表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌及金黄色葡萄球菌的耐药情况较为严重,而对其较为敏感的喹诺酮类以及四环素均因副作用限制了其在儿科中的应用。在这种情况下,应用对耐甲氧西林菌株疗效确切的万古霉素不可避免。但是长期大量应用可能会造成MRCNS对万古霉素的敏感性降低,导致耐万古霉素菌株的出现。虽然目前耐万古霉素菌株还比较少见<sup>[4-5]</sup>,但为了降低耐药菌株产生的风险,不推荐将万古霉素用作败血症治疗的经验用药。而我院新生儿败血症治疗中,在应用万古霉素前100%均进行微生物送检,并根据药敏试验结果选用,无经验用药情况,超过国家对于此类特殊使用级抗菌药物“使用前送检率不低于80%”的要求,表明临床医师能够意识到病原学检查对疑难危重感染患者临床用药的重要指导意义。

另外,万古霉素的用法用量大多较为规范,并且医嘱中均备注“滴注时间均应大于60 min”。但仍有个别不合理情况,如治疗周期过短(仅5 d)或随意延长(最长19 d),这会造成治疗效果差或不良反应的发生率增加。在调查的病例中有14例出现肝功能异常,且大多为天冬氨酸氨基转移酶升高,其值可达67~164 U/L,但是因为存在合并用药所以不能肯定是否由万古霉素引起。

## 4 结语

目前,我院新生儿败血症主要致病菌仍以CNS为主且为多重耐药,要控制耐药率增长,必须防止医源性交叉感染,实行严格的隔离消毒制度,并缩短细菌耐药预警周期,合理地控制使用抗菌药物,轮换使用不同抗菌药物,分散抗菌药物的选择压力。因目前我院未开展万古霉素治疗药物监测(TDM),为避免不良反应的发生,新生儿使用本品时可通过定期监测肝、肾功能及听力,警惕其不良反应的发生。此外,需要充分

发挥医务、感染管理部门的行政干预作用和微生物、药学专业的技术干预作用,齐抓共管,规范抗菌药物的临床应用,使临床医师将“遵原则选药、按制度用药”变成自己的自觉行动,促进抗菌药物的合理应用,从而延缓细菌耐药性的发展。

## 参考文献

- [1] Yalaz M, Cetin H, Akisu M, *et al.* Neonatal nosocomial sepsis in a level- III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities[J]. *Turk J Pediatr*, 2006, 48(1):13.
- [2] Krediet TG, Mascini EM, Van Rooij E, *et al.* Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11-year period[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(3):992.
- [3] 彭敬红,吕军,吴均竹,等.凝固酶阴性葡萄球菌致新生儿败血症的耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(5):1 034.
- [4] 王立朋,何云燕,严立,等.万古霉素耐药肠球菌耐药基因检测及分子流行病学调查[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(2):136.
- [5] 王敬华,虞培娟,王守立,等.耐万古霉素溶血葡萄球菌对抗菌药物耐药相关基因研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(24):5 101.
- [6] 边程鹏,杨尧.四川省凉山州西昌地区新生儿败血症血培养检出菌及耐药性分析[J]. *中华妇幼临床医学杂志:电子版*, 2012, 8(1):45.
- [7] 唐晓娟,冯星.1 606例新生儿败血症病原菌分布及其耐药性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(3):210.
- [8] 胡红兵,杨劳荣,夏维,等.凝固酶阴性葡萄球菌致新生儿败血症的病原学及体外耐药监测[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(5):1 034.

(收稿日期:2014-07-15 修回日期:2015-06-20)

(编辑:周 箐)

## 国家卫生计生委副主任王培安出席全国计划生育服务管理改革座谈会

**本刊讯** 2015年6月18日,国家卫生计生委在杭州市召开全国计划生育服务管理改革座谈会。王培安副主任出席会议并作重要讲话。各省(区、市)卫生计生委分管领导、计划生育基层指导处(相关处室)处长,国家卫生计生委有关司局负责同志参加会议。

王培安在讲话中指出,要适应人口形势重大转折性变化,准确把握坚持计划生育基本国策的新内涵和新任务;把握全面深化改革的总体要求,改革不适应计划生育工作健康发展的体制和机制;按照全面依法治国的决策部署,大力推进计划生育依法治理工作;不断创新社会治理,更好地服务于广大育龄群众和计划生育家庭。把思想认识统一到中央的决策部署上来,进一步增强做好新时期计划生育工作的使命感,增强深化服务管理改革的紧迫感,改革创新,锐意进取,全面做好计划生育工作。

王培安对做好下半年计划生育工作提出了明确要求。一是继续组织实施好“单独两孩”政策。继续加强舆论引导,做好政策解读。同时,进一步提高妇幼保健服务能力,切实保障母婴安全。二是加快推进基层卫生计生机构改革。指导做好县乡两级机构改革,加强网络队伍建设。三是切实深化生育服务证制度改革。按照国家指导意见,制订实施办法,细化改革措施,督导改革进度,确保改革工作取得成效。四是全面推进计划生育依法行政、文明执法。规范管理,依法办事,坚决杜绝违法行政恶性案件的发生。五是加快实现计划生育信息互联互通。建立出生人口、生育证件办理等计划生育业务信息库,加强信息比对校核。六是做好配合中办国办专项督查开展计划生育工作综合调研,以及目标管理责任制文件起草工作。