

# 新生儿重症监护室多重耐药菌感染临床分析及高危因素

李管明<sup>1</sup> 张霁润<sup>1</sup> 王启闯<sup>1</sup> 李宁宁<sup>2</sup> 庄思齐<sup>1</sup> 房晓祎<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨新生儿重症监护室(NICU)新生儿多重耐药菌(MDRO)感染的高危因素及其预防策略。**方法** 收集2019年1月至2020年12月中山大学附属第七医院NICU住院新生儿中病原体培养阳性患儿的临床资料,其中检出MDRO的新生儿为MDRO组(25例),检出非MDRO的新生儿为非MDRO组(45例),回顾性分析MDRO构成比、菌种、检出部位及耐药情况,并分析两组新生儿的疾病及转归,采用单因素分析和多因素Logistic回归分析MDRO感染的高危因素。**结果** 714份送检标本中分离出细菌70株,其中MDRO 25株(35.7%)。MDRO中革兰阳性球菌15株(60.0%),其中凝固酶阴性葡萄球菌12株(48%),耐甲氧西林金黄色葡萄球菌3株(12.0%);革兰阴性杆菌10株(40.0%),其中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌6株(24.0%)。单因素分析显示两组新生儿的绒毛膜羊膜炎发生率[16(64.0%) vs. 17(37.7%):  $\chi^2 = 4.435$ ,  $P = 0.035$ ]、联合使用2种以上抗菌药物[10(40.0%) vs. 8(17.7%):  $\chi^2 = 4.155$ ,  $P = 0.042$ ]、肠外营养时间超过2周[15(60.0%) vs. 15(33.3%):  $\chi^2 = 4.667$ ,  $P = 0.031$ ]差异均有统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,绒毛膜羊膜炎为NICU新生儿MDRO感染的独立危险因素(OR = 2.899, 95%CI: 1.007~8.350,  $\chi^2 = 3.889$ ,  $P = 0.049$ )。MDRO组患儿主要感染疾病为新生儿败血症[6例(24.0%)]和新生儿肺炎[6例(24.0%)]；非MDRO组患儿主要感染疾病为化脓性脑膜炎[2例(4.4%)]和新生儿肺炎[2例(4.4%)]。MDRO组患儿感染率高于非MDRO组[14(56.0%) vs. 5(11.1%):  $\chi^2 = 16.376$ ,  $P < 0.001$ ]，两组患儿住院转归[24(96.0%) vs. 43(95.5%):  $\chi^2 = 0.000$ ,  $P = 1.000$ ]、住院时间[21.0(7.5, 37.0) d vs. 8.0(4.0, 35.5) d:  $Z = -1.793$ ,  $P = 0.073$ ]以及住院费用[3.588(1.0395, 8.7050)万元 vs. 1.3713(0.7287, 7.6127)万元:  $Z = -1.189$ ,  $P = 0.234$ ]差异均无统计学意义。**结论** NICU患儿MDRO感染率较非MDRO高,绒毛膜羊膜炎为NICU新生儿MDRO感染独立危险因素。应从积极处理母亲羊膜炎、围产期抗菌药物合理使用、加强感染控制等方面进行NICU新生儿MDRO感染管理。

**【关键词】** 多重耐药菌; 高危因素; 新生儿; 新生儿重症监护室

**Clinical characteristics and factors of multiple drug-resistant organism infection in neonatal intensive care unit** Li Guanming<sup>1</sup>, Zhang Airun<sup>1</sup>, Wang Qichuang<sup>1</sup>, Li Ningning<sup>2</sup>, ZhuangSiqi<sup>1</sup>, Fang Xiaoyi<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Neonatology, <sup>2</sup>Department of Science and Research Center, Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China

Corresponding author: Fang Xiaoyi, Email: fangxiao@sysush.com

**【Abstract】Objective** To investigate the high-risk factors and prevention strategies of multiple drug-resistant organisms (MDRO) infection in neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** Clinical data of the neonates with positive pathogen cultures who were hospitalized in the NICU of the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2019 to December 2020 were collected. The 25 neonates with positive MDRO culture results were assigned as MDRO group, while 45 neonates with non-MDRO culture results were assigned as non-MDRO group. The composition ratio, strain, detected sites and drug resistance of MDRO were analyzed, retrospectively, and the disease and outcome of both neonatal

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.03.007

基金项目: 2020年国家自然科学基金面上项目(No. 82072766); 2020年深圳市科技计划项目基础研究面上项目(No. JCYJ20190809145409829); 2020年深圳市医疗卫生三名工程项目(No. SZSM202011004)

作者单位: 518107 深圳市, 中山大学附属第七医院新生儿科<sup>1</sup>、科研中心<sup>2</sup>

通信作者: 房晓祎, Email: fangxiao@sysush.com

groups were compared. The high-risk factors for MDRO infection were analyzed by Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis. **Results** Total of 70 strains of pathogens were isolated from 714 samples, among which, 25 strains (35.7%) were MDRO. 15 strains (60.0%) of MDRO were Gram-positive cocci, among which, 12 strains (48.0%) were coagulase-negative *Staphylococci* and 3 strains (12.0%) were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 10 strains were Gram-negative bacilli (40%), among which, 6 strains (24.0%) were *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase. Univariate analysis showed that chorioamnionitis [16 (64.0%) vs. 17 (37.7%):  $\chi^2 = 4.435$ ,  $P = 0.035$ ], combined usage of more than two antibiotics [10 (40.0%) vs. 8 (17.7%):  $\chi^2 = 4.155$ ,  $P = 0.042$ ] and administration of parenteral nutrition for longer than 2 weeks [15 (60.0%) vs. 15 (33.3%):  $\chi^2 = 4.667$ ,  $P = 0.031$ ] of the two groups were with significant differences. Logistic regression analysis showed that chorioamnionitis was an independent risk factor for neonatal with MDRO infection in NICU [OR = 2.899, 95%CI: 1.007-8.350],  $\chi^2 = 3.889$ ,  $P = 0.049$ ]. The main infectious diseases of neonates in MDRO group were sepsis (6/25, 24.0%) and pneumonia (6/25, 24.0%), while those in non-MDRO group were purulent meningitis (2/45, 4.4%) and pneumonia (2/45, 4.4%). The infection rate of neonates in MDRO group was significantly higher than that of non-MDRO group [14 (56.0%) vs. 5 (11.1%):  $\chi^2 = 16.376$ ,  $P < 0.001$ ]. There was no significant difference between the two groups for prognosis [24 (96.0%) vs. 43 (95.5%):  $\chi^2 = 0.000$ ,  $P = 1.000$ ], hospital duration [21.0 (7.5, 37.0) days vs. 8.0 (4.0, 35.5) days,  $Z = -1.793$ ,  $P = 0.073$ ] and cost [¥35 880 (10 395, 87 050) vs. ¥13 713 (7 287, 76 127):  $Z = -1.189$ ,  $P = 0.234$ ]. **Conclusions** The infection rate of neonates with MDRO was higher than that of neonates with non-MDRO. Chorioamnionitis was an independent risk factor for MDRO infection in NICU neonates. The management of MDRO infection in NICU neonates should be conducted by active handling of maternal amnionitis, rational use of perinatal antibiotics, and strengthening infection control.

**【Key words】** Multiple drug resistant organisms; Risk factors; Neonates; Neonatal intensive care unit

多重耐药菌 (multiple drug-resistant-organisms, MDRO) 感染率近年来呈上升趋势, 在疑似血液感染的患者中, 对至少1种最常用抗菌药物耐药性为0~82%<sup>[1]</sup>。41.7%ICU患者中分离出MDRO<sup>[2]</sup>; 全球抗菌药物耐药性和处方在欧洲儿童中, 包括新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 患者的流行率调查显示, 40%病原菌对一线抗菌药物耐药<sup>[3]</sup>; 来自中国71项研究的荟萃分析表明, 在新生儿败血症中50%革兰阴性菌对第三代头孢抗菌药物具有耐药性<sup>[4]</sup>。新生儿为免疫功能低下人群, NICU住院的新生儿因病情危重、母体感染、静脉营养、呼吸支持等因素, 易引起病原体感染, 其中MDRO感染在临床诊治过程中影响较大。MDRO引起的脓毒症病死率高达60%, 而非MDRO引起的脓毒症病死率仅为13%<sup>[5]</sup>。探讨NICU住院患儿MDRO感染的菌种及其危险因素, 对预防和控制新生儿MDRO感染、抗菌药物的合理使用、提高治愈率、降低病死率有重要指导意义。本研究通过对比分析NICU新生儿MDRO感染临床特点, 探讨MDRO感染的高危因素, 为NICU新生儿MDRO感染管理提供一

定依据, 报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象

选择2019年1月至2020年12月中山大学附属第七医院NICU住院、细菌培养阳性的新生儿为研究对象, 根据检出菌种是否为MDRO分为MDRO组和非MDRO组。

### 二、研究方法

1. 临床资料: 收集NICU住院、细菌培养阳性患儿的临床资料, 分别记录检出MDRO与非MDRO患儿的性别、年龄、胎龄、出生体重、胎盘胎膜病理结果、住院天数、机械通气时间、深静脉置管情况、肠外营养使用时间以及抗菌药物使用等。

2. 细菌培养及药物敏感性判读: 病原体培养均按照《全国临床检验操作规程 (第四版)》操作。根据2018年临床和实验室标准协会判断细菌耐药、中介以及敏感<sup>[6]</sup>。多重耐药的判断标准为对3类及以上的抗菌药物同时耐药。检测结果中去除同一患儿同一时期相同部位的重复菌株。

### 三、统计学处理

应用SPSS 24.0软件进行统计学分析。计量资料中胎龄、日龄、出生体重、检查前住院天数以及住院费用等呈非正态分布，以中位数（四分位数）[M (P25, P75)]表示，组间比较采用Mann-Witney *U*检验。性别、早产、经阴道分娩、绒毛膜羊膜炎、机械通气 $\geq 48$  h、深静脉置管 $\geq 7$  d、肠外营养 $\geq 2$ 周、联合使用抗菌药物（ $\geq 2$ 种）以及新生儿感染例数为计数资料，以率表示，组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验；住院转归采用连续校正卡方检验，出生体重分布采用Wilcoxon秩和检验。单因素分析有统计学意义的变量进一步行多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、临床资料

2019年1月至2020年12月中山大学附属第七医院NICU住院新生儿603例，共送检病原体培养标本714份，分离出细菌70株，其中25株为MDRO，占

35.7%，检出率为3.5%。见表1。

### 二、病原体分类、检出部位及耐药

1. 病原体分类及MDRO占比：革兰阳性球菌33株（47.14%），包括表皮葡萄球菌8株（24.2%）、无乳链球菌6株（18.2%）、溶血葡萄球菌5株（15.2%）、屎肠球菌4株（12.1%）、其他链球菌属4株（12.1%）、金黄色葡萄球菌3株（9.1%）、粪肠球菌3株（9.1%），其中MDRO占比较高的为金黄色葡萄球菌（100%）、溶血性葡萄球菌（100%）、表皮葡萄球菌（87.5%）；革兰阴性杆菌31株（44.29%），包括大肠埃希菌18株（58.1%）、肺炎克雷伯菌4株（12.9%）、肠杆菌4株（12.9%）、其他5株（16.1%），其中MDRO占比高的为大肠埃希菌（50%）；真菌6株（8.57%），包括光滑念珠菌4株（66.7%）、光滑念珠菌2株（33.3%），详见图1。

2. 病原体检出部位：上消化道27株（38.6%）、呼吸道13株（18.6%）、血液9株（12.8%）、泌尿道7株（10%）、外耳6株（8.6%）、深静脉导管3株（4.3%）以及其他5株（7.1%），见表2。

3. 病原体耐药情况：25株MDRO中，革兰

表1 MDRO 组和非 MDRO 组新生儿的一般资料

组别	例数	性别（男/女，例）	胎龄 [M (P25, P75), 周]	出生体重 [M (P25, P75), g]	日龄 [M (P25, P75), d]
MDRO组	25	9/16	35.0 (31.29, 39.93)	2 250 (1 800, 3 280)	1.0 (0, 1.0)
非MDRO组	45	18/27	37.0 (31.57, 39.00)	2 880 (1 635, 3 275)	1.0 (1.0, 1.0)
统计量		$\chi^2 = 0.109$	$Z = -0.037$	$Z = -0.490$	$Z = -0.358$
<i>P</i> 值		0.742 <sup>a</sup>	0.971 <sup>b</sup>	0.624 <sup>b</sup>	0.720 <sup>b</sup>

注：<sup>a</sup>：Pearson  $\chi^2$  检验；<sup>b</sup>：Mann-Witney *U* 检验

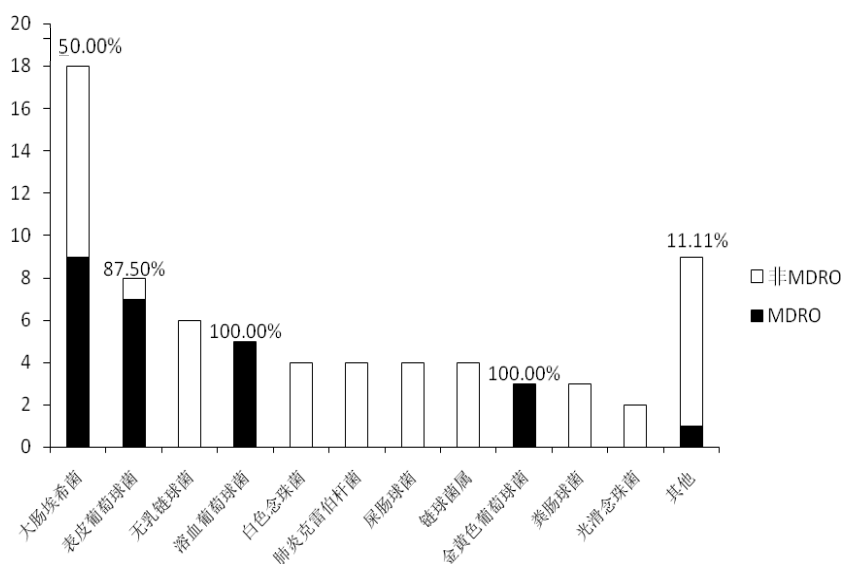


图1 NICU新生儿病原体培养阳性菌种分布及MDRO占比

阳性球菌15株（60%），其中凝固酶阴性葡萄球菌（coagulase-negative *Staphylococci*, CoNS）12株（48%），耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）3株（12%）；革兰阴性杆菌10株（40%），其中产超广谱β内酰胺酶（extended-spectrum beta-lactamase, ESBL）大肠埃希菌6株（24%），菌种构成情况详见图2。

4. 革兰阴性杆菌中大肠埃希菌对头孢吡肟、复方新诺明、替卡西林、头孢哌酮舒巴坦和庆大

霉素耐药率分别为50%、44.4%、38.9%、38.9%和27.8%，见表3；革兰阳性球菌中CoNS对青霉素、苯唑西林、红霉素和克林霉素的耐药率分别为100%、92.3%、38.4%和30.7%，见表4。

三、NICU新生儿检出MDRO高危因素

1. MDRO组与非MDRO组单因素分析：两组比较绒毛膜羊膜炎、联合使用抗菌药物、肠外营养≥2周差异有统计学意义（ $P$ 均<0.05），见表5。

2. MDRO组与非MDRO组相关因素Logistic回归分析：将单因素分析有统计学差异的3个因素即

表 2 NICU 新生儿培养阳性病原体分类及其检出部位 [ 例 ( % ) ]

检出部位	革兰阳性菌		革兰阴性菌		真菌		合计
	MDRO	非MDRO	MDRO	非MDRO	MDRO	非MDRO	
上消化道	1 (1.4)	11 (15.7)	5 (7.1)	8 (11.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	27 (38.6)
呼吸道	6 (8.6)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	13 (18.6)
血液	4 (5.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (12.8)
泌尿道	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.0)
外耳道	0 (0.0)	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.6)
深静脉导管	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)
其他	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	5 (7.1)
合计	15 (21.4)	18 (25.7)	10 (14.3)	21 (30)	0 (0.0)	6 (8.6)	70 (100.0)

表 3 NICU 新生儿培养阳性病原体中主要革兰阴性杆菌耐药率 [ 株 ( % ) ]

抗菌药物	大肠埃希菌 ( $n=18$ )	肺炎克雷伯杆菌 ( $n=4$ )
替卡西林	7 (38.9)	3 (75)
头孢吡肟	9 (50)	3 (75)
头孢哌酮舒巴坦	7 (38.9)	0 (0.0)
复方新诺明	8 (44.4)	0 (0.0)
庆大霉素	5 (27.8)	0 (0.0)
美洛培南	0 (0.0)	0 (0.0)

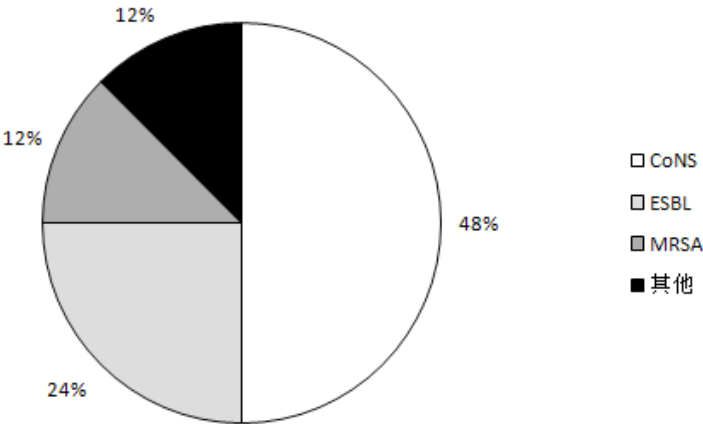


图2 NICU住院新生儿病原体培养阳性中多重耐药菌构成

绒毛膜羊膜炎、联合使用抗菌药物、肠外营养 $\geq 2$ 周代入Logistic回归模型进行危险因素分析,结果显示绒毛膜羊膜炎为NICU住院患儿MDRO感染的独立危险因素,见表6。

#### 四、MDRO组和非MDRO组新生儿住院相关指标

MDRO组新生儿感染率为56%,主要为新生

儿败血症(6/25, 24%)和新生儿肺炎(6/25, 24%);非MDRO组新生儿感染率为11.1%,主要为化脓性脑膜炎(2/45, 4.4%)和新生儿肺炎(2/45, 4.4%)。MDRO组感染率高于非MDRO组,差异有统计学意义( $\chi^2=16.376$ 、 $P<0.001$ );两组新生儿住院转归、住院时间、住院费用差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表7。

表4 NICU 新生儿培养阳性病原体中主要革兰阳性球菌耐药率[株(%)]

抗菌药物	表皮葡萄球菌 ( $n=8$ )	溶血葡萄球菌 ( $n=5$ )	金黄色葡萄球菌 ( $n=3$ )
青霉素	8 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
苯唑西林	7 (87.5)	5 (100.0)	3 (100.0)
红霉素	2 (25.0)	3 (60.0)	2 (66.7)
克林霉素	2 (25.0)	2 (40.0)	2 (66.7)
环丙沙星	2 (25.0)	2 (40.0)	1 (33.3)

表5 NICU 新生儿 MDRO 的影响因素

影响因素	MDRO组 (25例)	非MDRO组 (45例)	统计量	$P$ 值
早产 ( $<37$ 周) [例 (%)]	14 (56.0)	25 (55.5)	$\chi^2=0.859$	0.354 <sup>a</sup>
出生体重 [M (P25, P75), kg]	2.25 (1.80, 3.28)	2.88 (1.635, 3.275)	$Z=-0.490$	0.624 <sup>b</sup>
出生体重分布 [例 (%)]			$Z=-1.116$	0.264 <sup>c</sup>
出生体重 $\geq 2.5$ kg	11 (44.0)	27 (60)		
低出生体重: $<2.5$ kg, $\geq 1.5$ kg	10 (40.0)	9 (36)		
极低出生体重: $<1.5$ kg, $\geq 1.0$ kg	0 (0.0)	6 (13.3)		
超低出生体重: $<1.0$ kg	4 (16.0)	3 (6.7)		
经阴道分娩 [例 (%)]	16 (64.0)	31 (68.8)	$\chi^2=0.174$	0.676 <sup>a</sup>
绒毛膜羊膜炎 [例 (%)]	16 (64.0)	17 (37.7)	$\chi^2=4.435$	0.035 <sup>a</sup>
检查前住院时间 [M (P25, P75), d]	1.0 (0, 11.5)	0 (0, 3.0)	$Z=-0.673$	0.501 <sup>b</sup>
机械通气 $\geq 48$ h [例 (%)]	10 (40.0)	20 (44.4)	$\chi^2=0.130$	0.719 <sup>a</sup>
深静脉置管 $\geq 7$ d [例 (%)]	13 (52.0)	16 (35.5)	$\chi^2=1.791$	0.181 <sup>a</sup>
肠外营养 $\geq 2$ 周 [例 (%)]	15 (60.0)	15 (33.3)	$\chi^2=4.667$	0.031 <sup>a</sup>
联合使用抗菌药物 ( $\geq 2$ 种) [例 (%)]	10 (40.0)	8 (17.7)	$\chi^2=4.155$	0.042 <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup>: Pearson  $\chi^2$  检验, <sup>b</sup>: Mann-Witney  $U$  检验, <sup>c</sup>: Wilcoxon 秩和检验

表6 NICU 新生儿 MDRO 相关因素 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$ 值	$SE$ 值	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR值	95%CI
绒毛膜羊膜炎	1.064	0.540	3.889	0.049	2.899	(1.007, 8.350)
联合使用菌药物 ( $\geq 2$ 种)	0.512	0.737	0.483	0.487	1.669	(0.394, 7.069)
肠外营养 $\geq 2$ 周	0.836	0.672	1.547	0.214	2.307	(0.618, 8.608)
常量	-0.753	0.558	1.824	0.177	—	—

注: “—”: 无相关数据;  $\beta$ : 回归系数,  $SE$ : 回归系数的标准误, OR: 优势比, 95%CI: 95%可信区间

表7 MDRO 组和非 MDRO 组新生儿住院相关指标

组别	例数	新生儿感染 [例 (%)]	住院转归 [例 (%)]		住院时间 [M (P25, P75), d]	住院费用 [M (P25, P75), 万元]
			治愈	好转		
MDRO组	25	14 (56.0)	24 (96.0)	1 (4.0)	21.0 (7.5, 37.0)	3.588 (1.040, 8.705)
非MDRO组	45	5 (11.1)	43 (95.5)	2 (4.5)	8.0 (4.0, 35.5)	1.371 (0.729, 7.613)
统计量		$\chi^2=16.376$	$\chi^2=0.000$		$Z=-1.793$	$Z=-1.189$
$P$ 值		$<0.001^a$	1.000 <sup>b</sup>		0.073 <sup>c</sup>	0.234 <sup>c</sup>

注: <sup>a</sup>: Pearson  $\chi^2$  检验, <sup>b</sup>: 连续校正  $\chi^2$  检验, <sup>c</sup>: Mann-Witney  $U$  检验

## 讨 论

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指出抗菌药物耐药性是过去十年最严重的公共卫生威胁之一,未来影响更大<sup>[7]</sup>,预计到2050年每年可造成1 000万人死亡以及1.2万亿美元的损失<sup>[8-9]</sup>。在印度,每年有56 524名新生儿死于对一线抗菌药物产生耐药性的病原菌感染<sup>[10]</sup>。据文献报道,NICU中MDRO检出率高达38.6%~69.0%<sup>[5, 11]</sup>。本院NICU 2019年至2020年MDRO占培养阳性病原体的35.7%,本研究为回顾性研究,未对所有住院新生儿进行MDRO筛查,因此NICU新生儿MDRO检出率可能更高。

WHO的全球抗菌药物监测系统在22个国家的50万疑似细菌感染者中与抗菌药物耐药性有关的数据表明,最常见的耐药细菌从高到低依次是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和沙门菌<sup>[12]</sup>。本院NICU检出率最高为大肠埃希菌,与报道相符。国内外报道MDRO以革兰阴性杆菌为主<sup>[13-14]</sup>,但本研究MDRO中革兰阳性菌比例高,主要因为CoNS检出率高。有研究指出,33%健康人可培养出多重耐药CoNS<sup>[15]</sup>,而新生儿由于持续暴露于被定植的父母、医护人员和医疗环境中,CoNS定植及感染风险高,其中92.4%为耐甲氧西林CoNS<sup>[16]</sup>;同样,我国全国细菌耐药监测网2020年报告提示新生儿耐甲氧西林CoNS平均检出率为77.1%<sup>[17]</sup>;本研究MDRO菌种中CoNS主要为分泌物培养,少部分为静脉导管相关血流感染,考虑与该菌体表定植相关。本研究显示大肠埃希菌耐药率为50%,主要对头孢类抗菌药物、复方新诺明、庆大霉素耐药,与国内外报道相似<sup>[18-19]</sup>,但对头孢吡肟耐药率为50%,高于全国细菌耐药监测网2020年报告的23.8%<sup>[17]</sup>;本研究CoNS对青霉素、苯唑西林、红霉素和克林霉素的耐药率分别为100%、92.3%、38.4%和30.7%,国外报道CoNS同样对青霉素、苯唑西林敏感性低,对红霉素和克林霉素敏感性为52.5%和45.2%<sup>[16, 20]</sup>。总体来说,本研究与相关报道的NICU中MDRO耐药种类相似,耐药率有所差别,可能是由于各个NICU经验性选择抗菌药物不同导致耐药率不同。新生儿可选择的抗菌药物种类有限,头孢菌素、青霉素及大环内酯类抗菌药物在新生儿中广泛或过分集中应用导致耐药风险增加,需引起高度重视。

细菌对抗菌药物产生耐药性的机制包括酶失活、细胞通透性降低、靶位点或酶修饰、高表达的外排泵、生物膜形成或耐药基因表达等<sup>[21]</sup>,NICU患儿检出MDRO与多种因素相关,孕妇诊断绒毛膜羊膜炎时,使用抗菌药物比率高达93%<sup>[22]</sup>,而新生儿培养的细菌可能对母亲产前接受的抗菌药物产生耐药性<sup>[23]</sup>;出生后不当使用抗菌药物、使用假冒抗菌药物和不遵医嘱合理使用抗菌药物是导致MDRO出现和传播的重要因素<sup>[24]</sup>,长期、反复、联合、经验用药、频繁更换抗菌药物甚至可引起泛耐药或全耐药菌株出现,增加新生儿院内感染的风险<sup>[25-27]</sup>;此外,长时间给予肠外营养影响正常肠道菌群建立,破坏正常肠道微生态平衡,增加交叉感染机会,也使新生儿MDRO感染率增加<sup>[28]</sup>。本研究中MDRO组新生儿标本送检时平均住院时间为1 d,其母亲患绒毛膜羊膜炎比例高,提示新生儿MDRO检出与宫内感染有关,故孕产妇和新生儿应更谨慎选择抗菌药物,应根据该中心产科、新生儿科病原学及药敏试验选择抗菌药物及用药时机。

本研究表明,MDRO组新生儿感染率为56.0%,较非MDRO组显著增高,44.0% MDRO为定植菌,感染风险较高,应加强预防及隔离措施。根据此结果,本院已采取相关措施来监测和控制NICU的MDRO感染与传播,如加强围产期感染管理、早喂养及袋鼠护理促进早产儿肠道菌群建立等,在NICU开展抗菌药物管理项目,减少抗菌药物耐药性。

本研究分析了NICU住院新生儿MDRO检出菌种、耐药及相关高危因素及其对新生儿住院结局的影响,对预防MDRO感染及合理应用抗菌药物具有一定指导意义。NICU中MDRO感染较非MDRO高,绒毛膜羊膜炎是NICU新生儿MDRO感染独立危险因素。应从积极处理孕产妇羊膜炎、围产期抗菌药合理使用、加强感染控制等方面进行NICU新生儿MDRO感染管理。

## 参 考 文 献

- [1] Aldawsari A, Tawfik K, Al-Zaagi I Sr. Antimicrobial-resistant bacteria and prescription of antibiotics at a Tertiary Care Hospital in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Cureus*, 2020, 12(12): e12098.
- [2] Magira EE, Islam S, Niederman MS. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: Association to clinical features and impact upon outcome[J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2018, 42(4): 225-234.
- [3] Wattal C, Kler N, Oberoi JK, et al. Neonatal sepsis: mortality and

- morbidity in neonatal sepsis due to multidrug-resistant (MDR) organisms: Part 1[J]. *Indian J Pediatr*,2020,87(2):117-121.
- [4] Li JY, Chen SQ, Yan YY, et al. Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China-A meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*,2018,71(7):89-93.
- [5] Dawood Y, Tala S, Samah A, et al. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review[J]. *Pediatr Neonatol*,2018,59(1):35-41.
- [6] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[M]. 28th ed. CLSI Supplement M100, Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [7] WHO. Critically important antimicrobials for human medicine[M]. 6th revision. Geneva: World Health Organization. 2019:1.
- [8] World Bank. Drug-resistant infections: a threat to our economic future: final report[M]. Washington, D.C.: The World Bank,2017:15-22.
- [9] Akpan MR, Isemin NU, Udoh AE, et al. Implementation of antimicrobial stewardship programmes in African countries: a systematic literature review[J]. *J Glob Antimicrob Resist*,2020,22:317-324.
- [10] Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge[J]. *Lancet*,2016,387(10014):168-175.
- [11] 唐玲玲, 刁福强, 赖卫明, 等. 新生儿产ESBLs菌主动筛查及危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*,2019,34(13):3007-3009.
- [12] Dias M, Saleem J. Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*,2019,18(1):12.
- [13] van der Hoeven A, Bekker V, Jansen SJ, et al. Impact of transition from open bay to single room design neonatal intensive care unit on multidrug-resistant organism colonization rates[J]. *J Hosp Infect*,2021,120:90-97.
- [14] 黄晓, 杨慧, 张楠. 新生儿重症监护室多重耐药菌感染情况分析[J]. *当代医学*,2020,26(33):16-18.
- [15] Marincola G, Liong O, Schoen C, et al. Antimicrobial resistance profiles of coagulase-negative Staphylococci in community-based healthy individuals in Germany[J]. *Front Public Health*,2021,9:684456.
- [16] Al-Haqan A, Boswihi SS, Pathan S, et al. Antimicrobial resistance and virulence determinants in coagulase-negative staphylococci isolated mainly from preterm neonates[J]. *PLoS One*,2020,15(8):e0236713.
- [17] 全国细菌耐药检测网. 2020年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. 2021-11-17. [http://www.carss.cn/Sys/res/file/202111/20211117103425\\_1578\\_7c04391d1e1d4ff284978ede17639ce5\\_2020%E7%AE%80%E8%A6%81%E7%89%88.pdf](http://www.carss.cn/Sys/res/file/202111/20211117103425_1578_7c04391d1e1d4ff284978ede17639ce5_2020%E7%AE%80%E8%A6%81%E7%89%88.pdf).
- [18] Chaurasia S, Sivanandan S, Agarwal R, et al. Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance[J]. *BMJ*,2019,364:k5314.
- [19] 刘尊杰, 陈霞, 李娟, 等. 新生儿重症监护病房早期新生儿肠道细菌定植影响因素及抗生素耐药性研究[J]. *中华新生儿科杂志*,2020,35(2):118-122.
- [20] Pokhrel B, Koirala T, Shah G, et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal[J]. *BMC Pediatr*,2018,18(1):208.
- [21] Khorsandi K, Keyvani-Ghamsari S, Khatibi-Shahidi F, et al. A mechanistic perspective on targeting bacterial drug resistance with nanoparticles[J]. *J Drug Target*,2021,29(9):941-959.
- [22] Glover AV, Battarbee AN, Heine RP, et al. Association of treatment of chorioamnionitis with non-beta lactam antibiotics and postcesarean infectious morbidity[J]. *Am J Perinatol*,2020,37(5):461-466.
- [23] Romagano MP, Fofah O, Swaminarayan D, et al. Maternal antepartum antibiotic administration and patterns of bacterial resistance in early preterm neonates[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2020,4:1-5.
- [24] Iwu-Jaja CJ, Jaja A, Jaja IF, et al. Preventing and managing antimicrobial resistance in the African region: A scoping review protocol[J]. *PLoS One*,2021,16(7):e0254737.
- [25] 李亚山, 李德璇, 黄艳梅, 等. 抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药率的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(4):300-304.
- [26] Patra SK, Mishra SB, Rath A, et al. Study of antimicrobial utilization and cost of therapy in medicine intensive care unit of a tertiary care hospital in Eastern India[J]. *Indian J Crit Care Med*,2020,24(10):938-942.
- [27] Annamalai A, Gupta V, Jain S, et al. Increasing resistance to reserve antibiotics: The experience of a tertiary level neonatal intensive care unit[J]. *J Trop Pediatr*,2021,67(1):fmaa086.
- [28] 尹建春, 刘云, 杨红欣. 新生儿医院感染相关因素分析与对策[J]. *中华全科医学*,2013,8(11):1248-1249.

(收稿日期: 2021-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

李管明, 张霭润, 王启闯, 等. 新生儿重症监护室多重耐药菌感染临床分析及高危因素[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022,16(3):185-191.