呼吸危重症 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000980

2010至2014年我院新生儿肺炎主要病原菌分布及耐药性变迁

陈鸿羽，李媛媛，邓 春

（重庆医科大学附属儿童医院新生儿科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室，重庆 400014）

【摘 要】**目的**：探讨我院2010年1月至2014年12月新生儿肺炎的病原菌分布及耐药性变迁，明确本地区病原菌特点，指导临床合理选药。**方法**：回顾性分析我院2010年1月至2014年12月新生儿痰标本细菌培养及药敏结果。**结果**：5年共检出病原菌4 310株，其中革兰阴性菌3 722株(86.4%)，革兰阳性菌556株(12.9%)，真菌32株(0.7%)；产ESBLs菌1061株(32.2%)，MRSA 37株(7.9%)。各年主要细菌构成变化不大，依次为肺炎克雷伯菌(1216株，28.2%)、大肠埃希菌(859株，19.9%)、金黄色葡萄球菌(469株，10.9%)、阴沟肠杆菌(435株，10.1%)及鲍曼不动杆菌(432株，10.0%)；各年产酶率略有变化，而MRSA检出率比较无差异。主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性呈波动性变化，其中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药性有下降趋势；总体对大部分β-内酰胺酶类高度耐药，对阿米卡星、碳青霉烯类高度敏感。金黄色葡萄球菌各年的耐药率无差异，未发现耐糖肽类及利奈唑胺的菌株。**结论**：新生儿肺炎的主要病原菌为革兰阴性菌（尤其是肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌），因时间差异，细菌对不同抗菌药物的耐药性不同。虽近5年各主要病原菌的耐药性呈下降趋势，但产ESBLs检出率仍较高，且已分离出耐碳青霉烯类的肠杆菌。

【关键词】新生儿；肺炎；病原菌；耐药性；抗菌药物

【中图分类号】R722.13 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-01-02

Distribution and antibiotic resistance of pathogens in neonatal pneumonia in our hospital from 2010 to 2014

Chen Hongyu, Li Yuanyuan, Deng Chun

(*Department of Neonatology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the distribution of pathogens and antibiotic resistance of neonatal pneumonia in our hospital, to clarify the characteristics of pathogens and to guide clinical rational drug selection. ***Methods***: The bacterial culture and drug sensitivity of sputum samples from 2010 to 2014 in our hospital were analyzed retrospectively. ***Results***: A total of 4 310 pathogenic isolates were detected in 5 years; 3 722 stranis (86.4%) were gram-negative bacilli, 556 strains (12.9%) were gram-positive bacilli, 32 strains (0.7%) were fungi. There were 1 061 strains (32.3%) of extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing bacteria, 37 strains (7.9%) of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA). The composition of main bacteria in each year had little change: *Klebsiella pneumoniae* (1 216 strains, 28.2%), *Escherichia coli* (859 strains, 19.9%), *Staphylococcus aureus* (469 strains, 10.9%), *Enterobacter cloacae* (435 strains, 10.1%) and *Acinetobacter baumannii* (432 strains, 10.0%). The rate of enzyme production in each year changed in volatility, while the detection rate of MRSA had no significant difference. The drug resistance rate of the main leather gram-negative bacteria to commonly used antibiotic fluctuated; the drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* was in a downward trend; overally, gram-negative bacteria were highly resistant to most of the beta-lactase and highly sensitive to amikacin and carbapenems. The resistant rate of Staphylococcus aureus did not change during five years; no resistance to glycopeptides and linezolid was found. ***Conclusion***: The main pathogens of neonatal pneumonia are gram-negative bacteria, especially *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Bacteria show different drug resistances because of time difference. Although drug resistance rate of the main pathogenic bacteria is in downward trend in recent 5 years, the rate of ESBL-producing is still high, and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae has been found.

【Key words】neonate; pneumonia; pathogen bacteria; antibiotic resistance; antimicrobial agents

作者介绍：陈鸿羽，Email：1005692296@qq.com，研究方向：新生儿疾病研究。

通信作者：邓 春，Email：dengcgcb@163.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1648.106.html (2016-05-13)

目前广泛的细菌耐药已成为危害全球公共健康的主要危险因素之一，其大多与抗生素的广泛使用相关。新生儿肺炎是新生儿期常见疾病，其中由耐药菌导致的感染不仅给临床医生带来极大的挑战，也会延长住院时间、增加医疗费用。其病原菌在不同时期和地区的构成和耐药性有差异，故了解本地区新生儿肺炎常见病原菌及其耐药性特点具有重要临床意义。本文回顾性分析我院新生儿病房 2010 年 1 月至 2014 年 12 月新生儿肺炎的病原菌分布及耐药性的变迁情况，具体报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2014 年 12 月我院新生儿病房确诊肺炎且痰培养阳性的病例资料。入选标准：①日龄≤28 d；②均符合新生儿肺炎的诊断标准[1]，并除外合并其他肺部疾病，如新生儿呼吸窘迫综合征、胎粪吸入综合征、早期慢性肺部疾病、肺不张；③剔除重复菌、污染或定植菌（污染菌：结合患儿临床症状、体征，不符合该菌感染的特点；或存在其他感染，如鹅口疮时，痰培养提示真菌，不应视为肺部病原菌；定植菌：人体与外界相通的部位，如消化道、上呼吸道、泌尿生殖道等部位可存在部分细菌，并未损伤组织或出现症状）。

1.2 痰培养方法

清洁口腔后，严格无菌操作于气管插管下吸取下呼吸道分泌物密封后送检。将送检痰液直接涂片镜检，选择合格痰标本（即每低倍镜下鳞状上皮细胞<10 个，白细胞>25 个，或鳞状上皮细胞与白细胞比值<1:2.5）进行培养。采用划线分离法将合格痰标本接种在血平板、巧克力平板上，培养 24~48 h 后挑选可疑菌落，严格按照操作流程使用美国 BD Phoenix 100 全自动微生物分析仪的配套试剂，采用 K-B 纸片（英国 OXOID 公司生产）扩散法进行药敏试验，结果判断参照美国实验室质量标准（2013CLSI）。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 及金黄色葡萄球菌 ATCC 25923。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析，计数资料以构成比或率表示。组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法，分析各年细菌耐药率有无变化，检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 一般资料

各年纳入对象在性别上无差异，在日龄、胎龄、出生体质量、合并疾病及呼吸机使用情况有差异（$P<0.05$），具体见表 1。

表 1 2010 至 2014 年新生儿肺炎的一般资料（n,%）

Tab.1 Demographic characters of neonatal pneumonia from 2010 to 2014（n,%）

项目	2010年 (n=946)	2011年 (n=896)	2012年 (n=711)	2013年 (n=669)	2014年 (n=666)	合计 (n=3 888)	χ^2值	P值
性别								
男	566(59.8)	546(60.9)	449(63.2)	416(62.2)	415(62.3)	2 392(61.5)	2.368	0.668
女	380(40.2)	350(39.1)	262(36.8)	253(37.8)	251(37.7)	1 496(38.5)		
日龄								
≤7 d	128(13.5)	114(12.7)	169(23.8)	141(21.1)	133(20.0)	685(17.6)	52.266	0.000
>7 d	818(86.5)	782(78.3)	542(76.2)	528(78.9)	533(80.0)	3 203(82.4)		
胎龄								
早产儿	114(12.1)	112(12.5)	103(14.5)	93(13.9)	57(8.6)	479(12.3)		
足月儿	790(83.5)	746(83.3)	597(84.0)	560(83.7)	595(89.3)	3 288(84.6)	35.201	0.000
过期产儿	20(2.1)	14(1.6)	6(0.8)	9(1.3)	4(0.6)	53(1.4)		
不详	22(2.3)	24(2.7)	5(0.7)	7(1.0)	10(1.5)	68(1.7)		
出生体重								
<2.5 kg	99(10.5)	91(10.2)	91(12.8)	77(11.5)	47(7.1)	405(10.4)		
≥2.5 kg	826(87.3)	790(88.2)	604(85.0)	585(87.4)	610(91.6)	3 415(87.8)	18.454	0.018
不详	21(2.2)	15(1.7)	16(2.3)	7(1.0)	9(1.4)	68(1.7)		
合并疾病								
先天性心脏病	183(26.2)	235(26.2)	253(35.6)	233(34.8)	190(28.5)	1 094(28.1)	72.144	0.000
呼吸衰竭	51(5.4)	42(4.7)	71(10.0)	65(9.3)	25(3.8)	254(6.5)	40.426	0.000
心力衰竭	16(1.7)	2(0.2)	5(0.7)	2(0.3)	-	25(0.6)	24.335	0.000
使用呼吸机	43(4.5)	31(3.5)	53(7.4)	46(6.9)	17(2.6)	190(4.9)	27.748	0.000

2.2 2010 至 2014 年病原菌检出情况

5 年共检出 4 310 株病原菌，其中革兰阴性菌（G^-菌）3 722 株（86.4%），革兰阳性球菌（G^+球菌）556 株（12.9%），真菌 32 株（0.7%）。最常见的 G^-菌依次为肺炎克雷伯菌 1 216 株（28.2%）、大肠埃希菌 859 株（19.9%）、阴沟肠杆菌 435 株（10.1%）及鲍曼不动杆菌 432 株（10.0%）；最常见的 G^+球菌为金黄色葡萄球菌 469 株（10.9%）。各年 G^-菌的、G^+球菌和真菌的检出均有差异（$P<0.05$），见表 2。

2.3 2010 至 2014 年产 ESBLs 及 MRSA 检出情况

3 722 株 G^-菌中产 ESBLs 1 061 株（32.2%，1061/3293），以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主。各年 ESBLs 阳性率分别为 44.5%（354/795）、18.3%（138/753）、38.1%（232/609）、36.5%（219/600）、22.0%（118/536），有统计学差异（$\chi^2=161.923$，$P=0.000$）。556 株 G^+球菌中 MRS 93 株，其中 MRSA 37 株。各年 MRSA 阳性率分别为 3.6%（5/138）、7.3%（8/109）、7.4%（6/81）、13.1%（8/61）、12.5%（10/80），无统计学差异（$\chi^2=8.160$，$P=0.860$）。

2.4 2010 至 2014 年主要 G^-菌对常用抗菌药物的耐药分析

2.4.1 肺炎克雷伯菌 对各药的耐药率呈波动性变化，有下降趋势，见图 1。其中对阿米卡星、喹诺酮类及碳青霉烯类高度敏感（>90%），但有 69 株（5.7%）对美洛配能耐药、74 株（6.1%）对泰能耐药；对 β-内酰胺类（除哌拉西林他唑巴坦）、头孢菌素类及氨曲南耐药率均>50%。各年检测药物的耐药率经卡方检验（除左氧氟沙星）均有差异（$P<0.05$），见表 3。

2.4.2 大肠埃希菌 对各药的耐药率呈波动性变化，有下降趋势，见图 2。其中对阿米卡星和碳青霉烯类的敏感性>95%，仅小部分（15 株）对碳青霉烯类耐药（<3.0%）；对哌拉西林耐药率最高，波动在 70%~88%。头孢菌素中，除头孢他啶各年的耐药性下降明显（2014 年耐药率仅为 7.7%），余各药的下降幅度保持一致。对于氨基糖苷类，庆大霉素的耐药率从 2010 年的 41.9%降至 2012 年的 31%、后又逐渐升至 38.7%，且其各年耐药率明显高于阿米卡星。各年检测药物的耐药率经卡方检验（氨基糖苷类和碳青霉烯类）均有差异（$P<0.05$），见表 4。

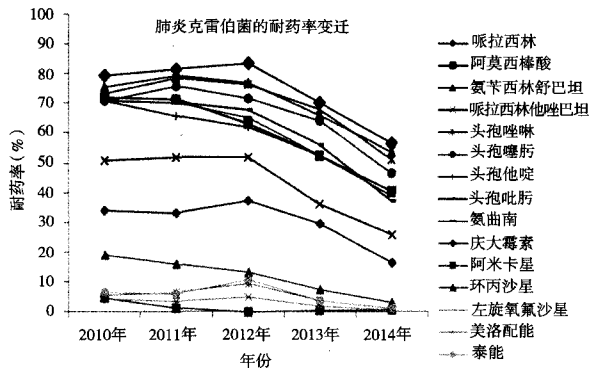


图 1 肺炎克雷伯菌的耐药率变迁

Fig.1 Drug resistance change of Klebsiella pneumoniae

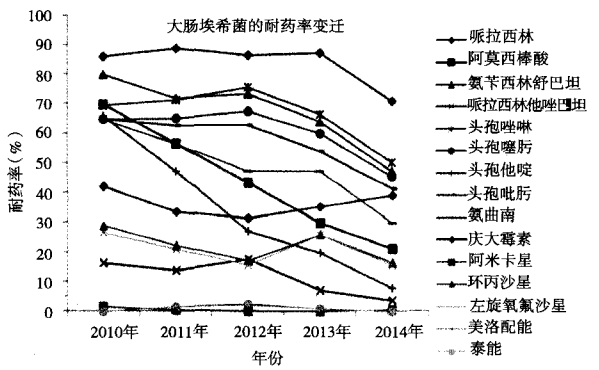


图 2 大肠埃希菌的耐药率变迁

Fig.2 Drug resistance change of *Escherichia coli*

表 2 2010 至 2014 年新生儿感染性肺炎菌株构成情况（n，%）

Tab.2 Distribution of neonatal infectious pneumonia strains from 2010 to 2014（n，%）

病原菌	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	合计	χ^2值	P值
G^-菌	893（83.93）	893（86.03）	695（87.10）	644（89.07）	597（86.90）	3 722（86.36）	10.468	0.033
肺炎克雷伯菌	321（30.17）	308（29.67）	225（28.20）	212（29.32）	150（21.83）	1 216（28.21）	17.344	0.002
大肠埃希菌	179（16.82）	195（18.79）	168（21.05）	149（20.61）	168（24.45）	859（19.93）	16.936	0.002
阴沟肠杆菌	129（12.12）	77（7.42）	69（8.65）	83（11.50）	77（11.21）	435（10.10）	17.336	0.002
鲍曼不动杆菌	79（7.42）	91（8.77）	89（11.15）	88（12.17）	85（12.37）	432（10.02）	18.816	0.001
铜绿假单胞菌	26（2.44）	21（2.03）	27（3.38）	22（3.04）	20（2.91）	116（2.70）	3.947	0.413
副流感嗜血杆菌	39（3.67）	28（2.70）	7（0.88）	15（2.07）	20（2.91）	109（2.53）	15.539	0.004
其他 G^-菌	120（11.28）	173（16.67）	110（13.80）	75（10.37）	77（11.21）	554（12.85）	21.294	0.000
G^+球菌	167（15.70）	138（13.30）	99（12.41）	67（9.30）	85（12.37）	556（12.90）	16.381	0.003
金黄色葡萄球菌	138（13.00）	109（10.50）	81（10.15）	61（8.44）	80（11.64）	469（10.88）	10.248	0.036
肺炎链球菌	3（0.28）	7（0.67）	8（1.00）	4（0.55）	4（0.58）	28（0.65）	4.076	0.396
其他 G^+球菌	26（2.44）	22（2.12）	10（1.25）	2（0.30）	1（0.15）	59（1.40）	26.56	0.000
真菌	4（0.38）	7（0.67）	4（0.50）	12（1.70）	5（0.73）	32（0.74）	10.892	0.028
总计	1 064（100.00）	1 038（100.00）	798（100.00）	723（100.00）	687（100.00）	4 310（100.00）		

注：其他 G^-菌包括：沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、变形杆菌属、窄食单胞菌属等；其他 G^+球菌包括：表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、路邓葡萄球菌、人葡萄球菌、猪葡萄球菌等

表 3 2010 至 2014 年肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物的耐药率（n,%）

Tab.3 Resistance rates of Klebsiella pneumoniae to antimicrobial agents from 2010 to 2014（n,%）

抗菌药物	2010年（n=321）	2011年（n=308）	2012年（n=225）	2013年（n=212）	2014年（n=150）	χ^2值	P值
哌拉西林	255(79.4)	251(81.5)	188(83.6)	149(70.3)	85(56.7)	49.140	0.000
阿莫西棒酸	231(72.0)	220(71.4)	142(63.1)	111(52.4)	61(40.7)	62.780	0.000
氨苄西林舒巴坦	242(75.4)	244(79.2)	173(76.9)	140(66.0)	81(54.0)	40.560	0.000
哌拉西林他唑巴坦	163(50.8)	160(51.9)	117(52.0)	77(36.3)	39(26.0)	42.750	0.000
头孢唑啉	235(73.2)	242(78.6)	172(76.4)	144(67.9)	77(51.3)	39.710	0.000
头孢噻肟	227(70.7)	233(75.6)	161(71.6)	136(64.2)	70(46.7)	43.500	0.000
头孢他啶	227(70.7)	203(65.9)	139(61.8)	112(52.8)	61(40.7)	53.420	0.000
头孢吡肟	227(70.7)	216(70.1)	152(67.6)	119(56.1)	56(37.3)	63.780	0.000
氨曲南	228(71.0)	216(70.1)	147(65.3)	112(52.8)	59(39.3)	61.280	0.000
庆大霉素	109(34.0)	102(33.1)	84(37.3)	63(29.7)	25(16.7)	20.360	0.000
阿米卡星	15(4.7)	4(1.3)	0(0)	1(0.5)	1(0.7)	23.660	0.000
环丙沙星	61(19.0)	49(15.9)	30(13.3)	16(7.5)	5(3.3)	29.990	0.000
左旋氧氟沙星	14(4.4)	11(3.6)	11(4.9)	4(1.9)	1(0.7)	7.396	0.116
美洛配能	18(5.6)	20(6.5)	21(9.3)	8(3.8)	2(1.3)	12.730	0.013
泰能（亚胺硫霉素）	21(6.5)	19(6.2)	24(10.7)	8(3.8)	2(1.3)	16.290	0.003

表 4 2010 至 2014 年大肠埃希菌对常见抗菌药物的耐药率（n,%）

Tab.4 Resistance rates of Escherichia coli to antimicrobial agents from 2010 to 2014（n,%）

抗菌药物	2010年（n=179）	2011年（n=195）	2012年（n=168）	2013年（n=149）	2014年（n=168）	χ^2值	P值
哌拉西林	154(86.0)	173(88.7)	145(86.3)	130(87.2)	119(70.8)	27.200	0.000
阿莫西棒酸	125(69.8)	110(56.4)	72(42.9)	44(29.5)	35(20.8)	109.200	0.000
氨苄西林舒巴坦	143(79.9)	140(71.8)	123(73.2)	95(63.8)	79(47.0)	49.740	0.000
哌拉西林他唑巴坦	29(16.2)	27(13.8)	29(17.3)	10(6.7)	6(3.6)	23.640	0.000
头孢唑啉	124(69.3)	139(71.3)	127(75.6)	99(66.4)	84(50.0)	29.460	0.000
头孢噻肟	116(64.8)	127(65.1)	113(67.3)	89(59.7)	76(45.2)	22.780	0.000
头孢他啶	118(65.9)	92(47.2)	45(26.8)	29(19.5)	13(7.7)	164.500	0.000
头孢吡肟	116(64.8)	122(62.6)	105(62.5)	80(53.7)	69(41.1)	27.060	0.000
氨曲南	116(64.8)	110(56.4)	79(47.0)	70(47.0)	50(29.8)	47.470	0.000
庆大霉素	75(41.9)	65(33.3)	52(31.0)	52(34.9)	65(38.7)	5.771	0.217
阿米卡星	3(1.7)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	5.574	0.233
环丙沙星	51(28.5)	43(22.1)	28(16.7)	38(25.5)	27(16.1)	11.750	0.019
左旋氧氟沙星	47(26.3)	41(21.0)	26(15.5)	38(25.5)	26(15.5)	11.050	0.026
美洛配能	0(0.0)	3(1.5)	3(1.8)	1(0.7)	0(0.0)	6.111	0.191
泰能（亚胺硫霉素）	0(0.0)	3(1.5)	4(2.4)	1(0.7)	0(0.0)	7.977	0.920

2.4.3 阴沟肠杆菌 对各药的耐药率，除阿莫西林棒酸、氨苄西林舒巴坦、头孢唑林、阿米卡星、喹诺酮类及碳青霉烯的耐药率变化不明显，余各年为波动性变化，呈下降趋势，见图 3。其中对阿莫西林棒酸、氨苄西林舒巴坦及头孢唑林几乎全耐药，但对其他头孢菌素耐药率较低（11%~45%）；而对阿米卡星、喹诺酮类及碳青霉烯的耐药率<10%。其中哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、头孢菌素（除头孢唑林）、氨曲南及庆大霉素各年的耐药率经卡方检验有差异（P<0.05），见表 5。

2.4.4 鲍曼不动杆菌 其药敏显示，除哌拉西林、阿莫西林棒酸及头孢唑林以外的其他药物的耐药率呈波动性变化，见图 4。β-内酰胺类中，其对哌拉西林、阿莫西林棒酸几乎100%耐药，对氨苄西林舒巴坦和哌拉西林舒巴坦的耐药率较低（10%~40%）；头孢菌素中，对头孢唑林全耐药，对头孢噻肟的波动在 70%~88%，而对头孢他啶和头孢吡肟的明显低于头孢噻肟；对氨曲南也全耐药，但该菌对喹诺酮类的耐药率<10%，对碳青霉烯类的耐药率仅 6.7%。各年耐药率经卡方检验无差异的有：哌拉西林、阿莫西林棒酸、头孢唑啉、头孢噻肟、氨曲南及阿米卡星，见表 6。

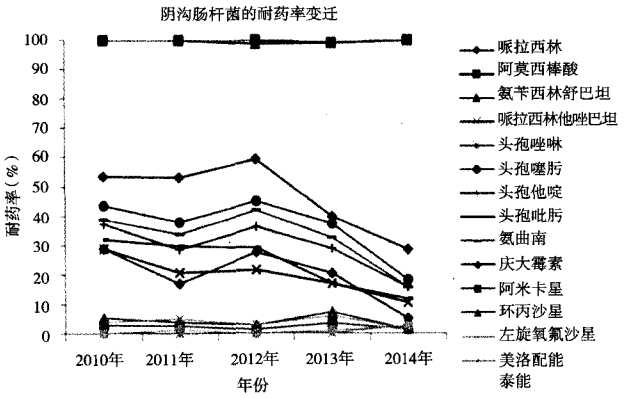


图 3　阴沟肠杆菌的耐药率变迁

Fig.3　Drug resistance change of Enterobacter cloacae

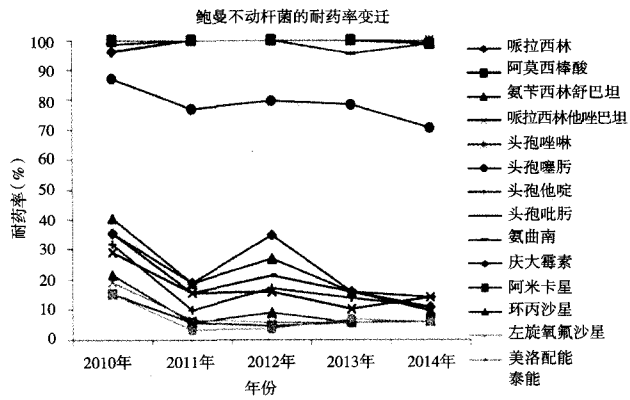


图 4　鲍曼不动杆菌的耐药率变迁

Fig.4　Drug resistance change of *Acinetobacter baumannii*

表 5　2010 至 2014 年阴沟肠杆菌对常见抗菌药物的耐药率（*n*,%）

Tab.5　Resistance rates of *Enterobacter cloacae* to antimicrobial agents from 2010 to 2014（*n*,%）

抗菌药物	2010年（*n*=129）	2011年（*n*=77）	2012年（*n*=69）	2013年（*n*=83）	2014年（*n*=77）	χ^2 值	*P* 值
哌拉西林	69（53.5）	41（53.2）	41（59.4）	33（39.8）	22（28.6）	20.397	0.000
阿莫西棒酸	129（100.0）	77（100.0）	69（100.0）	82（98.8）	77（100.0）	4.251	0.373
氨苄西林舒巴坦	129（100.0）	77（100.0）	68（98.6）	82（98.8）	77（100.0）	4.251	0.373
哌拉西林他唑巴坦	37（28.7）	16（20.8）	15（21.7）	14（16.9）	8（10.4）	10.786	0.029
头孢唑啉	129（100.0）	77（100.0）	69（100.0）	82（98.8）	77（100.0）	4.251	0.373
头孢噻肟	56（43.4）	29（37.7）	31（44.9）	31（37.3）	14（18.2）	15.849	0.003
头孢他啶	48（37.2）	22（28.6）	25（36.2）	24（28.9）	12（15.6）	12.180	0.016
头孢吡肟	41（31.8）	23（29.9）	20（29.0）	14（16.9）	9（11.7）	15.054	0.005
氨曲南	50（38.8）	26（33.8）	29（42.0）	27（32.5）	12（15.6）	15.045	0.005
庆大霉素	37（28.7）	13（16.9）	19（27.5）	17（20.5）	4（5.2）	18.942	0.001
阿米卡星	4（3.1）	2（2.6）	1（1.4）	3（3.6）	1（1.3）	1.369	0.850
环丙沙星	7（5.4）	3（3.9）	2（2.9）	6（7.2）	1（1.3）	4.107	0.392
左旋氧氟沙星	5（3.9）	4（5.2）	292.9）	5（6.0）	1（1.3）	2.913	0.573
美洛配能	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（2.6）	9.342	0.053
泰能(亚胺硫霉素)	0（0.0）	1（1.3）	0（0.0）	1（1.2）	2（2.6）	4.413	0.353

表 6　2010 至 2014 年鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率（*n*,%）

Tab.6　Resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to antimicrobial agents from 2010 to 2014（*n*,%）

抗菌药物	2010年（*n*=79）	2011年（*n*=91）	2012年（*n*=89）	2013年（*n*=88）	2014年（*n*=85）	χ^2 值	*P* 值
哌拉西林	76（96.2）	91（100.0）	89（100.0）	88（100.0）	84（98.8）	6.100	0.192
阿莫西棒酸	79（100.0）	91（100.0）	89（100.0）	88（100.0）	84（98.8）	4.092	0.394
氨苄西林舒巴坦	32（40.5）	17（18.7）	24（27.0）	14（15.9）	8（9.4）	27.390	0.000
哌拉西林他唑巴坦	23（29.1）	14（15.4）	14（15.7）	9（10.2）	12（14.1）	12.001	0.017
头孢唑啉	79（100.0）	91（100.0）	89（100.0）	88（100.0）	85（100.0）	4.092	0.394
头孢噻肟	69（87.3）	70（76.9）	71（79.8）	69（78.4）	60（70.6）	7.025	0.135
头孢他啶	25（31.6）	9（9.9）	15（16.9）	12（13.6）	9（10.6）	18.974	0.001
头孢吡肟	28（35.4）	14（15.4）	19（21.3）	14（15.9）	12（14.1）	15.760	0.003
氨曲南	78（98.7）	91（100.0）	89（100.0）	84（95.5）	84（98.8）	8.974	0.062
庆大霉素	28（35.4）	17（18.7）	31（34.8）	14（15.9）	9（10.6）	24.853	0.000
阿米卡星	12（15.2）	5（5.5）	4（4.5）	5（5.7）	5（5.9）	9.472	0.050
环丙沙星	17（21.5）	5（5.5）	8（9.0）	5（5.7）	5（5.9）	18.169	0.001
左旋氧氟沙星	15（19.0）	6（6.6）	5（5.6）	5（5.7）	5（5.9）	14.437	0.006
美洛配能	12（15.2）	3（3.3）	3（3.4）	6（6.8）	5（5.9）	12.444	0.014
泰能(亚胺硫霉素)	12（15.2）	3（3.3）	3（3.4）	6（6.8）	5（5.9）	12.444	0.014

2.5 2010 至 2014 年主要 G+球菌对常用抗菌药物的耐药分析

金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的药敏各年略有变化，无明显变迁，见图 5。药敏显示其对糖肽类、利奈唑胺及利福平 100%敏感；而耐药率最高的是青霉素，其次为红霉素、克林霉素。各检测药物不同年份的耐药率经卡方检验后无差异（P>0.05），见表 7。

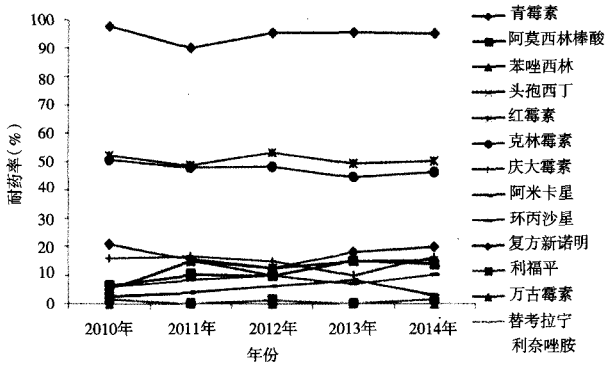


图 5 金黄色葡萄球菌的耐药率变迁

Fig.5 Drug resistance change of *Staphylococcus aureus*

2.6 2010 至 2014 年产与非产 ESBLs 菌株的耐药分析

598 株产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对各药的耐药率均高于非产酶株（P<0.05）；422 株产 ESBLs 大肠埃希菌对除碳青霉烯类以外的所有常用抗生素的耐药性明显高于非产酶株（P<0.05）。无论是否产酶，两者均对阿米卡星和碳青霉烯类高度敏感，见表 8。

3 讨 论

新生儿因皮肤黏膜屏障差、免疫功能不成熟及正常微生态环境尚未建立等生理因素，易患各种感染性疾病。而新生儿期最多见的感染性疾病，要数新生儿感染性肺炎，其也是导致新生儿死亡的重要原因之一。每年约有 75 万到 120 万新生儿因肺炎死亡，约占全球新生儿死亡的 10%[2]。随着广谱抗生素的广泛应用，导致感染病原的类型及其耐药性不断变迁，因此动态监控新生儿感染病原谱的变化趋势，加强常见病原菌的耐药性监测，以更好地控制新生儿感染、降低细菌耐药性。

新生儿肺炎的病原体有细菌、病毒、支原体、衣原体等，并以细菌为主[3]。本研究中 5 年共检出 4 310 株病原菌，其中革兰阴性菌占主导地位，同国内荟萃报道[4]、国外文献[5]相符合，而国内部分文献则报道其主要病原菌为葡萄球菌[6]，分析原因与纳入群体、环境及感染源的不同有关。首都医科大学大兴医院 2005 至 2008 年新生儿肺炎 5 位常见病原为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌及金黄色葡萄球菌[7]；成都地区 2009 至 2012 年华西第二医院新生儿呼吸道感染前 4 位病原依次为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌及阴沟肠杆菌[8]；福建地区 2010 至 2014 年报道的前 5 位病原则为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、产气肠杆菌和阴沟肠杆菌[3]。而本研究前 5 位的细菌依次为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌和鲍曼不动杆菌。说明我国不同地区新生儿肺炎的常见病原菌流行趋势相似，但因地区和时间差异，导致各病原菌的构成与排序不尽相同。尽管肺炎克雷伯菌的检出呈逐年下

表 7 2010 至 2014 年金黄色葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药率（n,%）

Tab.7 Resistance rates of Staphylococcus aureus to antimicrobial agents from 2010 to 2014（n,%）

抗菌药物	2010年（n=138）	2011年（n=109）	2012年（n=81）	2013年（n=61）	2014年（n=80）	χ^2 值	P 值
青霉素	135（97.8）	98（89.9）	77（95.1）	58（95.1）	76（95.0）	7.684	0.104
阿莫西林棒酸	9（6.5）	11（10.1）	8（9.9）	9（14.8）	11（13.8）	4.477	0.345
苯唑西林	7（5.1）	16（14.7）	8（9.9）	9（14.8）	12（15.0）	8.686	0.690
头孢西丁	7（5.1）	16（14.7）	10（12.3）	9（14.8）	11（13.8）	6.518	0.164
红霉素	72（52.2）	53（48.6）	43（53.1）	30（49.2）	40（50.0）	0.564	0.967
克林霉素	70（50.7）	52（47.7）	39（48.1）	27（44.3）	37（46.3）	0.854	0.931
庆大霉素	22（15.9）	18（16.5）	12（14.8）	6（9.8）	13（16.3）	1.648	0.800
阿米卡星	3（2.2）	4（3.7）	5（6.2）	5（8.2）	2（2.5）	5.422	0.247
环丙沙星	8（5.8）	9（8.3）	8（9.9）	4（6.6）	8（10.0）	1.936	0.747
复方新诺明	29（21.0）	17（15.6）	10（12.3）	11（18.0）	16（20.0）	3.262	0.515
利福平	2（1.4）	0（0.0）	1（1.2）	0（0.0）	1（1.3）	2.332	0.675
万古霉素	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	–	–
替考拉宁	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	–	–
利奈唑胺	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	–	–

表 8 ESBLs 阳性菌与 ESBLs 阴性菌的耐药情况（n,%）

Tab.8 Resistance rates of ESBLs(+)and ESBLs(−) Kpn and E.coli to antimicrobial agents（n,%）

抗菌药物	肺炎克雷伯菌（n=1 216）				大肠埃希菌（n=859）			
	ESBLs(+)（n=598）	ESBLs(−)（n=618）	χ^2 值	P 值	ESBLs(+)（n=422）	ESBLs(−)（n=437）	χ^2 值	P 值
哌拉西林	591(98.8)	337(54.5)	328.960	0.000	419(99.3)	302(69.1)	145.030	0.000
阿莫西棒酸	538(90.0)	227(36.7)	369.130	0.000	280(66.4)	106(24.3)	153.740	0.000
氨苄西林舒巴坦	589(98.5)	2912(47.1)	401.660	0.000	383(90.8)	197(45.1)	204.260	0.000
哌拉西林他唑巴坦	394(65.9)	162(26.2)	192.750	0.000	65(15.4)	36(8.2)	10.622	0.001
头孢唑啉	594(99.3)	276(44.7)	444.250	0.000	419(99.3)	154(35.2)	396.540	0.000
头孢噻肟	589(98.5)	238(38.5)	502.610	0.000	412(97.6)	109(24.9)	475.280	0.000
头孢他啶	546(91.3)	196(31.7)	453.710	0.000	239(56.6)	58(13.3)	178.460	0.000
头孢吡肟	561(93.8)	209(33.8)	470.990	0.000	391(92.7)	101(23.1)	424.280	0.000
氨曲南	554(92.6)	208(33.7)	451.960	0.000	342(81.0)	83(19.0)	330.660	0.000
庆大霉素	276(46.2)	107(17.3)	117.160	0.000	186(44.1)	123(28.1)	23.652	0.000
阿米卡星	18(3.0)	3(0.5)	11.414	0.001	3(0.7)	2(0.5)	−	0.681[a]
环丙沙星	126(21.1)	35(5.7)	62.801	0.000	118(28.8)	69(15.8)	18.679	0.000
左旋氧氟沙星	30(5.0)	11(1.8)	9.773	0.002	110(26.1)	68(15.6)	14.424	0.000
美洛配能	45(7.5)	24(3.9)	7.530	0.006	3(0.7)	4(0.9)	−	0.519[a]
亚胺硫霉素（泰能）	50(8.4)	24(3.9)	10.662	0.001	4(0.9)	4(0.9)	−	0.618[a]

注：a 为 Fisher 确切概率法

降，仍为首位致病菌；大肠埃希菌的检出稍有波动，金黄色葡萄球菌和阴沟肠杆菌变化较一致，而鲍曼不动杆菌的相对恒定。我院从 2011 底开始实施卫生部下发的合理使用抗菌药物的相关制度，强调临床病原菌的检测。其病原菌检出的下降趋势考虑与临床中抗生素的规范使用相关，部分条件致病菌、真菌尚未培养出，也应考虑送检痰标本的数目。

肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌是重要的条件致病菌。新生儿尤其是早产儿、极低出生体重儿，非特异性和特异性免疫功能均低下；且各种损伤性操作增多（如 PICC 置管、气管插管等）不同程度地破坏皮肤黏膜屏障，造成条件致病菌的感染或定植。本研究发现，肺炎克雷伯菌是我院新生儿肺炎的第一位致病菌，占 28.2%；其次为大肠埃希菌，占 19.9%。研究发现多数肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌可产生 ESBLs[9]。本研究中两者的产酶率分别为 49.2%(598/1216)、49.1%(422/8579)，明显高于吕奎林等[10]的 18.2%和 19.0%，低于 2011 年中国 CHINET 监测的 72.0%和 81.6%[11]。ESBLs 是肠杆菌科细菌在广谱抗生素的选择压力下、由质粒介导 β-内酰胺酶基因（TEM-1、TEM-2，SHV-1）的 1 个或数个氨基酸突变产生的耐药酶。其编码基因可同时携带对多种药物的耐药基因，如氨基糖苷类、喹诺酮类等，并通过质粒传递导致多重耐药。本研究证实产酶株较非产酶株对所有 β-内酰胺酶类（除碳青霉烯类）、庆大霉素及环丙沙星明显耐药。分析这 2 种细菌近 5 年的耐药性呈下降趋势，同我院强调合理用药、重视手卫生的执行力度有关。两者均对阿米卡星、碳青霉烯类保持高度活性；但肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率高于大肠埃希菌，且各年均检出耐碳青霉烯类菌株，考虑其可产生碳青霉烯酶。但较其他抗生素，耐药率最低的是碳青霉烯类，其仍是治疗 G⁻菌（尤其是产 ESBLs 菌）感染的主要用药。另外，对阿米卡星的耐药率极低（<5%），原因在于其可致耳毒性、肾毒性，我科较少或基本不用。此外，肺炎克雷伯菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率为 45.8%，远高于周蓉等[12]报道的 8.1%；而大肠埃希菌对其仅11.1%，明显低于肺炎克雷伯菌，说明轻症大肠埃希菌感染可选用 β-内酰胺类加酶抑制剂（如克拉维酸、三唑巴坦及舒巴坦）治疗。

阴沟肠杆菌是引起医院感染常见的肠杆菌之一，其引起的感染性疾病可累及多个器官系统，包括皮肤软组织感染、呼吸道感染及败血症等。由于阴沟肠杆菌能产生 ESBLs 和 Amp C 酶，导致临床耐药情况严重。研究显示最易感染阴沟肠杆菌的时段是每年的 5~7 月[13]。分析各年耐药率的变迁，除部分

药物的变化不明显，总体呈下降趋势，较卢兆莲等[14]的研究略有区别，与各地抗生素的使用习惯不同有关。鲍曼不动杆菌是常见的非发酵糖革兰阴性条件致病菌，广泛分布于自然界，吸痰器、呼吸机、中心静脉置管等均可传播该菌。由于近年临床较多使用β-内酰胺类，其耐药性显示对大部分β-内酰胺类不敏感；但对β-内酰胺类加酶抑制剂和碳青霉烯类保持着较高活性。此外，本文检出 36 株(8.4%)多重耐药的菌株，临床需警惕此类菌株的感染。

金黄色葡萄球菌为本研究中检出的第 3 位致病菌，为最常见的 G^+致病球菌，占 84.4%(469/556)；其中 MRSA 占 7.9%，远低于国内报道的 57.9%[11]，且各年阳性率无明显增加，近 5 年的耐药率也无明显变迁及未发现耐万古霉素的菌株，这些与我院加强规范应用抗生素的督导密切相关，说明我院近 5 年针对减少 MRSA 感染控制有效。药敏结果显示各年金黄色葡萄球菌对青霉素耐药严重(89%~98%)，表明该药不适用于治疗本院金葡菌引起的感染；对红霉素、克林霉素的耐药率接近 50%，提示治疗金葡菌感染的效果不佳；而糖肽类、利奈唑胺对其有高度抗菌活性。然而，随着万古霉素应用范围的扩大及次数增多，自然诱导产生耐万古霉素的 MRS可能性增加，应予以重视。而糖肽类作为治疗耐药 G^+球菌感染的最后选择，其不良反应较大，如耳毒性、肾毒性及中性粒细胞减少，临床用药应谨慎、严格把握指征，监测血药浓度、患儿肝肾功及听力，减少副作用及耐药菌的产生。

综上所述，新生儿肺炎的病原菌以革兰阴性菌（肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌）为主，因时间差异，细菌对不同抗菌药物的耐药性不同。虽近 5 年各主要病原菌的耐药性有下降趋势，但产 ESBLs 检出率仍较高，且已分离出耐碳青霉烯类的肠杆菌。临床中应重视病原菌的检测，根据当地流行菌株及药敏规范用药，以延缓耐药菌的产生。同时要认真执行消毒隔离制度，加强手卫生，防止耐药菌交叉感染。

参 考 文 献

[1] 邵肖梅，叶鸿瑁，丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2011：401-405.

[2] 魏克伦. 我国新生儿感染现状与展望[J]. 中国实用儿科杂志，2011，26(1)：1-2.

[3] 喻东晓. 新生儿感染性肺炎病原学检测及药敏试验分析[J]. 实用临床医药杂志，2014，18(19)：166-168.

[4] Tan B，Xian-Yang X，Zhang X，et al. Epidemiology of pathogens and drug resistance of ventilator-associated pneumonia in Chinese neonatal intensive care units：a meta-analysis[J]. Am J Infect Control，2014，42(8)：902-910.

[5] Biran V，Gaudin A，Marian-Kurdijian P，et al. Implication of extended-spectrum beta-lactamase enterobacteriaceae in nosocomial infections in neonates[J]. Arch Pediatr，2010，17(s14)：150-153.

[6] Wang HJ，Shi H，Zhou W，et al. Common pathogens and clinical characteristics of neonatal pneumonia[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics，2012，14(12)：898-902.

[7] 底建辉. 新生儿感染性肺炎病原菌及其耐药性分析[J].中国全科医学，2010，13(15)：1664-1666.

[8] 旷凌寒，王嘉敏，周 伟.新生儿科下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].华西医学，2014，29(3)：417-420.

[9] Brolund A. Overview of ESBL-producing enterobacteriaceae from a nordic perspective[J]. Infection Ecology and Epidemiology，2014(4)：1-9.

[10] 吕奎林，王丽雁，廖 伟，等. 新生儿感染性肺炎病原学检测及细菌药敏分析[J]. 重庆医学，2012，41(1)：33-35.

[11] 朱德妹，张婴元，汪 复，等. 2010 年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2011，11(6)：436-445.

[13] 布力布丽·巴哈提，马志华，阿布来提·阿不都哈尔. 小儿重症监护室患者院内感染阴沟肠杆菌发生的时间序列分析[J]. 中国当代儿科杂志，2015，17(9)：946-949.

[14] 卢兆莲，公衍文，薛 炼，等. 阴沟肠杆菌的临床分布与耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志，2015，15(5)：459-461.

（责任编辑：冉明会）