

• 论 著 •

新生儿无乳链球菌感染的危险因素及药敏分析

王莹超¹, 陆文香², 周莉靖¹

(1. 南京医科大学附属苏州市市立医院北区微生物实验室, 江苏苏州 215008;

2. 南京医科大学附属苏州市市立医院本部微生物实验室, 江苏苏州 215002)

摘要:目的 分析新生儿感染无乳链球菌的危险因素及药物敏感性, 为预防和治疗新生儿无乳链球菌感染提供依据。方法 收集 2013 年 1~12 月 1 200 份临床送检的新生儿血液、胃液、脓液标本, 以及相应母体泌尿生殖道标本进行细菌培养与药敏试验, 并回顾性分析患儿疾病类型、母体感染状况、分娩方式、孕晚期用药情况、新生儿死亡情况等临床资料。结果 共 80 例新生儿感染无乳链球菌, 其中败血症、脐炎、早产、宫内感染、吸入性肺炎患儿分别占 8.75%、10.00%、15.00%、22.50%、43.75%; 其母体生殖道标本无乳链球菌阳性率达 51.25%, 且细菌药敏结果与患儿一致; 患儿以自然分娩为主, 共 71 例(88.75%), 仅 9 例(11.25%)为剖宫产。80 株无乳链球菌对万古霉素、利奈唑胺、青霉素和头孢曲松的敏感率均为 100.00%, 对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星的耐药率较高, 分别为 77.50%、57.50%、33.75%。结论 母体带菌与分娩方式可能是新生儿无乳链球菌感染的重要危险因素, 产科医生应重视对围产期孕妇无乳链球菌的常规筛查, 实验室应提高对无乳链球菌的检测能力并及时提供药敏检测结果, 为临床合理用药提供重要依据。

关键词: 新生儿感染; 无乳链球菌; 抗菌药物; 早期预防

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)08-1065-03

The study of risk factors for neonatal Streptococcus agalactiae infection and sensitivity analysis of antibacterials

Wang Yingchao¹, Lu Wenxiang², Zhou Lijing²

(1. Department of Microbiology Laboratory, Suzhou Municipal Hospital (North Campus), Affiliated to Nanjing

Medical University, Suzhou, Jiangsu 215008, China; 2. Department of Microbiology Laboratory,

Suzhou Municipal Hospital, Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215002, China)

Abstract: Objective To analyze the related risk factors of neonatal Streptococcus agalactiae infection and sensitivity of antibacterials, in order to provide evidence for the prevention and treatment of neonatal infection. **Methods** A total of 1 200 neonatal blood, gastric juice, pus specimens, and maternal reproductive tract specimens were collected from Jan. 2013 to Dec. 2013 for bacterial culture and drug sensitive test. And clinical data about types of neonatal diseases, maternal infection status, mode of delivery, medication in late pregnancy, situation of neonatal death were retrospectively analyzed. **Results** A total of 80 cases of neonates were infected by Streptococcus agalactiae, and the neonates diagnosed with septicemia, omphalitis, premature birth, intrauterine infection and aspiration pneumonia were accounted for 8.75%, 10.00%, 15.00%, 22.50% and 43.75%, respectively. The positive rate of Streptococcus agalactiae infection in mother's reproductive tract specimens was 51.25%, and the results of drug sensitive test were consistent with those of neonates. 9 cases of cesarean section, accounted for 11.25%; 71 cases of natural childbirth, accounted for 88.75%. In the 80 strains of Streptococcus agalactiae, the sensitivity of vancomycin, linezolid, penicillin and ceftriaxone were all 100.00%, and resistance rates of Streptococcus agalactiae to erythromycin, clindamycin and levofloxacin were higher, and were 77.50%, 57.50% and 33.75% respectively. **Conclusion** Maternal Streptococcus agalactiae carriers and mode of delivery may be risk factors for neonatal Streptococcus agalactiae infection. Obstetricians should pay attention to routine screening of Streptococcus agalactiae in perinatal pregnant women, the laboratory should improve the efficacy in detecting Streptococcus agalactiae and provide the results of antibacterials resistance of Streptococcus agalactiae immediately, in order to provide references for clinical rational drug use.

Key words: neonatal infection; Streptococcus agalactiae; antibacterials; early prevention

无乳链球菌又称 B 群链球菌 (GBS), 是一种 β 溶血的革兰阳性链球菌, 通常寄居于直肠和阴道, 是孕产妇泌尿生殖道感染的重要病原菌之一, 可导致流产、早产、胎膜早破、宫内感染、新生儿败血症、肺炎、脑膜炎等^[1]。其中新生儿感染分早发型和晚发型, 早发型 1~7 d 内发病, 以败血症、肺炎、脑膜炎为主; 晚发型 7~30 d 后发病, 发病隐匿, 与新生儿脑膜炎和败血症有关。由于妊娠晚期细菌感染与分娩方式会增加新生儿的发病危险, 因此应加强围产期的筛查, 预防和降低新生儿的感染。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2013 年 1~12 月 1 200 份临床送检的新生儿血液、胃液、脓液, 以及相应母体泌尿生殖道的阴道分泌物、羊水、宫腔内容物、中段尿等标本, 剔除同一患者分离的相同菌株。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃公司生产的 ATB 半自动细菌鉴定仪, 肺炎链球菌 ATCC49619 质控菌株; 哥伦比亚血琼脂、药敏纸片和 M-H 琼脂均购自英国 Oxoid 公司。所有操作均按说明书进行。

1.3 方法 标本按照《全国临床检验操作规程》第 3 版要求接种培养,标本直接接种在哥伦比亚血琼脂培养基上,置于5%~10% CO₂,35℃培养 18~24 h 后呈现β-溶血的链球菌,根据菌落和细菌形态初步鉴定,革兰阳性菌,单个、成双或链状排列,菌落较小,呈β-溶血,触酶阴性,CAMP 试验阳性,马尿酸试验阳性。并用 ATB 32 strep 板条鉴定到种。药敏试验采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的纸片扩散法(K-B 法)进行,按照 2013 年 CLSI 规定解释标准判断结果。大环内酯类诱导耐药表型筛选试验(D 试验)按常规 K-B 法进行细菌接种,将红霉素、克林霉素贴在相邻的位置,间距 15~26 mm,在红霉素相邻侧抑菌圈边缘出现截平(如 D 字)即为诱导克林霉素耐药阳性,报告 D 试验阳性,应将克林霉素修正耐药报告。

表 1 80 例 GBS 感染新生儿的相关临床资料(n)

疾病类型	n	早发型	晚发型	剖宫产	自然娩	孕晚期带菌	母体用药	新生儿死亡
败血症	7	3	4	0	7	5	2	3
脐炎	8	8	0	2	6	2	2	0
早产	12	12	0	1	11	6	3	7
宫内感染	18	18	0	4	14	12	1	4
吸入肺炎	35	35	0	2	33	16	2	3
合计	80	76	4	9	71	41	10	17

2.2 母体 GBS 感染情况及药物敏感性 在 80 例感染新生儿中,41 例母体宫颈分泌物、阴道分泌物、宫腔内容物或羊水分离出 GBS,占 51.25%(41/80);其中败血症、宫内感染及早产儿母体 GBS 检出率较高,分别为 71.43%、66.67%、50.00%。此外感染新生儿药敏结果与母体分离株的药敏结果一致。见表 2。

表 2 感染新生儿 GBS 疾病类型与母体检出率(n=80,%)

疾病类型	患儿检出 标本类型	患儿例数 (n)	患儿 检出率	母体检出 例数(n)	母体 检出率
败血症	血液	7	8.75	5	71.43
新生儿脐炎	脓液	8	10.00	2	25.00
早产	胃液	12	15.00	6	50.00
宫内感染	胃液	18	22.50	12	66.67
吸入性肺炎	胃液	35	43.75	16	45.71

表 3 新生儿感染分离的 GBS 对抗菌药物的
耐药性[n=80,n(%)]

抗菌药物	敏感率	中介率	耐药率
万古霉素	80(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
利奈唑胺	80(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
青霉素	80(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢曲松	80(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
左氧氟沙星	48(60.00)	5(6.25)	27(33.75)
克林霉素	28(35.00)	6(7.50)	46(57.50)
红霉素	13(16.25)	5(6.25)	62(77.50)

2.3 新生儿感染分离的 GBS 对抗菌药物的耐药性 80 株 GBS 对青霉素、头孢曲松、万古霉素、利奈唑胺耐药率为 0.00%;对左氧氟沙星、克林霉素及红霉素的耐药率较高分别

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 统计软件进行耐药性分析。

2 结 果

2.1 新生儿 GBS 感染率及其分布 共 80 例患儿检出 GBS,检出率为 6.67%(80/1 200),其中早发型病例 76 例,包括吸入性肺炎 35 例、宫内感染 18 例、早产 12 例、新生儿脐炎 8 例(10.00%)、败血症 3 例(8.75%);晚发型病例 4 例,均为败血症。分娩方式中剖宫产 9 例,占 11.25%(9/80);自然分娩 71 例,占 88.75%(71/80)。41 例孕晚期带菌者使用抗菌药物 10 例,占 24.39%(10/41)。感染 GBS 新生儿死亡 17 例,占 21.25%(17/80),其中早产儿死亡率最高 41.18%(7/17)。见表 1。

为 33.75%、57.50%、77.50%。其中 D 试验阳性菌 9 株,占 11.3%。见表 3。

3 讨 论

GBS 一般寄生于人体下消化道,健康人群的带菌高达 15%~35%^[2]。常寄居于妇女生殖道,其阴道外口检出率较高,宫颈检出率最低^[3]。因 GBS 是生殖道常驻菌,为一种条件致病菌^[4],在机体免疫力低下、抗菌药物广泛使用导致生殖道微生态失衡时,给 GBS 的感染提供了机会。妊娠期由于内分泌变化的影响,使体内雌激素和孕激素水平增加,阴道组织内糖原增加使得阴道组织内含糖量增加,以致形成高酸性的阴道环境,并且局部细胞免疫功能下降,更为病原菌的生长提供了条件。新生儿感染的主要途径是通过母婴传播^[5],特别新生儿经产道产出时感染概率会增加,孕妇羊膜早破或产程延长等更增加了感染危险。本研究显示 80 例患儿中新生儿败血症占 8.75%、新生儿脐炎占 10.00%、早产占 15.00%、宫内感染占 22.50%、吸入性肺炎占 43.75%,其中以吸入性肺炎最为常见。分娩方式中 9 例为剖宫产,占 11.25%;71 例为自然分娩,占 88.75%。80 例感染新生儿中,41 例(51.25%)母体标本 GBS 检出阳性,并且患儿均为自然分娩,可见母孕晚期带菌和娩出方式是新生儿感染 GBS 的高危因素。调查还发现,41 例感染母体中只有 24.39%的孕妇产前或产时全身或局部使用过抗菌药物,但可能使用不规范或使用不够及时,仍导致新生儿感染 GBS。当患儿严重感染 GBS 时病情发展迅速,病死率较高,抢救不及时甚至会威胁新生儿的生命^[6]。本研究中 17 例新生儿死亡,占 21.25%,其中早产儿死亡率最高(41.18%),可能还与胎龄及出生体质量有关^[7]。

由于 GBS 培养要求较高,根据美国疾病预防控制中心(CDC)的相关要求,应该用选择性培养基进行母体 GBS 筛查^[8]。本研究母体检出率为 51.3%,可能是由于标本直接接种于血平板导致 GBS 检出率降低。因此,在规范标本采集和运送的同时,应加强微生物实验室对母婴各类标本中 GBS 的检测能力^[9-10]。使用运送培养基 3%LIM 肉汤增菌液,隔夜再

转入营养丰富的哥伦比亚血琼脂平板培养,并通过经验丰富的检验师对菌落进行辨别和细菌鉴定。

美国 CDC 推荐青霉素作为治疗 GBS 感染的常用药物,可作为孕妇筛查阳性预防性用药。本研究体外药敏试验显示,GBS 对青霉素和头孢曲松的敏感率为 100.00%,对青霉素耐药或过敏者可使用红霉素和克林霉素,但研究结果显示红霉素和克林霉素的耐药率分别高达 77.50%、57.50%,因此应结合临床并根据药敏试验结果用药。GBS 对万古霉素、利奈唑胺的敏感性达 100.00%^[11],目前尚无耐药菌株的报道^[12]。但万古霉素具有一定的肝、肾毒性,不适用于孕产妇及新生儿的治疗;利奈唑胺一般可用于严重感染的患儿,以及作为产妇抢救性用药。而左氧氟沙星对新生儿的骨骼发育有一定的影响,一般不予使用。针对 GBS 阳性者,为避免可能给母婴带来的严重后果,分娩时选择性应用青霉素或氨苄西林,早期、足疗程给予高危产妇药物预防和治疗,可有效降低新生儿 GBS 感染率,从而降低新生儿病死率。但对孕产妇用药需要进行综合分析,谨慎用药;对分离的 GBS 进行药敏试验,可以为临床早期预防和治疗 GBS 感染提供依据。

GBS 还是重要的医院内感染病原菌,对需要实行剖宫产、子宫肌瘤、终止妊娠、放置宫内节育器等手术治疗的患儿,以及接受宫腔镜检查的患者,可预防性用药。同时还要重视医源性感染,防止医务人员的手与其他婴儿产生交叉感染,避免造成晚发型感染,给临床治疗带来困难。近年来,GBS 在临床的分离率逐渐上升,尽管对多数抗菌药物敏感,但对一些大环内酯类、喹诺酮类抗菌药物的耐药率在逐渐升高,这应引起临床的高度重视,不能盲目的经验性用药,临床应重视对 GBS 的检测。此外,抗菌药物的广泛使用容易导致生殖道的微生态失调,给 GBS 感染提供了机会。微生物实验室应加强检测能力,改进培养基配方,加强对妊娠晚期(35~37 周)女性生殖道和肛周标本进行筛查,做到早发现、早治疗,以降低患儿的发病率。开展围产期 GBS 筛查可以为预防和控制感染提供依据,从而降低新生儿感染,提高优生、优育。

(上接第 1064 页)

幼儿的疾病预防并防止抗菌药物的滥用。

参考文献

- [1] 张雪清,胡骏,宁小晓,等. 2425 例小儿呼吸道感染 7 种常见病毒检出情况分析[J]. 检验医学,2013,28(7):602-605.
- [2] Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO estimates of the causes of death in children[J]. Lancet, 2005, 365(9465): 1147-1152.
- [3] Henrickson KJ, Kuhn SM, Savatski LL. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children[J]. Clin Infect Dis, 1994, 18(5): 770-779.
- [4] Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children[J]. N Engl J Med, 2000, 342(4): 232-239.
- [5] Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(4): 293-298.
- [6] 马燕,于翠香. 273 例急性呼吸道感染患儿呼吸道病毒抗原检测结

参考文献

- [1] 王涛,陈红,杨军,等. β -溶血的链球菌与未足月胎膜早破的关系及母儿预后[J]. 四川医学,2011,32(9):1383-1384.
- [2] 赵明泽. 无乳链球菌感染的临床特点及耐药性分析[J]. 浙江临床医学,2010,12(9):1019-1020.
- [3] 史春艳. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌带菌状况的检测及带菌对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(1):13.
- [4] 胡凯. 女性生殖道无乳链球菌带菌状况及药敏结果分析[J]. 实验与检验医学,2011,29(2):194-195.
- [5] 安晓霞. 新生儿无乳链球菌感染研究进展[J]. 临床和实验医学杂志,2012,10(20):1670-1671.
- [6] 张交生,李冰,董意味. 婴儿无乳链球菌败血症 5 例报告[J]. 临床儿科杂志,2013,19(2):189-190.
- [7] Juncosa-Morros T, Guardia-Liobet C, Bosch-Mestres J, et al. Streptococcus agalactiae late-onset neonatal infections in Barcelona(1996-2010)[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013, 15(11): 297-298.
- [8] 王丽,叶巍,马杰. 实时荧光 PCR 技术和细菌培养法监测妊娠晚期孕妇定植 B 群链球菌临床分析[J]. 国际检验医学杂志,2014, 35(16):2220-2221.
- [9] Decheva A, Zlatkov V, Pandev K, et al. Screening study on pregnant women and neonatal infection with streptococcus agalactiae (group B streptococci)[J]. Akush Ginekol (Sofia), 2013, 52(7): 4-7.
- [10] Simonsen KA, Anderson-berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 21-47.
- [11] 宋海英,承晓京,张文蓉. 新生儿血培养的病原菌及耐药性分析[J]. 检验医学杂志,2012,27(7):540-543.
- [12] 候宏,高岭,王霞,等. 2009 至 2011 年南京地区儿童血培养中病原菌的分布及耐药性分析[J]. 检验医学杂志,2013,28(11):1030-1033.

(收稿日期:2015-01-01)

果及分析[J]. 山东医药,2012,52(15):75-76.

- [7] Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, et al. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(Suppl 1): S11-S18.
- [8] 祝垚,华子瑜. 新生儿呼吸道合胞病毒肺炎 182 例临床及流行病学特点[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(22):1719-1721.
- [9] 陆小梅,黎四平,何月敬,等. 呼吸道感染患儿 1256 例多种呼吸道病毒抗原检测结果分析[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(22): 1733-1735.
- [10] Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(Suppl 2): S6-S10.
- [11] 季伟,陈正荣,郭红波,等. 苏州儿童医院住院儿童呼吸道病毒的流行特点及与气候因素的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(3): 205-209.
- [12] 曾政,王晓红,俞惠,等. 上海地区儿童急性呼吸道病毒感染的流行特征[J]. 中华传染病杂志,2008,26(9):527-532.

(收稿日期:2015-01-15)