

新生儿细菌感染的监测现状

古锐 余加林

美国疾病预防控制中心(CDC)报道,在1992-1993年间新生儿死亡率为5.3/1000活产儿。而新生儿感染是导致其发病、死亡的主要原因,连年来稳定的居于新生儿死因的第6~10位,在黑人新生儿中还有上升趋势^[1-3]。在某些医疗中心,感染居于新生儿死因的第5位^[4],甚至于第3位^[5]。世界卫生组织(WHO)估计,在发展中国家,每年大约有400万新生儿死亡,感染性疾病是新生儿死亡的最重要原因,估计每年有30万死于新生儿破伤风,有46万以上的新生儿死于其他细菌感染^[6-8]。在住院的新生儿中感染性疾病有非常高的发生率^[9]。

抗菌药物的广泛应用,使得致病菌菌谱、分布及耐药性都在不断变化和蔓延,已经成为全球性的问题。据报道^[10],5岁以下的儿童占了所有接受抗菌药物治疗的儿科病例的一半。一些新致病菌的出现,一些正常菌群转变为条件致病菌,一些已经多年不见的病菌又再次致病,都对常规性抗菌药物的使用疗效发起挑战。我们可以大胆怀疑此时的经验在今后是否依然有效?因此,对致病菌的细菌学特征、流行病学特征、抗菌药物耐药性以及一些导致新生儿易感和诱发新生儿感染的危险因素等信息的正确掌握就变得十分重要,以此来不断改进抗菌药物的使用经验。然而,反映细菌的适应变化最重要的步骤是建立可信赖的跟踪体系^[11],对这些信息的掌握分析,监测就起到了举足轻重的作用。

抗菌药物使用的临床经验大多数来源于公共卫生监测和相关研究的报道。虽然目前有一些监测系统做到了连续的监测,但是大部分的资料来源于被动监测和小范围、短时间的连续监测,大范围、长时间的动态监测资料仍然十分缺乏,尤其是针对新生儿感染病原菌变化趋势和药敏变化趋势的宏观描述,这方面的资料几乎没有。

1. 全球细菌监测概况:全球对细菌感染性疾病已经逐渐改变认识,而且越来越重视其早期的预防和治疗中选择药物的准确性。1992年,美国医学学会(IOM)明确提出潜在性感染性疾病(emerging infectious diseases)的概念,彻底抛弃了不切实际的把感染性疾病当作历史问题的观点,并且对目前满足于为感染性疾病做的公共卫生准备提出警告^[12]。潜在性感染,即在人群中20年内发病增加或不久的将来预示发病增加的、新的、再度出现的或耐药的感染性疾病。通过定义此概念,IOM认识到它广阔的范围。IOM的报告同样引证了影响感染性疾病出现的因素:人群人口统计学和行为方式

的改变,技术进步和产业实践的改变,经济发展和土地使用模式的改变,国际传播和贸易的增加,微生物的适应和改变,地方、国家及全球性公共卫生防御能力的衰弱。2001年美国的炭疽热和2003年全球SARS的发生都强调需要增强意识去监视那些影响感染性疾病出现的因素和意外出现的感染性疾病。在美国CDC的协调下,建立了潜在性感染计划(Emerging Infections Programs, EIPs)^[13]。通过超越常规公共卫生部门职能的引导性工作和在公共卫生、学院、临床团体间建立协作,EIPs意图成为监测和流行病学研究的国家资源。动态细菌核心监测(ABCs)^[11]是EIPs项目网络中的一个分支项目,它评估获得侵人性细菌感染对社会造成的负担,特别是表现为败血症和脑膜炎的细菌感染。它同样是CDC与地方卫生部门和大学之间的协作。ABCs执行人群基础的监测,收集隔离菌株,履行在1.7千万~3千万人群中进行肺炎链球菌、A族链球菌(GAS)、B族链球菌(GBS)、奈瑟脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌导致的侵人性感染的研究。它同时测定这些疾病在多个州的发病率和趋势,并用分子生物学和微生物学描述这些致病菌的特征。

在欧洲和北美还有一些全国范围的取样和单个医院的监测系统去监测细菌对抗生素耐药的模式。而我国并没有统一的监测系统和标准,存在的监测报告都来自于各家医院自行的短期、小样本分析,长时间的分析十分少见。所有的监测几乎都采用队列研究来分析流行病学特征,回顾性研究和前瞻性研究相对持平。

2. 目前的监测范围:

(1) 人群基础的监测:以人群为基础的监测,多为大范围的监测、多中心合作和全国范围的抽样。作为监测基础的样本人群要有代表性,样本量要足够大,要与所有人群的人口统计学特征一致,例如年龄、性别、种族、是否城市居民等,同时一些卫生指数也要一致,诸如人口密度、贫困人口比例、社会经济状况等,还要考虑到地域上的分布^[14]。人群的随机分层抽样是一个代表目标人群的很好的方法。数据来源上可以包括所有医疗、实验室、药学、放射和护理的报告。Sinha等^[15]采用了一个数据自动链接系统,包括护理部、门诊、住院部的记录,回顾所选的全部记录,来估计新生儿在医疗护理中感染的发生。诊断、治疗和检测指定计算机流动记录存储代码,其他大量的资料由电子数据记录并和所有患者保持联系,新生儿自动数据库包括链接母亲的数据、鉴别诊断数据、胎龄、出生体重、Apgar评分、使用ICD-9编码的出院诊断。收集的数据同样也包括病原微生物的种类和对抗生素

耐药的状况。人群基础的监测主要描述、报告和分析大范围的发病率情况,影响发病的危险因素等总体宏观信息,能够很好的反映感染和耐药趋势总的情况,甚至能发现一些社会因素对感染及耐药的影响。Louhi-Pirkanniemi 等^[14]发现了婴儿使用抗生素治疗的次数与其父母长时间容易患病有关,这些小婴儿频繁使用抗生素治疗与其父母的疾病无关,而是与其父母由于长期患病养成的依赖药物治疗的习惯有关,那些自己习惯患病服用抗生素的父母,其婴儿的抗生素治疗就频繁,因此,抗生素应用在他们身上就比较泛滥。虽然,人群基础的监测能够通过性别、年龄等的校正,但是他仍然不能完全代表目标人群,因此,他的结果也只能作为参考,尤其是未被抽样到的目标人群。而且,由于感染病原菌及其耐药性的地区、时间差异性^[16-20],这种大面积的监测结果,并不能反映个案的情况,因此,小范围的监测在反映当地当时感染情况与趋势仍然十分重要。

(2) 病例基础的监测:病例基础的监测内容和人群基础的监测相似,但是多为小范围的监测,一般为单个医院或医疗中心对本医院或本地区患病人群的监测。此类监测是运用最多、最广泛的。数据来源包括,母亲妊娠和分娩的资料、婴儿临床表现、相关影响条件、微生物分离株资料等。监测数据以临床表现、周围环境的影响因素、母亲影响因素为主。而且还能评价感染病原菌及其耐药性与住院时间、抗生素使用模式、侵入操作、医护人员习惯等因素的关系以及检验预防性使用抗生素的效果。病例的纳入常常以临床医师的判断和实验室检查(最多的是病原菌培养阳性)为主^[21]。医院感染病例的定义常参照 CDC 国家医院感染监测系统(NNIS)的定义标准^[15,22]。需要定期审核抽样和筛选方法的敏感性 & 特异性,尤其是在前瞻性研究中^[20]。病例基础的监测多数是回顾性的研究,能很好的反映监测范围内的变化和趋势,但是由于是以病例为基础,最大的局限就是依赖临床医生的经验,因此,资料的可靠性欠佳。虽然病例的纳入及定义都是在严格的标准上,但是潜在的错误判断和错误分类依然存在。医院有限的规模也影响结果的分析^[23]。而且,对发病率等总体评价说服力欠佳。虽然,以病例为基础的监测有很多限制,但是,作为最易执行的监测方法,它仍然有其优点。首先,在小范围地区和单个医院或医疗中心的监测中,这样的监测结果虽然可能不能适于大范围地区的参考,但是作为该监测范围是很好的参考指导,对该监测地区、医院或医疗中心来说结果具有特异性,能够特异的表达该区域的情况。其次,以病例为基础的监测其结果侧重于临床医疗的指标,对于当地的临床医疗指导,以病例为基础的监测的数据结果更能有方向性的帮助该区域的临床医生改善治疗方案。而且,监测的指标更能围绕医疗这个中心,能监测到除治疗外的医源性危险因素的效果。

(3) 实验室基础的监测:实验室基础的监测是感染监测中最重要的,随着实验技术的革新发展,它已经成为感染监测中不可替代的手段之一。新技术的应用也为感染监测带

来了新的内容。最基本的实验室监测内容还是病原菌的分离和药敏试验。病原菌需要从无污染部位取材的培养物中分离,并鉴别到种。药敏结果根据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)标准判断。Ottolini 等^[24]还证明全血细胞计数、白细胞计数、中性粒细胞计数及未成熟与成熟中性粒细胞比值都有监测的意义。细菌分型在病原菌流行病学特征描述中的应用也十分广泛,监测细菌致病及耐药的亚型十分重要,区别出致病的和非致病的亚型、耐药和不耐药的亚型的流行病学特征,能更仔细更准确的掌握致病菌和药敏的情况。生物分型被证明是一种简易又适当的筛查菌株的方法。血清分型也被应用于监测分型。传统的细菌分型方法如血清学、嗜菌体、细菌素、耐药谱等都是以表型特征为基础的。其局限性有:①不易用于对营养有严格要求的或代谢弱的菌株;②在一次暴发过程中或有时在体外实验中都有可能发生改变;③变异株的产生可能导致错误的分型。近 20 年来,科学技术的迅速发展,使人们对病原微生物遗传决定因子的进化和传播有了更深的理解,重组 DNA 技术的应用产生了“分子流行病学”。分子流行病学包括:①开发新的、更实用的、特异性强的菌株标记以取代或协助传统的流行病学方法;②追踪特异性遗传因子,如质粒在同属微生物中的传播;③追踪编码耐药性、毒素和致病特性基因在不同菌株中的传播;④追踪如转座子等更为复杂的基因的传播。随着分子流行病学的发展,已作为一种监测手段进入了监测系统^[11]。分子分型技术已经应用于调查新生儿感染发生。核糖分型、DNA 杂交都作为工具应用于监测中。质粒分析也是广泛应用,它有以下优点:①稳定重复性好;②可用于区分耐药谱相同的菌株;③技术比较简单,容易掌握;④可用于常规方法不能分型的菌株或血清型一致的进一步分型;⑤可同时调查几种细菌的同次暴发。然而质粒分析是经电泳后计算其分子量为基础的,相同质粒分子量有可能其核苷酸序列不同且有些菌株不含质粒。故虽然分型方法众多,但是各有长处与短处,并没有一种方法能全面的应用于多种细菌的大范围的监测和筛查,因此,只能根据具体情况选择适合的分型方法。而且,分型费时耗力,要普遍应用于病原菌的监测还很难。

监测系统的建立可提供可靠的数据来源,用于解释危险的公共卫生关系、提高对感染现状的认识、预防感染以及帮助处理严重的感染性疾病带来的后果。同样监测系统为一些基础和应用研究提供有价值的的数据资源,例如新药和新疫苗发展研制、对抗生素耐药和细菌毒力机制的探讨与评价以及细菌基因方面的研究等。微生物病原学及药敏的监测不仅能给抗生素治疗的决定提供重要的信息,而且能够反映监测范围内的病原学及抗生素药敏的变化和趋势,还能提供预警系统来鉴别和发现新耐药病原菌以及为相关的科学研究提供新假说和新方向。虽然目前对病原菌及耐药的监测报告不少,但是专门针对新生儿的报告还很缺乏,而且,多数都是短时间、小样本量监测,在方法、内容上差异很大。而且对病原菌及其耐药性的长期变化和趋势走向的报道几乎为零,

并且基本上没有可信赖的预测系统来科学预测其后续的变化。国外的经验可以学习,但是由于国情不同,也只能参考。因此,对新生儿感染病原菌谱及耐药性建立一个动态的长期的监测预测系统,分析其变化和趋势并通过已知变迁趋势预测续发变化是新生儿感染中亟待解决的问题。

参 考 文 献

- 1 Anonymous. Infant mortality: United States, 1993. MMWR, 1996, 45:211-215.
- 2 Anonymous. Infant mortality: United States, 1992. MMWR, 1994, 43:905-909.
- 3 Anonymous. Infant mortality: United States, 1991. MMWR, 1993, 42:926-930.
- 4 Hein H, Lofgren M. The changing pattern of neonatal mortality in a regionalized system of perinatal care: a current update. Pediatrics, 1999, 104(5, Part 1 of 2):1064-1069.
- 5 Philip A. Neonatal mortality rate: is further improvement possible? J Pediatr, 1995, 126:427-433.
- 6 World Health Organization. WHO 2001 estimates. In: State of the world's new borns. Washington, DC: Save the Children Federation, 2001. 1-49.
- 7 Gotoff SP. Infection of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 16 th ed. Philadelphia: Saunders, 2000. 546-549.
- 8 Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. Clin Perinatal, 1997, 24:1-21.
- 9 World Health Organization. Perinatal mortality: a listing of available information. FRH/MSM. 96. 7. Geneva: WHO, 1996.
- 10 Nyquist AC, Gonzale R, Steiner JF, et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. JAMA, 1998, 279:875-877.
- 11 Schuchat A, Hilger T, Zell E, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. Emerg Infect Dis, 2001, 7:92-99.
- 12 Institute of Medicine. Emerging Infections: microbial threats to health in the United States. Washington: National Academy Press, 1992.
- 13 Robert W, Pinner Catherine A, Rebmann Schuchat A, et al.

- Disease surveillance and the academic, clinical and public health communities. Emerg Infect Dis, 2003, 9:781-787.
- 14 Louchi-Pirkanniemi KA, Rautava PT, Aromaa M, et al. Pregnancy and childbirth-related factors associated with recurrent antibiotic use in infants. Acta Paediatr, 2003, 92:1102-1108.
- 15 Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22:244-250.
- 16 Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med, 1991, 91 suppl 3B:s86-s89.
- 17 Beck-Sague CM, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980 - 1990. J Infect Dis, 1993, 167:1247-1251.
- 18 Chen ML, Chen YC, Pan IJ, et al. Secular trends in the etiology of nosocomial infection at a teaching hospital in Taiwan, 1981 - 1994. Chinese J Microbiol and Immunol, 1995, 28:203-217.
- 19 Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med, 1991, 91 suppl 3B:s72-s75.
- 20 Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer M, et al. Neonatal meningococcal disease in United States, 1990 to 1999. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22:418-422.
- 21 徐发林, 姜敏, 王新华, 等. 新生儿细菌感染病原学及耐药性分析. 小儿急救医学, 2003, 10:104-105.
- 22 Po-Ren Hsueh, Chen ML, Sun CC, et al. Antimicrobial drug resistance in pathogens causing a University Hospital in Taiwan, 1981-1999. Emerg Infect Dis, 2002, 8:63-68.
- 23 Susan S, Huang Brian J, Labus Michael C, et al. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco county, California, 1996 - 1999. Emerg Infect Dis, 2002, 8:195-201.
- 24 Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22: 430-434.

(收稿日期:2004-08-25)
(本文编辑:尹廉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于文稿申请“快速通道”发表的规定和要求

为了使反映我国流行病学领域中,有重大研究成果内容的论文尽快、及时在我刊发表,本刊自 2003 年起,对作者的来稿从审查到正式发表的程序,开辟了“快速通道”。为了使广大作者、读者了解文稿申请“快速通道”的规定和要求,特将申请“快速通道”的规定和要求公布如下:(1)凡内容涉及有重大创新和为国内首创,达到或超过国内或国际先进水平的论文,均可申请进入“快速通道”,以使论文快速发表;(2)作者本人提出进入“快速通道”申请;(3)作者提供国内外数据库的查新报告;(4)作者提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的导师应回避)的推荐信,推荐信内容应包括本研究为“最新”、“首创”,及申请快速发表论文的理由;(5)作者提供申请快速发表论文的作者署名无争议、发明权(即首创权)无争议的证明;(6)作者提供论文一式 3 份(包括软盘);(7)作者提供由作者单位科研部门开具的介绍信。

凡符合上述规定和要求,获准进入“快速通道”的论文,将由本刊编委会总编辑、相关专业编委共同审议决定是否刊登(每篇论文需交纳快速审稿费 200 元,并请通过邮局汇款),如编委会审查后同意论文发表,本刊郑重承诺,该论文于收稿后 4 个月内正式刊出。