

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210330.1153.006.html\(2021-03-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210330.1153.006.html(2021-03-30))

新生儿早发型和晚发型败血症的临床特征和病原学分析*

许小艳¹, 王丝雨², 米弘璜¹, 郑瑞³, 郑鹏程⁴, 毕凯¹, 杨景晖^{1,5Δ}

(1. 云南省第一人民医院儿科, 昆明 650032; 2. 大理大学, 云南大理 671000; 3. 云南省第一人民医院检验科, 昆明 650032; 4. 云南省第一人民医院药学科, 昆明 650032; 5. 云南省血液疾病临床医学中心, 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨新生儿败血症的临床特征、病原菌及耐药性变化, 为临床诊疗提供依据。**方法** 对云南省第一人民医院 2015 年 1 月至 2019 年 12 月收住新生儿病房的 166 例新生儿败血症进行回顾性调查, 根据发病时间分为早发败血症(EOS)组和晚发败血症(LOS)组, 分析临床特征、病原菌分布及耐药率。**结果** EOS 组 121 例(72.9%), 患儿呼吸系统症状、皮肤脓疱、母亲羊水浑浊及胎膜早破发生率明显高于 LOS 组($P < 0.05$); LOS 组 45 例(27.1%), 黄疸、消化道症状、医院内感染发生率及早期早产儿、极低出生体重儿构成比高于 EOS 组($P < 0.05$)。EOS 以革兰阴性菌为主(57.0%), 凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、唐菖蒲伯克霍尔德菌、大肠埃希菌及无乳链球菌为主要致病菌; LOS 以革兰阳性菌为主(62.2%), CNS、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主要致病菌。5 年间革兰阳性菌以 CNS 为主, 革兰阴性菌年度分布变化较大。常见革兰阳性菌对青霉素类、克林霉素、大环内脂类抗菌药物耐药率较高, 未检出对万古霉素及利奈唑胺耐药菌株; 常见革兰阴性菌对氨苄西林耐药率高, 对 β -内酰胺酶抑制剂复合物、碳青霉烯类和氨基糖苷类抗生素耐药率较低。**结论** CNS 是昆明地区新生儿败血症最常见病原体, EOS 与 LOS 临床特征及病原菌不同。

[关键词] 新生儿败血症; 早发型; 晚发型; 病原学; 耐药性

[中图分类号] R722.13+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)15-2524-06

Clinical characteristics and etiological analysis of neonatal early-onset and late-onset septicemia*

XU Xiaoyan¹, WANG Siyu², MI Hongying¹, ZHENG Rui³,
ZHENG Pengcheng⁴, BI Kai¹, YANG Jinghui^{1,5Δ}

(1. Department of Pediatrics, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China; 4. Department of Pharmacy, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China; 5. Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Hematological Diseases, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics of neonatal sepsis and the changes of pathogenic bacteria and drug resistance, so as to provide a basis for the clinical diagnosis and treatment. **Methods** The retrospective investigation was conducted on 166 cases of neonatal sepsis admitted to the neonatal wards of the Yunnan Provincial First People's Hospital from January 2015 to December 2019. According to the onset time, they were divided into the early-onset sepsis (EOS) group and late-onset sepsis (LOS) group. The clinical characteristics, distribution of pathogenic bacteria and drug resistance rate were analyzed. **Results** There were 121 cases (72.9%) in the EOS group, and the incidence rates of respiratory symptoms, skin pustules, maternal amniotic fluid turbidity and premature rupture of membranes were significantly higher than those in the LOS group ($P < 0.05$). There were 45 cases (27.1%) in the LOS group, and the incidence rates of jaundice, digestive tract symptoms and nosocomial infection, and the constituent ratio of early premature infants and very low birth weight infants were higher than those in the EOS group ($P < 0.05$). EOS was dominated by Gram-negative bacteria (57.0%), and coagulase-negative staphylococcus (CNS), Burkholderia

* 基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金项目[2018FE001(-297)]; 国家自然科学基金地区科学基金项目(81860281); 云南省卫生内设研究机构项目(2018NS234); 云南省高层次卫生计生技术人才培养经费资助(D-2017054); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202105AC160030)。作者简介: 许小艳(1979—), 主治医师, 硕士, 主要从事新生儿疾病及保健研究。Δ 通信作者, E-mail: yangjh1029@163.com。

gladiolus, Escherichia coli and Streptococcus agalactiae were the main pathogenic bacteria. LOS was dominated by Gram-positive bacteria (62. 2%), and CNS, Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae were the main pathogenic bacteria. The Gram-positive bacteria was dominated by CNS during the five years, and the annual distribution of Gram-negative bacteria had great change. The common Gram-positive bacteria showed the high resistance rates to penicillins, clindamycin and macrocyclic lipid antibacterial drugs, while no bacterial strain resistant to vancomycin and linezolid was yet detected. The common Gram-negative bacteria had higher drug resistance to ampicillin and lower resistance to β -lactamase inhibitor complex, carbapenems and aminoglycoside antibiotics. **Conclusion** CNS is the most common pathogen of neonatal sepsis in Kunming area. The clinical characteristics and pathogens of EOS and LOS are different.

[Key words] neonatal septicemia; early onset; late onset; etiology; drug resistance

新生儿败血症是造成新生儿死亡的主要病因之一^[1]。其临床表现不典型,且病原菌分布及耐药性不断发生变化,为临床诊治带来挑战。本文通过分析新生儿败血症的临床特征、病原菌分布及其耐药性变化,旨在为疾病的早期诊断和指导临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月云南省第一人民医院新生儿病房收治的确诊为败血症的患儿 166 例,所有病例符合 2003 年版新生儿败血症的诊断标准^[2],临床资料完整。年龄为生后 11 min 至 28 d,胎龄 25~41 周;男 89 例,女 77 例;足月儿 95 例,早产儿 71 例;出生体重 800~3 700 g,正常出生体重儿($\geq 2 500$ g)102 例,低出生体重儿(1 500~<2 500 g)64 例,其中包括极(超)低出生体重儿(<1 500 g)20 例。本研究经云南省第一人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

回顾性收集 166 例新生儿败血症患儿的临床资料、血培养病原菌和药敏结果。根据发病时间,分为早发败血症(early-onset sepsis, EOS)组和晚发败血症(late-onset sepsis, LOS)组, EOS 发病时间小于或等于 3 日龄, LOS 大于 3 日龄^[3],分析临床特征、病原菌分布及耐药率。

1.3 统计学处理

临床数据采用 SPSS25.0 统计软件进行统计学分析,耐药率数据采用 WHONET5.6 软件进行分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 或校正 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出生情况比较

166 例新生儿败血症中 EOS 121 例(72.9%), LOS 45 例(27.1%)。LOS 组与 EOS 组胎龄、出生体重构成比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 母亲妊娠期情况比较

EOS 组患儿母亲胎膜早破、羊水浑浊发生率明显高于 LOS 组患儿母亲,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 EOS 与 LOS 患儿出生情况比较[n(%)]

项目	EOS 组 (n=121)	LOS 组 (n=45)	χ^2	P
性别			1.012	0.314
男	62(51.2)	27(60.0)		
女	59(48.8)	18(40.0)		
胎龄(周)			6.726	0.035
≥ 37	66(54.5)	28(62.2)		
32~36 ⁺	41(33.9)	7(15.6)		
<32	14(11.6)	10(22.2)		
出生体重(g)			6.080	0.048
$\geq 2 500$	77(63.6)	25(55.6)		
1 500~<2 500	34(28.1)	10(22.2)		
<1 500	10(8.3)	10(22.2)		
出生窒息			3.102	0.078
有	35(28.9)	7(15.6)		
无	86(71.1)	38(84.4)		

表 2 EOS 组与 LOS 组患儿母亲妊娠期情况比较[n(%)]

项目	EOS 组 (n=121)	LOS 组 (n=45)	χ^2	P
剖宫产	46(38.0)	22(48.9)	1.603	0.205
胎膜早破	51(42.1)	10(22.2)	5.603	0.018
羊水浑浊	33(27.3)	5(11.1)	4.854	0.028
母亲妊娠合并症	50(41.3)	20(43.5)	0.045	0.832

2.3 临床表现比较

本研究中新生儿败血症病例临床表现多样且不典型,程度轻重不一。EOS 组患儿呼吸系统症状和皮肤脓疱发生率高于 LOS 组患儿, LOS 组患儿黄疸、消化系统症状及医院内感染发生率高于 EOS 组患儿,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 病原菌检出情况及病原菌分布

2.4.1 病原菌整体检出情况

166 例新生儿败血症共检出 166 株病原菌和 33 种菌群,其中革兰阴性菌占 50.6%(84/166),革兰阳性菌占 48.2%(80/166),真菌占 1.2%(2/166)。革兰阳性菌以凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase negative Staphylococcus, CNS)为主,其次为无乳链球菌(group B streptococcus, GBS)、肠球菌及金黄色葡萄

球菌。革兰阴性菌以唐菖蒲伯克霍尔德菌为主,其次为大肠埃希菌、克雷伯菌。EOS 以革兰阴性菌为主,占 57.0% (69/121); LOS 以革兰阳性菌为主,占 62.2% (28/45),见表 4。

表 3 EOS 与 LOS 患儿临床表现比较[n(%)]

项目	EOS 组 (n=121)	LOS 组 (n=45)	χ^2	P
窒息	35(28.9)	7(15.6)	3.102	0.078
呼吸系统	56(46.3)	11(24.4)	6.498	0.011
黄疸	46(38.0)	27(60.0)	6.434	0.011
消化系统	4(3.3)	6(13.3)	4.189 ^a	0.041
循环系统	12(9.9)	6(13.3)	0.396	0.529
血液系统	6(5.0)	5(11.1)	2.007	0.157
发热	10(8.3)	6(13.3)	0.968	0.325
体温不升	6(5.0)	0	—	0.192 ^b
皮肤脓疱	13(10.7)	0	—	0.021 ^b
代谢异常	16(13.2)	2(4.4)	1.786 ^a	0.181
医院内感染	1(0.8)	10(22.2)	20.933 ^a	<0.001

^a: 矫正 χ^2 ; ^b: 确切概率法; 呼吸系统表现: 包括呼吸窘迫、呼吸暂停、青紫、肺出血、肺炎及缺氧困难等; 消化系统表现: 包括呕吐、腹泻、喂养不耐受、消化道出血、新生儿坏死性小肠结肠炎等; 循环系统表现: 包括休克、硬肿、心肌损伤等; 血液系统表现: 包括凝血功能异常、皮肤瘀斑瘀点、血小板 $<100 \times 10^9/L$ 等; 代谢异常表现: 包括血糖异常、电解质紊乱及酸碱失衡等。

2.4.2 病原菌年度变化趋势

2015—2019 年革兰阳性菌均以 CNS 为主,无乳链球菌(group B streptococcus, GBS)每年均有检出。革兰阴性菌年度分布变化较大,2015 年以唐菖蒲伯克霍尔德菌及大肠埃希菌为主;2016 年唐菖蒲伯克霍尔德菌仍占较大比例,但其他阴性菌占比明显升高;2017 年以大肠埃希菌为主,唐菖蒲伯克霍尔德菌明显下降;2018 年以嗜麦芽假单胞菌为主;2019 年各菌种

检出相当,见图 1、2。

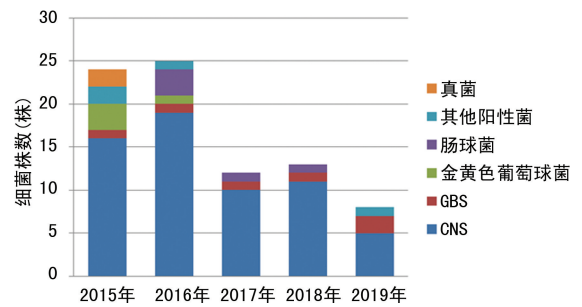


图 1 2015—2019 年革兰阳性菌及真菌分布变化

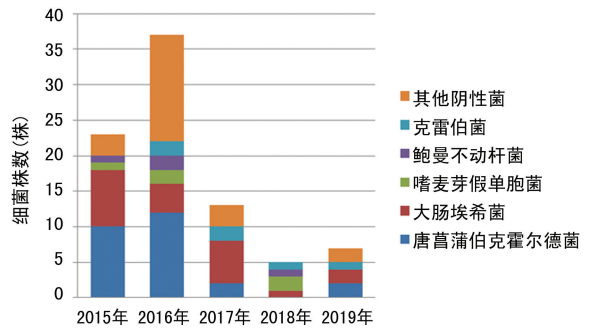


图 2 2015—2019 年革兰阴性菌分布变化

2.4.3 EOS 组与 LOS 组病原菌分布

EOS 组检出 121 株病原菌,以革兰阴性菌为主 69 株(57.0%),其次为革兰阳性菌 52 株(43.0%); LOS 组检出 45 株病原菌,以革兰阳性菌为主 28 株(62.2%),其次为革兰阴性菌 15 株(33.3%),两组间差异有统计学意义($\chi^2=6.225, P=0.013$)。EOS 组唐菖蒲伯克霍尔德菌、GBS 检出率高于 LOS 组,LOS 组肺炎克雷伯菌、CNS 检出率高于 EOS 组,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。共计检出 2 株真菌,均见于 LOS 组,为白色假丝酵母菌,见表 4。

表 4 EOS 组与 LOS 组患儿血培养病原菌分布[n(%)]

病原菌	EOS 组(n=121)	LOS 组(n=45)	合计(n=166)	χ^2	P
革兰阳性菌					
CNS	39(32.2)	22(48.9)	61(36.7)	3.916	0.048
GBS	6(5.0)	0	6(3.6)	—	0.192 ^b
肠球菌属	4(3.3)	1(2.2)	5(3.0)	0.000 ^a	1.000
金黄色葡萄球菌	1(0.8)	3(6.7)	4(2.4)	2.598 ^a	0.107
其他阳性菌	2(1.6)	2(4.4)	4(2.4)	3.612 ^a	0.057
革兰阴性菌					
唐菖蒲伯克霍尔德菌	26(21.5)	0	26(15.7)	—	<0.001 ^b
大肠埃希菌	15(12.4)	6(13.3)	21(12.7)	0.026	0.872
嗜麦芽窄食单胞菌	5(4.1)	0	5(3.0)	—	0.325 ^b
少动鞘氨醇单胞菌	4(3.3)	1(2.2)	5(3.0)	<0.001 ^a	1.000
鲍曼不动杆菌	3(2.5)	1(2.2)	4(2.4)	0.022 ^a	0.883
克雷伯菌属	0	6(13.3)	6(3.6)	—	<0.001 ^b
其他阴性菌	16(13.2)	1(2.2)	17(10.2)	3.205 ^a	0.073
真菌					
白色假丝酵母菌	0	2(4.4)	2(1.2)	—	0.072 ^b

^a: 矫正 χ^2 ; ^b: 确切概率法; —: 无数据。

2.5 病原菌耐药情况

2.5.1 革兰阳性菌耐药分析

革兰阳性球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 3 株 (75.0%, 3/4), 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (meticillin-resistant coagulase-negative staphylococcus, MRCNS) 29 株 (47.5%, 29/61)。未检出对利奈

唑胺、万古霉素耐药的革兰阳性菌株。主要革兰阳性菌耐药率见表 5。

2.5.2 革兰阴性菌耐药分析

革兰阴性菌中共检出 8 株产超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum β -l actamases, ESBLs) 菌, 都为大肠埃希菌 (38.1%, 8/21)。主要革兰阴性菌耐药率见表 6。

表 5 新生儿败血症检出主要革兰阳性菌耐药率[n(%)]

药物	CNS(n=61)	GBS(n=6)	肠球菌(n=5)	金黄色葡萄球菌(n=4)	其他阳性菌(n=4)
青霉素 G	57(93.4)	2(33.3)	1(20.0)	4(100.0)	1(25.0)
苯唑西林	49(80.3)	—	—	3(75.0)	—
氨苄西林	—	0	1(20.0)	—	1(25.0)
红霉素	50(82.0)	2(33.3)	3(60.0)	3(75.0)	2(50.0)
庆大霉素	9(14.8)	—	—	0	0
左氧氟沙星	17(27.9)	3(50.0)	2(40.0)	0	1(25.0)
莫西沙星	9(14.8)	3(50.0)	3(60.0)	0	1(25.0)
克林霉素	38(62.3)	3(50.0)	5(100.0)	3(75.0)	2(50.0)
替考拉宁	0	—	—	0	—

—: 该菌株未做抗生素药敏试验。

表 6 新生儿败血症主要革兰阴性菌耐药率[n(%)]

药物	唐菖蒲伯克霍尔德菌(n=26)	大肠埃希菌(n=21)	克雷伯菌(n=6)	嗜麦芽窄食单胞菌(n=5)	鲍曼不动杆菌(n=4)
哌拉西林他唑巴坦	0	0	1(16.7)	—	—
阿莫西林克拉维酸钾	2(6.9)	1(4.8)	1(16.7)	—	4(100.0)
头孢他啶	0	—	—	4(80.0)	—
头孢曲松	—	10(47.6)	1(16.7)	—	0
头孢西丁	—	1(4.8)	1(16.7)	—	4(100.0)
头孢哌酮舒巴坦	0	0	0	3(60.0)	0
头孢吡肟	—	4(19.1)	1(16.7)	—	3(75.0)
氨苄西林	—	18(85.7)	5(83.3)	—	4(100.0)
复方磺胺甲噁唑	0	9(42.9)	1(16.7)	0	0
左氧氟沙星	0	8(38.1)	0	1(20.0)	0
阿米卡星	—	1(4.8)	0	—	—
庆大霉素	2(6.9)	5(23.8)	0	—	2(50.0)
氨曲南	—	7(33.3)	1(16.7)	—	39(75.0)
亚胺培南	2(6.9)	0	0	5(100.0)	0
美罗培南	1(3.8)	0	0	5(100.0)	0

—: 该菌株未做抗生素药敏试验。

3 讨 论

3.1 新生儿败血症临床特征分析

本研究 166 例新生儿败血症仍以 EOS 为主 (72.9%), EOS 患儿母亲胎膜早破、羊水浑浊发生率明显高于 LOS 患儿, 说明这两个因素与 EOS 密切相关, 与文献报道一致^[4], 提示有必要加强现有的产前

筛查措施, 以早期诊断和治疗孕母围产期感染, 并加强高危儿的监护与管理。与 EOS 患儿相比, LOS 患儿医院内感染率、胎龄小于 32 周及出生体重小于 1 500 g 患儿构成比高, 与其他报道一致^[5], 这可能与此类患儿进行机械通气、中心静脉置管等有创操作, 以及长期应用静脉营养、抗生素有关^[4,6]。

本研究 EOS 患儿表现呼吸系统症状、皮肤脓疱比例高于 LOS 患儿, LOS 患儿表现黄疸和消化系统症状比例高于 EOS 患儿。另外, 窒息、体温不升、代谢异常多见于 EOS 患儿, 发热、休克及血小板减少多见于 LOS 患儿, 提示 EOS 和 LOS 临床表现不同, 与文献报道基本一致^[7-8]。观察这些临床症状将有助于做出更准确的早期诊断。

3.2 新生儿败血症病原菌分布特点

在西方发达国家或地区, GBS 及大肠埃希菌是 EOS 主要致病菌, CNS 是 LOS 主要致病菌^[5-6]。荟萃分析指出, 2014 年前 CNS 是我国新生儿败血症的主要病原菌^[9]。文献报道显示, 上海地区 2013—2017 年新生儿败血症主要病原菌仍是 CNS, 其中 EOS 以 CNS、木糖氧化产碱菌为主, LOS 以 CNS、大肠埃希菌为主^[8]。沈阳及广州地区新生儿败血症以革兰阴性菌为主, 最常见病原菌是肺炎克雷伯菌, 主要与早产儿 LOS 有关, EOS 的主要病原菌是 GBS 或 CNS^[7,10]。另有研究报道, 大肠埃希菌是国内 EOS 主要病原菌, 其次是 CNS、木糖氧化无色杆菌和肺炎克雷伯菌, GBS 相对较少^[11]。本研究革兰阳性菌与革兰阴性菌检出率接近, 阳性菌以 CNS 为主, 阴性菌以唐菖蒲伯克霍尔德菌为主。EOS 及 LOS 均以 CNS 检出率最高, GBS 仅在 EOS 检出, 克雷伯菌仅在 LOS 检出, 与上述研究不尽相同, 说明新生儿败血症细菌谱因地区及研究年限不同存在差异, 须进行纵向流行病学监测, 以及时制订和调整感染防控措施。

本研究 EOS 检出革兰阴性菌中唐菖蒲伯克霍尔德菌检出率最高(21.5%), 与其他研究均不相同。唐菖蒲伯克霍尔德菌为条件致病菌, 主要感染新生儿、肺囊性纤维化病、免疫力低下及接受侵入性操作的重症监护室患者。研究发现, 该菌新生儿期感染占全年龄段的 62.8%, 临床病程隐匿, 院内感染率高, 而目前该菌所致新生儿败血症研究资料较少, 监测其流行病学及耐药性变化非常重要^[12-13]。

与作者前期报道^[14]比较, 本研究革兰阳性菌中 CNS、肠球菌及金黄色葡萄球菌检出率下降, GBS 检出率升高, 符合近年来 GBS 感染率增高趋势^[3]。革兰阴性菌中唐菖蒲伯克霍尔德菌检出率明显上升, 大肠埃希菌及克雷伯菌检出率下降。除 CNS 外, 其他致病菌年度分布均不相同, 说明同一地区不同年份新生儿败血症的菌群分布存在明显差异。

3.3 病原菌耐药性分析

本研究 MRSA 和 MRCNS 检出率分别为 75.0% 和 47.5%, 对青霉素类、大环内酯类和克林霉素类耐药率达 62.3%~100.0%。肠球菌中粪肠球菌对青霉素类和氨苄西林耐药率明显低于屎肠球菌。GBS 对

氨苄西林 100.0% 敏感, 对青霉素 G、红霉素、克林霉素和喹诺酮类中度耐药, 所以氨苄西林仍是 GBS 和粪肠球菌感染首选药物。未检出耐万古霉素、利奈唑胺的革兰阳性菌, 与文献报道一致^[15]。由于新生儿用药的局限性, 万古霉素仍是目前治疗 β -内酰胺类抗生素耐药的 MRCNS 和 MRSA 感染的首选药物。

革兰阴性菌对氨苄西林普遍耐药。大肠埃希菌有 38.1% 为产 ESBLs 菌株, 未检出产 ESBLs 的克雷伯菌属, 两种致病菌对头孢西丁、头孢吡肟及 ESBLs 抑制剂复合物耐药率较低(0~16.7%), 对碳青霉烯类未耐药, 产 ESBLs 菌株检出率及耐药率低于文献报道^[9,10], 亦低于作者前期报道^[14], 考虑与近年来加强感染控制措施, 避免滥用广谱 β 内酰胺类抗生素, 减少了医院内产 ESBLs 微生物传播有关。唐菖蒲伯克霍尔德菌对头孢他啶、ESBLs 抑制剂复合物、氨基糖苷类、喹诺酮类的耐药率较低。文献报道该菌在血流感染中总体耐药率低, 哌拉西林/他唑巴坦可作为首选经验性药物, 碳青霉烯类药物对重症感染、多重耐药及三、四代头孢菌素治疗效果不佳患者疗效较好^[12,16]。但该菌具有多重耐药特点, 本研究检出 2 株耐碳青霉烯类菌株, 应监测耐药性变化趋势, 根据药敏结果合理选择抗生素, 减少耐药株产生。

综上所述, EOS 和 LOS 的临床特征和病原菌分布存在差别, 同一地区病原菌分布和耐药性随时间不断变化, 因此, 实时监测本地区新生儿败血症病原菌分布及耐药性变化, 有助于早期诊治及合理用药。

参考文献

- [1] FLEISCHMANN-STRUZEK C, GOLDFARB D M, SCHLATTMANN P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案(2003 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 897-899.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257.
- [4] ARAÚJO B C, GUIMARÃES H. Risk factors for neonatal sepsis: an overview[J]. *J Pediatr Neonat Individual Med*, 2020, 9(2): e090206.
- [5] ESCALANTE M J, CERIANI-CERNADAS J M,

- D'APREMONT I, et al. Late onset sepsis in very low birth weight infants in the South American NEOCOSUR network[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(10):1022-1027.
- [6] WALKER O, KENNY C B, GEOL N. Neonatal sepsis[J]. *Paediatr Child H*, 2019, 29 (6):263-268.
- [7] 陈潇, 富建华. 新生儿败血症 229 例临床特点、病原学分布及转归分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(10):740-744.
- [8] LI X, DING X, SHI P, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12):e14686.
- [9] LI J Y, CHEN S Q, YAN Y Y, et al. Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China: a meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 71:89-93.
- [10] GAO K, FU J, GUAN X, et al. Incidence, bacterial profiles, and antimicrobial resistance of culture-proven neonatal sepsis in South China[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:3797-3805.
- [11] JIANG S, HONG L, GAI J, et al. Early-onset sepsis among preterm neonates in China, 2015 to 2018[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(12):1236-1241.
- [12] 张莉, 程真顺, 吴开松, 等. 感染唐菖蒲伯克霍尔德菌 1 例并文献复习[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(4):667-670.
- [13] BEDIR DEMIRDAG T, OZKAYA PARLAK AY A, AYGAR I S, et al. Major aspects of burkholderia gladioli and burkholderia cepacia infections in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(5):374-378.
- [14] 许小艳, 郑瑞, 米弘瑛. 79 例新生儿败血症细菌分布及耐药性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(3):213-216.
- [15] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1):1-10.
- [16] ZHOU F, NING H, CHEN F, et al. Burkholderia gladioli infection isolated from the blood cultures of newborns in the neonatal intensive care unit[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34 (8):1533-1537.

(收稿日期:2020-12-24 修回日期:2021-03-11)

(上接第 2523 页)

- [8] SCHLESINGER J J, BRANDRISS M W. Antibody-mediated infection of macrophages and macrophage-like cell lines with 17D-yellow fever virus[J]. *J Med Virol*, 1981, 8(2):103-117.
- [9] IWASAKI A, YANG Y X. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6):339-341.
- [10] HALSTEAD S B, MAHALINGAM S, MAROVICH M A, et al. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(10):712-722.
- [11] TAYLOR A, FOO S S, BRUZZONE R, et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1):340-364.
- [12] WANG Q D, ZHANG L F, KUWAHARA K, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates[J]. *ACS Infect Dis*, 2016, 2(5):361-376.
- [13] FU Y J, CHENG Y X, WU Y T. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools [J]. *Virol Sin*, 2020, 35(3):266-271.
- [14] AMANAT F, KRAMMER F. SARS-CoV-2 vaccines: status report[J]. *Immunity*, 2020, 52(4):583-589.
- [15] LE T T, CRAMER J P, CHEN R, et al. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10):667-668.
- [16] GUO Y, HUANG L S, ZHANG G S, et al. A SARS-CoV-2 neutralizing antibody with extensive Spike binding coverage and modified for optimal therapeutic outcomes [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2623.

(收稿日期:2021-06-01 修回日期:2021-06-03)