

论著·临床研究

C反应蛋白指导下的新生儿疑诊早发型败血症抗生素治疗策略

何云雁 陈凤 张钰 向凌凌 刘忆希 华子瑜

(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/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/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C反应蛋白指导疑诊新生儿早发型败血症(EOS)抗生素治疗的有效性和安全性。**方法** 2019年2~7月入住重庆医科大学附属儿童医院、胎龄>35周且疑诊EOS的新生儿为观察组($n=428$),前瞻性观察抗生素治疗情况,若临床症状好转且连续两次CRP<10 mg/L,考虑停用抗生素。2018年2~7月入住该院、胎龄>35周且疑诊EOS的患儿为对照组($n=328$),回顾性分析其抗生素使用情况。对比两组抗生素使用时间、住院时间、感染反复发生率及临床转归等。**结果** 观察组抗生素使用时间均较对照组短($P<0.05$)。两组感染反复发生率及临床转归的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** C反应蛋白用于指导胎龄>35周、疑诊EOS新生儿的抗生素治疗策略,可缩短抗生素使用时间,不增加感染反复的发生,可尝试临床推广。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 12-16]**

[关键词] 早发型败血症; 抗生素; C反应蛋白; 新生儿

C-reactive protein-guided antibiotic treatment strategy for neonates with suspected early-onset sepsis

HE Yun-Yan, CHEN Feng, ZHANG Yu, XIANG Ling-Ling, LIU Yi-Xi, HUA Zi-Yu. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders//Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Hua Z-Y, Email: h_ziyu@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of C-reactive protein (CRP)-guided antibiotic treatment strategy for neonates with suspected early-onset sepsis (EOS). **Methods** A total of 428 neonates, with a gestational age of >35 weeks, who were admitted to the Children's Hospital of Chongqing Medical University from February to July, 2019 and were suspected of EOS were enrolled as the observation group. The effect of antibiotic treatment was prospectively observed, and if clinical symptoms were improved and CRP was <10 mg/L in two consecutive tests, discontinuation of antibiotics was considered. A total of 328 neonates (gestational age of >35 weeks) who were admitted to this hospital from February to July, 2018 and were suspected of EOS were enrolled as the control group, and the use of antibiotics was analyzed retrospectively. The two groups were compared in terms of duration of antibiotic treatment, length of hospital stay, incidence rate of repeated infection and clinical outcome. **Results** Compared with the control group, the observation group had significantly shorter duration of antibiotic treatment and length of hospital stay ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rate of repeated infection and clinical outcome between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** For neonates with a gestational age of >35 weeks and a suspected diagnosis of EOS, CRP-guided antibiotic treatment strategy can shorten duration of antibiotic treatment and length of hospital stay and does not increase the incidence rate of repeated infection. Therefore, it holds promise for clinical application.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 12-16]

Key words: Early-onset sepsis; Antibiotic; C-reactive protein; Neonate

[收稿日期] 2019-10-12; **[接受日期]** 2019-12-18

[基金项目] 重庆市医学科研计划项目(渝卫发【2018】48号-2018MSXM063)。

[作者简介] 何云雁,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 华子瑜,女,教授。Email: h_ziyu@163.com。

早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS) 是新生儿期严重的感染性疾病, 临床表现不典型, 缺乏特异性的生物学指标, 而血培养阳性率不足 2%^[1]。但 EOS 进展快, 延误诊治会增加死亡、脑室内出血和神经系统发育迟缓等不良后果的风险^[2]。故 EOS 疑诊率高, 抗生素使用率达 74.7%~94%^[3-4], 50% 以上疑诊 EOS 新生儿的抗生素疗程超过 5 d^[5-6]。新生儿使用抗生素, 尤其是长疗程使用 (>5 d)^[7], 不仅可引起耐药性, 还可能增加喘息和坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 等疾病风险^[8-9]。Saini 等^[10]、Pasha 等^[11] 和 Stocker 等^[12] 对胎龄 >34 周的疑诊 EOS 新生儿的临床研究显示, 缩短抗生素疗程未增加感染反复发生率, 我国尚无类似报道。

EOS 是由病原入侵引起的全身炎症反应, 常见的临床表现有发热、呼吸困难、喂养差及循环差等, 经有效抗生素治疗后, 上述症状逐渐好转。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是目前用于评估 EOS 应用最广的生物学指标之一, CRP>10 mg/L 对于确诊 EOS 的灵敏度达 88.9%^[13]。《新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)》^[14]

指出: 生后 48 h 内连续两次 CRP 正常, 败血症阴性预测值达 99.7%, 可作为停用抗生素的指征。本研究旨在评估采用“临床好转且连续两次 CRP 正常 (<10 mg/L)”这种方式指导疑诊 EOS 新生儿抗生素的停用是否安全有效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2019 年 2~7 月和 2018 年 2~7 月入住我院新生儿病房且满足下述标准的患儿分别为观察组和对照组。

纳入标准: 入院时日龄 ≤ 72 h、胎龄 >35 周且疑诊 EOS。疑诊 EOS 的诊断标准参照《新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)》^[14]。

排除标准: 存在增加感染风险的先天性疾病 (如食道闭锁、先天性大疱性表皮松解症)、院外使用抗生素治疗、入院时感染风险评分 (RCL 评分)^[12] (表 1) 为 3 分或入院时采集的血培养结果报告阳性。

表 1 新生儿 EOS 感染风险评分 (RCL 评分)^[12]

高危因素 (risk factors, R)	临床表现 (clinical symptoms, C)	辅助检查 (laboratory findings, L)
母体 B 族链球菌涂片或培养阳性	呼吸困难 / 呼吸暂停	白细胞 <5 × 10 ⁹ /L
母体产前体温 ≥ 38℃ / 胎儿心率 ≥ 160 次/min	心率 ≥ 160 次/min 或 ≤ 90 次/min	CRP 和 / 或超敏 CRP ≥ 10 mg/L
胎膜早破 >18 h	血压 <60/40 mm Hg、灌注差	
胎龄 <37 周	腋温 >37.5℃ 或腋温 <35℃	
	惊厥、嗜睡、易激惹、肌张力低下	
	呕吐、喂养困难、肠梗阻	

注: 若在 R、C、L 任意一项内容中, 有对应阳性表现, 则该项评分为 1, 否则为 0; RCL 评分为三项评分总和; 评分越高提示感染风险越大。

1.2 研究方法

研究者对观察组患儿行实时 RCL 评分 (每 24 h 1 次), 若临床表现评分为 0 分, 且连续两次 CRP 和 / 或超敏 CRP 正常 (<10 mg/L), 可建议停用抗生素, 是否停用抗生素由主治医师根据经验, 并结合 RCL 评分决定。对照组患儿抗生素治疗参考新生儿败血症诊疗方案^[15], 回顾性分析临床资料进行 RCL 评分。统计两组抗生素使用时间、住院时间、临床转归、感染反复及死亡等情况。本研究获得我院伦理委员会批准 [批号: (2018) 年伦审 (研) 第 (173) 号], 且已在中国临床试验注册中心注册 (ChiCTR1800019931)。

1.3 结局指标

有效性评估: (1) 抗生素使用时间: 住院期间使用抗生素治疗的时间, 若同时使用两种及以上抗生素, 时间不累计; (2) 住院时间: 入院至出院的时间。

安全性评估: (1) 治疗总有效率, 根据患儿临床转归计算, 为 (痊愈人数 + 显效人数) / 总人数。临床转归分为痊愈、显效和无效。痊愈: 出院时 RCL 评分中临床表现与实验室检查两项均为 0 分。显效: 出院时 RCL 评分中临床表现与实验室检查有 1 项为 1 分, 但较入院时好转。无效: 出院时 RCL 评分中临床表现与实验室检查至少 1 项为 1

分, 较入院时无明显好转或加重。死亡: 住院期间死亡。(2) 感染反复^[12]: 停用抗生素治疗 72 h 内因感染再次使用抗生素或再入院。(3) 新生儿死亡: 生后 28 d 内死亡。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理, 对符合正态分布的计量资料, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验; 对非正态分布的计量资料, 以中位数 (范围) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。对于计数资料, 以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 若

为有序多分类变量, 组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

根据入选标准, 观察组纳入 428 例, 对照组 328 例。两组性别、出生方式及开始抗生素治疗的年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 观察组胎龄较小、出生体重较低、感染风险评分为 2 分者比例较高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床基本特征比较

指标	对照组 ($n=328$)	观察组 ($n=428$)	χ^2/Z 值	P 值
男性儿童 [$n(\%)$]	183(55.8)	253(59.1)	0.838	0.36
年龄 [中位数 (范围), h]	18(4~37)	10.5(2~31)	-3.609	<0.001
胎龄 [中位数 (范围), 周]	39 ⁺² (38 ⁺³ ~40 ⁺¹)	39(37 ⁺³ ~40)	-3.739	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	3 259 $\pm$ 471	3 180 $\pm$ 549	-2.068	0.039
剖宫产 [$n(\%)$]	165(50.3)	233(54.4)	1.178	0.278
开始抗生素治疗年龄 [中位数 (范围), h]	22(9~42)	19.5(8~38)	-0.624	0.533
感染风险评分 [$n(\%)$]				
0 或 1 分	235(71.6)	260(60.7)	9.758	0.002
2 分	93(28.4)	168(39.3)		

2.2 抗生素使用总疗程和住院时间的比较

观察组抗生素使用时间 & 住院时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

住院期间观察组未使用抗生素治疗率为 8.4% (36/428), 明显高于对照组 (2.7%, 9/328) ($\chi^2=10.654$, $P=0.001$)。两组这些未使用抗生素治疗的患儿均好转出院。

2.3 疗效和感染反复率的比较

观察组和对照组两组临床转归的比较差异无

统计学意义 ($Z=-0.128$, $P=0.898$); 两组治疗总有效率分别为 97.7% (418/428) 和 96.3% (316/328), 且均无死亡患儿 (表 3)。

观察组停用抗生素 72 h 内再次使用抗生素治疗 21 例 (4.9%), 新增感染表现主要为发热 (7 例)、血便 (4 例)、白细胞降低 (4 例) 及 CRP 升高 (6 例) 等, 治疗后均好转出院。对照组 8 例 (2.4%) 停药后感染反复。两组感染反复率的比较差异无统计学意义 ($\chi^2=3.065$, $P=0.08$) (表 3)。

表 3 两组抗生素使用总时间、住院时间、临床转归及感染反复率的比较

组别	例数	抗生素使用时间 [中位数 (范围), h]	住院时间 [中位数 (范围), h]	临床转归 [$n(\%)$]				感染反复 [$n(\%)$]
				痊愈	显效	无效	死亡	
对照组	328	162(120~198)	188(160~234)	268(81.7)	48(14.6)	12(3.7)	0(0)	8(2.4)
观察组	428	119(72~163)	172(139~237)	347(81.1)	71(16.6)	10(2.3)	0(0)	21(4.9)
χ^2/Z 值		-8.263	-2.488		-0.128			3.065
P 值		<0.001	0.013		0.898			0.080

3 讨论

抗生素是败血症治疗的首选药物,不同医疗机构抗生素使用疗程有差别^[5]。英国国家卫生与临床优化研究所指南建议,若血培养阴性、感染可能性不大、临床好转且CRP升高程度不重或呈下降趋势,可考虑抗生素治疗36 h后停药^[16];美国儿科学会建议,若血培养阴性、临床好转且实验室检查指标正常,可于开始用药后48 h停药并出院^[17];我国2019年版指南对疑诊EOS的抗生素使用疗程无明确指导,但提出连续两次CRP正常可作为停用抗生素治疗的指征,如2~3日龄排除诊断,则必须停用抗生素^[14]。可见,对疑诊EOS抗生素的治疗,国内外专家均倾向于尽早停药。调查显示,美国和挪威疑诊EOS抗生素治疗中位时间分别为5 d^[5]和6 d^[6]。本研究中对对照组抗生素治疗中位时间接近7 d,提示疑诊EOS抗生素疗程可能偏长。由于EOS血培养阳性率低,临床常以连续监测多种生物学指标来指导抗生素治疗,故本研究以临床症状结合CRP连续监测指导新生儿EOS的抗生素使用。

降钙素原(procalcitonin, PCT)和CRP是临床常用的监测炎症、指导EOS抗生素治疗的生物学指标,临床研究显示二者各有优缺点。PCT在感染后2 h升高,10~12 h达高峰,对诊断新生儿败血症准确性较高^[18],灵敏度高于CRP(85% vs 71%)。当PCT临界区间设为0.5~1 ng/mL时,灵敏度达88%(82%~95%),若设为1.5~2 ng/mL,特异度达90%(77%~100%)^[19]。对于3日龄内新生儿,连续两次PCT低于相应小时龄正常参考值下限,用于指导疑诊EOS的抗生素停用安全、有效^[12],是早期监测EOS病情及指导治疗的良好指标。新生儿CRP正常参考值为<10 mg/L^[20-22],临床应用较PCT方便,CRP对败血症的阴性预测值高达99.7%,连续两次CRP正常可用于指导抗生素停用^[14]。我院新生儿中心微创检测超敏CRP技术成熟,采血量仅20 μ L^[23]。国内仅部分机构可行微量PCT检测,我院尚未开展,需抽取静脉血约2~5 mL进行检测,有创且采血量较大。而且,PCT检测费用约为CRP的8倍,连续多次检测不仅增加血管并发症、医源性贫血风险,还加重经济负担,故本研究选择CRP作为连续多次检测指

标,用于评估早期新生儿感染风险、指导抗生素停用。但CRP在感染后10~12 h升高,48 h达到高峰,且CRP正常不能否认感染的存在;外伤、手术及结缔组织疾病患者CRP亦升高,特异性较差^[22],CRP持续异常可能为非感染性疾病所致。故本研究中,患儿抗生素停用与否,由高年资新生儿专科主治医师结合临床表现及CRP综合判断。

抗生素在杀灭致病菌的同时,会造成肠道菌群失调等不良反应,长时间使用会增加耐药菌产生的可能性,而生后1周内使用广谱抗生素会增加学龄前期儿童反复喘息的风险^[8]。抗生素治疗 ≥ 5 d,患儿罹患NEC或死亡的风险亦增加($OR=1.3$, 95%CI: 1.1~1.54),抗生素使用时间每增加1 d, NEC的发病风险将增加7%^[9]。故通过缩短疑诊EOS新生儿抗生素使用时间,可减少耐药菌的产生,亦可能减少其发生NEC、喘息及真菌感染等疾病的风险。本研究中,观察组年龄明显小于对照组,而RCL评分为2分的比例较对照组高,提示观察组患儿感染风险较高。经CRP指导的抗生素治疗策略管理后,观察组抗生素使用时间较对照组缩短,提示“临床症状好转、连续两次CRP正常”用于指导抗生素停用是有效的。Coggins等^[21]报道的极低出生体重儿队列研究显示,开始抗生素治疗48 h内连续两次CRP<10 mg/L用于指导抗生素停用,能显著减少抗生素暴露;Stocker等^[12]亦发现,连续两次PCT正常用于指导胎龄>34周的疑诊EOS患儿的抗生素治疗,可减少约9.9 h的抗生素暴露。因此,本研究与国外研究均显示,抗生素管理可显著减少新生儿抗生素暴露。

缩短抗生素治疗可避免长疗程使用抗生素的风险,但提早停用抗生素后可能导致感染扩散、反复甚至死亡。Coggins等^[21]发现,减少抗生素暴露不增加死亡、脑室内出血或NEC发病风险。Saini等^[10]对52例疑诊EOS的研究发现,抗生素疗程2~3 d组及7 d组的新生儿治疗失败率无明显差别(0% vs 11.5%, $P=0.23$)。Pasha等^[11]对60例疑诊EOS的研究发现,抗生素疗程3 d组及5 d组新生儿治疗失败率差异无统计学意义(3.3% vs 0%, $P=0.5$)。Stocker等^[12]对1710例胎龄>34周、需抗生素治疗的疑诊EOS新生儿的研究发现,试验组及对照组的感染反复率均小于1%(0.6% vs

0.5%)。本研究得到相似结果,提示“临床症状好转且连续两次CRP正常”用于指导抗生素停用是安全的,可作为抗生素管理模式的参考,以期减少疑诊EOS新生儿抗生素暴露,减少长疗程抗生素使用的不良后果。

长疗程使用抗生素除可增加新生儿NEC和喘息等疾病风险外,新生儿期间使用广谱抗生素是多重耐药革兰阴性菌败血症的独立危险因素($OR=5.97$; $95\%CI: 2.37\sim15.08$; $P<0.001$)^[24]。本研究显示,两组分别有8.6%、2.7%的疑诊EOS新生儿未使用抗生素治疗,均好转出院,提示对感染可能性小的疑诊EOS新生儿,可不使用抗生素治疗,以减少相关风险。

总之,本研究显示,对于胎龄>35周、血培养阴性且RCL评分 ≤ 2 分的疑诊EOS新生儿,采用“临床好转且连续两次CRP正常”这种方法指导抗生素停用,可缩短抗生素疗程和住院时间,不增加感染反复发生率及病死率,可尝试临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] Ting JY, Roberts A, Sherlock R, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(3): pii: e20182286.
- [2] Bakhuizen SE, de Haan TR, Teune MJ, et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications[J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(12): 1211-1218.
- [3] Oliver EA, Reagan PB, Slaughter JL, et al. Patterns of empiric antibiotic administration for presumed early-onset neonatal sepsis in neonatal intensive care units in the United States[J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(7): 640-647.
- [4] Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003, 24(9): 662-666.
- [5] van Herk W, el Helou S, Janota J, et al. Variation in current management of term and late-preterm neonates at risk for early-onset sepsis: an international survey and review of guidelines[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(5): 494-500.
- [6] Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(1): 1-6.
- [7] Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 285.
- [8] Goksör E, Alm B, Thengilsdottir H, et al. Preschool wheeze - impact of early fish introduction and neonatal antibiotics[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(12): 1561-1566.
- [9] Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 58-66.
- [10] Saini SS, Dutta S, Ray P, et al. Short course versus 7-day course of intravenous antibiotics for probable neonatal septicemia: a pilot, open-label, randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2011, 48(1): 19-24.
- [11] Pasha YZ, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R, et al. 3-Day versus 5-day course of intravenous antibiotics for suspected early onset neonatal sepsis: a randomized controlled trial[J]. *Iran J Pediatr*, 2014, 24(6): 673-678.
- [12] Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIIns)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 871-881.
- [13] Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(4): E41.
- [14] 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.
- [15] 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[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 897-899.
- [16] NICE. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection[M]. London: RCOG Press, 2012: 1-40.
- [17] Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [18] Yu Z, Liu J, Sun Q, et al. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis[J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(10): 723-733.
- [19] Ruan L, Chen GY, Liu Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 316.
- [20] Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection[J]. *Acta Paediatr*, 1995, 84(1): 10-13.
- [21] Coggins SA, Wynn JL, Hill ML, et al. Use of a computerized C-reactive protein (CRP) based sepsis evaluation in very low birth weight (VLBW) infants: a five-year experience[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78602.
- [22] Hofer N, Zacharias E, Müller W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 25-36.
- [23] 中国医师协会检验医师分会儿科疾病检验医学专家委员会, 世界华人检验与病理医师协会. 中国末梢采血操作共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22): 1752-1760.
- [24] Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2): e322-e329.

(本文编辑: 邓芳明)