

关注早产儿早发型败血症抗生素的使用

刘俐

(西安交通大学第一附属医院新生儿科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 该文是对《早产儿早发型败血症的诊断与抗生素使用建议: 湖南省新生儿科专家共识》[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 1-6]所做述评。该共识对湖南省早产儿早发型败血症(EOS)的诊断与抗生素的规范使用提出了建议, 对减少不合理和不必要的抗生素使用具有积极意义。基于此共识, 该述评对早产儿EOS的诊断及抗生素的使用进行了阐述。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 9-11]

[关键词] 早发型败血症; 抗生素; 早产儿

Pay particular attention to the use of antibiotics in preterm infants with early-onset sepsis

LIU Li. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Email: liuli918@163.com)

Abstract: This paper is a comment on "Recommendation on the diagnosis and the use of antibiotics for early-onset sepsis in preterm infants: consensus of the expert panel from Hunan Province" [Chinese J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 1-6]. This consensus offers suggestions for the diagnosis and antibiotic therapy of early-onset sepsis (EOS) in preterm infants in Hunan Province, which is of great significance for reducing unreasonable and unnecessary use of antibiotics. Based on this consensus, this comment discusses the diagnosis of EOS and the use of antibiotics in preterm infants. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 9-11]

Key words: Early-onset sepsis; Antibiotic; Preterm infant

新生儿败血症是儿童发病和死亡的主要原因^[1], 尤其是在早产和低出生体重的婴儿中的早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)是最常见的新生儿发病和死亡的原因之一^[2]。随着时代的进步, 我国新生儿败血症诊疗方案也在随之变化, 近期重新制定了“新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019版)”^[3]。但由于早产儿EOS缺乏典型表现, 缺乏特异性实验室检查, 诊疗尚无统一标准^[4], 一旦发病则进展快、病死率高, 及时的抗生素治疗非常必要。抗生素是新生儿重症监护室(NICU)最主要和常用用药, 但是如果使用不当会导致细菌耐药和不良后果^[1-5]。

湖南省新生儿科专家基于已有新生儿败血症诊疗方案, 结合近年国际国内相关文献, 根据湖南省新生儿医疗质量控制中心对湖南省24家三级

医院新生儿病房和NICU早产儿抗生素使用情况的调查结果, 制定了《早产儿早发型败血症的诊断与抗生素使用建议: 湖南省新生儿科专家共识》(以下简称“湖南共识”), 关注早产儿EOS诊断与抗生素的使用, 提出湖南省早产儿EOS抗生素的使用规范, 这不仅可推动湖南省早产儿EOS的诊治规范化, 也将为推动更大范围的早产儿败血症规范化诊治奠定一定的基础。

1 早产儿EOS的危险预测

目前, 国际国内新生儿EOS发病缺乏系统性研究数据, 关于早产儿EOS的研究报道更少, 多为基于某个医疗机构的数据。有报道显示, 极低出生体重和极早早产的新生儿败血症的发生率可达

[收稿日期] 2019-12-13; [接受日期] 2019-12-23

[作者简介] 刘俐, 女, 博士, 教授。Email: liuli918@163.com。

60%^[4]。由于早产儿普遍存在胎膜早破和绒毛膜羊膜炎等生后早期隐匿性宫内感染的风险,以致常常无培养结果和支持感染的检验结果就进行经验性抗生素治疗,特别是广谱抗生素的应用以及持续时间超过5~7 d等不合理使用^[6-7],加之早产儿的肠道菌群不同于健康人和足月婴儿,生后早期应用抗生素影响胃肠道正常菌群定植^[5-6],易导致坏死性小肠结肠炎、侵袭性真菌感染、抗生素耐药性感染、支气管肺发育不良、脑室周围白质软化、早产儿视网膜病变、迟发型败血症、医院获得性感染及死亡等的风险增加,且呈剂量效应关系,与应用时间长度呈正相关^[5-10]。

至今,宫内感染或绒毛膜羊膜炎被认为是早产儿EOS的主要危险因素。早产儿的感染多发生在分娩前,来自母体宫外感染所致的胎盘排斥反应引起的炎症,以及生殖或非生殖道微生物群的刺激均可导致早产和胎膜早破,故早产本身就是EOS的最强预测因素^[11-12]。

2 早产儿EOS的诊断

目前早产儿EOS的诊断可参考我国“新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019版)”^[3]。由于尚无快速诊断败血症的实验室检查,多数医疗单位根据经验开始治疗,直到明确未感染为止^[17]。某些临床和实验室检查在早产儿中也具有一定的特殊性。

血培养阳性是诊断早产儿EOS的金标准。但目前血培养阳性率较低,需要研发用血量少,又具有抗菌中和特性的优化富集培养基、连续读取检测系统和专用的培养瓶等,以促进新生儿,特别是早产儿败血症的诊断走向早期、敏感和精准化。

早产儿血脑屏障及免疫功能差,败血症早产儿发生颅内感染的风险更高,但由于病情和耐受性的影响,脑脊液检查较难实现^[5]。对血培养病原菌阳性者,在可以耐受的情况下尽可能常规行脑脊液检查,以便指导治疗。同时注意腰穿、脑脊液培养可与血培养同时进行或在经验性抗生素使用前完成,以提高阳性率和准确性。

全血细胞计数中白细胞计数和未成熟中性粒细胞计数/中性粒细胞总数比值在早产儿的影响因素

复杂,尚无确切正常值范围。白细胞计数减少、血小板计数的下降在早产儿感染中具有重要意义^[13-14]。

C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)是临床上最常用的感染指标。但在对早产儿的研究显示,18 h CRP对已证实或可能的EOS的敏感度和特异度分别为64%和56%,阴性预测值为93%,阳性预测值仅为14%。根据CRP和PCT的异常值来决定抗生素的开始和停用时间会导致抗生素过度使用^[13,15]。关于抗生素停用时间的争论很多,在“湖南共识”中,针对疑似EOS病例,推荐CRP和PCT正常可以用来排除感染,一般连续2次(间隔12~24 h)正常可排除EOS。国外同行通常认为对于无症状的早产儿,若血液培养阴性且血常规检查正常或CRP值正常,即可以在48 h后停用抗生素^[16]。

CRP是新生儿细菌感染的良好诊断指标,但是对早产儿尚无关于正常和升高评价的共识。有研究显示,EOS早产儿的CRP很少高于10 mg/L,常会导致假阴性的判断。极低出生体重儿感染时CRP的增加明显较小,CRP值与EOS婴儿的成熟度(胎龄)和体重成正比。EOS早产儿疾病严重程度和预后不良与血清CRP水平无关。故因此不能将足月儿CRP的变化规律套用于早产儿。该研究还显示,新生儿败血症的最初症状出现在48 h后,随之CRP才达到最高浓度,建议将CRP异常定义为足月和近足月儿>10 mg/L,早产儿>5 mg/L^[17]。

寻找早产儿EOS更加敏感、准确的诊断指标的探索也正在进行。有学者研究早产儿的平均血小板体积,确定8.6 fL为临界值,认为其明显增高可预示EOS的发生,其敏感度为97.14%,特异性可达100%^[14]。另一项研究提示抵抗素(resistin)显著高于基础抵抗素水平可用作早产儿败血症的早期标志物,认为比CRP具有更高的诊断潜力^[18]。有人将前置蛋白酶与PCT和CRP比较,结果显示前置蛋白酶在高于788 ng/L界值时可获得最佳的EOS预测准确度,其灵敏度为93%,特异度为100%^[19]。

3 早产儿EOS的抗生素使用

对于早产儿EOS,最佳的抗生素治疗是基于培养结果和药敏试验结果。不同国家和地区、发

展中国和发达国家在细菌等微生物谱和抗生素的应用上有所不同。根据早产儿EOS在不同地区、不同产房和NICU致病菌群分布及发病特点,结合我国新生儿败血症管理专家共识(2019版)^[3]的意见仍然是目前的推荐。

“湖南共识”对湖南省早产儿EOS的诊断与抗生素的规范使用提出了建议,对减少不合理和不必要的抗生素使用具有积极意义。新生儿败血症的诊断和抗生素应用管理面临诸多挑战,细菌耐药性正在上升,迫切需要政策制定者和新生儿医护人员将精力集中在创建和实施更加科学的抗生素管理上,深入开展致病性病原体与抗菌素耐药及区域标准化方法的研究,获得更多的循证医学证据,提出以最短时间、最小伤害获得最大抗感染效果的优化抗生素治疗方案是未来的努力方向,关注早产儿EOS抗生素的使用是一项非常有意义的探索。

[参 考 文 献]

- [1] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, 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] 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.
- [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] Rueda MS, Calderon-Anyosa R, Gonzales J, et al. Antibiotic overuse in premature low birth weight infants in a developing country[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(3): 302-307.
- [5] Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, et al. Early antibiotic exposure and adverse outcomes in preterm, very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2018, 203: 62-67.
- [6] Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 720-725.
- [7] Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, et al. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(1): e180164.
- [8] Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss national cohort of extremely premature infants[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(2): e348-e357.
- [9] Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(2): e372-e380.
- [10] Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(12): 1181-1187.
- [11] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes[J]. *Science*, 345(6198): 760-765.
- [12] Baizat M, Zaharie G, Iancu M, et al. Potential clinical predictors of suspected early and late onset sepsis (EOS and LOS) in preterm newborns: a single tertiary center retrospective study[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190105.
- [13] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6). pii: e20182896.
- [14] Shaaban HA, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(2): 206-211.
- [15] Lacaze-Masmonteil T, Rosychuk RJ, Robinson JL. Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(1): F76-F79.
- [16] Johnson K, Messier S. Early onset sepsis[J]. *S D Med*, 2016, 69(1): 29-33.
- [17] Vasiljević B, Antonović O, Maglajić-Djukić S, et al. The serum level of C-reactive protein in neonatal sepsis[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2008, 136(5-6): 253-257.
- [18] Gokmen Z, Ozkiraz S, Kulaksizoglu S, et al. Resistin - a novel feature in the diagnosis of sepsis in premature neonates[J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(6): 513-517.
- [19] Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, et al. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns[J]. *Pediatr Res*, 2017, 81(2): 329-334.

(本文编辑: 邓芳明)