

新生儿重症监护病房住院早产儿晚发型败血症抗生素使用推荐意见

湖南省新生儿医疗质量控制中心 湖南省医学会围产医学专业委员会新生儿学组

[摘要] 新生儿晚发型败血症 (late-onset sepsis, LOS) 多见于长期住院的新生儿, 尤其是极低出生体重儿 (very low birth weight infant, VLBWI) 和超低出生体重儿 (extremely low birth weight infant, ELBWI)。目前早产儿 LOS 面临着诊断和治疗不及时以及抗生素过度治疗的双重问题。为此, 湖南省新生儿医疗质量控制中心和湖南省医学会围产医学专业委员会新生儿学组组织湖南省新生儿专家根据目前发表的文献和湖南省新生儿医疗质量控制中心统计的数据, 并结合湖南省大部分新生儿重症监护病房的实际情况, 对新生儿重症监护病房住院早产儿 LOS 的诊断和抗生素治疗提出了 15 条推荐意见。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (10): 1009-1018]

[关键词] 晚发型败血症; 新生儿重症监护病房; 抗生素; 推荐意见; 早产儿

Recommendations for antibiotic use in hospitalized preterm infants with late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit

Hunan Neonatal Medical Quality Control Center; Neonatology Group of Perinatal Medical Committee of Hunan Medical Association (Yue S-J, Email: shaojieyue@163.com; Wang M-J, Email: xywangmj@163.com)

Abstract: Late-onset sepsis (LOS) is commonly seen in neonates who are hospitalized for extended periods, particularly in very low birth weight infants (VLBWI) and extremely low birth weight infants (ELBWI). Currently, the management of LOS in preterm infants faces dual challenges of delayed diagnosis and treatment, as well as antibiotic overtreatment. To address these issues, the Hunan Neonatal Medical Quality Control Center and the Neonatology Group of Perinatal Medical Committee of Hunan Medical Association organized a group of neonatal experts from Hunan Province to formulate recommendations based on published literature and statistical data from the Hunan Neonatal Medical Quality Control Center, as well as real-world practices in most neonatal intensive care units in Hunan Province. The group of neonatal experts proposed 15 recommendations for the diagnosis and antibiotic treatment of LOS in hospitalized preterm infants in the neonatal intensive care unit.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(10): 1009-1018]

Key words: Late-onset sepsis; Neonatal intensive care unit; Antibiotic; Recommendation; Preterm infant

随着新生儿医疗和护理质量的不断改进, 危重新生儿的救治得到了极大的提高, 但败血症仍然是引起全球和我国新生儿死亡的第三大原因^[1-2]。根据发病日龄, 新生儿败血症分为早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS) 和晚发型败血症 (late-onset sepsis, LOS)。随着围产医学水平的进步及产前 B 组链球菌 (group B streptococcus, GBS) 筛查的开展, EOS 的发生率已明显降低^[3]。然而, 随着极低出生体重儿 (very low birth weight infant,

VLBWI; 出生体重 <1 500 g) 和超低出生体重儿 (extremely low birth weight infant, ELBWI; 出生体重 <1 000 g) 存活率的提高, LOS 比 EOS 更常见。LOS 多见于长期住院的新生儿, 尤其是 VLBWI/ELBWI。报道显示足月新生儿 LOS 的发生率为 1.6%, 而极早产儿或 VLBWI LOS 的发生率为 12%~50%^[4]。因此, LOS 已成为世界各地新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 的一个严峻问题, 严重地威胁着 NICU 中早产儿的生命安

[收稿日期] 2024-08-05; [接受日期] 2024-09-14

[通信作者] 岳少杰, 女, 教授, 主任医师, 中南大学湘雅医院新生儿科, Email: shaojieyue@163.com; 王铭杰, 男, 副主任医师, 中南大学湘雅医院新生儿科, Email: xywangmj@163.com。

全, 并影响其生存质量。

抗生素是治疗新生儿败血症最有效的药物。然而, 过度使用抗生素与早产儿的不良结局密切相关, 如多重耐药菌感染、侵袭性念珠菌病、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、晚发型脓毒症和死亡等发生的风险增加。因此, NICU中如何合理地使用抗生素已越来越引起全球的关注。随着国内外新生儿抗生素使用指南的不断更新, 临床抗生素使用趋于更加规范。2020年湖南省新生儿科专家针对该省实际情况提出了早产儿EOS的诊断与抗生素使用的专家共识^[5], 随着该共识在全省的推广, 我省各医疗机构住院早产儿不必要的经验性抗生素使用大幅度降低, 抗生素使用时间从占住院时间的53%降至31.5% (资料已投稿待发表)。由于LOS仍然是NICU中威胁新生儿生命和远期预后的重要原因, 且其临床表现不典型和非特异性, 常用的实验室检查难以准确地区分感染和非感染, 因此, LOS的早期识别和及时治疗仍存在很大的挑战。早产儿LOS的诊治面临着发现和治疗不及时与抗生素过度治疗的双重问题。目前关于早产儿LOS的诊断和治疗仍然存在很多争议, 尤其缺乏适合本地情况和当地细菌耐药谱的抗生素规范使用的指南或专家共识。为此, 湖南省新生儿医疗质量控制中心和湖南省医学会围产医学专业委员会新生儿学组组织全省新生儿专家根据目前发表的文献和湖南省新生儿医疗质量控制中心统计的数据, 并结合我省大部分NICU的具体实践经验, 就NICU住院早产儿LOS的诊断和抗生素治疗进行多次讨论, 制定本推荐意见。

目前败血症的概念已逐渐被脓毒症替代, 更多地强调器官功能障碍, 而较少关注微生物学结果。本共识旨在针对入住NICU的早产儿在出生后不同病原菌感染中选择合理的抗生素应用, 不涉及社区获得性感染的新生儿。同时, NICU中早产儿LOS大多属于医院内感染, 其病原菌多来自医院环境中, 常与中心静脉置管、气管插管、机械通气、长时间肠外营养和手术干预等高危因素有关。因此, 本推荐意见继续使用LOS这一术语, 并将其定义为发病时间超过3日龄。本推荐意见主要目标人群为NICU住院早产儿, 使用人群为新生儿科医生和儿科医生。

1 推荐意见形成方法

湖南省新生儿医疗质量控制中心和湖南省医学会围产医学专业委员会新生儿学组于2024年1月成立NICU早产儿LOS抗生素使用专家推荐意见制订小组, 广泛征求各专家的意见和建议, 以国内外的循证医学证据为基础, 结合湖南省地域特点情况形成本推荐意见, 并在国际实践指南注册与透明化平台 (<http://www.guidelines-registry.cn/>) 注册, 注册号PREPARE-2024CN503。推荐意见形成前, 检索了PubMed、Web of Science、Embase、中华医学知识库、中国知网、万方数据库建库至2024年8月31日的相关文献。检索关键词为infant、infancy、newborn、neonate、neonatal、premature、preterm、VLBW、ELBW、sepsis、late-onset sepsis、diagnosis、antibiotics、therapy、treat、treatment guideline、meta analysis、review、randomized clinical trial及相对应的中文。

文献筛选方法: 研究类型为系统评价、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、临床指南等。评审人根据摘要和标题内容, 并查阅是否重复记录, 筛选出符合入选标准的英文文献1319篇, 中文文献47篇。两名评审人独立评价各研究和国际权威指南文献的质量等级。每个推荐意见的参考文献都被分类为“未报告或不清楚”、“提及但信息不足”或“提供了清晰详细的信息”。最终纳入57篇“提供了清晰详细的信息”的文献作为形成本推荐意见的依据。

2 早产儿LOS诊断的推荐意见

推荐意见1: 对疑似LOS患儿使用或调整抗生素治疗前必须做血培养。

LOS临床表现极不典型、多样化, 且无特异性。Hayes等^[6]对1986—2019年发表的80篇($n=40\,992$)有关新生儿败血症的临床研究荟萃分析, 发现新生儿败血症常见的临床表现有: 活力下降和体温不稳定 (发热或体温不升); 呼吸系统可表现为呼吸暂停、呼吸窘迫和气促, 呼吸支持时呼吸机参数突然出现明显增高; 胃肠道可表现为喂养不耐受和腹胀; 循环系统可表现为心动过速、频繁心动过缓、血流动力学不稳定 (低血压或体

克、灌注不足)等;还可能出现血糖不稳定及意识改变等。同时,身体其他部位感染,如化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、肺部感染、尿路感染、皮肤和软组织感染等常同时伴有LOS。荷兰 Máxima 医疗中心 NICU 最新报道一项纳入 51 例 LOS 患儿和 68 例对照组的回顾性研究,发现利用人工智能分析 LOS 患儿抗生素使用 6 h 前心率、呼吸频率和血氧饱和度的监护数据,有可能帮助临床医生早期发现 LOS^[7]。

抗生素的使用可以迅速降低循环中的细菌含量,导致血培养阳性率下降,进而造成诊断上的不清晰或延误。抗生素对血培养阳性率影响的研究主要来自成人。一项比较成人脓毒症患者抗生素治疗对血培养阳性率影响的前瞻性临床队列研究显示,患者使用抗生素治疗前后血培养阳性率分别为 50.6% (78/154)、27.7% (112/405) ($P<0.001$),且 logistic 回归分析显示抗生素治疗是血培养阳性率下降的独立影响因素 ($OR=0.4$, 95%CI: 0.3~0.6)^[8]。Rand 等^[9] 回顾性临床研究显示,静脉注射抗生素 2 h 后血培养阳性率降低超过 50%。因此,对疑似 LOS 患儿在使用或调整抗生素治疗前,必须抽血做培养。

推荐意见 2: 血培养抽血量应至少为 1 mL,以减少和避免假阴性结果的出现。

血培养阳性是 LOS 诊断的金标准。现临床广泛应用的是自动血液培养检测系统,虽然该系统使细菌培养阳性检出时间缩短至 24~48 h,且对低细菌载量 [1~4 菌落形成单位(colony forming unit, CFU)/mL] 血液具有高灵敏度,但当血液中含菌量为 1~10 CFU/mL 时,若抽血量少于 1 mL 可出现假阴性结果,提示采血量对血培养的结果有明显影响^[10]。当循环中含菌量过低,或采血前已使用抗生素、采血量不足均可导致血培养出现假阴性结果。因此,建议血培养抽血量至少为 1 mL,以减少和避免假阴性结果的出现。

推荐意见 3: 对 LOS 患儿应尽早完成腰椎穿刺行脑脊液检查。

早产儿细菌性脑膜炎临床表现与败血症非常相似,且多同时存在。Stoll 等^[11] 报道 134 例经脑脊液检查确诊为细菌性脑膜炎的 VLBWI,有 2/3 患儿血培养阳性。由于临床医生对疑似 LOS 新生儿不常规进行腰椎穿刺(尤其是对非常小或临床病情不稳定的婴儿),且与 LOS 相关的脑膜炎患病率

较低,因此腰椎穿刺通常不常规作为 LOS 早期评估的一部分。但是由于早产儿脑膜炎的临床表现常与败血症重叠,因此,对确诊 LOS 患儿应尽早完成脑脊液检查,以排除脑膜炎,指导抗生素治疗疗程。值得注意的是,相当多的脑脊液培养是在使用抗生素后完成的。有研究显示,儿童细菌性脑膜炎在静脉应用敏感抗生素 2~4 h 内脑脊液即检测不到细菌^[12],而早产儿血脑屏障发育不完全,灭菌速度会更快。一项 8 个中心 2 989 例 VLBWI 的队列研究显示,在 24% 疑似 LOS 患儿脑脊液培养中,只有 2% 诊断为脑膜炎^[13]。因此,抗生素使用后进行脑脊液培养可能会导致培养结果出现假阴性,从而可能使早产儿脑膜炎实际发病率被低估。2022 年英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence)最新的新生儿感染抗生素预防和治疗指南^[14]指出,对临床高度疑似 LOS 及脑膜炎的患儿应在抗生素使用前或首次抗生素使用后 1 h 内尽早完成脑脊液检查,包括培养、三大染色、常规、生化及脑脊液糖/血糖比值检查,且应在腰椎穿刺得到脑脊液标本后 4 h 内完成。因此,建议对 LOS 患儿高度疑似并发脑膜炎时,在生命体征平稳的情况下,应尽量在抗生素使用前完成腰椎穿刺行脑脊液培养;如抗生素使用前未能进行腰椎穿刺,也应在首次抗生素使用 1 h 内或血培养阳性后尽快完成。

推荐意见 4: 对疑似 LOS 患儿推荐进行尿培养。

尿路感染在 NICU 住院早产儿中并不少见。由于尿液样本收集相对困难,临床并非常规进行尿培养,因此尿路感染的确切发病率并不清楚。Downey 等^[15] 对 5 681 例婴儿通过导尿或耻骨上穿刺进行 8 029 次尿液培养,发现 1 162 次尿培养阳性,984 例诊断为尿路感染,其中 13% (127/976) 病原菌与血液培养结果一致,3% (2/77) 与脑脊液培养结果一致。该研究还发现血培养阳性时行导尿或耻骨上穿刺进行尿培养的阳性率分别为 37% 和 26%。因此,对疑似 LOS 患儿应尽量进行尿培养。进行尿培养时,尿液标本收集应注意无菌操作,不能从尿袋收集。尿液培养收集前抗生素治疗会降低尿路感染的诊断率,应尽量在抗生素治疗前收集尿液进行培养^[13-15]。

推荐意见 5: 对临床诊断的 LOS,在常规抗感染治疗无效时,可开展分子生物学病原菌检测。

据报道,分子诊断辅助手段,如逆转录-聚合

酶链反应、二代测序、microRNA等技术,在血培养阳性败血症中,其诊断灵敏度和特异度分别达到90%和96%以上^[16-17],并且具有快速诊断的特点(标本采集后24 h内)。然而,这些技术价格昂贵,且不能区分活菌和死菌,还有可能导致与临床无关的微生物的扩增,不建议作为常规检测。但在常规治疗无改善、血培养阴性或怀疑其他少见病原体感染等情况下,可根据本院的具体情况开展。

推荐意见6:高度疑似真菌感染时可进行培养以外的诊断方式。

新生儿LOS中3%~10%为真菌感染,其中以念珠菌最常见,主要是白念珠菌和近平滑念珠菌。念珠菌血培养的灵敏度仅为50%~60%,且鉴定滞后时间可长达5 d^[18-19],从而使抗念珠菌感染治疗延迟。目前对于真菌感染多推荐真菌细胞壁成分检测快速诊断实验方法,但该诊断方法在新生儿中的准确性不高,而逆转录-聚合酶链反应方法则价格高昂。因此,对于临床高度怀疑侵袭性真菌感染时,建议进行除培养外的其他诊断方式。

推荐意见7:全血细胞计数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等非特异检查指标异常可作为LOS辅助诊断的参考依据。

全血细胞计数包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、绝对中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)、未成熟中性粒细胞与总中性粒细胞比值(immature/total neutrophil ratio, I/T比值)和血小板计数等,在早产儿和足月儿的LOS诊断中均有局限性。在LOS诊断中,以上这些单一指标并没有足够的灵敏度或特异度。大多数国际权威机构,如美国疾病控制和预防中心^[20]、美国国家儿童健康与人类发展研究所^[21]、英国新生儿感染协作网^[22]、佛蒙特州牛津网^[23]、加拿大新生儿协作网^[24]等制定的新生儿败血症诊疗相关指南中,并未强调将非特异性实验室检查结果作为诊断依据^[25]。Hornik等^[26]分析了37 826例新生儿中7 951例出生4 d后血、尿或脑脊液培养阳性患儿全血细胞计数与感染的关系。结果显示,WBC $<5 \times 10^9/L$ 、ANC $<1 \times 10^9/L$ 、I/T比值 >0.2 、血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 对诊断感染的灵敏度分别为7%、2%、54%、8%,特异度分别为96%、98%、62%、98%,而WBC升高的灵敏度和特异度均不高。Worku等^[27]的研究也发现WBC升高对感染诊断的

灵敏度和特异度均不高。因此,这些全血细胞计数指标只可作为LOS辅助诊断的参考依据。

CRP和PCT均为急性期反应蛋白,主要由肝脏产生。CRP在病原菌暴露后10~12 h升高,48~72 h达到峰值^[28];3~7 d后恢复到正常水平,但其水平会受到其他非感染性炎症刺激(如围产期窒息或大手术)的影响^[29]。在经血培养证实LOS的VLBWI中,CRP的灵敏度为62%,特异度为74%^[30]。PCT在病原菌暴露12~24 h达峰值水平。PCT对于LOS的诊断价值有不同的报道^[31],灵敏度为92%(69%~100%),特异度为80%(36%~92%)。与CRP相比,PCT可能对细菌感染有更好的诊断效用。因此,CRP和/或PCT异常可作为LOS诊断的参考依据。但需要注意的是,单次的CRP和/或PCT值不能可靠地“诊断”或“排除”血培养确诊的感染。另外需要强调的是,全血细胞计数、CRP等正常也不能排除LOS。

推荐意见8:有临床感染表现但血培养阴性者,若满足以下3项条件中任一项可诊断为临床LOS:(1)血液非特异性检查 ≥ 2 项阳性,即血常规检查(包括WBC、ANC、I/T比值或血小板计数任一项)、CRP检查及PCT检查中至少2项阳性;(2)脑脊液检查呈化脓性脑膜炎改变;(3)血或脑脊液中检出致病菌的DNA。

鉴于早产儿LOS临床表现不典型,以及较低的细菌培养阳性率,参考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2019年发布的新生儿败血症诊断及治疗专家共识^[32]作出以上推荐。

3 早产儿LOS抗生素选择的推荐意见

推荐意见9:对于疑似LOS的早产儿,在选择经验性抗生素时,推荐使用包括针对革兰氏阴性菌和阳性菌的两种具有互补敏感谱的广谱抗生素,或使用带 β -内酰胺酶抑制剂的抗生素进行治疗。

LOS病死率与感染的病原体相关,VLBWI凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci, CoNS)感染所致病死率从1.6%到11.5%不等^[33-34],而真菌和革兰氏阴性杆菌败血症的病死率明显高于革兰氏阳性菌^[4, 35-36]。早期诊断、及时使用敏感抗生素是LOS治疗成功的关键。根据血培养和药敏试验结果选择合适的抗生素是治疗新生儿败血症的理想方法,但获得细菌培养

结果需一定时间。因此，临床通常在细菌培养结果汇报前予以经验性抗生素治疗。虽然及时经验性使用敏感抗生素治疗至关重要，但对疑似LOS早产儿使用敏感抗生素必须综合考虑药物毒性、对皮肤和肠道微生物群失调的影响以及抗菌强度。

革兰氏阳性菌是高收入国家LOS最常见的病原体，而革兰氏阴性菌在一些中低收入国家占主导地位^[37-39]。CoNS在LOS中占比最大，早产儿中50%以上的革兰氏阳性菌血症是由CoNS引起^[40-41]。中南大学湘雅二医院新生儿科陈平洋教授团队对我国1990—2019年有关新生儿败血症文献的Meta分析显示，我国新生儿败血症致病菌主要为CoNS、大肠杆菌和克雷伯菌，分别占33%、17%和14%^[42]。湖南省新生儿医疗质量控制中心统计2022年湖南省数据显示，血培养阳性新生儿败血症中，革兰氏阳性菌占55.7%。其中LOS中排名前5位的革兰氏阳性菌分别为CoNS（33.3%）、肠球菌（11.0%）、金黄色葡萄球菌（4.6%）、GBS（3.2%）和李斯特菌（0.9%）（资料已投稿待发表）。虽然CoNS被认为是足月新生儿皮肤共生菌，但在早产儿中，CoNS有可能是引起感染的真正病原体^[16-17]。因此，如果出生72 h后存在感染临床表现的早产儿，血培养示CoNS阳性，可结合临床诊断为菌血症。其他与LOS有关的重要革兰氏阳性菌包括金黄色葡萄球菌、肠球菌属和GBS。值得注意的是，国内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA）在新生儿金黄色葡萄球菌感染中占比超过30%^[41-42]。

革兰氏阴性菌引起的LOS与疾病严重程度、病死率以及近期和远期不良结局密切相关。在美国、英国和德国的队列研究中，大肠杆菌（3%~13%）、克雷伯菌属（4%~5%）、假单胞菌属（2%~5%）、肠杆菌属（2.5%~21%）、沙雷氏菌（0.8%~2%）和不动杆菌（0.1%~2%）占革兰氏阴性菌引起的LOS病例的大多数^[43]。湖南省新生儿医疗质量控制中心2022年数据显示，在血培养阳性LOS患儿中，前6位革兰氏阴性病原菌分别为不动杆菌（17.7%）、阴沟肠杆菌（9.7%）、肺炎克雷伯菌（9.7%）、大肠杆菌（8.1%）、黏质沙雷菌（6.5%）和假单胞菌（4.8%）（资料已投稿待发表）。鉴于目前NICU极高的耐药率，大部分NICU会常规使用氨苄青霉素加第三代/第四代头孢菌素（如头孢他啶、头孢吡肟），但第三代头孢菌素的滥用正是

革兰氏阴性菌多重耐药产生的主要原因^[44]。针对目前细菌谱的耐药情况，如果病情稳定，我们建议一线用药可考虑选用氨苄青霉素或阿莫西林加超广谱 β -内酰胺酶（extended-spectrum β -lactamases, ESBL）抑制剂的复方制剂，如氨苄西林舒巴坦或阿莫西林克拉维酸钾。哌拉西林-他唑巴坦含有ESBL抑制剂，广泛覆盖需氧菌和厌氧菌，可用于疑似腹腔内来源的感染。但由于哌拉西林-他唑巴坦血脑屏障穿透性较差，不建议在临床疑似脑膜炎的病例中使用。

建议对疑似LOS的经验性抗生素选择，推荐使用包括针对革兰氏阴性和阳性菌两种具有互补敏感谱的广谱抗生素或带ESBL抑制剂抗生素治疗。建议使用如氨苄西林舒巴坦或阿莫西林克拉维酸钾等含ESBL抑制剂的药物作为一线抗生素使用。

推荐意见10：对疑似LOS早产儿的经验性抗生素选择，不推荐常规使用万古霉素。

近几十年来，中国多重耐药革兰氏阳性菌（如MRSA）感染越来越多^[41-42]，这对NICU中早产儿LOS抗生素治疗的选择提出了挑战。考虑到对 β -内酰胺类抗生素耐药的CoNS导致的LOS发病率高，不少医师会经验性首选万古霉素，特别是针对病情不稳定、有中心静脉置管的早产儿。影响万古霉素经验性使用决策的因素包括已知的MRSA定植及当地NICU细菌谱的耐药情况。万古霉素过度使用和滥用是导致多重耐药菌群出现和侵袭性真菌感染发生率增加的重要因素^[45-47]。即使在耐甲氧西林CoNS高发地区，万古霉素不作为经验性抗生素的首选，也并未增加LOS患儿的病死率、菌血症的持续时间和并发症^[47-48]。而对经常使用万古霉素的NICU，需要特别警惕耐万古霉素肠球菌的出现。因此，不推荐将万古霉素作为疑似LOS早产儿经验性抗生素治疗的首选^[47-49]。万古霉素可引起新生儿急性肾损伤，并与其血药浓度密切相关，在万古霉素使用时需关注肾功能情况，最好能监测血药浓度以确定疗效并减少其肾毒性^[50]。利奈唑胺等可用于对万古霉素耐药的革兰氏阳性菌感染，但一般不作为首选。

推荐意见11：对病情不稳定，高度疑似产ESBL细菌感染的LOS早产儿，要及时使用碳青霉烯类抗生素。

多重耐药菌的日益增加使得抗生素使用强度逐渐提高。鉴于目前湖南省大部分NICU的具体情

况,我们认同对于病情不稳定,特别是有血流动力学改变、高度疑似产ESBL细菌感染的LOS早产儿,要考虑及时使用碳青霉烯类(美罗培南)这样的建议^[51]。碳青霉烯类抗生素是强效 β -内酰胺类抗生素,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌(包括产ESBL肠杆菌科)具有最广泛的体外活性。但随着这些药物的广泛使用,耐碳青霉烯类肠杆菌已经出现增加趋势,耐黏菌素的细菌也已经出现。因此,这些抗生素的使用理论上应仅限于对多重耐药革兰氏阴性菌感染的治疗。在血培养阴性的情况下,碳青霉烯类(美罗培南)的使用一般不应超过48~72 h。血培养阳性时应根据药敏试验结果及时调整敏感的抗生素。

推荐意见12:在特殊情况下,根据病情和培养药敏试验结果,可考虑联合使用对细菌敏感的氨基糖苷类抗生素,但使用前必须征得家属知情同意;对高度怀疑真菌感染者应及时使用抗真菌治疗。

国内基于耳毒性的顾虑,在儿童期一般不使用氨基糖苷类抗生素。我国耳聋发病率为1‰~3.47‰,遗传因素致聋占比达50%~60%^[52],但与国际水平相比并无显著差异。在国际指南中,氨基糖苷类抗生素是革兰氏阴性菌新生儿败血症的一线药物^[14, 20-25]。Mukhopadhyay等^[45]在综述中指出,基于当地流行病学和临床表现,以及耐药性的风险,LOS选择氨基糖苷类抗生素优于头孢菌素。鉴于国内革兰氏阴性菌多重耐药率的增加,根据具体病情和细菌培养的药敏试验结果,建议在征得家属同意后,可选择联合使用敏感的氨基糖苷类抗生素(如丁胺卡那等)治疗多重耐药的革兰氏阴性菌败血症。Morrell等^[19]研究显示,在第一份阳性血液培养样本获取12 h后进行抗真菌治疗是医院病死率增加的独立影响因素($OR=2.09$, $P=0.018$)。这提示,对高度怀疑真菌感染者应及时使用抗真菌治疗。

4 早产儿LOS抗生素使用疗程的推荐意见

推荐意见13:对疑似LOS应尽快进行抗生素治疗;若血培养36~48 h未报阳,且连续非特异检查指标正常,应及时停用抗生素。

LOS临床表现极不典型,呈多样化,且无特异性。一旦发现疑似LOS,应尽快选择经验性抗生素治疗。在IV级NICU中,疑似LOS延迟使用抗生素

与14 d病死率增加独立相关(每延迟30 min,死亡风险增加47%)^[53]。在NICU,对疑似感染的经验性治疗是抗生素使用的主要原因之一。经验性抗生素治疗的持续时间应基于大多数确诊病例血培养阳性的报警时间。传统上,经验性抗生素的持续时间为48~72 h。自动化血液培养检测系统的广泛使用使大多数病原体的报告时间缩短至24~48 h,这可以缩短经验性抗生素的使用时间,并降低NICU抗生素使用率。最新一项关于血培养阳性晚发性菌血症的回顾性研究显示,85.1%的血培养在36 h内出现病原菌生长,排除CoNS后为93.5%;而36 h内血培养阴性标本最终培养阳性的占比仅为1.8%,除外CoNS后降至0.5%^[54]。

临床研究显示,几天内连续3次CRP测定使其灵敏度提高到98%,阴性预测值提高到99%^[30]。对疑似LOS的新生儿进行抗生素治疗时,英国NICE指南建议连续监测CRP水平,CRP正常时可停止抗生素治疗^[14]:在症状出现后8~48 h,如间隔24 h的连续两次CRP水平正常,表明细菌感染可能性不大,有理由暂停抗生素治疗^[30, 55]。

因此,建议对疑似LOS患儿,如血培养36~48 h未报警,且症状出现后8~48 h内间隔24 h连续2次CRP正常,可停用抗生素。

推荐意见14:对于血培养阴性的临床败血症患儿,抗生素疗程不应超过7 d。如考虑NEC,建议选用哌拉西林-他唑巴坦治疗,若无外科手术适应证,疗程为7~10 d。

对于血培养阴性,因实验室检查异常而诊断为临床LOS时,其抗生素使用仍存在很大的争议。越来越多的专家认为血培养阴性时,仅针对实验室检查异常而延长经验性使用抗生素是不合理的。对于大多数致病菌引起的LOS,在疾病早期超低浓度的菌血症(<1 CFU/mL)血液培养可能无法检出,但36~48 h的抗生素治疗足以消除这种低浓度的菌血症^[56-57],不需要额外的抗生素治疗。

鉴于湖南省目前LOS血培养的低阳性率,并且多习惯依据非特异实验室检查指标异常而诊断临床败血症,导致抗生素使用时间过长等实际情况,根据大多数国际指南推荐,建议即使非特异实验室检查(如PCT等)异常,血培养阴性的临床LOS,其抗生素疗程也不应超过7 d。由于早产儿LOS的发生率很高,在停用抗生素后需严密观察病情,必要时再次进行血培养等实验室检查,根据检验结果合理使用抗生素治疗。对诊断为

NEC 的患儿，建议选择哌拉西林-他唑巴坦，若无外科手术适应证，疗程 7~10 d^[4, 14]。

推荐意见 15：对于血培养阳性 LOS，应根据致病菌和感染部位确定抗生素疗程。

一旦血培养报警，应每 24 h 复查血培养直至培养阴性，且应根据患儿情况尽快完成腰椎穿刺行脑脊液培养。血培养阳性而药敏试验结果报告出来之前，应根据临床表现和细菌革兰氏染色结果及时调整抗生素治疗。考虑目前湖南省大部分 NICU 的细菌耐药情况，对临床无改善者，建议如报告为革兰氏阳性菌，可选用万古霉素，如为革兰氏阴性菌，要及时使用碳青霉烯类（美罗培南）。一旦药敏试验结果确定应改用相应的敏感抗生素治疗，并在专家指导下进行剂量和治疗时长的调整。抗生素疗程应以脑脊液分析、血液和脑脊液培养的结果为依据。结合国内最新的新生儿败血症管理专家共识^[32]，作出以下建议。

（1）血培养阳性 LOS：抗菌药物疗程为 10~14 d，在用药 2~3 d 后血培养多转阴，如持续阳性则需要考虑调整抗菌药物。

（2）GBS 脑膜炎：中国目前所有的 GBS 对青霉素敏感，一般情况下不需要加用更高级的抗生素，氨苄青霉素（或青霉素）疗程通常需要 14~21 d（从脑脊液培养阴性后计算）。

（3）大肠杆菌或其他革兰氏阴性菌脑膜炎：脑脊液培养阴性后继续治疗 21 d。对多重耐药的革

兰氏阴性菌，需要联合使用敏感抗生素。在少数极端情况下，经过家长知情同意，可联合使用碳青霉烯类加氨基糖苷类抗生素（如丁胺卡那）。有并发症（室管膜炎、脑炎、硬膜下积液等）者，需酌情使用更长时间。

（4）真菌培养阳性：根据药敏试验结果换用相应抗真菌药物。真菌培养的灵敏度不高，鉴定滞后时间可长达 5 d。对高度怀疑真菌感染者应立即使用抗真菌治疗，抗真菌治疗的疗程根据病情决定。

5 结语

新生儿败血症是威胁新生儿生命的主要疾病之一，但优化抗生素使用是应对全球微生物耐药性上升的关键策略。为减少多重耐药菌的比例，本推荐意见制订组强烈建议各 NICU 尽一切可能减少不必要的抗生素的使用，特别是广谱抗生素在早产儿中的滥用。由于 LOS 临床表现和实验室检查缺乏特异性，易导致抗生素使用不恰当或使用时间过长。不恰当或过长时间使用抗生素不仅导致耐药菌株产生，而且严重影响早产儿的远期预后。根据国内外近年来早产儿 LOS 最新的诊疗进展，湖南省新生儿科专家结合本省实际情况，对 NICU 中早产儿 LOS 抗生素的使用进行多次讨论，达成了上述 15 条推荐意见，并提出了 NICU 住院早产儿 LOS 抗生素使用流程的建议（图 1）。

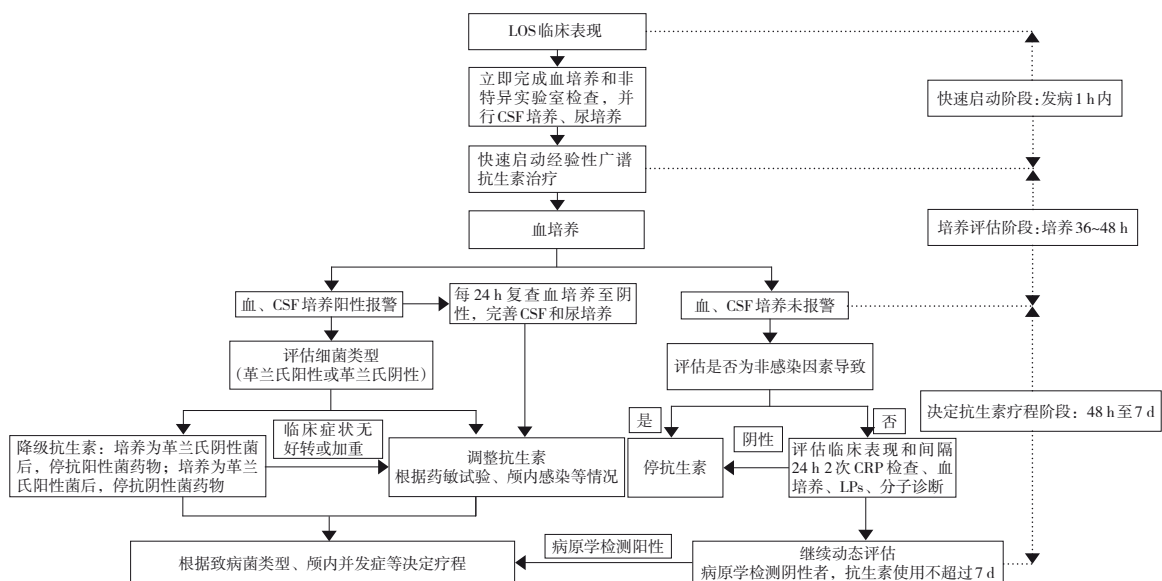


图 1 NICU 住院早产儿 LOS 抗生素使用流程 [LOS] 晚发型败血症；[CSF] 脑脊液；[LPs] 腰椎穿刺；[CRP] C 反应蛋白。

希望这些推荐意见的推广应用能够进一步规范湖南省NICU中早产儿LOS抗生素的管理,减少不合理和不必要的抗生素使用。本推荐意见关于NICU住院早产儿的病原菌谱和抗生素耐药性方面数据主要基于湖南省的数据。鉴于国内不同地区这些数据可能存在差异,因此,该推荐意见在抗生素选择上的代表性可能受到地域限制。在将其推广至全国范围时,需充分考虑这些地域差异,以避免潜在的局限性和不适用性。

执笔人:岳少杰(中南大学湘雅医院新生儿科)、王铭杰(中南大学湘雅医院新生儿科)、林锦(美国纽约西奈山医院新生儿科)

参与讨论审定的专家(按专家姓名汉语拼音排序):薄涛(中南大学湘雅三医院)、毕仲江(怀化市第一人民医院)、曹蓓(湖南省妇幼保健院)、陈理(岳阳市中心医院)、陈平洋(中南大学湘雅二医院)、陈湘红(株洲市妇幼保健院)、陈艺华(湘西土家族苗族自治州人民医院)、高喜容(湖南省儿童医院)、龚晓琴(长沙市妇幼保健院)、贺晓日(中南大学湘雅二医院)、黄芙蓉(湖南省人民医院)、黄秀群(湘潭市中心医院)、李小萍(邵阳市中心医院)、廖奇(娄底市中心医院)、林锦(美国纽约西奈山医院)、刘海英(南华大学附属第一医院)、欧阳向东(郴州市第一人民医院)、彭华保(郴州市第一人民医院)、彭湘莲(湖南省妇幼保健院)、彭小明(湖南省儿童医院)、彭新平(邵阳学院附属第一医院)、田昌军(张家界市人民医院)、王铭杰(中南大学湘雅医院)、王平(株洲市妇幼保健院)、王淑莲(娄底市中心医院)、王团美(长沙市妇幼保健院)、谢宗德(中南大学湘雅二医院)、许燕山(湖南医药学院第一附属医院)、杨于嘉(中南大学湘雅医院)、杨玉丽(衡阳市妇幼保健院)、姚芳(益阳市中心医院)、岳少杰(中南大学湘雅医院)、张爱民(湖南省人民医院)、张爱珍(常德市第一人民医院)、张雁(永州市中心医院)

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis

with implications for the sustainable development goals[J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3027-3035. PMID: 27839855. PMCID: PMC5161777. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.

- [2] Liu Y, Kang L, He C, et al. Neonatal mortality and leading causes of deaths: a descriptive study in China, 2014-2018[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(2): e042654. PMID: 33542043. PMCID: PMC7868219. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042654.
- [3] Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(3): 595-602. PMID: 16140698. DOI: 10.1542/peds.2005-0552.
- [4] Coggins SA, Glaser K. Updates in late-onset sepsis: risk assessment, therapy, and outcomes[J]. *Neoreviews*, 2022, 23(11): 738-755. PMID: 36316254. PMCID: PMC9675597. DOI: 10.1542/neo.23-10-e738.
- [5] 湖南省新生儿医疗质量控制中心, 湖南省医学会围产医学专业委员会新生儿学组. 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(1): 1-6. PMID: 31948515. PMCID: PMC7389710. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.001.
- [6] Hayes R, Hartnett J, Semova G, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(5): 1141-1148. PMID: 34743180. PMCID: PMC10132965. DOI: 10.1038/s41390-021-01749-3.
- [7] Yang M, Peng Z, van Pul C, et al. Continuous prediction and clinical alarm management of late-onset sepsis in preterm infants using vital signs from a patient monitor[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024, 255: 108335. PMID: 39047574. DOI: 10.1016/j.cmpb.2024.108335.
- [8] Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(3): 326-331. PMID: 29879482. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.016.
- [9] Rand KH, Beal SG, Rivera K, et al. Hourly effect of pretreatment with IV antibiotics on blood culture positivity rate in emergency department patients[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(5): ofz179. PMID: 31139670. PMCID: PMC6527085. DOI: 10.1093/ofid/ofz179.
- [10] Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens[J]. *J Pediatr*, 1996, 129(2): 275-278. PMID: 8765627. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70254-8.
- [11] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2004, 113(5): 1181-1186. PMID: 15121927. DOI: 10.1542/peds.113.5.1181.
- [12] Kanegaye JT, Solimanazadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(5): 1169-1174. PMID: 11694698.
- [13] Weitkamp JH, Aschner JL, Carlo WA, et al. Meningitis, urinary tract, and bloodstream infections in very low birth weight infants

- enrolled in a heart rate characteristics monitoring trial[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(7): 1226-1230. PMID: 31801155. PMCID: PMC7255929. DOI: 10.1038/s41390-019-0701-4.
- [14] Paul SP, Khattak H, Kini PK, et al. NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195)[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2022, 107(4): 292-297. PMID: 34772670. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322349.
- [15] Downey LC, Benjamin DK, Clark RH, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(4): 302-306. PMID: 22935772. PMCID: PMC3549035. DOI: 10.1038/jp.2012.111.
- [16] Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24(2): 165-171. PMID: 22273634. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283504df3.
- [17] Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 337-350. PMID: 34728808. PMCID: PMC8818018. DOI: 10.1038/s41390-021-01696-z.
- [18] Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1993, 17(2): 103-109. PMID: 8243032. DOI: 10.1016/0732-8893(93)90020-8.
- [19] Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(9): 3640-3645. PMID: 16127033. PMCID: PMC1195428. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005.
- [20] Centre for Disease Control and Prevention. Late onset sepsis/Meningitis event[EB/OL]. [2024-05-06]. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/neonatal/losmen/los-men-protocol-508.pdf>.
- [21] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(2 Pt 1): 285-291. PMID: 12165580. DOI: 10.1542/peds.110.2.285.
- [22] Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011, 96(1): F9-F14. PMID: 20876594. DOI: 10.1136/adc.2009.178798.
- [23] Vermont Oxford Network. Global Health Neonatal Quality Improvement Database: Data Definitions & Infant Data Sheet forms[EB/OL]. [2024-08-01]. https://vtoxfor.zendesk.com/hc/article_attachments/32169421969043.
- [24] The Canadian Neonatal NetworkTM. The Canadian neonatal network annual report 2022[EB/OL]. [2024-05-06]. <http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal/Portals/0/Annual%20Reports/2022%20CNN%20Annual%20Report.pdf>
- [25] McGovern M, Giannoni E, Kuester H, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(1): 14-26. PMID: 32126571. DOI: 10.1038/s41390-020-0785-x.
- [26] Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(8): 803-807. PMID: 22531232. PMCID: PMC3399981. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825691e4.
- [27] Worku M, Aynalem M, Biset S, et al. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 411. PMID: 35831816. PMCID: PMC9277845. DOI: 10.1186/s12887-022-03471-3.
- [28] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60. PMID: 32956076. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769.
- [29] 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 (NeoPIns) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 871-881. PMID: 28711318. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7.
- [30] 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. PMID: 9755278. DOI: 10.1542/peds.102.4.e41.
- [31] Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(7): 893-903. PMID: 30926891. DOI: 10.1038/s41372-019-0363-4.
- [32] 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. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [33] Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(8): 774-779. PMID: 28709162. PMCID: PMC5627954. DOI: 10.1097/INF.0000000000001570.
- [34] Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, et al. Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: data from the German neonatal network[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(3): 255-259. PMID: 33538544. DOI: 10.1097/INF.0000000000002976.
- [35] Goldstein ND, Eppes SC, Ingraham BC, et al. Characteristics of late-onset sepsis in the NICU: does occupancy impact risk of infection? [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(9): 753-757. PMID: 27149054. DOI: 10.1038/jp.2016.71.
- [36] Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(1): e7-e13. PMID: 23899966. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a72ee0.
- [37] Jiang S, Yang C, Yang C, et al. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015-2018: a cohort study[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 1-9. PMID: 32209419. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.034.
- [38] Piening BC, Geffers C, Gastmeier P, et al. Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary

- bloodstream infection[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0180134. PMID: 28640920. PMCID: PMC5481023. DOI: 10.1371/journal.pone.0180134.
- [39] Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity[J]. Virulence, 2018, 9(1): 621-633. PMID: 29405832. PMCID: PMC5955464. DOI: 10.1080/21505594.2017.1419117.
- [40] Cantey JB, Anderson KR, Kalagiri RR, et al. Morbidity and mortality of coagulase-negative staphylococcal sepsis in very-low-birth-weight infants[J]. World J Pediatr, 2018, 14(3): 269-273. PMID: 29536341. DOI: 10.1007/s12519-018-0145-7.
- [41] Yu YQ, He XR, Wan LJ, et al. Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China: a systematic review and meta-analysis from data of 30 years[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 7541-7550. PMID: 34470123. DOI: 10.1080/14767058.2021.1951217.
- [42] Liu J, Fang Z, Yu Y, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017-2019[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 121. PMID: 34399840. PMCID: PMC8365905. DOI: 10.1186/s13756-021-00989-6.
- [43] Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(3): 177-188. PMID: 30640556. DOI: 10.1080/14787210.2019.1568871.
- [44] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770-1780. PMID: 28434651. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
- [45] Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the prevention and treatment of sepsis in the newborn[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(2): 327-347. PMID: 31010563. PMCID: PMC6485941. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.012.
- [46] Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno E Silva AC, et al. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*[J]. J Pediatr (Rio J), 2016, 92(5): 472-478. PMID: 27112033. DOI: 10.1016/j.jped.2016.01.008.
- [47] Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, et al. A seven-year survey of management of coagulase-negative staphylococcal sepsis in the neonatal intensive care unit: vancomycin may not be necessary as empiric therapy[J]. Neonatology, 2011, 100(2): 180-185. PMID: 21455008. DOI: 10.1159/000324852.
- [48] Procanoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management[J]. J Pediatr (Rio J), 2020, 96(Suppl 1): 80-86. PMID: 31747556. PMCID: PMC9432313. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.004.
- [49] Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with centers for disease control and prevention 12 step campaign to prevent antimicrobial resistance[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(12): 1047-1051. PMID: 19858773. PMCID: PMC4526135. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b12484.
- [50] Chen Q, Wan J, Shen W, et al. Optimal exposure targets for vancomycin in the treatment of neonatal coagulase-negative *Staphylococcus* infection: a retrospective study based on electronic medical records[J]. Pediatr Neonatol, 2022, 63(3): 247-254. PMID: 35190273. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.11.010.
- [51] 《美罗培南治疗新生儿脓毒症的临床实践指南》制订组, 北京大学第三医院, 《中国当代儿科杂志》编辑部, 等. 美罗培南治疗新生儿脓毒症的临床实践指南 (2024年版) [J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(2): 107-117. PMID: 38436306. PMCID: PMC10921874. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309059.
- [52] 中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 中国耳聋基因诊断与遗传咨询临床实践指南 (2023) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 58(1): 3-14. PMID: 36603860. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220609-00342.
- [53] Schmatz M, Srinivasan L, Grundmeier RW, et al. Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes[J]. J Pediatr, 2020, 217: 59-65. e1. PMID: 31604632. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023.
- [54] Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2022, 107(6): 583-588. PMID: 35273079. PMCID: PMC9465986. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323416.
- [55] Meem M, Modak JK, Mortuza R, et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics[J]. J Glob Health, 2011, 1(2): 201-209. PMID: 23198119. PMCID: PMC3484777.
- [56] Cantey JB, Baird SD. Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU[J]. Pediatrics, 2017, 140(4): e20170044. PMID: 28928289. DOI: 10.1542/peds.2017-0044.
- [57] Bromiker R, Elron E, Klinger G. Do neonatal infections require a positive blood culture?[J]. Am J Perinatol, 2020, 37(S 02): S18-S21. PMID: 32898878. DOI: 10.1055/s-0040-1714079.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)