

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.021

· 综述 ·

新生儿早发败血症病原分析与抗菌药物治疗

葛丽园 综述, 韦红 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0064-03

Etiological Analysis and Antibiotic Treatment of Early Neonatal Sepsis

Ge Liyuan, Wei Hong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

新生儿败血症是新生儿期细菌进入血液循环并生长繁殖产生毒素,引起的全身性感染^[1]。新生儿早发败血症(early-onset neonatal sepsis, EOS)是指发病时间在生后 7 d 或 72 h 以内的新生儿败血症。不同中心对发病时间限定不同,疾病预防控制中心(CDC)定义早发败血症为生后 7 d,美国儿科学会胎儿和新生儿委员会(AAPCOFN)把收入 NICU 的极低体质量儿的早发败血症时限规定为生后 72 h^[2-3]。尽管关于新生儿早发败血症的发病时间定义尚有争议,诊断金标准都是血液或无菌体腔细菌培养阳性^[4]。然而血培养的阳性率极低,Blackburn R M 等^[5]报道血培养阳性率仅 12.0%,其中出生当天采集的标本阳性率最低,只有 2.0%。所以临床上新生儿败血症常常通过临床表现、非特异性实验室检查(C 反应蛋白、降钙素原、全血细胞计数)、血培养、分子生物学检查(PCR)等综合分析后诊断。细胞因子(IL-6、IL-8、INF- γ 、TNF- α)和细胞表面抗原(可溶性细胞间黏附分子、CD64)也逐渐用于临床表现不典型新生儿败血症的辅助诊断。

1 新生儿早发败血症流行病学特点

1.1 新生儿早发败血症发病率

美国儿童健康和人类发展研究所(NICHHD)新生儿网络中心资料显示,EOS 的发病率为 0.98‰,随着出生体质量的减小,发病率明显升高^[6]。在极低体质量儿中发病率更高:出生体质量 1 000 ~ 1 500 g 的活产婴儿中,发病率达 8.0‰,出生体质量 < 1 000 g 的极低体质量活产婴儿中发病率达

26‰。我国缺乏多中心大数据的统计,仅有 2005 年全国随机抽取的 80 家医院共 4 万余住院新生儿的流行病学调查,结果显示住院新生儿败血症发生率约 5.0%^[7],尚未见国内早发败血症发病率报道,发展水平相似的发展中国家墨西哥报道 EOS 在活产婴儿中的发病率为 4.7%^[8]。

1.2 新生儿早发败血症病原菌

新生儿早发败血症的病原常常为母亲泌尿生殖系统定植或感染的细菌。因此新生儿可以宫内感染或产时经产道感染病原。Stoll B J 等^[6]对美国 40 万新生儿统计资料显示,EOS 主要病原为 B 组链球菌(构成比约 43.0%)和大肠埃希菌(构成比约 29.0%),其中早产儿 EOS 常见病原主要是大肠埃希菌,其次为 B 组链球菌^[9]。全球各国都有相关统计报告,病原不尽相同,现选取诊断 EOS 时限为 72 h 之内的,具有地区代表性的国家和研究分析,见表 1。

美国、英国、中欧等发达国家 EOS 以无乳链球菌为常见病原,大肠埃希菌占了相当大的构成比。而如丹麦、挪威等北欧发达国家因部分研究诊断时限定为生后 7 d 之内^[14],暂未纳入本次分析。以墨西哥为代表的发展中国家 EOS 病原以革兰阴性杆菌常见。而非洲各国 EOS 病原统计分析结果并不一致。

我国尚缺乏多中心大样本的病原学调查,但不乏散在多中心小样本统计。不同地区早发败血症病原相关研究,因各中心统计时所依据 EOS 诊断时限不同而存在差异,故将生后 3 d 内感染的 EOS 和生后 7 d 内 EOS 分开统计分析,见表 2 及表 3。

表 1 国外早发败血症病原学相关研究

研究及年份	地区或国家	主要病原以及构成比	其他主要病原以及构成比
Stoll B J 等,2011 ^[6]	美国	无乳链球菌(43.0%)	大肠埃希菌(29.0%)
Pérez R O 等,2015 ^[8]	北美洲(墨西哥)	大肠埃希菌(17.0%)	肺炎克雷伯杆菌(14.0%)
Muller-Pebody B 等,2011 ^[10]	英国	无乳链球菌(31.0%)	凝固酶阴性葡萄球菌(22.0%);非化脓性链球菌(9.0%);大肠埃希菌(9.0%)
Resch B 等,2016 ^[11]	中欧(奥地利)	无乳链球菌(80.0%)	大肠埃希菌(8.8%);肠球菌(6.4%)
Labi A K 等,2016 ^[12]	非洲(加纳)	凝固酶阴性葡萄球菌(59.1%)	-
Awad H A 等,2016 ^[13]	非洲(埃及)	大肠埃希菌(41.2%)	-

作者简介:葛丽园(1993.01-),女,硕士,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:xtgly93@163.com。

表 2 我国不同中心生后 72 小时内早发败血症病原相关研究

研究及年份	地区	主要病原以及构成比	其他主要病原以及构成比
蒋思远等,2011 ^[15]	上海	凝固酶阴性葡萄球菌(38.7%)	大肠埃希菌(10.9%)
李燕等,2015 ^[16]	广西	革兰阴性杆菌(80.0%)	凝固酶阴性葡萄球菌(20.0%)
张伟新等,2016 ^[17]	广东	无乳链球菌(61.5%)	-
叶冯等,2013 ^[18]	广西	大肠埃希菌(20.9%)	金黄色葡萄球菌(16.3%)
李鑫等,2015 ^[19]	西南地区	葡萄球菌属(53.6%)	肠杆菌属(12.7%);克雷伯菌属(7.1%)

表 3 我国不同中心生后 7 天内早发败血症病原相关研究

研究及年份	地区	主要病原以及构成比	其他主要病原以及构成比
阿努克等,2013 ^[20]	广西	凝固酶阴性葡萄球菌(34.4%)	克雷伯杆菌(16.5%);大肠埃希菌(7.9%)
曹慧春等,2015 ^[21]	湖南	革兰阳性球菌(67.7%)	革兰阴性杆菌(28.8%)
蒙丹华等,2011 ^[22]	广西	克雷白杆菌(34.6%)	葡萄球菌(26.9%)

我国各中心 EOS 诊断时限不同,同地区不同时间,以及同时间不同地区,各中心统计早发败血症病原差异较大,无乳链球菌感染所占构成比难以明确,因此国内对 EOS 是否需要像欧美国家一样在孕期无乳链球菌早期筛查和产时进行抗生素预防治疗,需完善更多病原学依据^[23]。各研究中心得到不同结论可能与地区特点、统计时间差异、病案数少、抗菌药物使用使血培养阳性率下降以及各中心细菌培养基不同等多种因素有关。2016 年盖建芳等^[24]对山西地区 81 例早产儿早发败血症的病原分析发现革兰阳性球菌占 64.3%,以溶血葡萄球菌为主;革兰阴性菌占 29.8%,以大肠埃希菌为主;真菌占 6.2%,以白色念珠菌为主。这与美国的报道相差甚远。李鑫等^[19]对 1993-2014 年中国西南地区 596 例早发性败血症病例分析显示主要的致病菌为葡萄球菌属(53.6%),其次为肠杆菌属(12.7%)及克雷伯菌属(7.1%);并且 G⁺性球菌构成比逐渐下降,而 G⁻杆菌构成比逐年上升。我国地域面积广,各地区人口差异大、经济发展以及生活习惯等方面也存在明显差异。统一 EOS 诊断时间标准,建立各自区域 EOS 病原分布图,把握 EOS 病原菌迁徙特点,区分早产儿 EOS 和足月儿 EOS 病原差别,对指导 EOS 早期预防和及时经验性使用抗菌药物减少 EOS 病死率和并发症具有重要意义。

2 新生儿早发败血症的抗菌药物治疗

2.1 新生儿早发败血症抗菌药物治疗概况

EOS 需早期根据常见病原经验性使用抗菌药物,一旦获取病原学标本(血培养、脑脊液培养等)培养结果应立即给予敏感抗菌药物治疗。在美国,联合使用氨苄西林和庆大霉素抗菌谱可覆盖 EOS 常见病原^[6]。产时预防性使用抗菌药物很大程度上降低了早发败血症的发生率,同时也影响了其他病原的流行,尤其是大肠埃希菌^[25]。有研究表明,随着产时预防性抗生素的使用,革兰阴性菌耐氨苄西林和庆大霉素的发生率有升高,但是该现象与产时预防性使用抗生素是否有必然联系仍不明确^[25]。

在我国多数医院氨基糖苷类药物的血药浓度监测条件不足,而且氨基糖苷类抗生素潜在耳毒性和肾毒

性,所以我国 EOS 的早期治疗多为青霉素类联合第三代头孢菌素。第三代头孢菌素抗菌谱能有效覆盖革兰阴性菌,还能在脑脊液达到有效浓度。但是临床选用第三代头孢菌素类仍需谨慎,有研究表明第三代头孢菌素的使用会增加真菌感染的风险,还会增加小肠结肠炎等严重并发症以及死亡风险^[18]。第三代头孢菌素的使用会诱导细菌耐药,体外实验对耐药现象又不明显,无形中增加了治疗难度。头孢曲松不推荐用于新生儿,头孢曲松会和非结合胆红素竞争白蛋白^[26],增加了核黄疸的风险,也会和血液中钙离子结合形成沉淀从而导致肾结石、胆结石、肺损害等^[27]。

通常情况下,新生儿早发败血症在有效治疗 24~48 h 后临床明显好转,72 h 后白细胞、C 反应蛋白趋于正常, I/T 有明显改善。72 h 后复查血培养、脑脊液培养、尿培养等常常转阴。病原培养阳性的患儿根据病原不同治疗疗程在 10~14 d 不等,并发脑膜炎时疗程应达 21 d 甚至更久。有颅内脓肿、骨髓炎、关节炎等严重并发症时治疗疗程要延长。对于血培养阴性的患儿,常常需经验性用药达 10 d,病程中密切监测患儿临床症状以及血常规、C 反应蛋白变化^[28]。感染监测的指标诊断敏感性均较高,但有较好的阴性预测值,因此抗菌药物治疗前取的血培养阴性或超敏 C 反应蛋白、I/T 等指标阴性,并且患儿临床表现良好,需 48 h 后停止抗菌药物治疗有研究表明长时间抗生素治疗会导致不良后果^[28]。临床表现重的而血培养阴性的患儿需警惕耐药菌如耐甲氧西林金黄色葡萄菌、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌^[29]、真菌或病毒感染的可能。

2.2 抗菌药物浓度监测

氨基糖苷类抗生素杀菌作用有浓度依赖性,且有耳毒性、肾毒性,所以要严格监测血药浓度^[30-32]。在使用第三剂前后获取峰浓度和谷浓度,也可根据肾脏功能调节用药剂量和频率^[30]。万古霉素也有耳肾毒性,杀菌作用有时间依赖性,因此在应用第三剂后应监测谷浓度,使菌血症时谷浓度维持在 10~15 μg/mL,颅内感染、骨髓炎和感染性心内膜炎时谷浓度维持在 15~20 μg/mL^[33]。

早期新生儿感染仍是严重影响我国新生儿生存率

和预后的主要原因之一,如何早期预防、正确规范地治疗并避免抗菌药物滥用受到愈来愈多新生儿科医师的重视。为尽早完善我国新生儿早发败血症病原和药敏资料,建立我国早发败血症预防和诊疗指南,我们还有很多调查和研究要完成。

参考文献:

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340.
- [2] EDWARDS M S, GONIK B. Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B *Streptococcal* vaccination [J]. *Vaccine*, 2013, 31(Suppl 4): D66-D71.
- [3] LEANTE-CASTELLANOS J L, LLOREDA-GARCÍA J M, GARCÍA-GONZÁLEZ A, et al. Central-peripheral temperature gradient: an early diagnostic sign of late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infants [J]. *J Perinat Med*, 2012, 40(5): 571-576.
- [4] 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.
- [5] BLACKBURN R M, MULLER-PEBODY B, PLANCHE T, et al. Neonatal sepsis--many blood samples, few positive cultures: implications for improving antibiotic prescribing [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(6): F487-F488.
- [6] STOLL B J, HANSEN N I, SÁNCHEZ P J, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B *Streptococcal* and *E. coli* disease continues [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817-826.
- [7] 魏克伦,杨于嘉,姚裕家,等. 中国住院新生儿流行病学调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.
- [8] PÉREZ R O, LONA J C, QUILES M, et al. Early neonatal sepsis, incidence and associated risk factors in a public hospital in western Mexico [J]. *Rev Chilena Infectol*, 2015, 32(4): 387-392.
- [9] HYDE T B, HILGER T M, REINGOLD A, et al. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta [J]. *Pediatrics*, 2002, 110(4): 690-695.
- [10] MULLER-PEBODY B, JOHNSON A P, HEATH P T, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011, 96(1): F4-F8.
- [11] BERNHARD R, RENOLDNER B, HOFER N. Comparison between pathogen associated laboratory and clinical parameters in early-onset sepsis of the newborn [J]. *Open Microbiology Journal*, 2016, 10(1): 133.
- [12] LABI A K, OBENG-NKRUMAH N, BJERRUM S, et al. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate? [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 598.
- [13] AWAD H A, MOHAMED M H, BADRAN N F, et al. Multidrug-resistant organisms in neonatal sepsis in two tertiary neonatal ICUs, Egypt [J]. *J Egypt Public Health Assoc*, 2016, 91(1): 31-38.
- [14] DRAGESET M, FJALSTAD J W, MORTENSEN S, et al. Management of early-onset neonatal sepsis differs in the north and south of Scandinavia [J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(3): 375-381.
- [15] 蒋思远,曹云,王传清,等. 2001-2010 年新生儿败血症病原菌及药敏分析[C]. 上海: 第三届上海国际新生儿医学论坛, 2011.
- [16] 李燕,潘新年,韦秋芬,等. 新生儿败血症病原学特征分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(1): 9-11.
- [17] 张伟新. 新会地区新生儿败血症临床特点及病原学分析 [D]. 南方医科大学, 2016.
- [18] 叶冯,昌宏. 新生儿早发型败血症 43 例病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(2): 85-87.
- [19] 李鑫. 中国西南地区 1993-2014 年新生儿败血症病原菌及其药敏变迁 [D]. 重庆医科大学, 2015.
- [20] 阿努克. 567 例新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析 [D]. 广西医科大学, 2013.
- [21] 曹慧春. 郴州市第一人民医院 2007-2014 年新生儿败血症病原学分布及耐药性分析 [D]. 南华大学, 2015.
- [22] 蒙丹华,韦秋芬. 早发型与晚发型新生儿败血症病原菌及药敏分析 [J]. 中国临床新医学, 2011, 4(9): 848-851.
- [23] 潘千,余加林. 新生儿早发型 B 组链球菌感染的预防和管理 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(11): 48-52.
- [24] 盖建芳,冀湧,张勇,等. 早发败血症早产儿 81 例临床分析 [J]. 中国实用医刊, 2016, 43(17): 77-79.
- [25] SCHRAG S J, FARLEY M M, PETIT S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014 [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(6): e20162013.
- [26] DONNELLY P C, SUTICH R M, EASTON R, et al. Ceftriaxone-associated biliary and cardiopulmonary adverse events in neonates: a systematic review of the literature [J]. *Paediatr drugs*, 2017, 19(1): 21-34.
- [27] BRADLEY J S, WASSEL R T, LEE L, et al. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(4): e609-e613.
- [28] JOHNSON K, MESSIER S. Early Onset Sepsis [J]. *Journal of the south dakota state medical association*, 2016, 69(1): 29.
- [29] 王丽芳. 新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(11): 38-42.
- [30] TOUW D J, WESTERMAN E M, SPRIJ A J. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(2): 71-88.
- [31] TELECHEA H, GESUELE J, GROSSO P, et al. Gentamicin pharmacokinetics in term newborn: Is it necessary to systematically monitor plasmatic levels? [J]. *Rev Chilena Infectol*, 2016, 33(1): 7-11.
- [32] PAUWELS S, ALLEGAERT K. Therapeutic drug monitoring in neonates [J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(4): 377-381.
- [33] JACQZ-AIGRAIN E, ZHAO W, SHARLAND M, et al. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013, 18(1): 28-34.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-11-13 修回日期:2018-01-11)