用、可能的致癌性、致畸性和人类生育能力受损等原因，缬更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染的疗程尚未统一，大部分文献报道疗程为 6 周，也有研究提示缬更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染 6 个月与 6 周相比，短期内听力改善差异无统计学意义，但长期听力和发育结果略有改善[4]，因此缬更昔洛韦治疗的疗程仍需进一步的研究。缬更昔洛韦的不良反应与更昔洛韦类似，其中最常见的是中性粒细胞减少症，20% ~ 60% 的患者会出现，且在停药后或暂时中断治疗后可恢复正常[4,10]。有研究显示在治疗的前 6 周中，接受口服缬更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染者中 3 或 4 级中性粒细胞减少的发生率低于接受静脉注射更昔洛韦 6 周的先天性巨细胞病毒感染者，可能是口服缬更昔洛韦治疗与更昔洛韦静脉内给药相比，静脉内给药的更昔洛韦最大药物浓度更高[4]。本例患者在治疗的最后 1 周出现粒细胞减少症（450×10^6/L），治疗结束 1 周后复查恢复正常。本例患者治疗 6 个月后左耳听力有恢复，临床随访患儿对声音反应尚好，神经与体格发育与同龄儿相似。用口服缬更昔洛韦替代新生儿静脉注射更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染是可行的，大部分治疗在门诊即可完成，且缬更昔洛韦抑制 CMV 病毒血症能节省成本，但由于总体研究样本量少，因此需要进一步的研究确定最佳剂量、疗程，以达到最好的疗效和安全性。另外更昔洛韦对性腺有毒性作用，在动物模型中具有致癌作用，尽管尚未在人体中观察到这些毒性作用，但在使用缬更昔洛韦治疗前需要明确告知。

参考文献：

[1] VAN ZUYLEN W J, HAMILTON S T, NAING Z, et al. Clinical and epidemiological features of congenital cytomegalovirus infection globally [J]. Obstet Med, 2014, 7(4): 140-146.

[2] 徐雯芳, 袁天明. 先天性巨细胞病毒感染的母婴防治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 92-97.

[3] DIETRICH M L, SCHIEFFELIN J S. Congenital cytomegalovirus infection [J]. Ochsner J, 2019, 19(2): 123-130.

[4] KIMBERLIN D W, JESTER P M, SáNCHEZ P J, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 933-943.

[5] HENKIN C C, GRENOR J C, TEN EICK A P. Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations [J]. Am J Health Syst Pharm, 2003, 60(7): 687-690.

[6] OLIVER S E, CLOUD G A, DEMMLER G J, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system [J]. J Clin Virol, 2009, 46(Suppl 4): S22-S26.

[7] MEESING A, RAZONABLE R R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation [J]. Drugs, 2018, 78(11): 1085-1103.

[8] ACOSTA E P, BRUNDAGE R C, KING J R, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(6): 867-872.

[9] KIMBERLIN D W, ACOSTA E P, SÁNCHEZ P J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. J Infect Dis, 2008, 197(6): 836-845.

[10] 何莉梅, 王婷, 李静, 等. 注射用更昔洛韦致儿童不良反应 33 例[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(11): 45-47.

（编辑：杨丹）

（收稿日期：2019-11-27　修回日期：2019-12-30）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.02.005

· 论著 ·

某儿童医院 2012-2017 年极低/超低出生体质量儿败血症病原学及危险因素分析

秦膏阳，余加林（重庆医科大学附属儿童医院，重庆　400014）

[摘要]目的：分析我院极低/超低出生体质量儿早发败血症（EOS）及晚发败血症（LOS）的病原分布情况，探讨其危险因素。**方法：**收集我院 2012-2017 年收治的极低/超低出生体质量儿临床资料，分为 EOS 组、LOS 组及未发生败血症的对照组，回顾性分析败血症发病率、病原谱及危险因素。**结果：**共纳入 777 例极低/超低出生体质量儿，其中 EOS 106 例（13.6%），LOS 245 例（31.5%）。共培养出 9 株 EOS 病原菌，大肠埃希菌占 44.4%；130 株 LOS 病原菌，肺炎克雷伯菌占 39.2%。EOS 患儿胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气概率高于对照组（P 均<0.05）。LOS 患儿机械通气概率高于对照组，剖宫产概率低于对照组（P 均<0.05）。**结论：**胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气能增加 EOS 发生风险，机械通气能增加 LOS 发生风险。

[关键词]极低出生体质量儿；超低出生体质量儿；败血症；病原菌；危险因素

[中图分类号]R722.1　　**[文献标识码]**A　　**[文章编号]**1672-108X(2021)02-0014-04

作者简介：秦膏阳（1991.07-），女，硕士，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：597844762@qq.com。

通讯作者：余加林（1962.05-），男，博士，教授，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：yujialin486486@126.com。

Etiology and Risk Factors of Sepsis in Very Low/Extremely Low Birth Weight Infants in a Children's Hospital from 2012 to 2017

Qin Gaoyang, Yu Jialin (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the pathogen distribution of early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS) in very low/extremely low birth weight infants in our hospital, and explore its risk factors. **Methods**: The clinical data of very low/extremely low birth weight infants admitted to our hospital from 2012 to 2017 were collected, and all patients were divided into the EOS group, the LOS group and the control group (without sepsis). The incidence, pathogen spectrum and risk factors of sepsis were analyzed retrospectively. **Results**: A total of 777 very low/extremely low birth weight infants were included, including 106 cases (13.6%) in the EOS group and 245 cases (31.5%) in the LOS group. A total of 9 strains of EOS pathogenic bacteria were cultivated, of which *Escherichia coli* accounted for 44.4%; *Klebsiella pneumoniae* accounted for 39.2% of the 130 strains of LOS pathogenic bacteria. The rates of premature rupture of membranes, postpartum cardiopulmonary resuscitation and mechanical ventilation on the first day after birth in the EOS group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The probability of mechanical ventilation in the LOS group was higher than that of the control group, and the probability of cesarean section was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Premature rupture of membranes, postpartum cardiopulmonary resuscitation and mechanical ventilation on the first day after birth can increase the risk of EOS, and mechanical ventilation can increase the risk of LOS.

[**Keywords**] very low birth weight; extremely low birth weight; sepsis; pathogens; risk factors

新生儿败血症是新生儿时期的一种严重感染性疾病,指病原体侵入新生儿血液并且生长、繁殖、产生毒素而造成的全身性炎症反应,是造成新生儿死亡的重要原因[1]。新生儿败血症根据发生时间分为早发败血症(early-onset sepsis,EOS)和晚发败血症(late-onset sepsis,LOS),通常将 EOS 发生时间界定在生后 72 h 内。低出生体质量儿(VLBW)指出生体质量 1 000 ~ 1 500 g 的新生儿,超低出生体质量儿(ELBW)指出生体质量<1 000 g 的新生儿,这部分新生儿败血症的发生率及病死率远高于足月儿,其临床特征及病原分布也有差异[2]。EOS 病原既往以 B 组溶血性链球菌(GBS)多见,不过近年来由于产前预防性抗生素的使用,GBS 感染的发生率大大下降,而革兰阴性菌(G^-)感染则占据主要位置[3-4]。LOS 病原以革兰阳性(G^+)菌为主,美国儿童健康与人类发展组织(NICHD)新生儿网络研究中心一项研究显示,70% 首次发生 LOS 患者的病原为 G^+菌,其中 48% 为凝固酶阴性葡萄球菌(CONS)[1],国内也有相似报道[5],对于 VLBW 和 ELBW,LOS 病原仍以 CONS 为主[6]。本研究就我院 VLBW 和 ELBW 中 EOS 和 LOS 的发生情况、病原谱、危险因素进行分析,为寻找有效的防治策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源和方法

收集我院 2012-2017 年收治的极低/超低出生体质量儿资料,分为 EOS 组、LOS 组及未发生败血症的对照组,回顾性分析败血症发病率、病原谱及危险因素。败血症诊断标准:采用《实用新生儿学》(第 4 版)诊断标准[7],EOS 定义为日龄≤72 h 临床诊断或确诊的败血症,LOS 定义为日龄>72 h ~ 120 d 临床诊断或确诊的败血症。排除出生体质量>1 500 g 和生后 3 d 内放弃治疗的新生儿。提取的资料信息包括:(1)新生儿出生信息,如性别、胎龄、生产方式、出生体质量、双胎或多胎、试管婴儿、小于胎龄儿(SGA)、胎膜早破、1 min 及 5 min Apgar 评分、生后窒息复苏史、生后第 1 天使用有创呼吸机等情况;(2)孕母情况,如心衰、重度子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、产前抗生素及糖皮质激素(GC)使用等;(3)诊治情况,如是否有经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)、机械通气及时间、生后抗生素的使用等。

1.2 统计学方法

应用 SPSS 22 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,独立危险因素分析采用单因素方差分析及多因素 Logistic 回归分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

我院新生儿科 2012-2017 年收治住院的极低/超低出生体质量儿共 943 例,排除生后 3 d 内未确诊或放弃治疗者 166 例,本研究最终纳入 777 例极低/超低出生体质量儿。根据患病情况分为 EOS 106 例(13.6%)、LOS 245 例(31.5%)及对照组(未发生败血症)426 例(54.8%)。

2.2 EOS 和 LOS 的病原菌分布

两组患儿共培养出病原菌 139 株,其中 EOS 组病原菌 9 株,LOS 组病原菌 130 株,均以 G^-菌为主。9 株 EOS 病原菌中,大肠埃希菌 4 株(44.4%),单核细胞增生李斯特菌 2 株,缓症链球菌、牛链球菌Ⅱ型、人苍白杆菌各 1 株。130 株 LOS 病原菌中,以肺炎克雷伯菌为主,占 39.2%,其次为表皮葡萄球菌,占 16.2%,其余病原菌分布见表 1。

2.3 EOS 和 LOS 发生的危险因素

单因素分析结果显示:EOS 患儿胎龄、出生体质量、1 min 及 5 min Apgar 评分均低于对照组,胎膜早破、孕母绒毛膜羊膜炎、产后窒息、产后心肺复苏、出生第 1 天机械通气概率高于对照组(P 均<0.05);LOS 患儿胎龄、出

生体质量、剖宫产概率均低于对照组，产前使用糖皮质激素、机械通气概率高于对照组（P 均<0.05）。进一步多因素 Logistic 回归分析显示：EOS 患儿胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气概率高于对照组（P 均<0.05）；LOS 患儿机械通气概率高于对照组，剖宫产概率低于对照组（P 均<0.05）。提示胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气是 EOS 发生的独立危险因素，机械通气是 LOS 发生的独立危险因素。见表 2、表 3。

表 1　LOS 组病原菌分布　　株（%）

G^+菌		G^-菌		真菌	
表皮葡萄球菌	21(16.2)	肺炎克雷伯菌	51(39.2)	白假丝酵母菌	11(8.5)
肠球菌	12(9.2)	大肠埃希菌	6(4.6)	近平滑假丝酵母菌	10(7.7)
溶血葡萄球菌	4(3.1)	产酸克雷伯菌	2(1.5)	热带假丝酵母菌	2(1.5)
头状葡萄球菌	2(1.5)	产气肠杆菌	1(0.8)	菌膜假丝酵母菌	1(0.8)
粘质沙雷菌	1(0.8)	木糖氧化杆菌	1(0.8)		
缓症链球菌	1(0.8)	嗜麦芽窄食单胞菌	1(0.8)		
溶血链球菌	1(0.8)	鲍曼不动杆菌	1(0.8)		
少酸链球菌	1(0.8)				
合计	43(33.1)		63(48.5)		24(18.5)

表 2　单因素分析

因素	对照组	EOS 组	t 或 χ^2	P	LOS 组	t 或 χ^2	P
胎龄/周	31.3±2.3	30.1±2.6	−5.08	<0.01	30.5±2.6	−4.44	<0.01
出生体质量/g	1 298±151	1 153±239	−7.83	<0.01	1 203±198	−7.00	<0.01
1 min Apgar 评分/分	7.0±2.5	5.6±2.8	−4.59	<0.01	6.8±2.4	−1.43	>0.05
5 min Apgar 评分/分	8.6±1.7	7.8±2.0	−4.69	<0.01	8.4±1.7	−2.30	>0.05
男性/%	46.0	51.9	2.39	>0.05	51.4	2.91	>0.05
双胎或多胎/%	40.8	45.3	0.66	>0.05	41.1	0.00	>0.05
试管婴儿/%	11.7	8.5	0.92	>0.05	9.5	0.78	>0.05
剖宫产/%	60.3	50.0	3.72	>0.05	45.0	14.56	<0.01
SGA/%	44.6	47.2	0.21	>0.05	45.7	0.06	>0.05
孕母心衰/%	2.3	0	2.54	>0.05	1.2	0.99	>0.05
重度子痫前期/%	17.1	11.3	2.09	>0.05	12.4	2.58	>0.05
胎盘早剥/%	2.6	3.8	0.43	>0.05	1.7	0.60	>0.05
前置胎盘/%	5.4	2.8	1.22	>0.05	3.3	1.53	>0.05
胎膜早破/%	32.1	44.8	5.98	<0.05	-	-	-
孕母绒毛膜羊膜炎/%	1.5	7.4	10.18	<0.01	-	-	-
产前使用糖皮质激素/%	33.1	31.5	0.06	>0.05	-	-	-
产后窒息/%	43.1	65.3	16.28	<0.01	-	-	-
产后心肺复苏/%	27.2	69.3	64.00	<0.01	-	-	-
生后第 1 天机械通气/%	36.7	74.5	82.14	<0.01	-	-	-
产前使用抗生素/%	4.9	-	-	-	8.8	2.84	>0.05
机械通气/%	31.3	-	-	-	45.3	12.25	<0.01
PICC 置管/%	66.1	-	-	-	64.5	0.15	>0.05

表 3　多因素 Logistic 回归分析

因变量	自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
EOS	胎膜早破	0.800	0.274	8.516	<0.01	2.23	1.30～3.81
	孕母绒毛膜羊膜炎	1.127	0.647	3.038	>0.05	3.09	0.87～10.96
	产后窒息	−0.119	0.341	0.121	>0.05	0.89	0.46～1.73
	产后心肺复苏	1.179	0.361	10.657	<0.01	3.25	1.60～6.60
	生后第 1 天机械通气	1.480	0.328	20.399	<0.01	4.39	2.31～8.35
LOS	剖宫产	−0.703	0.210	11.240	<0.01	0.50	0.33～0.75
	机械通气	0.540	0.210	6.620	<0.05	1.72	1.14～2.61

3　讨论

极低/超低出生体质量儿败血症的发生率和病死率都远高于普通新生儿。国外文献[2]报道，出生体质量<1 000 g 的新生儿确诊 EOS 概率为 2.6%，1 000～1 500 g 为 0.8%。本研究显示，EOS 发生率为 13.6%，较国外高，可能是因为国外采用的是确诊标准，而本研究采用的是临床诊断标准，大部分诊断 EOS 的新生儿并没有培养出菌株。同理，本研究中 LOS 发生率为 31.5%，高于国外文献[3]报道的 12.21%。

由于 EOS 感染的途径通常是产前或产时的垂直传播，其主要病原通常是定植于产妇产道、直肠等处的细菌，以 GBS 多见。但由于近年来产前预防性抗生素的使用，已经使 GBS 的感染率显著下降，而 G^-菌感染则占据主要位置[3]，其中大肠埃希菌引起的感染越来越受到重视[8]。本研究显示，EOS 病原以 G^-菌为主，其中以大肠埃希菌为主，与国外研究一致。但本研究中 EOS 病例培养出的病原菌太少，难以进行有效分析，为本研究的不足，其原因可能为近年来产前使用抗生素较多，使新生儿血培养产生假阴性[9]。LOS 感染的途径通常由周围环境水平传播，如破损皮肤接触的环境、留置的静脉导管或气管导管等，病原以 G^+菌为主[2,10]，其中 CONS 占绝大多数[10-11]。但本研究结果显示 LOS 病原以 G^-菌为主（48.5%），其中肺炎克雷伯菌占绝大多数，与国外文

献不一致,可能与国内极低/超低出生体质量儿机械通气应用较多有关。

Mukhopadhyay S 等[12]报道,EOS 发生的危险因素有胎膜早破、孕母绒毛膜羊膜炎等,与本研究结果一致。当胎膜早破发生>18 h,EOS 发生的危险性增加 1%[13],当孕母发生绒毛膜羊膜炎时,EOS 发生的危险性可增加 1%~4%[9]。但对于 VLBW/ELBW 而言,目前越来越多的证据[14-16]表明,研究胎膜早破与 EOS 发生的相关性不能单纯考虑发生与否与发生时间的长短,而应考虑到胎龄、母亲有无绒毛膜羊膜炎临床表现及产前有无使用抗生素等因素。此外,产后缺氧表现,如低 Apgar 评分、窒息也会使 EOS 发生率增加;初始复苏操作如气管插管、胸外按压、生后第 1 天有创呼吸机械通气等操作可以破坏新生儿皮肤及黏膜屏障功能,进而使致病菌易侵入而感染[2]。

本研究发现,败血症患儿胎龄及出生体质量均低于对照组。新生儿胎龄及出生体质量越小,免疫系统及屏障功能发育越不成熟,所需的机械通气时间、动静脉穿刺置管时间及住院时间越长,越有机会发生感染。国内外均有文献报道,PICC、机械通气为 LOS 发生的危险因素[17-19]。本研究显示,仅有机械通气与 LOS 发生相关,而 PICC 与 LOS 发生无明显相关性,其原因考虑为我院 VLBE/ELBW 使用 PICC 概率较高,且本研究为单中心研究,纳入样本单一且样本量较小。对于 VLBW/ELBW,生后早期长时间使用抗生素使得 LOS 的发生风险增加[19],但由于我院绝大多数 VLBW/ELBW 生后均有使用较长时间抗生素史,无法进行分析评价。另外,本研究结果显示,剖宫产为 LOS 的保护因素,目前尚未找到支持该论点的文献,尚需进一步研究。

综上所述,2012-2017 年我院极低/超低出生体质量儿败血症无论 EOS 还是 LOS 病原均以 G^-菌为主,EOS 以大肠埃希菌为主,LOS 以肺炎克雷伯菌为主,有助于指导经验性抗生素的使用。胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气能增加 EOS 发生风险,机械通气能增加 LOS 发生风险。但本研究为单中心研究,样本量较小,结论有待进一步探讨。

参考文献:

[1] STOLL B J, HANSEN N, FANAROFF A A, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network [J]. Pediatrics, 2002, 110(2): 285-291.

[2] WESTON E J, PONDO T, LEWIS M M, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008 [J]. The pediatric infectious disease journal, 2011, 30(11): 937.

[3] HORNIK C P, FORT P, CLARK R H, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units [J]. Early human development, 2012, 88: S69-S74. doi: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1.

[4] 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.

[5] 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.

[6] TORRES D, MUÑOZ T, BANCALARI A, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants [J]. Rev Chil Pediatrcs, 2018, 89(5): 600-605.

[7] 余加林, 吴仕孝. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-342.

[8] AFONSO E D P, BLOT S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units-a review [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2017, 15(10): 917-924.

[9] PUOPOLO K M. Response to the American academy of pediatrics, committee on the fetus and newborn statement, "management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis" [J]. Pediatrics, 2012, 130(4): e1054-e1055.

[10] HÄRTEL C, FAUST K, AVENARIUS S, et al. Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38304.

[11] CANTEY J B, ANDERSON K R, KALAGIRI R R, et al. Morbidity and mortality of coagulase-negative staphylococcal sepsis in very-low-birth-weight infants [J]. World journal of pediatrics, 2018, 14(3): 269-273.

[12] MUKHOPADHYAY S, PUOPOLO K M. Risk assessment in neonatal early onset sepsis [J]. Seminars in perinatology, 2012, 36(6): 408-415.

[13] HERBST A, KÄLLÉN K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates [J]. Obstetrics & gynecology, 2007, 110(3): 612-618.

[14] PUOPOLO K M, BENITZ W E, ZAOUTIS T E, 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): e20182896.

[15] HANKE K, HARTZ A, MANZ M, et al. Preterm prelabor rupture of membranes and outcome of very-low-birth-weight infants in the German Neonatal Network [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122564.

[16] OFMAN G, VASCO N, CANTEY J B, Risk of early-onset sepsis following preterm, prolonged rupture of membranes with or without chorioamnionitis [J]. Am J Perinatol, 2016, 33(4): 339-342.

[17] 赵小朋, 周伟, 李旭芳, 等. 极低/超低出生体重儿迟发型败血症发生情况及其危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1129-1133.

[18] 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]. The pediatric infectious disease journal, 2018, 37(10): 1022-1027.

[19] SOFTIĆ I, TAHIROVIĆ H, DICIOMMO V, et al. Bacterial sepsis in neonates: single centre study in a neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina [J]. Acta medica academica, 2017, 46(1): 7-15.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-03-03)