

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.012

新生儿疾病专题

新生儿病房不同抗生素应用策略对 新生儿治疗结局的影响

夏斌 伍金林 张莉 熊英 母得志

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨将新生儿抗生素使用策略由风险评估策略改变为风险评估加感染筛查及监测策略对住院新生儿抗生素使用率以及对治疗结局的影响。**方法** 采用队列研究, 选取2010年1月至2011年5月住院新生儿4406例为对照组, 按照风险评估策略使用抗生素; 2011年7月至2012年10月住院新生儿4476例为研究组, 按照风险评估加感染筛查及监测策略使用抗生素。分别对比两组患儿抗生素使用率、平均住院日、再入院率和病死率。**结果** 抗生素应用策略改变后, 住院新生儿抗生素使用率明显降低($P<0.01$); 患儿的平均住院日、再入院率和病死率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 将住院新生儿抗生素应用策略由风险评估策略改为风险评估加感染筛查及监测策略, 能够明显减少抗生素使用率, 而且不会对患儿产生不良影响。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1089-1092]

[关键词] 抗生素; 感染; 新生儿

Influence of different antibiotic strategies on outcomes of hospitalized neonates

XIA Bin, WU Jin-Lin, ZHANG Li, XIONG Ying, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wu J-L, Email: wujl_2000@sina.com)

Abstract: Objective To observe the outcomes of hospitalized neonates who were managed with two different antibiotics strategies, namely, the risk factor based antibiotic strategy and the combination antibiotic strategy that is based on risk factors, infection screening and monitoring. **Methods** A cohort study was performed on a control group of 4406 cases of neonates hospitalized between January 2010 and May 2011 and an observed group of 4476 neonates hospitalized between July 2011 and October 2012. The control group adopted the risk factor based antibiotic strategy and the observed group received a combination antibiotic strategy based on risk factors, infection screening and monitoring. The rate of antibiotic use, average length of stay, readmission rate and mortality rate were compared between the two groups. **Results** With the change from the risk factor based antibiotic strategy to the combination antibiotic strategy, the total rate of antibiotic use decreased from 79.6% to 50.5% ($P<0.01$). There were no differences in the average length of stay, readmission rate, and mortality rate between the two groups. **Conclusions** The combination antibiotic strategy based on risk factors, infection screening and monitoring can reduce antibiotic use substantially and has no adverse effects on treatment outcomes in hospitalized neonates. **[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1089-1092]**

Key words: Anti-bacterial agents; Infection; Neonate

新生儿免疫力低下, 易患感染性疾病, 感染初期往往缺乏特异性临床表现, 容易出现感染迅速进展, 甚至暴发且难以控制, 延误治疗容易导致预后不良^[1]。另外, 广大新生儿科医生常常担心过于严格的抗生素使用限制会增加住院新生儿的

感染机会。上述因素导致新生儿病房抗生素使用率居高不下^[2]。

本研究在加强新生儿抗生素规范化使用的基础上, 将抗生素使用策略由风险评估策略改为风险评估与感染筛查和监测结合的策略, 对新入院

[收稿日期] 2013-05-03; [修回日期] 2013-05-29

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81330016), 国家自然科学基金项目(81370738), 国家临床重点专科建设项目(1311200003303), 长江学者和创新团队发展计划(PCSIRT0935), 四川省科技厅科技支撑计划项目(2010FZ0011)。

[作者简介] 夏斌, 男, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 伍金林, 副主任医师。

新生儿严格把握抗生素使用指针, 加大感染筛查力度, 加强感染监测。总结抗生素使用策略改变前后住院新生儿抗生素使用率及治疗结局的变化, 旨在探寻新生儿病房合理使用抗生素的方法, 减少住院新生儿不必要的抗生素使用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2010年1月至2012年10月期间在我院新生儿科住院治疗的8882例新生儿为研究对象。

1.2 方法

采用队列研究, 将2010年1月1日~2011年5月31日在我院新生儿科住院的新生儿4406例作为对照组, 将其归为按风险评估策略使用抗生素组。其中包括: (1) 具有感染高危因素(母亲产前发热, 早产, 胎膜早破, 产程延长, 难产, 羊水Ⅲ度污染, 胎儿宫内窘迫, 新生儿窒息, 新生儿出生后气促, 外院住院治疗>48h, 换血治疗后的黄疸患儿), 但无明确/严重感染症状的患儿, 入院时立即使用抗生素; (2) 入院时已经确诊有细菌感染或有明确/严重感染症状的病例(如多器官功能障碍、休克、败血症、感染性肺炎、颅内感染、脐炎、皮肤脓疱疮、严重皮肤软组织感染等), 母亲罹患败血症或绒毛膜羊膜炎, 入院时立即使用抗生素; (3) 入院时已经明确排除感染性疾病的新生儿不使用抗生素。

将2011年7月1日~2012年10月31日在我科住院的新生儿4476例作为研究组, 将其归为按风险评估与感染筛查和监测结合的策略使用抗生素组。其中包括: (1) 具有感染高危因素的患儿(高危因素同对照组, 但是对胎膜早破时间>18h的患儿入院时常规使用抗生素; 母亲临产前或产时有细菌感染导致发热或C-反应蛋白(CRP)升高, 羊水有臭味的患儿入院时常规使用抗生素), 如果在入院时尚无明确感染表现和证据的, 首先进行感染筛查, 并持续监测, 直到有感染表现或有感染证据时再及时加用抗生素; (2) 入院时已经确诊有细菌感染或有明确/严重感染症状的病例(同对照组), 母亲罹患败血症或绒毛膜羊膜炎, 入院时立即使用抗生素; (3) 入院时已经明确排除感染性疾病的新生儿不使用抗生素。

1.3 感染筛查及检测策略

患儿在入院时立即检查外周血白细胞计数分类、CRP、大小便常规, 根据病情决定是否加查降钙素原(procalcitonin, PCT)和痰培养、血培养。入院后6~12h复查白细胞计数分类和CRP, 必要时查PCT, 然后根据病情每6~24h复查1次, 根据病情加查PCT, 直至入院后48h。

1.4 抗生素应用策略

有感染高危因素, 但临床表现稳定尚无明确感染症状的患儿, 入院时白细胞计数分类、CRP正常的, 暂时不使用抗生素; 入院6~12h复查白细胞计数分类和CRP, 必要时查PCT, 持续监测至入院后48h, 期间患儿出现感染症状或体征(面色苍白、发绀, 反应低下、哭声微弱、奶量明显减少、吸吮无力、气促、腹胀、黄疸、皮肤瘀点等表现不能用其他原因解释), 或白细胞计数分类、CRP和PCT进行性异常的病例及时加用抗生素。在没有病原学资料时, 根据病情首先选用氨苄西林、头孢西丁或哌拉西林+他唑巴坦, 用抗生素前常规采集痰液、分泌物或血液进行培养及药敏检测。根据细菌学资料和患儿临床表现决定是否调整抗生素。

1.5 统计学分析

采用Microsoft Office Excel 2003建立数据库, 采用SPSS11.0统计学软件包对数据进行统计分析, 呈正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料用率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例一般资料比较

两组患儿一般资料比较, 其疾病种类相似, 研究组危重患儿比例略高, 见表1~2。

2.2 两组抗生素使用率及预后比较

住院新生儿抗生素应用策略由风险评估策略改为风险评估加感染筛查及监测策略后住院新生儿抗生素使用率明显降低[对照组为79.60%, 观察组为50.50%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)]; 两组患儿的平均住院日、再入院率、病死率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表3。

表 1 两组患儿疾病种类对比 [例(%)]

主要诊断*	对照组 (n=4406)	研究组 (n=4476)
新生儿肺炎	2650(17.63)	2202(14.87)
新生儿高胆红素血症	1606(10.68)	1717(11.60)
早产儿	1209(8.04)	1231(8.32)
低蛋白血症	1190(7.92)	1346(9.09)
酸碱及电解质糖紊乱	1111(7.39)	1287(8.69)
新生儿窒息	1015(6.75)	772(5.21)
新生儿缺血缺氧性脑病 或颅内出血	1002(6.67)	1034(6.98)
危重症(满足新生儿危重评分)	880(5.85)	1223(8.26)
新生儿贫血或血小板减少	735(4.89)	721(4.87)
除外肺炎的细菌感染	593(3.94)	500(3.38)
出血(消化道、皮肤)	589(3.92)	487(3.29)
皮疹	502(3.34)	307(2.07)
呕吐(非外科性)	480(3.19)	553(3.74)
先天性心脏病或心率异常	341(2.27)	396(2.67)
心血管、消化道以外的 先天畸形	302(2.01)	246(1.66)
先天性消化道畸形	235(1.56)	175(1.18)
新生儿胎粪吸入综合征	220(1.46)	223(1.51)
新生儿惊厥	201(1.34)	173(1.17)
其他	171(1.14)	211(1.43)

注: * 统计每个住院新生儿的前 6 个主要诊断(由于大部分病例均有数个诊断,因此病种统计数量远远大于住院病例数量)。

表 2 两组患儿第一诊断对比 [例(%)]

对照组	研究组
新生儿肺炎	2154(48.89)
新生儿高胆红素血症	1003(22.76)
新生儿吸入性肺炎	160(3.63)
新生儿肺透明膜病	146(3.31)
新生儿出血病	92(2.09)
其他	851(19.31)
合计	4406(100)
新生儿肺炎	1948(43.52)
新生儿高胆红素血症	902(20.15)
新生儿肺透明膜病	197(4.40)
早产儿	190(4.24)
新生儿吸入性肺炎	148(3.31)
其他	1091(24.37)
合计	4476(100)

注: 统计每个住院新生儿的第一诊断。两组患儿的第一诊断构成,均采用行×列 χ^2 检验,结果均 $P<0.01$,提示两组患儿的第一诊断构成有差异,分析原因与以下因素有关:(1)该研究的样本量较大,因此尽管各种疾病在两组的发生比例接近,但仍然出现统计学差异;(2)研究组的危重情况更加突出,引起两组患儿的疾病构成排序出现差异,但是本研究分析认为患儿危重情况的比例增加会增加抗生素的使用机会,这对本研究结论不会造成明显偏倚。

表 3 两组患儿抗生素使用率及治疗结局比较

组别	例数	抗生素使用率 [例(%)]	平均住院日 ($\bar{x} \pm s, d$)	再入院率 [例(%)]	病死率 [例(%)]
对照组	4406	3507(79.60)	9±6	81(1.83)	57(1.13)
研究组	4476	2261(50.50)	9±8	83(1.86)	53(1.12)
$t(\chi^2)$ 值		(12.26)	0.84	(0.56)	(0.42)
P 值		<0.01	0.37	0.43	0.61

3 讨论

新生儿容易发生感染,感染初期表现无特异性,容易与非感染性疾病混淆;而且新生儿感染容易出现病情迅速加重,甚至急剧恶化。由于在临床工作中担心漏诊感染和耽误患儿病情,因此当临床工作中一时不易鉴别时一般均会将感染作为首先考虑的因素,尽早进行抗感染治疗,而不会等待观察^[2]。

由于上述原因,当面对不能立即排除感染诊断的新生儿时,新生儿科临床工作者大多数会按照风险评估策略,马上开始抗感染治疗。具体表现为:(1)一旦从产科获取患儿有感染的危险因素,立即使用抗生素;(2)如果患儿有不易解释的临床表现时,首先考虑与感染有关并立即使用抗生素。

由于临床早期判断新生儿是否罹患细菌感染非常困难,因此寻找对新生儿感染敏感而特异的标记物(客观指标)一直是研究重点。临床上使用的细菌感染检测常规指标为外周血白细胞计数和分类、红细胞沉降率、血培养等方法,这些检查对新生儿感染诊断的敏感性不高,特异性也差,不能给广大临床医生提供很好的支持。尤其是血培养作为败血症诊断的金标准,其敏感性较低,而且耗时较长,导致其不能作为早期判断严重感染的良好工具。目前在临床推广的检测指标主要是 CRP 和 PCT,其检测的敏感性和特异性较高,研究表明 CRP 在感染 6~8 h 后即可增高^[3],PCT 在感染后 4~6 h 就会出现增高^[4];其增高数值与感染严重程度有一定相关性,在感染控制后也会迅速降低。最近的 1 项 meta 分析表明 PCT 在不同时间诊断新生儿败血症的准确率最高可达 85%,略高于 CRP (77%)^[5]。但是研究也表明新生儿出生的 24~48 h,CRP 和 PCT 均可出现暂时性的增高,因此对于早期新生儿和处于危重情况的新生儿的特异性仍然不够^[6-7]。

其他在临床研究的检测指标包括血清淀粉酶 A 蛋白、血清脂多糖结合蛋白、血清 α -间抑蛋白等急性时相蛋白,以及各种炎症介质/因子,如 IL-6、IL-8、IL-10、INF- α 、TGF- β 、干扰素诱导蛋白等,另外还有白细胞表面抗原,如 CD64、CD45RA、CD45RO、CD11b、CD54 等,以及人类白细胞抗原 DR,可溶性髓样细胞表达触发受体-1 和细菌 16SrDNA 检测等等^[6-10]。尽管有上述不少

的检测指标,但是目前仍然没有哪一种检测具备足够的敏感性和特异性。

因为新生儿细菌感染的临床表现缺乏特异性,目前又缺乏特异敏感的快速检测方法,所以临床医师通常采用风险评估策略对临床怀疑有感染的新生儿首先给予抗生素治疗,直到临床排除细菌感染、血培养结果无细菌生长或临床症状消失后再停用抗生素。因此在回顾性分析研究中常常发现新生儿接受了不必要的抗生素治疗^[8]。

近年的研究表明抗生素过度使用和不合理使用不仅无助于新生儿感染的预防,相反可能导致耐药菌株的产生^[2,8,11]。新生儿过度使用抗生素可能影响正常菌群在新生儿体内的定植、继发真菌感染、加重黄疸等不良影响^[12]。如何在降低抗生素使用率的基础上做到对新生儿细菌感染的早发现 and 早治疗,从而保证新生儿的安全,是临床工作的重点和难点。

按照风险评估加感染筛查及监测的策略,也就是面对不能立即排除细菌感染诊断的新生儿时,首先应尽量全面获取产科资料和就诊前病史,结合仔细体查,进行全面的感染风险评估。在此基础上及时获取感染筛查结果,对于具有感染危险因素的患儿,即使初次筛查结果正常,也应该继续进行严格监测。感染筛查指标应该能够进行快速检测、技术成熟、稳定性好、价格便宜、在尽量短的时间内就能获得数据。目前临床上能够广泛应用并满足上述条件的检测指标仍然只有外周血白细胞计数分类和急性时相蛋白CRP。本研究将外周血白细胞计数分类和CRP结合起来作为筛查感染的指标,同时结合PCT检测,而且强调及时复查(6~24h)和监测(48h),掌握其动态变化,这样能明显提高检测的准确率^[6,13],同时结合患儿临床表现,及时筛查出感染患儿,开始抗感染治疗。

本研究发现在加强临床观察的基础上动态监测常用的感染监测指标,基本能够满足临床及时发现感染的需要。但这些指标的敏感性尚有不足,有时患儿临床症状已经比较明显后才检测到感染指标异常,甚至一直正常,因此在临床已经有比较明显的感染表现时不能因为外周血白细胞、CRP、PCT等指标未见异常就不用抗生素而延误抗感染治疗的时机。继续寻找更加敏感和特异的早期快速检测方法仍然是及时发现新生儿感染的研究重点。

抗生素使用策略改变后,住院新生儿的抗生素总体使用率有明显下降。而感染的情况较前没有增加,患儿的平均住院日、病死率、再入院率等重要指标均没有异常改变。因此认为将具有感染危险因素/风险新生儿的抗生素使用策略由风险评估改进为风险评估结合感染筛查和监测,能够有效减少住院新生儿的抗生素使用率,同时不会增加患儿因可能发生感染导致的不良后果。本研究为住院新生儿更加合理使用抗生素提供了一个有益的思路。

[参 考 文 献]

- [1] 余家林,吴仕孝. 细菌感染[M]//邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2010:337-355.
- [2] Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units[J]. *Early Hum Dev*, 2007, 83(3): 157-163.
- [3] Philip AG. Response of C-reactive protein in neonatal Group B streptococcal infection[J]. *Pediatr Infect Dis*, 1985, 4(2): 145-148.
- [4] Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6): 1605-1608.
- [5] Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. 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.
- [6] Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2): 421-438.
- [7] 薛慧敏,卢宪梅,李文. 新生儿感染性疾病检测方法现状[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2005, 8(4): 441-443.
- [8] Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections[J]. *Pediatrics*, 1999, 104(3): 447-453.
- [9] 朱建幸,张永红,沈铮,李玉峰,陈菲,朱晓东. 新生儿细菌感染时IL-8 IL-10 IL-13水平的研究及其临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(5): 365-368.
- [10] 汤鸣,梁星群. 新生儿感染性疾病血IL-6的测定及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(1): 43-44.
- [11] Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled?[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1229-1230.
- [12] 李利. 新生儿细菌感染及抗生素应用的相关问题[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(5): 293-295.
- [13] Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis[J/OL]. *editerr J Hematol Infect Dis*, 2012, 4(1): e2012028. doi: 10.4084/MJHID.2012.028.

(本文编辑:王庆红)