

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2024.05.001

新生儿早发败血症早期识别和初步管理专家共识

新生儿早发败血症早期识别和初步管理专家共识专家组

张华岩¹ 毛健² 林振浪³ 王亚娟⁴ 贝斐⁵ 岳少杰⁶ 石静云⁷ 应豪⁸ 赵扬玉⁹ 袁天明¹⁰
顾蔚蓉¹¹ 韩俊彦¹² 陈瑛⁴ 沈艳青⁵ 曹芯诚¹² 叶尔达娜·麻哈布力¹² 曹云¹² 蒋思远¹²

败血症是导致新生儿,尤其是早产儿死亡和不良预后的重要因素。按起病时间的不同,败血症分为早发败血症(EOS)(绝大多数生后 ≤ 72 h起病)和晚发败血症(生后 > 72 h起病)。其中,EOS主要是新生儿在分娩前或分娩时获得,病原微生物多来自母亲泌尿生殖道。新生儿临床表现与产妇危险因素是评估EOS发生风险的重要标准^[1]。

我国新生儿早期经验性抗菌药物的使用存在使用率过高、过度使用广谱抗菌药物、疗程过长等重要问题。研究显示,近80%的极低出生体重儿人群出生后接受早期经验性抗菌药物治疗^[2]。我国NICU收治的 < 34 周早产儿中,约85%接受早期经验性抗菌药物治疗^[3]。相当一部分血培养阴性的新生儿被错误诊断为“临床败血症”而接受长疗程抗菌药物治疗^[4]。在除外感染的新生儿中,未能及时停用抗菌药物,导致使用疗程明显延长^[3]。对新生儿EOS危险因素评估不恰当、忽视动态观察新生儿临床表现的关键作用、对非特异性感染指标的过度依赖和不恰当解读,可能是目前早期抗菌药物治疗占比高、疗程长的重要原因。因此,亟需形成新生儿EOS识别流程共识,以进一步规范抗菌药物合理使用。

本文旨在建立一份适用于临床实践的“新生儿早发败血症早期识别及初步管理专家共识”(以下简称共识),帮助临床医生评估EOS发生风险,把握经验性抗菌药物使用时机、药物选择和疗程制定,以促进临床医生在及时有效识别EOS病例的同时,安全地减少抗菌药物的不合理使用。

1 使用人群

新生儿科医生和护士。

2 实施人群

基金项目 国家重点研发计划项目:2021YFC2701800;2021YFC2701805

作者单位 1广州市妇女儿童医疗中心 广州,511400;2中国医科大学盛京医院 沈阳,110000;3温州医科大学附属第二医院 温州,325027;4首都儿科研究所附属儿童医院 北京,100020;5上海交通大学医学院附属儿童医学中心 上海,200127;6中南大学湘雅医院 长沙,410008;7甘肃省妇幼保健院 兰州,730050;8上海市第一妇婴保健院 上海,200040;9北京大学第三医院 北京,100191;10浙江大学附属儿童医院 杭州,310003;11复旦大学附属妇产科医院 上海,200090;12复旦大学附属儿科医院 上海,201102

通讯作者 曹云 email: yuncao@fudan.edu.cn;蒋思远 email: jiangsiyuan@fudan.edu.cn

0~3 d的新生儿。

3 EOS新生儿临床表现危险信号和产前危险信号

3.1 新生儿临床表现高危信号^[5-9]

- 不明原因出生时重度窒息。
- 惊厥。
- 不能用已知病因解释的心肺复苏或有创机械通气需求。
- 不能用已知病因解释的持续呼吸功能异常:呼吸增快或减慢,呼吸窘迫(呻吟、鼻翼扇动、吸气性凹陷),呼吸暂停等。
- 不能用已知的非感染性病因解释的循环不稳定或休克:表现为心率增快,外周灌注不良(皮肤花纹、颜色苍白或青灰,毛细血管再充盈时间延长),血压下降等。

3.2 新生儿临床表现中危信号^[5-9]

- 意识和活动状态:反应不佳,活动减少,足月儿/晚期早产儿肌张力减低或激惹。
- 不能用环境温度解释的体温异常($\leq 36^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)。
- 喂养:足月儿/晚期早产儿拒奶、喂养不耐受或呕吐。
- 不明原因低血糖、高血糖或代谢性酸中毒。
- 不明原因的产后24 h内出现黄疸。
- 不明原因的出血、紫癜。

3.3 产前高危信号

- 确诊或临床诊断羊膜腔内感染:产妇产时发热($\geq 39^{\circ}\text{C}$),或产时发热($38.0\sim 38.9^{\circ}\text{C}$)持续 > 30 min同时合并母亲外周血WBC计数增高、脓性宫颈分泌物或胎心增快中任意1项^[10]。

- 胎龄 $<35^{0/7}$ 周, 母亲宫颈机能不全、不明原因产程发动、胎膜早破、突发不明原因胎儿窘迫导致的早产^[5]。
- 胎龄 $<37^{0/7}$ 周且胎膜早破时间 ≥ 18 h^[11]。
- 多胎妊娠时, 另外一胎疑似或确诊感染^[12]。

3.4 产前中危信号

- 母亲 B 族链球菌(GBS)定植但未接受规范产时抗菌药物预防; 母亲 GBS 定植定义: 母亲本次或既往妊娠 GBS 筛查阳性、GBS 菌尿症或感染、或既往分娩 GBS 感染的新生儿; 规范产时抗菌药物预防定义: 母亲在分娩前 >4 h 开始接受青霉素、氨苄西林或头孢唑林治疗^[13]。
- 胎龄 $\geq 35^{0/7}$ 周但 $<37^{0/7}$ 周不明原因产程发动^[6]。
- 胎龄 $\geq 37^{0/7}$ 周且胎膜早破时间 ≥ 18 h^[11]。
- 某些产科操作如宫内胎儿监测, 产程发动后或胎膜破裂后阴道指检 >5 次, 宫颈环扎术后^[11]。

4 EOS 经验性抗菌药物使用前实验室检查

4.1 必需检查项目

- 血培养(至少采样 1 mL, 且在抗菌药物使用前完成)^[14]。

4.2 选择性检查项目^[15-17] 需动态观察, 正确解读。

- 血常规。
- CRP、降钙素原(PCT)。
- 其他炎症因子, 如白介素-6 等。

目前尚没有一种生物标志物或生物标志物的组合具有足够的诊断准确性, 用以可靠地对新生儿败血症作出诊断^[16, 17]。

4.3 特殊检查项目 在临床高度怀疑败血症, 但血、脑脊液培养阴性或怀疑特殊病原体感染(如单纯疱疹、肠道病毒、巨细胞病毒等)时, 可酌情考虑采集血液样本送检宏基因组二代测序(mNGS)及 PCR 检测^[15, 18]。

4.4 无需进行的检查项目

- EOS 无需尿培养^[8]。
- 如无局部感染的临床表现, 无需进行皮肤拭子或培养^[8]。

5 EOS 经验性抗菌药物使用时机

5.1 立即使用

- 有任意 1 项新生儿临床表现高危信号。
- 有 ≥ 2 项新生儿临床表现中危信号。
- 有任意 1 项新生儿临床表现中危信号且持续 >4 h 不能缓解。

5.2 选择立即使用或密切观察

- 有任意 1 项产前高危信号。
- 有 ≥ 2 项产前中危信号或有 1 项新生儿临床表现中危信号。

5.2.1 有条件进行密切观察的单位

- 暂不使用抗菌药物, 密切观察生命体征(呼吸、心率、体温、外周灌注、皮肤颜色) \geq 生后 48 h^[19], 以保证及时识别真正的感染病例并避免不必要的抗菌药物使用^[9]。

5.2.2 无条件进行密切观察的单位

- 立即使用抗菌药物, 但可能导致不必要的抗菌药物暴露的风险, 排除感染后应尽早停用。

5.3 暂不使用密切观察

- 有任意 1 项产前中危信号, 或任意 1 项新生儿临床表现中危信号但很快恢复。需密切观察生命体征 \geq 生后 48 h^[21], 如出现临床表现或严重程度增加、持续不能缓解, 则立即应用抗菌药物。

5.4 不建议使用

- 无任何临床表现和产前危险信号的新生儿。
- EOS 低危早产儿, 是指由于产科指征的剖宫产(如母亲先兆子痫、其他非感染疾病或胎盘机能不全)、出生前产妇产宫缩发动、且产时无胎膜破裂^[5]。

5.5 动态评估

- 所有新生儿均需动态评估临床表现, 尤其是早产儿需密切观察, 每 8~12 h 动态评估, 胎龄越小需要更密切观察。

6 EOS 经验性使用抗菌药物中的监测和评估

6.1 监测

- 强烈推荐对新生儿生命体征及临床表现进行动态评估^[9]。
- 血培养尚未报告时, 18~24 h 可复查血常规及 CRP。

6.2 出现下列情况应进行腰椎穿刺

- 血培养阳性。
- 临床高度怀疑 EOS。
- 存在提示有 CNS 感染的临床表现, 如惊厥、前囟张力增加、意识障碍等。
- 抗菌药物治疗效果不满意。

6.3 抗菌药物停用评估

- 经验性抗菌药物停用原则: 血培养无阳性回报, 新生儿状态稳定且感染相关临床表现消失, 应在血培养送检后 36~72 h 内停用。
- 如抗菌药物使用 >36 h, 至少需每 12 h 再次评估抗菌药物的使用指征^[21-23]。
- 早产儿单纯呼吸不稳定不作为延长使用抗菌药物的指征。
- 不应单纯为纠正不正常的实验室检查指标(如 CRP、WBC 等)而延长使用抗菌药物。

7 EOS 初始治疗的抗菌药物选择(仅对细菌败血症治疗进

行推荐)

7.1 抗菌药物选择

- 在血培养和其他非特异性检查结果出来前,经验性选用广谱抗菌药物组合。氨苄西林(或青霉素)+第三代头孢菌素可作为一线抗菌药物,但近年来研究报道,国内 EOS 病原菌对第三代头孢的耐药性增高^[24],可结合当地病原菌分布及细菌药敏监测的数据^[19]调整经验性使用抗菌药的一线选择,如加β-内酰胺酶抑制剂的复方制剂等^[25]。西方国家相关指南均推荐青霉素类+氨基糖苷类药物组合作为新生儿 EOS 的一线经验性抗菌药物,在能够进行氨基糖苷类药物血药浓度监测的单位中,可酌情根据药敏数据并取得家属知情同意基础上,采用基于氨基糖苷类药物的经验性治疗方案。
- 不推荐 EOS 常规经验性应用碳青霉烯类药物、万古霉素和利奈唑胺^[26]。
- 有黄疸的新生儿或有黄疸严重倾向的新生儿慎用头孢曲松钠^[11]。
- 长期使用三代头孢菌素可能增加侵袭性念珠菌感染的发生风险^[27]。

7.2 抗菌药物调整原则

- 根据细菌药物敏感试验结果进行抗菌药物调整,能单用不联用,能选窄谱药物不选广谱药物。
- 如果根据药敏结果无抗菌药物可选、敏感抗菌药物为新生儿禁用药品,可根据临床效果继续经验性使用抗菌药物。
- 若药敏试验结果显示敏感抗菌药物与临床效果不符合,则按照临床效果用药。
- 使用抗生素 2~3 d 后血培养应该转阴,如持续阳性,需审核抗菌药物用法用量是否合理(有条件时检测血药浓度以指导给药方案),或考虑换用抗菌药物或联合用药。
- 怀疑存在 CNS 感染但条件不允许腰椎穿刺者,建议先采用 CNS 感染治疗量进行经验性治疗,待条件允许时再行腰穿。

7.3 治疗疗程

- 确诊 EOS 抗菌药物疗程:革兰氏阳性菌败血症 7~14 d,革兰氏阴性菌败血症 14~21 d^[9]。
- GBS 感染相关疗程^[13]:单纯败血症 10 d,合并 CNS 感染但无并发症 14 d。
- 革兰氏阴性菌脑膜炎无并发症时:脑脊液培养转阴后 14~21 d^[28]。
- 存在并发症(硬膜下积液、脑室炎、脑脓肿、骨关节感染和心内膜炎等)时可酌情延长抗菌药物疗程。

8 共识制作方法

8.1 共识专家组 复旦大学附属儿科医院新生儿科曹云

教授和蒋思远副主任医师担任核心专家组联合组长,在考虑不同地域和不同医疗职称的基础上,邀请了在新生儿感染方向有学术建树的新生儿专家和年轻医生组成核心专家组(见作者署名)。复旦大学附属儿科医院新生儿科韩俊彦、曹芯诚、叶尔达娜·麻哈布力,首都儿科研究所附属儿童医院陈瑛,上海交通大学医学院附属儿童医学中心沈艳青同时担任学术秘书。复旦大学 GRADE 中心张崇凡在共识方法学上给予了支持。

9 共识制定时间轴

2024-1-14 第 1 次会议,成立共识专家组和秘书组,讨论共识制定的必要性。

2024-4-14 第 2 次专家组讨论共识选题,初步形成共识选题维度和条目 1 稿。

2024-4-23 秘书组通过查阅文献和讨论,进一步细化共识选题维度和条目 1 稿,形成共识选题维度和条目 2 稿。

2024-7-30 专家组对共识选题维度和条目 2 稿进行函询。

2024-8-1 秘书组对共识选题维度和条目 2 稿函询结果进行梳理、归纳、文献考证和概括,起草共识第 1 稿。

2024-8-16 对共识第 1 稿在专家组中函询。

2024-8-20~10-26 秘书组经过 5 次线上会议,就专家组对共识第 1 稿函询的 106 条意见,逐条梳理、归纳、文献考证和概括,形成共识第 2 稿。

2024-10-26 对共识第 2 稿在专家组中函询。

2024-10-28~11-7 秘书组经过 3 次线上会议,就专家组对共识第 2 稿函询的 67 条意见,逐条梳理、归纳、文献考证和概括,形成共识第 3 稿。

2024-11-7 对共识第 3 稿在专家组中函询。

2024-11-11~11-14 秘书组经过 2 次线上会议,就专家组对共识第 3 稿函询的 62 条意见,逐条梳理、归纳、文献考证和总结,形成共识终稿。

参考文献

- [1] FLANNERY D D, PUOPOLO K M. Neonatal early-onset sepsis. *Neoreviews*, 2022, 23(11): 756-770.
- [2] FLANNERY D D, ROSS R K, Mukhopadhyay S, et al. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(1): e180164.
- [3] JIANG S, ZHANG L, YAN W, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units in China: A multicenter cohort study. *J Pediatr*, 2021, 239: 136-42 e4.
- [4] POLIN R A. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [5] PUOPOLO K M, BENITZ W E, ZAOUTIS T E. Management of neonates born at ≤34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20182896.



- [6] PUOPOLO K M, BENITZ W E, ZAOUTIS T E. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20182894.
- [7] BROWN S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 7070.
- [8] Neonatal infection: Antibiotics for prevention and treatment 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>.
- [9] STOCKER M, ROSA-MANGERET F, AGYEMAN P K A, et al. Management of neonates at risk of early onset sepsis: A probability-based approach and recent literature appraisal: Update of the Swiss national guideline of the Swiss Society of Neonatology and the Pediatric Infectious Disease Group Switzerland. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(12): 5517-5529.
- [10] Committee Opinion No. 712: Intrapartum management of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(2): e95-e101.
- [11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第5版. 北京人民卫生出版社, 2019.
- [12] GOEL N, SHRESTHA S, SMITH R, et al. Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105(2): 118-122.
- [13] PUOPOLO K M, LYNFIELD R, CUMMINGS J J. Management of infants at risk for Group B streptococcal disease. *Pediatrics*, 2019, 144(2): e20191881.
- [14] STRUNK T, MOLLOY E J, MISHRA A, et al. Neonatal bacterial sepsis. *Lancet*, 2024, 404(10449): 277-293.
- [15] DU L Z. Early diagnosis and management of neonatal sepsis: A perspective. *World J Pediatr*, 2024, 20(4): 303-306.
- [16] BOSCARINO G, MIGLIORINO R, CARBONE G, et al. Biomarkers of neonatal sepsis: Where we are and where we are going. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(8): 1233.
- [17] CANTEY J B, LEE J H. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 2021, 48(2): 215-227.
- [18] ZHU Y, GAN M, GE M, et al. Diagnostic performance and clinical impact of metagenomic next-generation sequencing for pediatric infectious diseases. *J Clin Microbiol*, 2023, 61(6): e0011523.
- [19] BRADY M T, POLIN R A. Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics*, 2013, 132(1): 166-168.
- [20] ALEEM S, GREENBERG R G. When to include a lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis. *Neoreviews*, 2019, 20(3): e124-e34.
- [21] CANTEY J B, WOZNAK P S, PRUSZYNSKI J E, et al. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): A prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10): 1178-1184.
- [22] MEYERS J M, TULLOCH J, BROWN K, et al. A quality improvement initiative to optimize antibiotic use in a level 4 NICU. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e20193956.
- [23] ASTORGA M C, PISCITELLO K J, MENDA N, et al. Antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit: Effects of an automatic 48-hour antibiotic stop order on antibiotic use. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2019, 8(4): 310-316.
- [24] LI J Y, CHEN S Q, YAN Y Y, et al. Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China-A meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2018, 71: 89-93.
- [25] LITZ J E, GOEDICKE-FRITZ S, HÄRTEL C, et al. Management of early- and late-onset sepsis: Results from a survey in 80 German NICUs. *Infection*, 2019, 47(4): 557-564.
- [26] 童笑梅, 周文浩, 杨克虎. 美罗培南治疗新生儿脓毒症的临床实践指南(2024年版). *中国当代儿科杂志*, 2024, 26(2): 107-117.
- [27] COTTEN C M, MCDONALD S, STOLL B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*, 2006, 118(2): 717-722.
- [28] TUNKEL A R, HARTMAN B J, KAPLAN S L, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.

(收稿日期: 2024-11-14 修回日期: 2024-11-18)
(本文编辑: 张崇凡)