

新生儿感染性败血症的研究进展概述

杨士慷

首都医科大学第四临床医学院, 北京
Email: yangshikang2006@126.com

收稿日期: 2021年4月11日; 录用日期: 2021年4月25日; 发布日期: 2021年5月17日

摘要

新生儿败血症是导致新生儿死亡的主要原因之一。由于临床表现不典型, 早期诊断较困难, 多采取经验性治疗。通过研究国内近五年相关文献, 本综述对新生儿败血症的临床表现、高危因素、早期诊断、病情轻重及预后判断、治疗及预防进行了概述。

关键词

新生儿, 败血症, B族溶血性链球菌, 早产

Overview of the Research Progress of Neonatal Infectious Sepsis

Shikang Yang

The Fourth Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing
Email: yangshikang2006@126.com

Received: Apr. 11th, 2021; accepted: Apr. 25th, 2021; published: May 17th, 2021

Abstract

Neonatal sepsis is one of the leading causes of neonatal death. Due to the atypical clinical manifestations, early diagnosis is difficult, and more empirical treatment is adopted. By studying relevant domestic literatures in recent five years, this review summarizes the clinical manifestations, high risk factors, early diagnosis, severity of the disease, prognosis judgment, treatment and prevention of neonatal sepsis.

Keywords

Newborn, Sepsis, Group B Hemolytic Streptococcus, Preterm Birth

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿败血症是由于在新生儿的正常无菌体液(如血液或脑脊液)中存在病原微生物(细菌或真菌)而导致的一种临床综合征,可引起血流动力学改变和其他全身炎症反应综合征。新生儿败血症是导致新生儿死亡的主要原因之一。

新生儿败血症按发病时间分为早发和晚发败血症。通常在生后 72 h 内出现临床表现或体征时应考虑新生儿早发败血症,这一定义存在的例外情况是 B 族链球菌引起的新生儿败血症,尽管由围生期病因引起,但可能在生后 7 天内发病。出生 72 h 后发病的称为新生儿晚发败血症。

2. 新生儿败血症的临床表现

新生儿败血症临床表现不特异,累及多个系统。早发型败血症组以体重正常的足月儿多见,硬肿、反应迟钝、感染性休克、DIC 发生率高于晚发型组,PLT 低于晚发型组;而晚发型组以极低出生体质量的早产儿多见,化脓性脑炎发生率高于早发型组[1] [2]。

研究发现新生儿 B 族溶血性链球菌早发型多以呻吟、气促等呼吸窘迫症状为临床表现,起病凶险,临床症状典型,61.9%需呼吸支持;晚发型多以发热、精神反应差为临床表现,起病相对隐匿,并发症多且易合并神经系统异常等后遗症,53.8%合并化脓性脑膜炎[3]。早发型败血症组出生体重低于晚发型败血症组,病理性黄疸发生率高于晚发型败血症组,发热比例低于晚发型败血症组,差异有统计学意义[4]。

新生儿李斯特菌败血症多见于早产儿,可呈暴发式感染,易合并多脏器损伤[5]。新生儿李斯特菌败血症临床特点主要表现为呼吸困难、发热多合并化脓性脑膜炎[6]。

3. 新生儿败血症的高危因素

3.1. 早发型与晚发型败血症相关高危因素

1) 绒毛膜羊膜炎:有研究显示,新生儿败血症患儿中 80%合并绒毛膜羊膜炎[7]。

2) 胎膜早破 >18 h 及胎盘早剥:新生儿生后约 15%胎膜早破的发展为早发型败血症。临床绒毛膜羊膜炎-胎膜早破-胎盘早剥之间存在诸多联系,通常胎盘早剥伴随着绒毛膜羊膜炎的存在,发生在胎膜早破之后,三者共同作为新生儿败血症的高危因素。更多见于早发型[4]。

3) 早产

早产儿晚发型败血症的比例高于足月儿,足月儿早发型败血症的比例高于早产儿[8]。

4) 母亲感染相关指标(特别是链球菌):

母亲体温升高 >38.8℃、产前血 WBC 计数 >13.1 × 10⁹·L⁻¹、GBS 阳性,羊水Ⅲ°或羊水异味等可作为母亲产时发热新生儿感染的独立危险因素[9]。

5) 侵入性操作:如中心静脉置管、机械通气(气管插管)与新生儿晚期败血症密切相关[10]。

3.2. 区分真菌或细菌感染相关高危因素

1) 早产

足月儿多发生革兰氏阳性球菌感染，早产儿易发生革兰氏阴性球菌和真菌感染[11][12]。

近平滑假丝酵母菌脓毒血症中早产儿、低出生体重儿、留置 PICC 及长期应用广谱抗生素为其主要高危因素[13]。

2) 低出生体重

真菌组中低出生体重儿及院内感染比率较高、平均住院时间较长、发热及呼吸暂停发生率较高，而 G-菌组及 G+菌组多为正常出生体重儿[14]。

4. 新生儿败血症的早期诊断

4.1. 早期诊断的方法

血培养仍然是诊断败血症的“金标准”，但存在培养时间长、阳性率低、假阳性率高等缺陷。与传统血培养相比，基因芯片法能快速检测血中病原菌，有较高的阳性率，并可减少采血量，在新生儿败血症诊断中有较大的应用价值[15]。

16S rRNA 基因聚合酶链式反应(PCR)方法用于新生儿败血症的检测具有较高的检出率，可用于临床新生儿败血症的快速诊断[16]。PCR 技术的优点是：不管是否存活，只要有其基因存在，均可检出，故检出率高且检测不受抗生素治疗的影响，对于分娩期预防性使用抗生素的也同样适用；仅需几小时即可得到结果；PCR 所需的血液标本量较血培养少；PCR 所需的细菌浓度也更小。

4.2. 早期辅助诊断的指标

4.2.1. 降钙素原

降钙素原(PCT)是降钙素的前体，由肝细胞和巨噬细胞产生。在细菌性败血症时迅速升高，在应用有效抗生素治疗后迅速下降，故其在预测 EONS 以及追踪抗生素疗效有重要价值。PCT 诊断新生儿败血症灵敏度和特异度较高[17]，但 PCT 水平在生后 48 h 波动大，一定程度上限制了 PCT 对 EONS 的诊断。PCT 可与其他指标联合来提高诊断准确率。

4.2.2. C 反应蛋白

CRP 为一种急性反应蛋白，在各种急性炎症等情况下明显升高，常作为感染的常规标志物应用于细菌感染的早期诊断。有研究显示 CRP 在诊断新生儿败血症的价值较中性粒细胞百分比和 MPV 高[18]。但也有研究发现被感染的新生儿中，极度早产的患儿可能在生后数天 CRP 反应都不能被有效激活，同时有些非败血症因素如窒息、胎粪吸入等也会造成脐血 CRP 升高，同时 CRP 还具有胎龄相关性，这限制了单纯脐血 CRP 水平升高在新生儿早期败血症诊断中的应用。

4.2.3. 细胞因子

IL-6、IL-8 参与炎症反应，且两者水平与感染严重程度相关，IL-6 诊断新生儿败血症的价值高于 IL-8，且两者联合应用可提高新生儿败血症诊断的准确性[19]。

有 meta 分析发现中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的汇总敏感度为 0.72，特异度为 0.78 不应将其作为新生儿败血症的单独诊断指标[20]。可将 CD64 指数、PCT 及 CRP 联合检测能够提高对新生儿败血症早期诊断的敏感度和特异度[21]。但也有 meta 分析发现 CD64 的汇总灵敏度为 0.89，特异度为 0.89，PCT 的汇总灵敏度为 0.78，特异度为 0.82 认为 CD64 的准确性优于 PCT，灵敏度和特异度均较高，能够作为单独诊断新生儿败血症的指标[22]。此项现存在争议，有待进一步研究。

4.2.4. 其他辅助诊断指标

有研究显示,在新生儿真菌性败血症的早期诊断中,血清 1,3- β -D 葡聚糖较 WBC、PLT、hs-CRP 具有更高的诊断效能,可作为该病早期诊断的生物标记物[23]。

临床中通过监测 Toll 样受体 4 (TLR4)有利于早期诊断晚发型新生儿败血症,特别是在诊断革兰阴性菌感染所致的败血症中具有更高的临床诊断价值[24]。

维生素 D 营养状态与新生儿脓毒症的发生发展及预后具有相关性;VD 缺乏状态下,患儿的病情更严重,病死率更高[25]。

脓毒症患儿 HLA-DR 表达率明显下降,血乳酸水平明显升高;两者联合检测可以提高诊断脓毒症的灵敏度;两者与脓毒症预后密切相关,可用来预测患儿预后情况[26]。

5. 新生儿败血症病情及预后的判断

5.1. 对病情的判断

新生儿败血症危重组血小板数升高,极危重组血小板数明显降低,监测血小板的变化对判断病情和估计预后有一定帮助[27]。

5.2. 对心功能的监测

利用 USCOM 加强对心功能的监测有助于对新生儿脓毒症的诊断和治疗[28]。脓毒症新生儿存在早期心功能变化,使用便携式超声心输出量监护仪 USCOM 可快速、简便、动态了解脓毒症新生儿的心功能及整体循环状态,为治疗及评估病情提供依据[29]。血清 H-FABP 水平能反映新生儿败血症患儿心肌损害的严重程度,联合 USCOM 动态监测对评估患儿病情及预后具有潜在价值[30]。

血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)联合床边心脏超声在新生儿脓毒症心功能障碍中具有诊治价值[31]。血清 BNP 水平也可早期诊断新生儿脓毒症心肌损伤,为新生儿脓毒症心肌损伤提供早期诊断的可靠实验室指标[32]。

5.3. 对肾损伤的检测

血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子 1 (KIM-1)联合检测可评估新生儿脓毒症急性肾损伤的预后[33]。

5.4. 对脓毒性休克的预测

新生儿脓毒症 24 h 内乳酸与血清清蛋白比值 L/A 升高可作为预测新生儿脓毒性休克的独立危险因素[34]。

6. 治疗

6.1. 抗生素治疗

万古霉素对革兰氏阳性菌有很高的抗菌活性;碳青霉烯类对革兰氏阴性菌有较好的抗菌活性[35]。利奈唑胺和万古霉素治疗新生儿革兰阳性菌败血症的疗效相当,但利奈唑胺对血小板和胆红素水平有影响,要加强用药监测[36]。

万古霉素联合丙种球蛋白可以明显改善新生儿败血症患儿临床症状,缩短住院时间,提高疗效,并可调节机体免疫水平,稳定血小板及总胆红素,具良好临床应用价值[37]。

头孢噻肟联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的临床疗效确切,与单纯头孢噻肟治疗比较能有效提高

临床疗效,降低病死率,这可能与其对抗炎症反应及增强抵御感染作用有关[38]。

静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)辅助治疗新生儿脓毒症,能够缩短患者住院时间,缩短抗菌药物使用疗程,并且能产生良好的临床疗效[39]。

6.2. 免疫治疗

关于败血症免疫治疗的临床证据表明,到目前为止,仅己酮可可碱能降低败血症患儿病死率、减少败血症患儿坏死性小肠结肠炎发生率和缩短住院时间,其余药物均表明无明确疗效。现有 NS 免疫治疗的临床研究存在样本数量小、缺乏多中心研究等问题,需大规模、多中心的临床试验进一步证实免疫治疗的有效性[40]。

6.3. 对症治疗

重组人生长激素治疗新生儿败血症有较好的临床疗效,可降低患儿心肌损伤,减轻全身炎症反应[41]。

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)救治脓毒症相关性新生儿急性肾损伤(sepsis-related acute kidney injury, AKI)较为安全,可作为脓毒症相关性 AKI 新生儿救治的有效措施[42]。

连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)治疗新生儿重症脓毒症伴多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)起到一定作用[43]。

低分子肝素可以有效改善新生儿脓毒症合并弥散性血管内凝血患儿凝血功能,减轻体内炎症反应,缩短 ICU 住院时间[44]。

7. 预防

常规抗菌药物预防不会降低羊水胎粪污染的新生儿脓毒症的发病率。因此,在婴儿没有确诊感染的前提下,建议避免滥用抗菌药物[45]。

对于 GBS 阳性合并足月胎膜早破的产妇,应尽早给予足量、足疗程的静脉注射抗生素,引产与期待治疗都是合理的处理方案;对于短时间内不能临产的产妇,建议尽早引产以缩短破膜至分娩的时间,减少行无医学指征的剖宫产[46]。充分产时抗生素预防(IAP)有利于 B 族溶血性链球菌(GBS)定植孕妇预防新生儿早发型 GBS 疾病[47]。

参考文献

- [1] 陈潇,富建华. 新生儿败血症 229 例临床特点、病原学分布及转归分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 740-744.
- [2] 王红,李珊. 早发型与晚发型新生儿败血症临床比较[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2015(2): 283-285.
- [3] 刘红艳,张莎莎,胡长霞,夏世文. 新生儿 B 族溶血性链球菌败血症 34 例临床分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(4): 17-20.
- [4] 任建兵,李慈梅,王芳,邓文瑜,杨杰,等. 新生儿 B 族链球菌败血症早发型和晚发型临床特征分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(2): 118-121.
- [5] 张鸾,林晓洁,王芳芳,周熙惠. 早发型新生儿李斯特菌病临床特征和治疗分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(3): 165-169.
- [6] 刘畅,岳冬梅. 新生儿李斯特菌败血症临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(5): 377-381.
- [7] 杨宇艳,高世泉,高彩云,闫爱霞,才海燕,郭丽侠. 新生儿败血症与绒毛膜羊膜炎的相关性及美罗培南的疗效[J]. 中国药业, 2015, 24(21): 41-43.
- [8] 李清红,何阿玲,杨军兰,郭金珍,曾军安,李占魁. 新生儿败血症早产儿与足月儿的临床特点分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(7): 765-767.
- [9] 张成强,陆澄秋,钱蓓倩,汪吉梅. 母亲产时发热伴新生儿感染的危险因素分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2018,

- 13(6): 438-441.
- [10] 焦颖, 张巍, 刘巍巍, 邢继伟. 新生儿皮肤黏膜凝固酶阴性葡萄球菌定植高危因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(8): 900-901, 934.
- [11] 李清红, 杨军兰, 何阿玲, 郭金珍, 李占魁. 新生儿败血症早产儿与足月儿的病原学特点分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2016(7): 798-800, 804.
- [12] 雷克竞, 唐国红, 姚开虎. 38例足月与早产新生儿败血症临床特点及病原学比较[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 742-746.
- [13] 王欢, 等. NICU9例近平滑假丝酵母菌脓毒血症的临床分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(4): 380-382+386.
- [14] 钟斌才, 李煊琼, 黄如章, 蔡丽燕. PNICU 患儿真菌性及细菌性败血症的病理特征分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(24): 2080-2082.
- [15] 胡晓艳, 徐颂周, 吴宇亮, 李科铮, 王存艳, 周于新. 新型 16SrRNA 基因芯片在新生儿败血症病原检测中的价值研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(5): 325-328.
- [16] 秦桂秀, 黄瑞, 张莉, 孟晋华, 李文玲, 郭慧敏, 等. 16S rRNA 基因及多重聚合酶链式反应在新生儿败血症早期诊断中的应用研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(11): 1566-1568.
- [17] 赵纬, 王乐, 张士发. 血清降钙素原对新生儿败血症诊断价值的 Meta 分析[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(3): 280-283.
- [18] 姚瑶, 屠妍, 芦起. 新生儿败血症早期实验室诊断指标的价值评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 425-429.
- [19] 赵凤霞, 刘光辉, 张健. IL-6 和 IL-8 在诊断新生儿败血症中的价值研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(12): 1311-1315.
- [20] 杨晓燕, 石晶, 赵静, 陈超. 中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症准确性的 Meta 分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(3): 201-205.
- [21] 杨爱平, 顾柳芬, 刘军. nCD64、PCT 及 CRP 联合应用在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2015(19): p.
- [22] 李洪媛, 郑兴惠. 中性粒细胞 CD64 和降钙素原对新生儿败血症诊断价值的 Meta 分析[J]. 医学综述, 2020, 26(11): 2246-2255, 2260.
- [23] 杨国栋, 梁秋峰, 安晓武. 血清 1,3-β-D 葡聚糖检测在新生儿真菌性败血症中的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(9): 908-910.
- [24] 路芳, 邬进辉. TLR4 在晚发型新生儿败血症患儿群体中的表达与监测价值[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 421-422, 423.
- [25] 袁文浩, 曾凌空, 蔡保欢, 刘晓艳, 陶旭炜, 莫璐霞, 等. 维生素 D 营养状态与新生儿脓毒症相关性初探[J]. 儿科学杂志, 2019, 25(11): 1-5.
- [26] 颜海峰, 霍开明. 单核细胞 HLA-DR 和血乳酸在脓毒症新生儿的表达及预后关系[J]. 浙江医学, 2017, 39(20): 1748-1751.
- [27] 魏恩焕, 杨惠, 黄建明. 新生儿脓毒症危重病例评分与血小板数量关系探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(6): 63-64, 65.
- [28] 罗吉平, 陈启雄, 熊雯, 叶晓敏. 应用便携式超声心输出量监护仪监测新生儿脓毒症的临床价值[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(8): 771-773.
- [29] 范娟, 廖静, 李梦妮, 李兰. 超声心输出量监护仪监测脓毒症新生儿心功能的研究[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(8): 599-602.
- [30] 郑铠军, 杨秀芳, 陈简, 林蕾. 心型脂肪酸结合蛋白检测联合无创心排量监测在新生儿败血症心肌损伤诊断中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 4-6, 13.
- [31] 杨春燕, 秦道刚, 韩梅盈, 刘风敏, 李宝云, 许平, 等. N 末端脑钠肽前体联合床边心脏超声对新生儿脓毒症心功能障碍的预测价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(23): 1786-1789.
- [32] 蔡俊伟, 蔡晓东, 李景霞, 袁嫣琪, 林淑敏. 新生儿脓毒症患儿血清 C-反应蛋白和脑钠肽变化的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(2): 292-294.
- [33] 胡晓明, 李莉, 李驰, 康利民, 赵阳, 王晓颖, 等. 血清 NGAL、肾损伤分子 1 联合检测对新生儿脓毒症肾损伤患儿 28 天死亡率的预测价值研究[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(12): 1792-1795.
- [34] 钟隽隽, 张静, 郑璇儿, 杨杰, 王艳丽, 叶秀桢. 血乳酸与血清清蛋白比值对新生儿脓毒性休克的早期预测价值

- [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(18): 1386-1389.
- [35] 母丽媛, 旷凌寒, 周伟, 苏敏, 江咏梅. 新生儿脓毒症病原菌分布及耐药分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(8): 1186-1188.
- [36] 唐莲, 方洁, 王三南, 翁小红, 李静静, 尚尔宁. 万古霉素和利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症的临床疗效及安全性评价[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(9): 686-691.
- [37] 黄晨露, 林振浪, 瞿尔力. 万古霉素联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对血小板及胆红素的影响研究[J]. 药物生物技术, 2019, 26(3): 240-243.
- [38] 陈国庆. 头孢噻肟联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对 C 反应蛋白、降钙素原和 CD64 的影响[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(6): 21-23.
- [39] 涂厉标, 计建军, 王长江, 陈俊国, 赵利平, 费爱丽. 免疫球蛋白静脉注射辅助治疗新生儿脓毒症的临床疗效[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(10): 1857-1859.
- [40] 刘忠强, 李熙鸿, 李德渊, 罗黎力, 卢国艳, 母得志. 新生儿脓毒症免疫治疗的临床证据[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(6): 429-432.
- [41] 沈琼, 齐卫斌, 梁平, 杨会茹, 戎惠娟, 张新荣, 等. 重组人生长激素治疗新生儿败血症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015(2): 157-160.
- [42] 陈一欢, 蔡成, 裘刚, 龚小慧, 洪文超, 沈云琳. 连续性肾脏替代治疗救治新生儿脓毒症相关性急性肾损伤临床分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(6): 443-447.
- [43] 李晓庆, 陈冬梅, 王瑞泉, 吴联强, 张伟峰, 许景林, 等. 连续性血液净化治疗新生儿重症脓毒症伴多器官功能障碍综合征临床效果分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(5): 334-337.
- [44] 邹英杰, 李志飞, 王钰, 低分子肝素治疗新生儿脓毒症合并 DIC 的疗效观察[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(2): 268-270.
- [45] 周智墨, 张峰. 常规抗菌药物对羊水污染后新生儿脓毒症的预防作用[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(8): 993-997.
- [46] 周蓓, 张晨, 刘小华, 程蔚蔚. B 族溶血性链球菌感染合并足月胎膜早破的产妇引产与期待治疗的比较[J]. 上海医学, 2018, 41(10): 593-597.
- [47] 郑建琼, 陈海迎, 倪菲菲, 瞿微微, 杨洁, 张红萍, 等. 产时抗生素预防对 B 族溶血性链球菌定植产妇新生儿结局影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 675-679.