

新生儿早发型败血症诊断及抗生素应用进展

尹航¹, 吴亚臻^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘要

新生儿早发型败血症是新生儿期常见的疾病, 也是引起新生儿死亡的重要疾病。虽然很多因素可以引起新生儿早发型败血症, 但此病缺乏特异性临床表现, 导致及时诊断困难。随着医疗水平的进步, 可以通过结合病原学检测、血液非特异检查等及时诊断并治疗该病, 这对改善患儿的预后具有极大帮助; 并根据相应检查结果减少新生儿在抗生素下的暴露, 防止抗生素的不合理应用。本文对新生儿早发型败血症的诊断及抗生素应用进行综述, 为临床提供一定的帮助。

关键词

新生儿, 早发型败血症, 诊断, 抗生素应用

Advances in Diagnosis and Antibiotic Application of Neonatal Early-Onset Sepsis

Hang Yin¹, Yazhen Wu^{2*}

¹Qinghai University School of Clinical Medicine, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Early-onset neonatal sepsis is a common disorder of the neonatal period and an important cause of neonatal death. Although many factors can cause neonatal early-onset sepsis, the lack of specific clinical manifestations of this disease makes timely diagnosis difficult. With the advancement of medical treatment, the disease can be diagnosed and treated in a timely manner by combining

*通讯作者 Email: 514332846@qq.com

pathogenic tests and blood non-specific tests, which can greatly help to improve the prognosis of children; and to reduce the exposure of newborns under antibiotics and prevent the unreasonable application of antibiotics according to the corresponding test results. This article reviews the diagnosis and antibiotic application of early-onset sepsis in neonates to provide some clinical assistance.

Keywords

Neonatal, Early-Onset Sepsis, Diagnosis, Antibiotic Application

Copyright © 2022 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,尤其是早产儿,各器官尚未完全发育成熟,细胞免疫功能及体液免疫功能较差,病原菌容易侵入[1]。感染性疾病可以较快发展为败血症及感染性休克,严重影响新生儿的生命安全及身体健康[2]。目前新生儿败血症仍是威胁新生儿生命的严重疾病,在新生儿中发病率为 4.5%~9.7%,死亡率为 11%~19% [3]。早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)一般指发病时间 ≤ 3 日龄[4],其临床表现不具有特异性,进展快,易出现休克、弥漫性血管内凝血及死亡,血培养常为诊断的金标准,但因培养时间长,敏感度差,不易及时确诊,故有临床诊断败血症的依据尽早给予治疗[5]。本文旨在对新生儿早发型败血症诊断及抗生素应用进展进行综述,以提供临床参考。

2. 概述

2.1. 流行病学

研究表明[6],EOS 在新生儿的发病率为 1%~5%。据报道[7],按出生体重分类,出生体重在 2500 g 以上的新生儿 EOS 发病率为 0.57%,出生体重 1500 g~2500 g 的新生儿 EOS 发病率则为 1.38%,出生体重在 401 g~1500 g 之间的新生儿 EOS 发病率为 10.96%。按胎龄分类,有数据表明[8],胎龄 > 37 周新生儿 EOS 发病率为 0.5%活产婴儿,胎龄 34 周~36 周新生儿发病率为 1%活产婴儿,胎龄 < 34 周为 6%活产婴儿,胎龄 < 29 周为 20%活产婴儿,胎龄 22~24 周则高达 32%活产婴儿。国内有研究表明[9] < 32 周极/超早产儿 EOS 发病率为 6.3%。表明胎龄越小、出生体重越轻, EOS 发生率越高。亦有研究表明[10],EOS 总的病死率为 16%,但胎龄较小的超早产儿和(或)超低出生体重儿更易因罹患 EOS 而出现死亡,胎龄 22 周~24 周病死率为 54%,胎龄 25 周~28 周病死率为 30%。

2.2. 危险因素

导致 EOS 的最重要因素就是早产和(或)低出生体重儿。胎儿宫内窘迫、低阿普加评分、新生儿复苏、多胎妊娠以及在发展中国家产前护理不足、家庭分娩率高、不卫生的分娩和脐带护理做法等以及孕母患有绒毛膜炎、胎膜早破(≥ 18 小时)、产期发热($> 38^{\circ}\text{C}$)、孕周 < 37 周分娩、B 群链球菌(group B streptococcal, GBS)定植等会增加新生儿 EOS 的风险[7]。根据吴娟等[11]的研究,母亲妊娠年龄 > 35 岁、人工流产、胎膜早破、产前发热以及新生儿出生体重低于正常、湿肺也是新生儿 EOS 的危险因素。

2.3. 病原菌

根据 Barbara J 等[12]的研究, EOS 常见的病原菌为 GBS 及大肠埃希菌。尽管中国尚无具体的新生儿败血症病原菌分布的全国性调查, 但根据一些医院的研究, EOS 常见的病原菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌[11] [13]。在国内的一些医院调查中也发现了李斯特菌可致 EOS 的发生[14] [15]。

3. 早发型败血症辅助检查

3.1. 病原学检测

3.1.1. 血培养

因为 EOS 患儿临床表现缺乏特异性, 但易出现休克、弥漫性血管内凝血以及死亡, 因此需要借助一些实验室检查助诊。血培养是诊断 EOS 的金标准, 因此样品的数量及获取方法很重要。血培养建议在使用抗生素前进行采集, 所需的最小血量应为 0.5 毫升~1 毫升, 并建议采集两种不同部位的样本[6]。但根据 He 等[16]的研究发现, 疑似 EOS 中血培养阳性率仅 4% 左右。这可能与样本量不足、孕母使用抗生素、取样前患儿应用抗生素、血液中细菌数量少或短期菌血症有关[17]。但一些患有严重细菌感染(如肺炎)的患儿血培养阴性, 那么抗生素的选择和治疗时间取决于临床判断[18]。新生儿生后最早可获得的血液标本为脐血, 血量充足, 易于收集, 杨素艳等[19]发现 EOS 脐血培养阳性率与外周血培养阳性率相似, 有利于进行 EOS 的诊断。

3.1.2. 其他体液培养

其他无菌体液(如: 尿液、脑脊液、胸水、腹水、关节液)中致病微生物的生长亦可支持 EOS 诊断。在生后 72 小时内, 由于新生儿尿量有限、尿培养阳性率低, 尿培养不需要作为评估 EOS 的一部分[6]。有 13% 的 EOS 会伴随化脓性脑膜炎, 因此疑似诊断新生儿败血症是否需要完善脑脊液培养存在争议[6]。根据新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 版) [5]腰椎穿刺指征(下列 3 项任意 1 项): 1) 血培养阳性; 2) 有临床表现且非特异性感染指标 ≥ 2 项阳性; 3) 抗感染治疗效果不佳。

3.1.3. 细菌核酸检测

细菌核酸检测方法对于识别无法培养或生长缓慢的微生物的形态、代谢或细胞病变特征非常重要, 可通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)作为 EOS 的检查方法[6]。与血培养相比, PCR 灵敏度更高, 得到结果更快, 常选择 16SrDNA 作为扩增的目标序列[20]。林丹娥等[21]研究表明, 16SrRNA 基因 PCR 检测与两项及以上非特异性指标异常在新生儿败血症诊断的灵敏度及特异度相近, 但后者与无法进行病原学诊断, 故 16SrRNA 基因 PCR 检测技术在诊断新生儿败血症诊断具有重要的临床应用价值。Straňák 等[22]研究表明, PCR 对高风险早产儿的 EOS 诊断能力不足, PCR 结果与临床 EOS 的诊断之间没有显著关联。因此, EOS 的诊断不应局限于传统的病原学检测方法。

3.2. 非特异性检查

3.2.1. 外周血细胞计数

白细胞计数、血小板计数、不成熟中性粒细胞及总中性粒细胞为诊断 EOS 的辅助方式。王丽娟等[23]研究发现, 白细胞、中性粒细胞可预测新生儿败血症; 王凤清等[24]的研究发现血小板减少与败血症密切相关。根据新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 版) [5], EOS 白细胞计数 6 小时龄~3 日龄 $\geq 30 \times 10^9/L$ 或任何日龄 $< 5 \times 10^9/L$, 均提示异常; 不成熟中性粒细胞(包括早、中、晚幼粒细胞和杆状核细胞)/总中性粒细胞(immature/total neutrophil, I/T): 出生不足 3 日龄 $I/T \geq 0.16$ 为异常。郝盈夏等[25]的研究表明, 单一白细胞计数的诊断上限界值判断以 $\geq 25 \times 10^9/L$ 更为合理, 其阳性率及阴性预测价值更高。张

红飞等[26]的研究发现, 孕母患有妊娠期高血压, 胎儿由于长期暴露于母体的全身炎症环境中, 胎儿自身的炎症反应水平也会增加, 分娩出的新生儿其外周血白细胞、中性粒细胞及血小板计数均较非妊娠期高血压孕妇的新生儿低。由此可见, 外周血细胞计数的临床意义有限, 需动态监测。

3.2.2. C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)是一种广泛使用的诊断败血症标志物[27]。CRP 是一种五聚体结构蛋白, 属于急性期反应物蛋白, 来源于肝细胞, 半衰期 24 小时~48 小时[28]。故 CRP 检测新生儿败血症因其初始灵敏度低而受阻, 在 24 小时~48 小时内重复测定 CRP, 其敏感性从 35% 提高到 89% [29]。CRP 在感染时会升高, 但也可能由于胎膜早破、产妇发热、胎儿宫内窘迫、难产等其他原因而升高, 这导致 C 反应蛋白对诊断 EOS 的特异性较低[6]。但 CRP 对败血症的阴性预测值高达 99.7% [5], 何云雁等[30]的研究证实患儿临床症状好转且连续两次 CRP 正常, 可用于指导抗生素的停用。Antonio 等[31]的研究也表明, CRP 对于排除感染有效, 在没有临床症状和血培养阳性的情况下, 两此连续阴性 CRP 具有较高的阴性预测值和阴性概率指数, 有利于以排除感染和(或)停用抗生素治疗。陈树亮等[32]的研究表明, CRP 诊断特异度为 55.34%, 须与其他实验室指标联合应用, 不应作为诊断依据独立使用。

3.2.3. 超敏 C 反应蛋白

超敏 C 反应蛋白(High Sensitivity CRP, hs-CRP)作为一种急性期蛋白, 在诊断新生儿败血症中较常规 CRP 更敏感[28]。hs-CRP 是病原菌侵入机体后产生的一种糖蛋白, 结构上有多个糖蛋白结合位点, 与机体的炎症反应密切相关[33]。常规 CRP 的正常下限为 1 mg/dL, 而 hs-CRP 的正常下限为 1 mg/L, 当 hs-CRP < 0.5 mg/L 时没有感染风险, 0.5 mg/L~1 mg/L 时感染风险低, 1 mg/L~3 mg/L 时中等感染风险, >3 mg/L 时感染风险高[6]。赵鲁新等[34]研究发现, 以 hs-CRP \geq 20 mg/L 为新生儿感染性疾病标准判断的敏感性为 71.43%, 特异性为 80.65%, hs-CRP 参与了感染性疾病的发生发展, 能够用来判断患儿是否会发生败血症提供了有力依据。谷磊等[35]研究发现, 对于 \leq 3 日龄的新生儿, hs-CRP 的特异性、阳性预测值和约登指数均较高, 可以采用 hs-CRP 作为败血症的诊断指标。

3.2.4. 降钙素原

降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种急性时相反应蛋白, 其来源是巨噬细胞和肝细胞, 是降钙素的多肽前体, 由 116 个氨基酸组成, 不受降钙素水平的影响, 已被证明与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)相关的免疫调节和血管反应有关, 由全身性细菌感染引起的, 受到细菌内毒素暴露后 2 小时~4 小时其水平迅速上升, 6 小时~8 小时达到峰值, 并在接下来的 24 小时内保持升高, 半衰期为 24 小时~30 小时, 与 CRP 相比, PCT 是早期诊断新生儿败血症的良好标志物[36]。PCT 在区分细菌性败血症和其他病因方面更有优势, 在败血症的情况下, PCT 浓度比基线增加 5 倍~20 倍, 而 CRP 增加 3 倍~8 倍, 但出生体重和胎龄会影响 PCT 的浓度[37]。有研究表明[38], 健康新生儿 PCT 生后会生理性升高, 24 h 达高峰(0.1 μ g/L~20.0 μ g/L), 42 小时~48 小时逐渐下降, 72 小时接近正常, 但一些情况下(如非感染性新生儿呼吸窘迫综合征、血液动力学衰竭、低氧血症、围生期窒息、气胸、产前和产时给药、颅内出血等) PCT 显著高于健康新生儿, 但对新生儿严重侵袭性细菌感染具有较高的阴性预测值(87%~100%)。王思云等[39]研究发现时龄 60 小时~72 小时患儿的 PCT 不具备诊断 EOS 的价值, 可能因新生儿高胆红素血症、新生儿肺炎等疾病增多有关。Stocker 等[40]研究发现, 在经验性抗生素治疗开始后 36 小时内, PCT 的阴性预测值在 36 小时后不会增加, 这可以让患儿减少在抗生素下暴露的时间。

3.2.5. 白细胞介素-6

白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)由 184 个氨基酸组成, 有两个 N-糖基化位点和四个半胱氨酸残基,

在感染的急性期, 由 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞产生, IL-6 其他的来源是单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞[36]。IL-6 在 CRP 水平上升之前和菌血症发生之后, 其浓度会迅速上升, 但是半衰期很短, 在开始使用抗生素后 24 小时会恢复正常, 与 CRP 相比, IL-6 作为早期阶段的生物标志物具有更好的敏感性和阴性预测价值[6]。Cortés 等[41]研究表明, IL-6 在 EOS 诊断中存在意义。刘英战等[42]研究表明, IL-6 在新生儿危重症程度的评估中具备一定参考价值, 有助于及时发现并预防感染。一项 meta 分析[43]研究显示, 脐带血中 IL-6 可作为早期诊断新生儿败血症的可靠指标。

3.2.6. 白介素-8

白介素-8 (Interleukin 8, IL-8)能够促进中性粒细胞的激活和趋化, 是由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞产生的促炎症细胞因子[6]。IL-8 在感染开始后的 1 小时~3 小时内水平迅速升高, 2 小时~4 小时后迅速下降, 可作为感染的早期标志物[28]。一项 meta 分析[44]表明, 548 名新生儿被纳入该分析中, IL-8 的敏感性和特异性分别为 78% 和 84%, 对败血症的诊断具有一定的准确性。也有研究指出[45], IL-6 联合 IL-8 对新生儿败血症的早期诊断准确率达 82.6%, 可有效提高新生儿败血症的早期诊断准确率, 有助于抗生素的指导应用。

3.2.7. 白介素-10

白介素-10 (Interleukin 10, IL-10)不仅是一种抗炎因子, 也是一种免疫调节因子, 被许多先天和获得性免疫反应细胞所表达。一项 meta 分析[46]表明, 在 879 名新生儿中, 敏感性为 82%, 特异性为 79%, 阳性似然比为 4.17, 阴性似然比为 0.25, 可见 IL-10 可以用于诊断 EOS, 但仍需结合临床进行综合判断。王洪建等[47]研究表明, IL-10 对新生儿败血症诊断灵敏度高、漏诊率低, 可作为临床诊治疾病的依据。

3.2.8. 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α)是一种促炎细胞因子, 在全身感染和炎症过程中由活化的吞噬细胞产生[6]。TNF- α 具有增强细胞趋化因子作用, 诱导吞噬细胞浸润, 发挥抗感染作用, 其水平的高低与感染的炎症程度及预后有关[48]。一项 meta 分析[49]表明, EOS 的灵敏度、特异度分别为 0.71%、0.68%, 在诊断新生儿败血症具有意义。刘启星等[50]研究表明, IL-6、TNF- α 和 CRP 联合检测新生儿败血症的灵敏度、特异度、准确率及约登指数分别为 93.33%、83.33%、88.33%及 76.66%, 故这三项联合检测可提高 EOS 诊断效率, 为早期干预高危患儿提供实验室证据。林桃等[51]研究表明, 脐血 CRP、TNF- α 联合检测有助于 EOS 的早期诊断。

3.2.9. 血清淀粉样蛋白 A

血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid A, SAA)是炎症相关反应性淀粉样变性的前体蛋白, Bengnér 等[52]研究表明, SAA 在诊断新生儿败血症方面具有重要价值。Liu 等[53]研究表明, SAA 在 48 小时~96 小时对 EOS 的抗生素疗效监测具有价值。胡爱星等[54]研究发现, 败血症组 SAA 升高显著, 阳性率可达到 96.7%, 而病毒感染组 SAA 阳性率更是达到 100.0%, CRP 和 PCT 升高却不明显, 提示在新生儿病毒感染性疾病时, SAA 的敏感性和特异性更加显著。

3.2.10. 脂多糖结合蛋白

脂多糖结合蛋白(Lipopolysaccharide Binding Protein, LBP)由肝细胞、上皮细胞、肌肉细胞产生, 其水平在急性感染发生后约 6 小时~8 小时上升, 生后 2 天内水平稳定, 较少出现生理波动, 受孕母影响较小[6]。在疑似败血症的患儿中, 第一天的 LBP 测定值比 CRP、IL-6、PCT 更有价值[55]。

3.2.11. 其他

维生素 D 存在对免疫系统的调节作用[56], 可以刺激炎症介质, 提高免疫力, 能激活淋巴细胞亚群,

增强 T 淋巴细胞的活性[57]。有研究显示[58], 足月儿 EOS 的维生素 D 水平显著降低, 维生素 D 的缺乏与死亡率和败血症有关。白萌萌等[59]研究显示, 维生素 D 缺乏与 EOS 发生有关, 25-羟维生素 D 检测对 EOS 有预测价值。石永言等[60]研究表明, 极低出生体重儿脐血维生素 D 缺乏率高达 95%, 而低维生素 D 水平(<10 ng/ml)提示临床上需注意 EOS 的可能。同样, 维生素 A、维生素 E 会协同维持机体免疫状况, 袁玉肖等[61]研究表明, 败血症患儿血清维生素 A、维生素 D、维生素 E 水平与小儿危重病例评分呈显著正相关, 是新生儿败血症发生的危险因素。铁蛋白是一种储存铁的蛋白质, 以一种有控制的方式释放铁, 在炎症过程中, 会大量产生, 诱发血清铁的减少, 少微生物对铁の利用[62]。孟林等[63]研究表明, EOS 的炎性指标(CRP 和 PCT)与铁蛋白升高有一定的关系, 铁蛋白可作为辅助诊断 EOS 非特异指标之一。

4. 诊断

新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 版) [5]指出 EOS 的确定诊断为有临床表现, 血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养阳性; 临床诊断为有临床异常表现, 同时满足下列条件中任何一项: 1) 血液非特异性检查 ≥ 2 项阳性、2) 脑脊液检查为化脓性脑膜炎改变、3) 血中检出致病菌 DNA。因为 EOS 缺乏特殊的临床症状, 实验室检查结果的诊断价值也不够理想, 在发达地区常采用新生儿早发型败血症风险计算器(neonatal early-onset sepsis risk calculator, NEOSC)管理易患 EOS 的新生儿, NEOSC 包括母孕期风险因素如: 胎龄、胎膜破裂时间、产时最高体温、GBS 感染情况、产前抗生素使用情况和新生儿生后早期的临床表现[64]。Deshmukh 等[65]研究表明, NEOSC 的使用能够减少抗生素的使用、减少实验室检查以及减少新生儿入住病房。邵诗琪等[66]研究表明, NEOSC 的使用降低了疑诊 EOS 患儿经验性抗生素使用率, 且未增加不良临床结局风险。但是 NEOSC 具有一些局限性, 如: 未能与实验室检查相结合、适用于胎龄 > 34 周新生儿、缺乏发展中国家应用 NEOSC 后所带来的效果等[67]。因此 2019 版共识可能对于诊断 EOS 更实用。

5. 抗生素应用

由于 EOS 临床表现和实验室检查存在非特异性, 难以及时做出确诊诊断, 在适当的时机给予正确的抗生素可以防止感染的进展, 抗生素的好处是毋庸置疑的, 但会存在各种副作用, 所以应该有目的使用, 防止抗生素耐药性的进一步增加[68]。

5.1. 抗生素选择

EOS 的治疗取决于培养中的病原体分离和抗生素敏感性的确定, 最好是由适合临床的窄谱抗生素组成。在西方国家, EOS 的经验性治疗药物包括氨苄西林和庆大霉素[6], 如果怀疑或确诊为革兰氏阴性脑膜炎, 最好使用头孢菌素或碳青霉烯类药物[18]。我国目前 EOS 治疗较多采用氨苄青霉素(或青霉素) + 第三代头孢菌素作为一线抗菌药物组合, 但第三代头孢菌素存在诱导耐药菌产生以及继发真菌感染可能性, 可选用氨苄青霉素或阿莫西林加 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂, 如氨苄青霉素 + 舒巴坦或者阿莫西林克拉维酸钾作为一线抗菌药物[8]。

5.2. 抗生素使用疗程

国内最新新生儿败血症管理[5], 建议: 1) 细菌培养阳性 EOS: 抗生素疗程为 10 天~14 天, 血培养在用药 2 天~3 天后应该转阴, 如持续阳性则需要考虑更换抗生素。2) GBS 或李斯特氏菌脑膜炎: 通常氨苄青霉素(或青霉素)疗程需要 14 天~21 天(从脑脊液培养阴性后计算), 一般情况下不需要加用更高级的抗生素。3) 大肠杆菌脑膜炎: 脑脊液培养阴性后继续治疗 21 天。对多重耐药的大肠杆菌需要联合使用敏

感抗生素。少数有并发症(室管膜炎、脑炎、硬膜下积液等)者需使用更长时间。在西方国家,无感染病灶的败血症通常要治疗7天~10天,对于<32周的新生儿,可延长至第10天~14天,革兰氏阴性菌血症的治疗也可延长至第10天~14天,无并发症的GBS脑膜炎的治疗时间通常是到第10天~14天,而病灶并发症的治疗时间会延长,对于革兰氏阴性细菌脑膜炎,治疗要持续21天或在第一次脑脊液培养阴性后再治疗两周[6]。

6. 护理

由于EOS的患儿自身免疫力不强,需加强对患儿免疫功能的管理,入院后需安置在无菌干净清洁的环境内,温度、湿度适宜,所使用的物品要按规定处理,避免出现交叉感染等问题,在护理期间要加强手卫生,严格按照无菌程序操作,避免在采集标本时出现污染现象导致误诊[69]。做好基础护理措施,格监测患儿的生命体征,增加早产儿眼部、脐部等皮肤护理,减少感染的可能性[70]。朱春菊等[71]研究表明,对败血症新生儿实施个性化护理干预措施,能缩短患儿的住院时间,提高家长的护理满意度。出院前应对患儿家长进行宣教,不同的家庭展开有针对性的个性化的出院后护理培训,并定期随访,预防后遗症的发生,有效改善预后[72]。

7. 小结

因为血培养存在培养时间长、阳性率低的特点,目前已经有许多非特异性检查可助于EOS诊断,虽然已经进行了大量的研究,但还没有某一种能满足所有标准,还需要继续进一步的研究,找到具有高敏感性、特异性的非特异性检查以便快速地检测EOS,重视抗生素的合理应用,帮助新生儿避免不恰当地使用抗生素,减少在抗生素下暴露的时间。

参考文献

- [1] 谷传丽,姜春明. 新生儿败血症诊断进展[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(5): 346-349.
- [2] Rawlinson, W.D., Boppana, S.B., Fowler, K.B., et al. (2017) Congenital Cytomegalovirus Infection in Pregnancy and the Neonate: Consensus Recommendations for Prevention, Diagnosis, and Therapy. *The Lancet Infectious Diseases*, 17, e177-e188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
- [3] Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D.M., Schlattmann, P., et al. (2018) The Global Burden of Paediatric and Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6, 223-230. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)
- [4] Polin, R.A. (2012) Committee on Fetus and Newborn. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, 129, 1006-1015. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541>
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.
- [6] Odabasi, I.O. and Bulbul, A. (2020) Neonatal Sepsis. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 54, 142-158.
- [7] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Sánchez, P.J., et al. (2011) Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Strep-Tococcal and *E. coli* Disease Continues. *Pediatrics*, 127, 817-826.
- [8] 岳少杰, 王铭杰, 林锦. 早产儿早发型败血症的诊断与抗生素使用建议: 湖南省新生儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 1-6.
- [9] 晏路标, 沙莉, 韩树萍, 等. 极/超早产儿血培养阳性早发型败血症的临床研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(2): 107-111.
- [10] Shane, A.L., Sánchez, P.J. and Stoll, B.J. (2017) Neonatal Sepsis. *The Lancet*, 390, 1770-1780. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
- [11] 吴娟, 谢妍, 廉伟, 等. 早发型新生儿败血症围生期危险因素及病原菌分布[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 304-308.
- [12] Stoll, B.J., Puopolo, K.M., Hansen, N.I., et al. (2020) Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escheri-*

chia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatrics*, **174**, e200593.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593>

- [13] 杨蓉. 新生儿败血症 274 例病原菌分布及耐药性调查研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1098-1101.
- [14] 崔凯洁, 邵长荣, 孙雪荣, 等. 早发型新生儿李斯特菌败血症 15 例临床分析[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(6): 531-535.
- [15] 白瑞苗, 曾军安, 杨云帆, 等. 17 例新生儿李斯特菌败血症的临床特征及结局分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(3): 453-458.
- [16] He, Y., Du, W.X., Jiang, H.Y., *et al.* (2017) Multiplex Cytokine Profiling Identifies Interleukin-27 as a Novel Biomarker for Neonatal Early Onset Sepsis. *Shock*, **47**, 140-147. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000753>
- [17] Satar, M., Arısoy, A.E. and Çelik, İ.H. (2018) Turkish Neonatal Society Guideline on Neonatal Infections-Diagnosis and Treatment. *Turkish Archives of Pediatrics*, **53**, S88-S100. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809>
- [18] Puopolo, K.M., Mukhopadhyay, S., Frymoyer, A., *et al.* (2021) The Term Newborn: Early-Onset Sepsis. *Clinics in Perinatology*, **48**, 471-484. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.05.003>
- [19] 杨素艳, 孙夫强, 段洋. 早发型败血症早产儿脐血培养价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3422-3426.
- [20] 李明月. 新生儿早发型败血症诊断进展[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(2): 61-64.
- [21] 林丹娥. 16S rRNA 基因 PCR 检测技术在新生儿败血症诊断的应用价值[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2019.
- [22] Straňák, Z., Berka, I., Korček, P., *et al.* (2021) Bacterial DNA Detection in Very Preterm Infants Assessed for Risk of Early Onset Sepsis. *Journal of Perinatal Medicine*, **50**, 356-362. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0184>
- [23] 王丽娟, 朱兵兵, 徐浩. 降钙素原、C-反应蛋白及白细胞参数联合测定对新生儿败血症的早期诊断[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(8): 3803-3809.
- [24] 王凤清, 甘进锦, 雷宝玉, 等. C 反应蛋白、降钙素原和血小板计数在新生儿败血症中的临床应用[J]. 临床医学工程, 2018, 25(9): 1173-1174.
- [25] 郝盈夏, 余加林. 白细胞计数对新生儿早发型败血症的诊断界值探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1159-1163.
- [26] 张红飞, 张玲萍, 毛郑霞, 等. 妊娠期高血压对早产新生儿血细胞计数及早发型败血症诊断的影响[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(10): 1025-1029.
- [27] Singh, N. and Gray, J.E. (2021) Antibiotic Stewardship in NICU: De-Implementing Routine CRP to Reduce Antibiotic Usage in Neonates at Risk for Early-Onset Sepsis. *Journal of Perinatology*, **41**, 2488-2494. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01110-w>
- [28] 施晓萍, 韦拔, 蒋永江, 等. 新生儿败血症诊断中的生物标志物研究现状[J]. 医学信息, 2020, 33(6): 35-39.
- [29] Ismail, A.Q. and Gandhi, A. (2015) Using CRP in Neonatal Practice. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **28**, 3-6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.885499>
- [30] 何云雁, 陈凤, 张钰, 等. C 反应蛋白指导下的新生儿疑诊早发型败血症抗生素治疗策略[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 12-16.
- [31] Puello Ávila, A.C. and Cataño Villegas, A.E. (2021) Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana [Utility of C-Reactive Protein in Early Neonatal Sepsis]. *Revista Chilena de Infectología*, **38**, 169-177. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000200169>
- [32] 陈树亮, 高华. 出生 6 小时内 C 反应蛋白和降钙素原在新生儿早发型败血症中的诊断价值探讨[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(12): 18-20.
- [33] Doumatey, A.P., Zhou, J., Adeyemo, A., *et al.* (2014) High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP) Remains Highly Stable in Long-Term Archived Human Serum. *Clinical Biochemistry*, **47**, 315-318. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.12.014>
- [34] 赵鲁新, 仝冰云, 姜宁, 等. 血清 IL-12 与 hs-CRP 对新生儿感染性疾病的诊断效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7): 1106-1108, 1112.
- [35] 谷磊, 杨玉芹, 王霞. PCT、hs-CRP 及二者联合检测对新生儿败血症的诊断价值[J]. 检验医学, 2018, 33(7): 597-600.
- [36] Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S., *et al.* (2018) Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Literature Review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 1646-1659. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060>

- [37] Eschborn, S. and Weitkamp, J.H. (2019) Procalcitonin versus C-Reactive Protein: Review of Kinetics and Performance for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Journal of Perinatology*, **39**, 893-903. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4>
- [38] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 9-15.
- [39] 王思云, 余加林. 降钙素原在新生儿早发型败血症中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 316-322.
- [40] Stocker, M., van Herk, W., El Helou, S., et al. (2021) C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule out Neonatal Early-Onset Sepsis within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, e383-e390. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa876>
- [41] Cortés, J.S., Losada, P.X., Fernández, L.X., et al. (2021) Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*, **38**, e338-e346. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710010>
- [42] 刘英战. 探究白介素 6 早期诊断新生儿败血症的临床价值及新生儿早发型败血症危险因素临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(A3): 150-151.
- [43] Qiu, X., Zhang, L., Tong, Y., et al. (2018) Interleukin-6 for Early Diagnosis of Neonatal Sepsis with Premature Rupture of the Membranes: A Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, e13146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013146>
- [44] Zhou, M., Cheng, S., Yu, J., et al. (2015) Interleukin-8 for Diagnosis Of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **10**, e0127170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127170>
- [45] 李娜. 早发型新生儿败血症诊断方法的研究进展[J]. 医疗装备, 2020, 33(8): 203-204.
- [46] Wang, Q., Peng, G., Gan, L., et al. (2021) The Value of Interleukin-10 in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *Pediatric Critical Care Medicine*, **22**, e492-e501. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002706>
- [47] 王洪建, 刘小慧, 刘燕飞, 等. 中性粒细胞 CD64 联合血清 MCP-1、IL-8、IL-10 水平检测对新生儿败血症诊断效能的影响评价[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(4): 685-687.
- [48] 张克昌, 谢瑞玉, 李维春. 炎症指标及细胞因子检测在新生儿败血症早期诊断中的应用价值[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(4): 435-438.
- [49] 柳丽丽, 金尾静, 周素芽. 肿瘤坏死因子 α 诊断新生儿败血症的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 1361-1366.
- [50] 刘启星, 王斌. IL-6、TNF- α 和 CRP 联合检测在新生儿败血症诊断中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(15): 2272-2274.
- [51] 林桃, 冯炳棋, 黄燕清. 胎膜早破新生儿脐血 CRP、TNF- α 水平与早发型新生儿败血症的关系[J]. 海南医学, 2020, 31(17): 2233-2235.
- [52] Bengnér, J., Quttineh, M., Gäddlin, P.O., et al. (2021) Serum Amyloid A—A Prime Candidate for Identification of Neonatal Sepsis. *Clinical Immunology*, **229**, Article ID: 108787. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108787>
- [53] Liu, C., Zhang, Y., Shang, Y., et al. (2020) Clinical Values of Common Biomarkers for Efficacy Monitoring of Antibiotics in Early-Onset Neonatal Sepsis. *Translational Pediatrics*, **9**, 669-676. <https://doi.org/10.21037/tp-20-326>
- [54] 胡爱星, 李情操. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和降钙素原联合检测在新生儿感染诊断中的应用[J]. 上海预防医学, 2019, 31(5): 413-416.
- [55] Delanghe, J.R. and Speeckaert, M.M. (2015) Translational Research and Biomarkers in Neonatal Sepsis. *Clinica Chimica Acta*, **451**, 46-64. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.031>
- [56] Yu, W., Ying, Q., Zhu, W., et al. (2021) Vitamin D Status Was Associated with Sepsis in Critically Ill Children: A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e23827. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023827>
- [57] Workneh Bitew, Z., Worku, T. and Alemu, A. (2020) Effects of Vitamin D on Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Food Science & Nutrition*, **9**, 375-388. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2003>
- [58] Singh, P. and Chaudhari, V. (2020) Association of Early-Onset Sepsis and Vitamin D Deficiency in Term Neonates. *Indian Pediatrics*, **57**, 232-234. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1757-2>
- [59] 白萌萌, 李文, 孟林, 等. 血 25-羟维生素 D 检测对新生儿早发型败血症的诊断价值及临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(1): 136-141.
- [60] 石永言, 崔雪薇, 刘子云, 等. 极低出生体重儿脐血维生素 D 水平与早发型败血症的相关性研究[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(8): 604-607.
- [61] 袁玉肖, 黄楠楠, 曹祎明, 等. 败血症新生儿血清维生素 A、维生素 D、维生素 E 水平变化及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 238-241.

-
- [62] Tonial, C.T., Garcia, P.C.R., Schweitzer, L.C., *et al.* (2017) Cardiac Dysfunction and Ferritin as Early Markers of Severity in Pediatric Sepsis. *Jornal de Pediatria*, **93**, 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.08.006>
- [63] 孟林, 白萌萌, 李文, 等. 铁蛋白在新生儿早发型败血症诊断中的临床意义[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(3): 224-228.
- [64] Bethou, A. and Bhat, B.V. (2022) Neonatal Sepsis-Newer Insights. *Indian Journal of Pediatrics*, **89**, 267-273. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03852-z>
- [65] Deshmukh, M., Mehta, S. and Patole, S. (2021) Sepsis Calculator for Neonatal Early Onset Sepsis—A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 1832-1840. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1649650>
- [66] 邵诗琪, 张馨尹, 冯昆, 等. 败血症风险计算器指导下疑诊早发型败血症新生儿的抗生素管理[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(6): 582-587.
- [67] 杜秀丽, 蒋思远, 曹云. 新生儿早发型败血症风险计算器在新生儿早发型败血症风险评估中的作用[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(9): 709-713.
- [68] Mari, J., Kajlik, R., Gajda, A., *et al.* (2022) Antibiotikumhasználat korai szepszis gyanúja esetén újszülöttkorban [Use of Antibiotics in Suspected Early-Onset Neonatal Sepsis]. *Orvosi Hetilap*, **163**, 431-437.
- [69] 祁媛. 临床路径在新生儿败血症护理中的应用研究[J]. 家有孕宝, 2021, 3(10): 130-131.
- [70] 崔欢欢, 赵晨静, 刘迷娟. 新生儿科早产儿败血症危险因素及护理对策[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(11): 137-139.
- [71] 朱春菊, 蒋丽, 刘洁. 败血症新生儿接受个性化护理干预对住院时间及家属满意度的影响[J]. 饮食保健, 2021(18): 170.
- [72] 王珮悦, 沈芳, 曾琳, 韩彤妍. 高危儿出院后随访研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(26): 3377-3382.