

· 标准 · 方案 · 指南 ·

新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)

中华医学会儿科学分会新生儿学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:周文浩,广州市妇女儿童医疗中心新生儿科,广州 510623, Email:
zhouwenhao@fudan.edu.cn

【摘要】 新生儿败血症是威胁新生儿健康的重大问题,2024 年我国新生儿专家第 4 次针对新生儿败血症诊断与治疗制订专家共识,根据国内外研究进展及病原学资料,重点修订新生儿早发败血症危险因素,调整病原学检测手段及非特异性炎症指标,调整抗菌药物应用方案并对预防性抗真菌药物使用进行了规范。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704805)

Expert consensus on diagnosis and management of neonatal bacteria sepsis (2024)

*The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics**Corresponding author: Zhou Wenhao, Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn*

新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病,人群中发病率为 2 202/10 万存活新生儿,病死率 11%~19%^[1]。1986、2003、2019 年中华医学会儿科学分会新生儿学组分别制订“新生儿败血症诊断标准修订方案”“新生儿败血症诊疗方案”以及“新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)”(简称 2019 版共识)^[2-4]。近年来,美国儿科学会以及英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)均更新了新生儿败血症管理方案,同时考虑到国内各地区病原谱和耐药菌占比可能发生变化,因此,中华医学会儿科学分会新生儿学组联合中华儿科杂志编辑委员会在全面检索并评价相关文献基础上,经过多轮专家函审及会议讨论,在原 2019 年版共识的基础上,更新修订了“新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2024)” (简称本共识),旨在更新新生儿败血症的诊治理念,规范诊疗行为。本共识的适用人群为儿

科及新生儿内科或外科临床工作的医护人员,目标人群为年龄≤28 日龄或校正胎龄≤44 周的活产儿。

一、共识制订方法学

2023 年 12 月成立共识制订工作小组,广泛征求各专家的意见和建议,以国内外的循证医学证据为基础,结合我国国情,历时 5 个月制订本共识。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台([www. guidelines-registry. cn](http://www.guidelines-registry.cn))注册,注册号为 PREPARE-2024CN521。

本共识分别检索 PubMed、Web of Science、Embase、中华医学知识库、中国知网、万方数据库建库至 2024 年 3 月 31 日相关文献,检索关键词为 neonatal sepsis、early-onset sepsis、late-onset sepsis、bacteremia、systemic inflammatory response syndrome (SIRS)、sepsis、meningitis、pathogen distribution、drug resistance、drug sensitivity、empirical antibiotic use、epidemiology、intraamniotic infection、premature

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307

收稿日期 2024-05-05 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 931-940. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307.

中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

rupture of membranes (PROM)、preterm、very low birth weight infant (VLBW)、extremely low birth weight infant (ELBW)、venous catheter、group B *Streptococcus* (GBS)、*Coagulase-negative staphylococci* (CONS)、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacteriaceae*、clinical presentation、laboratory examination、laboratory parameters、blood culture、cerebrospinal fluid (CSF) examination、third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* (3GC-R *E. coli*)、third-generation cephalosporin-resistant (3GC-R) *Klebsiella pneumoniae*、multidrug-resistant (MDR) *Escherichia coli*、extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella*、methicillin-resistant *coagulase-negative staphylococci* (MRCoNS)、carbapenem-resistant (CR) gram-negative bacteria、broad-spectrum antibiotics、narrow-spectrum antibiotics、invasive candidiasis、neonatal fungal sepsis 及相对应的中文。

文献纳入标准:(1)研究类型包含临床试验、队列研究、病例对照研究、系统综述和 Meta 分析等高质量研究;(2)纳入人群包含我国或与我国国情类似或地区相似的人群,尤其是中低收入国家的新生儿人群;(3)疾病诊断标准采用“2019 版共识”新生儿败血症诊断标准^[4];(4)研究目的针对新生儿败血症的流行病学、治疗、预防和管理方面的研究,包括病原谱分布、抗菌药物耐药性、产时抗菌药物预防等。

文献排除标准:(1)排除与新生儿败血症管理无关的研究,如其他疾病的治疗或诊断方法;(2)排除样本量较小的研究,以确保指南的可靠性和代表性;(3)排除未经同行评议的灰色文献和非学术性质的资料;(4)在病原谱和抗菌药物耐药性的调查上排除与目标国家或地区差异较大的研究,以确保指南的适用性和可操作性;(5)同类型的指南排除发表年限过早的文献以保证指南的时效性。

最终入选合格文献 64 篇,包括指南 16 篇,系统性综述和荟萃分析 16 篇,随机对照研究 1 篇,队列研究 13 篇,其他文献 18 篇,其中在研究设计上具有较高质量证据文献 36 篇。本共识中所有临床问题均经共识审订专家共同梳理并提出推荐意见。本共识将根据证据更新情况,3~5 年更新。

二、定义

菌血症是指血液或者脑脊液等无菌腔隙能培

养出致病菌(包括细菌和真菌),而败血症则是指由菌血症所引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[5]。鉴于临床实践中血培养阴性而又高度怀疑细菌感染引起的 SIRS 这部分患儿实际上也被纳入了新生儿败血症(neonatal sepsis 或 neonatal bacterial sepsis)的范畴,因此 2019 版共识指出新生儿败血症的准确定义更加接近新生儿细菌性脓毒症,美国儿科学会以及 NICE 指南中分别使用“neonatal sepsis”“bacteria sepsis”及“neonatal infection”代表这一群体^[4,7]。2024 年美国重症医学会发布新的儿童脓毒症定义共识,不再使用 SIRS 作为儿童脓毒症定义的标准,该共识覆盖所有年龄段儿童,但特别指出不包含早产儿以及生后立即住院的新生儿人群^[8]。基于目前世界范围内尚未对高度怀疑细菌感染引起的 SIRS 患儿的定义达成共识,本共识继续沿用新生儿败血症来代表这一特殊群体。根据发病时间,新生儿败血症又被分为早发败血症(early-onset sepsis, EOS)及晚发败血症(late-onset sepsis, LOS)。EOS 一般发病年龄 ≤ 3 日龄,LOS 一般晚于 3 日龄^[9]。由于 EOS 与 LOS 在高危因素、致病菌乃至治疗上都有差别,故本专家共识将分别阐述。

三、高危因素

新生儿 EOS 的重要高危因素为感染高危的早产以及母孕期疑诊或确诊羊膜腔内感染,应作为经验性使用抗菌药物指征。新生儿 LOS 高危因素包括早产和(或)低出生体重、有创诊疗措施、不合理应用抗菌药物等,但不作为经验性使用或延长使用抗菌药物指征。

(一)新生儿 EOS 的高危因素

新生儿 EOS 的高危因素主要系宫内感染和产时感染。

1. 感染高危的早产:早产及低出生体重儿是 EOS 最重要的危险因素。出生胎龄越小、出生体重越低,EOS 发病率越高^[10]。然而针对早产儿经验性使用抗菌药物固然减少 EOS 风险,但增加了新生儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、LOS 等疾病的发病率甚至住院病死率^[11-12]。根据国内外高质量研究结果并综合考虑经验性使用抗菌药物收益与风险,本共识根据不同出生胎龄明确感染高危的早产包括以下情况:(1)出生胎龄 ≥ 35 周早产儿合并以下 1 项及以上围生期风险因素:①羊膜腔内感染(确诊或疑似);②胎膜早破 ≥ 18 h。(2)出生胎龄 < 35 周早产儿合并以下 1 项及以上围生期风险因



素:①羊膜腔内感染(确诊或疑似);②胎膜早破导致的早产;③母宫颈机能不全;④不明原因自发性早产。

2. 羊膜腔内感染:包括羊水、胎盘、绒毛膜感染,既往文献中多用绒毛膜羊膜炎指代。绒毛膜羊膜炎因更多反映组织学改变,2017年美国妇产科学会建议用羊膜腔内感染替代绒毛膜羊膜炎^[13]。羊膜腔内感染疑似诊断标准为产妇产时发热体温 $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ 或体温 $38.0\sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 持续 $>30\text{ min}$ 且合并以下1项或更多临床表现:①产妇的白细胞计数(white blood cell count, WBC) $>15\times 10^9/\text{L}$;②宫颈脓性分泌物;③胎儿心动过速(>160 次/min)持续10 min或以上;④羊水浑浊或发臭。确诊标准为在出现上述任一表现基础上合并以下实验室检查中1项及以上:①羊水草兰染色细菌阳性;②羊水培养阳性;③脐带、胎盘、胎膜病理学提示炎症或感染^[14]。早产儿或足月儿合并羊膜腔内感染均为EOS重要高危因素。

3. 其他高危因素:包括母亲B族溶血链球菌(group B streptococcus, GBS)筛查阳性、菌尿症、既往分娩新生儿GBS感染病史、分娩前4 h未开始正确使用抗菌药物、产时体温 $38.0\sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 且WBC $<15\times 10^9/\text{L}$,足月儿胎膜早破 $\geq 18\text{ h}$ 等,均可能使EOS风险增加,但并非经验性使用抗菌药物绝对指征,需结合患儿临床表现及实验室相关检查综合判断。

(二)新生儿LOS的高危因素

新生儿LOS的高危因素主要系院内感染和社区获得性感染。

1. 早产及低出生体重:是LOS首要的危险因素。出生胎龄 <28 周的早产儿LOS的发病率为足月儿的10~30倍,出生胎龄越小、出生体重越低、住院时间越长,LOS发病率越高^[15-17]。

2. 有创诊疗措施:机械通气、中心静脉置管、手术、脐动脉或静脉置管以及肠外营养等都是LOS明确的危险因素,这些有创操作增加了细菌进入新生儿血液循环的可能性^[18-19]。

3. 不合理应用抗菌药物:产时针对GBS不规范预防性使用抗菌药物(详见推荐意见11)、延长经验性使用抗菌药物的疗程均是LOS的高危因素^[20-21]。

4. 其他:在部分经济欠发达地区,仍有一些新生儿经历不当处理如不洁处理脐带、挑“马牙”、挤乳房、挤痈疖等,这些都是社区获得性LOS重要的高危因素。

四、病原菌

近年来,随着围生期感染管理的规范化,新生儿败血症的病原谱发生了显著变化。全球败血症病原学统计表明,大肠埃希菌的比例正逐渐上升,而GBS呈逐渐下降的趋势^[22]。在EOS中,大肠埃希菌在早产儿中最常见,GBS在足月儿中最常见^[17, 22]。在国内,大肠埃希菌和凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci, CoNS)则是EOS中检出率较高的病原(CoNS需仔细鉴别是否为污染菌),其中对第三代头孢菌素耐药大肠埃希菌以及GBS的检出率逐年增加^[23-25];此外尽管李斯特菌的检出率相对较低,但其中枢神经系统易感性常导致细菌性脑膜炎,病死率和并发症发病率都较高。对于LOS,CoNS、大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌是主要病原。CoNS感染多见于早产儿,尤其长期动脉或静脉置管者;随着早产儿及接受机械通气患儿比例增加,革兰阴性菌如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、沙雷菌检出率等正逐渐增加,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素及碳青霉烯类药物耐药性增加^[24, 26-27]。

五、临床表现

推荐意见1:新生儿败血症临床表现无特异性,须密切临床观察,如发生反应差、纳差、皮肤苍白或苍灰、发热或低体温,或多个脏器损伤如呼吸暂停、腹胀、黄疸加深等,应立即进行针对性实验室检查。

新生儿败血症可能出现的临床表现见表1,其对经验性抗菌药物使用的指导意义强于实验室检查^[6-7]。休克、惊厥、接受心肺复苏以及生后3 d内或病情变化需接受有创机械通气均是经验性使用抗菌药物绝对指征,当出现这些表现以外其他临床异常时,均可考虑经验性使用抗菌药物和(或)完善血培养及血液非特异性检查^[28]。

六、实验室检查

(一)血液非特异性检查

推荐意见2:单一血液非特异性检查在EOS中诊断价值不高,不能作为抗菌药物使用的依据,但对LOS的诊疗及在指导EOS停抗菌药物方面仍有价值。

1. WBC:采血时间一般应等到出生6 h以后(EOS)或起病6 h以后(LOS),WBC在生后6 h至3 d $\geq 25\times 10^9/\text{L}$,或3 d后 $\geq 20\times 10^9/\text{L}$,或任何日龄 $<5\times 10^9/\text{L}$,或中性粒细胞绝对值 $<1\times 10^9/\text{L}$ 均提示异常^[29]。WBC在EOS中诊断价值有限,WBC减少比

表 1 新生儿败血症的常见临床症状

系统	临床表现
全身	无法由环境因素解释的体温改变($\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36^{\circ}\text{C}$)
呼吸系统	呼吸增快(呼吸次数 ≥ 60 次/min),呼吸暂停,发绀等,其中早发败血症可以呼吸暂停或呼吸窘迫为首要表现且持续超过 6 h
循环系统	持续心动过速(心率 ≥ 160 次/min)或持续心动过缓(心率 < 100 次/min),面色苍白,四肢冷,皮肤大理石样花纹,低血压或毛细血管充盈时间 > 3 s
皮肤	面色苍灰,皮肤和(或)口唇发绀,皮肤瘀斑、瘀点
神经系统	惊厥、前囟饱满、肌张力低下、嗜睡,反应差
消化系统	少吃或不吃,拒奶,腹胀,呕吐或胃潴留,腹泻及肝脾肿大
泌尿系统	少尿及肾功能衰竭
血液系统	出血,紫癜,凝血功能障碍,无法解释的黄疸

增高更有价值^[30-31]。

2. 不成熟中性粒细胞/总中性粒细胞(immature/total neutrophil, I/T): 出生至 3 日龄 I/T > 0.16 为异常, 3 日龄后 ≥ 0.12 为异常^[4]。I/T 可能在 25%~50% 无感染患儿中升高, 故仅 I/T 升高, 诊断新生儿败血症的证据不够, 但其阴性预测值高达 99%^[30]。

3. 血小板计数: 在诊断败血症中特异度及灵敏度均不高且反应较慢, 不能用于抗菌药物效果及时评判的指标, 但血小板减低与预后不良有关^[32]。

4. 急相反应蛋白: 目前临床上常用的急相反应蛋白包括 C 反应蛋白以及降钙素原。C 反应蛋白在感染后 6~8 h 升高, 24 h 达到顶峰, 生后 6 h 内 C 反应蛋白 ≥ 3 mg/L、生后 6~24 h ≥ 5 mg/L 提示异常, 出生 24 h 后 ≥ 10 mg/L 提示异常。在生后或者怀疑感染后 6~24 h 以及再延 24 h 后连续 2 次测定, 如果 2 次均正常, 可以作为停用抗菌药物的指征^[33]。降钙素原生后 6 h 以内和 72 h 以上, ≥ 0.5 $\mu\text{g/L}$ 提示异常, 通常在感染后 4~6 h 开始升高, 12 h 达到峰值。生后 72 h 内降钙素原有生理性升高, 参考范围应该考虑生后时龄^[34]。降钙素原在 EOS 和 LOS 的价值不完全一样, 在 EOS 疑似病例, 降钙素原更多作为抗菌药物停药的指征, 一般连续 2 次(间隔 24 h)降钙素原值正常可考虑停用抗菌药物; 而在 LOS 中降钙素原在诊断以及停药方面都有一定价值^[35-36]。

5. 其他: 白细胞介素 6 升高比 PCT 更快, 但半衰期更短, 可用于宫内感染者生后 6 h 内血标本检测^[37]。前败血素又称可溶性 CD14 亚型(soluble CD14 subtype, sCD14-ST), 是在败血症期间血循环中细菌蛋白酶对 CD14 的裂解产物。Meta 分析表明其诊断新生儿 EOS 的灵敏度和特异度分别为 0.93(95%CI 0.86~0.95)和 0.91(95%CI 0.85~0.95);

诊断优势比为 131.69(95%CI 54.93~310.94), 是新生儿 EOS 较为准确的生物标志物, 有条件的单位可选做^[38]。

(二)病原菌检查

推荐意见 3: 血培养是新生儿败血症确诊金标准, 但存在敏感性低等问题, 建议每次抽血量不低于 1 ml; 怀疑导管相关血流感染时应分别从外周和导管末端采集双份血培养。

1. 血培养: 是诊断败血症的金标准, 但存在结果等待时间长、敏感性低以及多种菌种不能生长出来等问题。据报道, EOS 血培养阳性率仅 4% 左右^[39]。由于新生儿尤其是极低或超低出生体重儿取血量的限制, 导致血培养敏感性更差, 故要求每次抽血量不能少于 1 ml^[6-7]。怀疑导管相关血流感染时, 若拔出导管, 则剪下导管末端进行培养, 同时行外周血培养; 若留置导管, 则从导管侧采集血培养, 同时行外周血培养。

2. 尿培养: 需采用清洁导尿或耻骨上膀胱穿刺抽取的尿液标本, 仅用于 LOS 的病原学诊断。

3. 宏基因组二代测序(metagenomics nextgeneration sequencing, mNGS): 相较于传统培养, mNGS 具有鉴定速度快、覆盖全面等优势, 尤其适合于有过抗菌药物治疗、病原菌浓度较低等情况。在临床疑似诊断败血症、需要尽快明确病原且检测条件允许时, 可考虑采集血液样本送检 mNGS^[40]。

(三)脑脊液检查

推荐意见 4: 所有疑似诊断新生儿败血症的患儿均需评估是否需进行脑脊液检查, 脑脊液检查结果提示常规和(或)生化指标异常且常规微生物检测阴性且经验性抗感染治疗 3 d 无效需考虑送检 mNGS。

新生儿 LOS 中 23% 的患儿可能合并脑膜炎^[41],



新生儿脑膜炎中高达 30%~70% 血培养阴性,所以血培养阴性不能作为排除新生儿脑膜炎和败血症的指标^[42-43]。腰椎穿刺检查在新生儿败血症诊断中极为重要。腰椎穿刺指征为下列 4 项任意 1 项:(1)血培养阳性;(2)有发热等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;(4)有神经系统表现等其他高度怀疑颅内感染的情况。值得注意的是,只有实验室检查异常(指不包括血培养阳性的实验室检查)而无临床表现,不需常规脑脊液检查;此外对于出生胎龄 <34 周的患儿,临床医生需在其生理状态稳定后再考虑进行脑脊液检查。取脑脊液后 2 h 内完成检验,否则糖浓度和 WBC 会下降造成假阳性和假阴性。足月正常新生儿脑脊液 WBC $<20 \times 10^6$ 个/L,脑脊液蛋白 <1.7 g/L 及糖 >400 mg/L(或大于当时血糖的 40%)^[44]。针对脑脊液常规和(或)生化异常但常规微生物检测阴性患儿,mNGS 或许能提高病原检出率^[45]。

七、诊断

推荐意见 5:对于 EOS,有重要高危因素或临床异常表现即可疑似诊断;对于 LOS,有突然出现的临床异常表现即可疑似诊断。

1. 疑似诊断:针对 EOS,生后 ≤ 72 h 临床异常表现或有 EOS 重要高危因素。针对 LOS,生后 >72 h 出现异常临床表现。

2. 临床诊断:有临床异常表现,同时满足下列条件中任何 1 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)血或脑脊液中检出致病菌 DNA。

3. 确定诊断:有临床表现,血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养阳性。

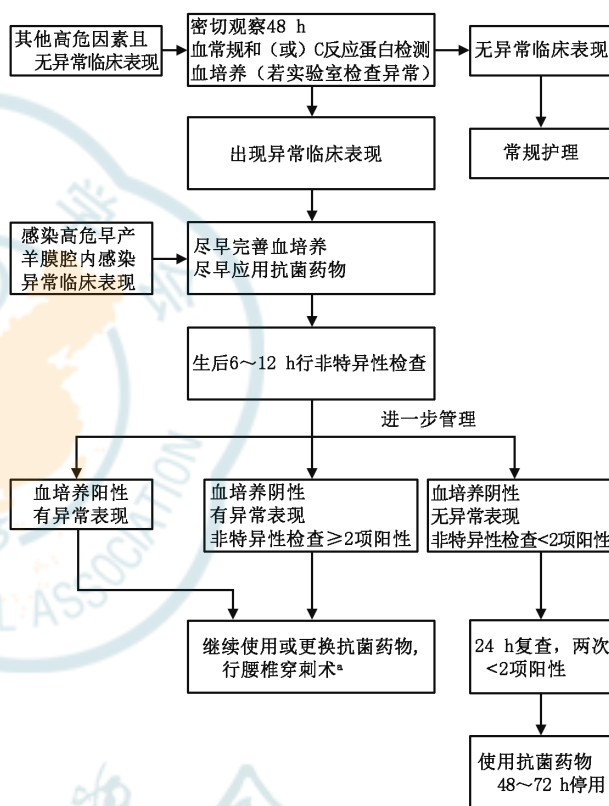
八、治疗和管理

(一)抗菌药物的应用

推荐意见 6:对于疑似诊断 EOS 或 LOS 的患儿,应在留取病原学检查标本后立即开始经验性抗菌药物治疗,在应用抗菌药物 48~72 h 需评估是否需要停用抗菌药物。对于临床诊断及确定诊断的 EOS 或 LOS,根据感染部位及实验室指标结果等,决定抗菌药物疗程。

1. 抗菌药物使用基本原则:EOS 在生后尽早经验性使用抗菌药物主要依据其重要高危因素或异常临床表现^[46]。EOS(疑似诊断)如能在生后 48~72 h 排除诊断,则必须停用抗菌药物,而 LOS 用抗菌药物既要考虑高危因素,也要考虑临床表现以及实验室检查数据,若疑似诊断 LOS 在出现临床表现

48~72 h 排除诊断,也必须停用抗菌药物。确诊败血症疗程一般为 7~14 d。无临床证据支持下延长经验性使用抗菌药物可增加患儿的病死率、引起新生儿坏死性小肠结肠炎等严重并发症发病率增高、诱导耐药菌产生以及增加继发真菌感染可能^[47]。本共识再次强调 EOS 应用抗菌药物的指征主要依靠重要高危因素及临床医生对患儿临床表现的判断,尽早使用;实验室检查作为停用抗菌药物的依据。EOS 处理流程图见图 1。



注:*当血培养阳性,有发热异常表现且非特异性检查 ≥ 2 项阳性,抗感染治疗效果不佳,有神经系统表现等其他高度怀疑颅内感染的情况下,需要进行腰椎穿刺术,不必等待血培养结果

图1 新生儿早发败血症管理流程图

推荐意见 7:针对 EOS,在血培养和其他非特异性检查结果报告出来前,经验性选用氨苄西林(或青霉素)+第三代头孢菌素作为一线抗菌药物组合;不同区域应根据本地病原分布及药敏选择具体抗菌药物种类。

2. EOS 经验性使用抗菌药物:针对 EOS,西方国家最常使用氨苄西林+氨基糖甙类(主要是庆大霉素),对 GBS 和李斯特菌有很好的协同杀菌作用,但使用氨基糖甙类药物需要进行血药谷浓度监测并进行耳聋相关基因检测^[48]。因有发生耳毒性和肾毒性的可能性,我国有关部门建议新生儿应尽量避



免使用氨基糖甙类药物,目前国内尚无远期随访新生儿使用氨基糖甙类药物耳或肾毒性的相关报道,因此若药敏试验提示病原菌仅对该类药物敏感并取得家长知情同意的情况下可考虑使用,但不作为首选和常规使用。尽管第三代头孢菌素理论上较氨基糖甙类药物抗菌谱更广,但 Cochrane 系统评价表明,全世界尚无高水平的随机对照试验明确 EOS 最优化的抗菌药物使用方案^[49]。近年来 EOS 病原数据表明,国内大肠埃希菌等革兰阴性菌对第三代头孢菌素耐药率达到 46.7%~69.2%,对含 β -内酰胺酶抑制剂的头孢菌素较为敏感^[50],各区域应当建立本区域病原学及药敏谱,决定具体抗菌药物种类或是否添加含 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂。

推荐意见 8: 针对社区获得性 LOS,推荐在血培养和其他非特异性检查结果出来前,经验性选用第三代头孢菌素。针对院内获得性 LOS,在血培养结果出来之前经验性选用万古霉素(或替考拉宁)+第三代头孢菌素作为一线抗菌药物组合或参照本地病原药敏结果优先选择联用窄谱类抗菌药物作为经验性用药方案。

3. LOS 经验性使用抗菌药物: 社区获得性 LOS 中 GBS 不再是主要病原,基于第三代头孢菌素覆盖大部分常见社区病原体,因此针对社区获得性 LOS,推荐单用第三代头孢菌素作为经验性用药^[16]。针对院内获得性 LOS,现有证据不支持任何一种经验性用药方案在效果上有显著优势,考虑到广谱抗菌药物对肠道菌群破坏及诱导耐药等潜在不良反应,联合窄谱类抗菌药物覆盖革兰阳性、革兰阴性菌作为首选经验性用药基本原则^[51-52]。革兰阳性菌中,因 LOS 中 CoNS 及金黄色葡萄球菌对青霉素、氨苄西林、甲氧西林、萘夫西林耐药率高^[26, 50],因此推荐针对革兰阳性菌使用万古霉素或替考拉宁,使用万古霉素时应监测血药浓度避免毒性并达到有效血药浓度。针对革兰阴性菌,首选第三代头孢菌素。然而近年来国内部分地区报道大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对不同种类第三代头孢菌素耐药率在 40%~70%^[24, 26-27, 50],因此各地区应参照本地病原学结果针对革兰阴性菌选择具体第三代头孢菌素种类以及是否经验性使用含 β -内酰胺酶抑制剂的头孢菌素如头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶阿维巴坦或使用哌拉西林他唑巴坦。哌拉西林他唑巴坦对厌氧菌覆盖较广,因此对于怀疑腹腔感染相关 LOS 如新生儿坏死性小肠结肠炎,可考虑首选哌拉西林他唑巴坦,但由于其对血脑屏障渗透性欠

佳,怀疑颅内感染时不应选用。鉴于部分地区多重耐药及产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBL)革兰阴性菌增多,若高度警惕多重耐药革兰阴性菌或产 ESBL 可酌情使用碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南或美罗培南(怀疑颅内感染时)^[27]。

推荐意见 9: 血培养阳性患儿,应根据药敏结果结合临床治疗效果调整抗菌药物;尽可能选择窄谱敏感抗菌药物,尽可能单一用药。

4. 血培养阳性结果: 原则上应根据药敏结果作抗菌药物调整,能单用不联用,如果经验性选用的抗菌药物不在药敏所选的范围内,临床效果好则继续用,如果临床疗效不好则改为药敏试验中敏感的抗菌药物种类。如果患儿已经进行经验性两联抗菌药物治疗,确认 GBS 感染后,仅用氨苄西林或青霉素即可,可以考虑停用另一种抗菌药物;合并 GBS 脑膜炎患儿应加大氨苄西林或青霉素剂量或联用万古霉素^[53]。针对李斯特菌一般选氨苄西林,或必要时联用氨基糖甙类(在查血药浓度、出生体重 < 1 500 g 患儿查耳聋基因以及家长知情同意条件下)^[54]。对于厌氧菌应当使用克林霉素或者甲硝唑,但须注意若存在联用抗菌药物时,其他抗菌药物是否覆盖该厌氧菌。对于耐万古霉素肠球菌或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌且万古霉素效果欠佳时,若有药敏试验支持,可在临床药师会诊后选用氟喹诺酮、磺胺甲噁唑联合甲氧苄氨嘧啶等药物^[55]。对于泛耐药鲍曼不动杆菌可根据药敏试验选择替加环素或多黏菌素^[56]。

5. 并发脑膜炎: 针对非院内感染患儿,病原菌主要为 GBS 以及大肠埃希菌,一般经验性治疗选用易透过血脑屏障的第三代头孢菌素(如头孢噻肟)+大剂量氨苄西林或青霉素,若部分地区大肠埃希菌对第三代头孢菌素耐药性高,可使用美罗培南替代第三代头孢菌素;院内感染病原菌主要为 CoNS(一般多见于置脑室-腹腔引流管患儿)、大肠埃希菌以及肺炎克雷伯菌,故针对院内感染患儿应选用万古霉素+美罗培南^[57-58]。革兰阳性菌引起的脑膜炎疗程一般 14~21 d,但 GBS 引发的脑膜炎通常疗程需要至少 21 d^[58]。革兰阴性菌则需要至少 21 d 或者脑脊液正常后再用 14 d,少数有并发症(室管膜炎、脑炎、硬膜下积液等)者需要更长时间。针对铜绿假单胞菌需要使用头孢他啶或根据药物敏感试验及脑脊液结果调整,脆弱类拟杆菌需要使用甲硝唑。经验性抗感染治疗 3 d 应复查脑脊液,根据药



敏或病情调整抗菌药物使用。

(二) 支持治疗

纠正电解质及酸碱失衡,对于感染性休克患儿,则应在用抗菌药物的同时,积极抗休克治疗。

九、预防

推荐意见 10: 针对围生期 GBS 筛查和感染高危产妇应使用抗菌药物(首选青霉素)以降低 GBS 引起的 EOS 风险。

1.EOS:已经证实,在孕母发生胎膜早破或进入产程静脉注射抗菌药物预防(intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP)(青霉素或头孢唑林等)能够预防 GBS 引起的 EOS,使用指征如下^[59]: (1)在母孕晚期经培养或者核酸检测证实的 GBS 感染或定植。(2)GBS 感染状况未知但存在 1 项或多项产时危险因素:胎龄<37 周、未足月胎膜早破、胎膜早破≥18 h 或者产前母亲体温超过 38℃。(3)母孕期尿检 GBS 阳性。(4)母亲前次生产新生儿有明确 GBS 感染。孕母应在分娩前至少 4 h 预防性使用抗菌药物。如 IAP 使用抗菌药物不恰当,婴儿出生后无异常表现,则根据胎龄决定进一步处理:①胎龄≥37 周,胎膜早破<18 h,密切观察,不用抗菌药物;胎膜早破≥18 h,则做全套实验室检查(必要时相隔 24 h 做第 2 次检查),并院内观察 48 h,未达到前述使用抗菌药物指征时不使用抗菌药物;②出生胎龄<37 周,无论有无胎膜早破,进行全套实验室检查(必要时相隔 24 h 做第 2 次检查),院内观察 48 h,未达到前述使用抗菌药物指征时不使用抗菌药物。

推荐意见 11: 应积极控制院内感染、规范手卫生、尽早肠内营养、母乳喂养以及严格抗菌药物管理以预防 LOS。

推荐意见 12: 仅对于侵袭性念珠菌感染发生率超过 10% 的新生儿重症监护病房中超低出生体重儿推荐预防性使用抗真菌药物。

2.LOS:控制院内感染是控制 LOS 的关键,手卫生及母乳喂养也是控制院内感染的重要措施。静脉置管的护理是重中之重,其基本原则包括以下 3 点^[60]: (1)置管尽量建立专职的团队,掌握置管的指征及时机,选取合适的置管血管,在专门的隔离间内穿戴好无菌外衣、帽子、口罩及手套置管; (2)置管后护理进行集束化管理,穿刺点周围消毒,每日观察穿刺周围皮肤情况; (3)尽量减少置管时间(尽量不要超过 21 d),导管末端血培养阳性(CoNS 除外)立即拔管。

中心静脉置管、广谱抗菌药物使用均为继发真菌感染高危因素^[61]。Meta 分析表明预防性使用抗真菌药物可减少新生儿侵袭性念珠菌感染,但并不降低患儿整体病死率^[62]。美国传染病学会和欧洲临床微生物学和传染病学会建议对于侵袭性念珠菌感染发生率超过 10% 的新生儿重症监护病房中超低出生体重儿,静脉或口服氟康唑预防侵袭性念珠菌感染,剂量为每次 3~6 mg/kg,每周 2 次,持续 6 周^[63-64]。

(贺雨 黑明燕 刘仕祺 王建辉 母得志 冯星 富建华 史源 余加林 周文浩 执笔)

参与本共识讨论和修订的专家名单(按单位和姓名拼音排序):

北京大学第三医院(童笑梅);重庆医科大学附属儿童医院(贺雨、华子瑜、史源、王建辉);重庆医科大学附属妇女儿童医院 重庆市妇幼保健院(李芳);复旦大学附属儿科医院(陈超、王瑾、王来栓);福建省妇幼保健院(杨长仪);福建医科大学附属福州儿童医院(章丽燕);甘肃省妇幼保健院(易彬);广西医科大学第二附属医院(陈玉君);广州市妇女儿童医疗中心(张华岩、周伟、周文浩);哈尔滨市儿童医院(董力杰);河北省儿童医院(马莉);华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院(祝华平);华中科技大学同济医学院附属同济医院(李文斌);吉林大学第一医院(武辉、严超英);江西省儿童医院(陈丽萍);解放军总医院第七医学中心 儿科医学部(尹晓娟);昆明医科大学第一附属医院(梁琨);南方医科大学深圳妇幼保健院(杨传忠);南方医科大学南方医院(杨杰);内蒙古医科大学附属医院(梅花);宁夏医科大学总医院(李怀玉);青岛大学附属医院(姜红);青海省妇女儿童医院(刘充德);山东大学齐鲁儿童医院(李晓莺);山西省儿童医院 山西省妇幼保健院(秦桂秀);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(孙建华);上海交通大学医学院附属上海市儿童医院(裘刚);上海交通大学医学院附属新华医院(张拥军);深圳大学(余加林);首都儿科研究所附属儿童医院(李莉);首都医科大学附属北京儿童医院(黑明燕、刘仕祺);四川大学华西第二医院(母得志、王华);苏州大学附属儿童医院(丁欣、冯星);天津市中心妇产科医院(郑军);温州医科大学附属第二医院(陈尚勤);西北妇女儿童医院(李占魁);西南医科大学附属医院(董文斌);新疆维吾尔自治区儿童医院(李龙);浙江大学医学院附属儿童医院(陈正、杜立中、马晓路、袁天明);郑州大学第三附属医院(徐发林);郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院(康文清);中国科技大学附属第一医院安徽省立医院(周晓丽);中国医科大学附属盛京医院(富建华);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(王丹华);中南大学湘雅医院(王铭杰);中山大学附属第八医院(周晓光);遵义医科大学附属医院(曹云涛)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(3): 223-230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- [2] 吴仕孝. 新生儿败血症诊断标准修订方案[J]. 中华儿科杂



- 志, 1988, 26(3): 163-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.1988.03.124.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2003.12.106.
 - [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
 - [5] Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment[EB/OL]. (2021) [2021-09-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>.
 - [6] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6):e20182894 [pii]. DOI: 10.1542/peds.2018-2894.
 - [7] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6):e20182896 [pii]. DOI: 10.1542/peds.2018-2896.
 - [8] Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock[J]. *JAMA*, 2024, 331(8): 665-674. DOI: 10.1001/jama.2024.0179.
 - [9] Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5):1006-1015. DOI: 10.1542/peds.2012-0541.
 - [10] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817-826. DOI: 10.1542/peds.2010-2217.
 - [11] Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1):58-66. DOI: 10.1542/peds.2007-3423.
 - [12] Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, et al. Early antibiotic exposure and adverse outcomes in preterm, very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2018, 203:62-67. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.07.036.
 - [13] Committee Opinion No. 712: intrapartum management of intraamniotic infection[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(2): e95-e101. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002236.
 - [14] Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(3):426-436. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001246.
 - [15] Strunk T, Doherty D, Jacques A, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(1):e134-141. DOI: 10.1542/peds.2010-3493.
 - [16] Coggins SA, Glaser K. Updates in late-onset sepsis: risk assessment, therapy, and outcomes[J]. *Neoreviews*, 2022, 23(11):738-755. DOI: 10.1542/neo.23-10-e738.
 - [17] Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, et al. Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: data from the German Neonatal Network[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(3): 255-259. DOI: 10.1097/INF.0000000000002976.
 - [18] Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, et al. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(7):675-682. DOI: 10.1055/s-0034-1393936.
 - [19] Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(1):e7-e13. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a72ee0.
 - [20] Shen R, Embleton N, Lyng Forman J, et al. Early antibiotic use and incidence of necrotising enterocolitis in very preterm infants: a protocol for a UK based observational study using routinely recorded data[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11):e065934. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065934.
 - [21] Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5):720-725. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033.
 - [22] Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of escherichia coli, and the need for novel prevention strategies[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): e200593. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.
 - [23] Zhu M, Jin Y, Duan Y, et al. Multi-drug resistant escherichia coli causing early-onset neonatal sepsis-a single center experience from China[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3695-3702. DOI: 10.2147/IDR.S229799.
 - [24] Liu J, Fang Z, Yu Y, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017-2019[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2021, 10(1):121. DOI: 10.1186/s13756-021-00989-6.
 - [25] Jiang S, Hong L, Gai J, et al. Early-onset sepsis among preterm neonates in China, 2015 to 2018[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(12): 1236-1241. DOI: 10.1097/INF.0000000000002492.
 - [26] Pan T, Zhu Q, Li P, et al. Late-onset neonatal sepsis in Suzhou, China[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 261. DOI: 10.1186/s12887-020-02103-y.
 - [27] Qiu Y, Yang J, Chen Y, et al. Microbiological profiles and antimicrobial resistance patterns of pediatric bloodstream pathogens in China, 2016-2018[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(4):739-749. DOI: 10.1007/s10096-020-04069-2.
 - [28] 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[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105(2): 118-122. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316777.
 - [29] 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. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005143.
 - [30] Lloyd BW, Oto A. Normal values for mature and immature neutrophils in very preterm babies[J]. *Arch Dis Child*, 1982, 57(3):233-235. DOI: 10.1136/adc.57.3.233.
 - [31] Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(12): 1646-1659. DOI: 10.1080/14767058.2017.1322060.



- [32] Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? [J]. *Pediatr Int*, 2009, 51(2): 206-210. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02689.x.
- [33] Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 1053-1059. DOI: 10.1016/j.cca.2011.02.020.
- [34] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.005.
- [35] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4): 609-634. DOI: 10.1128/CMR.00016-12.
- [36] Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, et al. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2023, 108(1): 10-14. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323532.
- [37] Barug D, Goorden S, Herruer M, et al. Reference values for interleukin-6 and interleukin-8 in cord blood of healthy term neonates and their association with stress-related perinatal factors [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114109. DOI: 10.1371/journal.pone.0114109.
- [38] Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(8): 750-758. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647.
- [39] Schlappbach LJ, Graf R, Woerner A, et al. Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(4): 754-763. DOI: 10.1007/s00134-012-2798-3.
- [40] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 宏基因组二代测序技术在新生儿感染性疾病中的临床应用专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(6): 516-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220113-00046.
- [41] Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, et al. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections [J]. *Med J Aust*, 1995, 162(4): 198-201. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1995.tb126024.x.
- [42] Weitkamp JH, Aschner JL, Carlo WA, et al. Meningitis, urinary tract, and bloodstream infections in very low birth weight infants enrolled in a heart rate characteristics monitoring trial [J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(7): 1226-1230. DOI: 10.1038/s41390-019-0701-4.
- [43] El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, et al. Epidemiology of meningitis in Canadian neonatal intensive care units [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(5): 476-480. DOI: 10.1097/INF.0000000000002247.
- [44] Mhanna MJ, Alesseh H, Gori A, et al. Cerebrospinal fluid values in very low birth weight infants with suspected sepsis at different ages [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9(3): 294-298. DOI: 10.1097/01.PCC.0b013e31816c6e12.
- [45] Ge M, Gan M, Yan K, et al. Combining metagenomic sequencing with whole exome sequencing to optimize clinical strategies in neonates with a suspected central nervous system infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 671109. DOI: 10.3389/fcimb.2021.671109.
- [46] 贺雨, 史源. 2021 年新生儿感染: 抗菌药物预防性与治疗性使用指南解读 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(2): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211025-00903.
- [47] Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(12): 1181-1187. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
- [48] 刘新, 戴朴, 黄德亮, 等. 线粒体 DNA A1555G 突变大规模筛查及其预防意义探讨 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(19): 1318-1322. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2006.19.006.
- [49] Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD013837. DOI: 10.1002/14651858.CD013837.pub2.
- [50] Zhang J, Folgari L, Hsia Y, et al. Pattern of antimicrobial resistance in bloodstream isolates from Chinese neonates [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(6): 600-604. DOI: 10.1097/INF.0000000000002246.
- [51] Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD013836. DOI: 10.1002/14651858.CD013836.pub2.
- [52] NICE Guideline Updates Team. Evidence review for antibiotics for treating late-onset neonatal infection: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment: evidence review H[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- [53] Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, et al. Updated guidance: prevention and management of perinatal group B *Streptococcus* infection [J]. *Neoreviews*, 2021, 22(3): e177-e188. DOI: 10.1542/neo.22-3-e177.
- [54] Zhang S, Li J, Wan L, et al. Clinical features and antibiotic treatment of neonatal listeriosis: a hospital-based study [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6647-6659. DOI: 10.2147/IDR.S431402.
- [55] Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, et al. Neonatal infections due to multi-resistant strains: epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(Pt A): 71-77. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.038.
- [56] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识 [J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(1): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- [57] Ting JY, Autmizguine J, Dunn MS, et al. Practice summary of antimicrobial therapy for commonly encountered conditions in the neonatal intensive care unit: a Canadian perspective [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 894005. DOI: 10.3389/fped.2022.894005.
- [58] Ouchenir L, Renaud C, Khan S, et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants [J]. *Pediatrics*, 2017, 140(1): e20170476 [pii]. DOI: 10.1542/peds.2017-0476.
- [59] 中华医学会儿科学分会, 中华医学会儿科学分会产科学组. 预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识 [J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(8): 561-566. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20210716-00638.
- [60] Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18(2): 101-106. DOI: 10.1097/01.



- mop.0000193300.25141.c5.
- [61] Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, et al. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(1): 60-70. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00272-8.
- [62] Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD, et al. Fluconazole prophylaxis for the prevention of Candidiasis in premature infants: a meta-analysis using patient-level data[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): 604-610. DOI: 10.1093/cid/ciw363.
- [63] Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7 : 38-52. DOI: 10.1111/1469-0691.12040.
- [64] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.

· 临床研究方法学园地 ·

孟德尔随机化研究规范化要点

司书成 刘红艳 吴柳柳

北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191

通信作者: 司书成, Email: shucheng_si@bjmu.edu.cn



在孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)研究中,最常用的类型是两样本MR,两样本MR分析的规范化贯穿研究的各个环节,包括数据处理、统计分析、各类检验等必要的质量控制,具体可包括如下要点:

1. 工具变量选择:MR研究通常需要选择来自较大样本量或高质量的全基因组关联研究数据,从而获得准确有效的工具变量(IV)。绝大多数研究需要根据全基因组关联的显著性阈值(P 值)、次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF)、连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)等条件来选择合适的单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量。常用的阈值设置如 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、 $MAF > 0.01$ 、 $LD r^2 < 0.001$ 等,可根据实际情况酌情调整。

2. 检验弱工具变量偏倚:根据MR的三大前提假设之一,工具变量SNP需满足与暴露因素具有相关性。若IV与暴露因素的相关性较弱,则容易产生弱工具变量偏倚,从而影响研究的正确推断,因而需要对工具变量的强度进行检验。一般需要计算工具变量的 R^2 和 F 值等参数,通常至少

需要满足 $F > 10$ 。

3. 选择合适的MR方法:目前用于MR研究的方法多达数十种甚至更多,因此,选择合适的方法对于保证研究质量至关重要。常用的MR方法包括:逆方差加权、加权中位数、加权模、MR-Egger、MR-PRESSO等。不同MR方法的前提假设和原理各有不同,同时采用多种MR方法可验证结果的稳健性。

4. 水平多效性检验:遗传变异SNP若通过除了“工具变量-暴露-结局”之外的路径对结局产生影响,即水平多效性。这种情况下违反了孟德尔随机化三大假设之一的排他性假设,也是MR研究中需要重点考虑的问题。研究者可以选择具有检验或控制水平多效性的方法,如MR-Egger的截距项检验、MR-PRESSO方法的离群值SNP识别和校正等。

5. 其他要点:MR研究还需要考虑人群的异质性,确保同质人群(如暴露和结局数据均为亚洲人群)、尽量保证两样本MR的暴露和结局全基因组关联研究数据源的样本人群不存在重叠、采用不同策略的敏感性分析、纳入不同的暴露或结局数据源进行外部验证等。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240820-00589

收稿日期 2024-08-20 本文编辑 孙艺倩

引用本文: 司书成, 刘红艳, 吴柳柳. 孟德尔随机化研究规范化要点[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 940.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240820-00589.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

