早产儿感染临床用药进展专题

·综 述·

β-内酰胺类抗生素治疗早产儿感染原则与效果研究进展

李 冰[1]，孟 瑶[2]，陈立新[1]*

（1. 辽宁省金秋医院药剂科，辽宁沈阳 110016；2. 国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京 100045）

摘要：早产儿因发育不全（hypoplasia），在出生后易患感染性疾病，β- 内酰胺类抗生素优先应用于早产儿感染的治疗。现汇总早产儿存在胎膜早破（premature rupture of membranes）史感染风险、细菌性脑膜炎（bacterial meningitis）及败血症（septicemia）等情况应用 β- 内酰胺类抗生素的原则和效果，列举不同体质量、日龄及肾功能早产儿用药的品种、剂量及给药频次等，为临床应用提供一定依据。

关键词：β- 内酰胺类抗生素；早产儿；感染

中图分类号：R722.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）03-0197-04

DOI：10.13683/j.wph.2023.03.001

Research progress on principles and effects of β-lactam antibiotics in the treatment of infection in premature infants

LI Bing[1], MENG Yao[2], CHEN Lixin[1]*

(*1. Department of Pharmacy, Liaoning Jinqiu Hospital, Shenyang 110016, Liaoning Province, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*)

Abstract: Premature infants are prone to infectious diseases after birth due to hypoplasia, β-lactam antibiotic is a priority for the treatment of infection in premature infants. This article summarized the principles and effects of β-lactam antibiotics applied to premature rupture of membranes, bacterial meningitis and septicemia, and listed the variety, dosage and frequency of medication used in premature infants with different body weight, age and renal function, to provide certain basis for clinical practice.

Key words: β-lactam antibiotic; premature infant; infection

胎龄在 37 周以下、出生体质量不足 2 500 g 的新生儿称为未成熟儿或早产儿。早产儿免疫系统发育未成熟，对病原体的防御和清除能力弱，且其往往需医源性置管、胃肠外营养支持等侵入性操作，进一步增加感染风险[1]。早产儿感染是早产儿致残甚至致死的主要原因。早产儿血浆蛋白水平低，蛋白结合能力弱，肝内代谢酶系统功能不全，肾小球滤过率低[2]，在抗感染治疗中对于抗菌药物的选择存在诸多限制，若应用常规成人推荐剂量可引起较高的血药浓度和较长的半衰期，并随日龄增加和生长发育而发生明显变化，故需紧密结合早产儿和药动学、药效学特征调整药物剂量。

1 β- 内酰胺类抗生素简介

β- 内酰胺类抗生素是直接来源于微生物的次级代谢产物及其化学修饰衍生物，是在化学结构中具有 β- 内酰胺环的一类抗生素。β- 内酰胺类抗生素包括青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、β- 内酰胺酶

收稿日期：2022-09-24；**修回日期：**2022-12-22

作者简介：李冰，硕士研究生，研究方向：临床药学。

通信作者：陈立新，副主任药师，研究方向：医院药学。

抑制剂、碳青霉烯类、单环 β- 内酰胺类及氧头孢烯类[3]。β- 内酰胺类抗生素引发不良反应的风险小，抗菌效果佳，宜作为早产儿抗感染首选[4]。

2 β- 内酰胺类抗生素应用于早产儿感染

2.1 存在胎膜早破（premature rupture of membranes，PROM）史的感染风险

虽然 PROM 产妇应用抗生素与减少宫内感染（intrauterine infection）、延长妊娠期和降低早产儿感染发生风险有关[5]，但对于存在 PROM 史且有感染可能的产妇所娩新生儿是否预防性应用抗菌药物尚存争议。何晓光等[6]纳入 PROM 新生儿 223 例，其中有 128 例在风险评估的基础上进行严格感染筛查，对极有可能存在感染的患儿预防性应用 β- 内酰胺类抗生素，如氨苄西林（ampicillin）、哌拉西林钠 / 他唑巴坦钠（piperacillin sodium and tazobactam sodium），不但提高患儿生存率，亦减少过度抗生素暴露引起的耐药菌产生和败血症（septicemia）等其他严重并发症的发生。

2.2 败血症

早产儿发生败血症时起病急、症状不典型、不易诊断，感染病灶易播散，病情进展迅速，易与其他疾病混淆，常伴并发症，严重者可威胁生命或引起不可逆的机体损伤。如发病时患儿＜ 3 d 日龄为早发型败血症，日龄≥ 3 d 为晚发型败血症。对于早发型败血症患儿，一线治疗方案为氨苄西林或青霉素（penicillin）联合第三代头孢菌素如头孢噻肟（cefotaxime）。若发生耐药，可选用氨苄西林联合舒巴坦（sulbactam）或阿莫西林克拉维酸钾（amoxicillin and clavulanate potassium）[7—8]。

因早产儿免疫功能低下，药物需给予充足剂量，以避免诱导耐药并确保疗效。青霉素应用于 B 组链球菌引起的早发型败血症，推荐剂量为每 12 h 1 次，每次 25 000 IU/kg[9]。阿莫西林（amoxicillin）应用于早发型败血症，推荐剂量为每 12 h 1 次，每次 25 mg/kg，而应用于晚发型败血症建议增加用药频次为每 8 h 1 次[10]。对于出生 1 周内的早产儿怀疑或确诊早发型败血症，或肺炎（pneumonia）且胎龄＞ 32 周，氨苄西林推荐剂量为每 12 h 1 次，每次 50 mg/kg[11]。头孢唑林（cephazolin）应用于疑似全身性感染（systemic infection）时，日龄不足 28 d 的早产儿推荐剂量为每 12 h 1 次，每次 25 mg/kg，日龄超过 28 d 者增加用药频次为每 8 h 1 次[12]；应用头孢哌酮（cefoperazone）可采用每 12 h 1 次，每次 50 mg/kg[13]。替卡西林钠克拉维酸钾（ticarcillin disodium and clavulanate potassium）应用于疑似或确诊感染产后日龄不足 14 d 的早产儿，推荐剂量为每 12 h 1 次，每次 75 mg/kg，产后日龄 14 ～ 45 d 的早产儿增加用药频次为每 8 h 1 次[14]。对于李斯特菌感染所致早产儿败血症，应尽早经验性使用青霉素或氨苄西林，存在耐药时可联合使用碳青霉烯类和万古霉素（vancomycin）[15]。以美罗培南（meropenem）为代表的碳青霉烯类在耐药程度高的情况下，可作为治疗早产儿败血症的优先选择药物[16]。以上，β- 内酰胺类抗生素应用方案均获得良好疗效，或取得优良药动学和药效学指标。

2.3 细菌性脑膜炎（bacterial meningitis）

β- 内酰胺类抗生素透过血脑屏障能力良好。经验性使用阿莫西林和头孢噻肟，如后续脑脊液检查结果提示发生革兰阳性菌感染导致的脑膜炎，需继续联合使用阿莫西林和头孢噻肟；如检查结果提示发生革兰阴性菌导致的脑膜炎，应停用阿莫西林，仅使用头孢噻肟即可；如检查结果提示发生李斯特菌感染引起的脑膜炎，应停用头孢噻肟，加用庆大霉素（gentamicin）与阿莫西林治疗[8]。

2.4 肺炎

肺表面活性物质缺乏是导致早产儿发生肺炎进而引发呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome）的主要因素。有学者对于日龄不足 7 d 的早产儿应用低剂量亚胺培南 - 西司他丁钠（imipenem-cilastatin sodium），每 12 h 1 次，每次 10 mg/kg，日龄超过 7 d 者给药频次改为每 8 h 1 次，患儿得以治愈。另外对于接受呼吸机支持治疗的早产儿，机械

通气侵入性操作及长时间使用时，呼吸道暴露，气道湿化能力降低，使病原菌定植在呼吸机上不易被清除，易引发早产儿呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia，VAP）[17—18]。何展文等 [19] 对 31 例早产儿展开研究，结果提示亚胺培南 - 西司他丁钠在治疗早产儿 VAP 时可按一日 60 mg/kg 的剂量，分 3 ～ 4 次应用，疗程 7 ～ 10 d，效果显著。

2.5 尿路感染（urinary tract infection，UTI）

凝固酶阴性葡萄球菌可能是早产儿 UTI 的病原菌，但目前仍存在争议。念珠菌 UTI 更常发生于极早产儿人群。由于大多数抗菌药物生物利用度未知，推荐采用静脉给药。由于泌尿系统感染与败血症病因学相似，故初始经验性治疗的方案类似，可给予氨苄西林联合庆大霉素治疗 [20]。治疗时需考虑以阿莫西林为代表的 β- 内酰胺类抗生素的耐药性 [21]。

2.6 坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis，NEC）

对疑似或诊断为 NEC 者常规经验性使用广谱抗菌药物，选择氨苄西林、头孢噻肟及碳青霉烯类的 β- 内酰胺类抗生素治疗常见的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、屎肠球菌和粪肠球菌等感染，推荐疗程为 7 ～ 14 d [22—23]。唐书庆等 [24] 的研究显示，对于 28 ～ 34 周胎龄的 NEC 患儿应用甲硝唑（metronidazole）、碳青霉烯类、头孢类和青霉素类药物均较多，治愈率 65.49%、好转率 19.59%、病死率 14.93%，可作一定参考。

2.7 皮肤感染

早产儿葡萄球菌烫伤样皮肤综合征（staphylococcal scalded skin syndrome）、脐炎（omphalitis）、坏死性筋膜炎（necrotizing fasciitis）、皮肤坏疽（gangrene of skin）及蜂窝织炎（cellulitis）等都是早产儿皮肤感染性疾病。早产儿皮肤屏障作用尚不成熟，定植在皮肤表面的病原体易侵入角质层，引发全身性感染。梁越威等 [25] 对包含早产儿在内的 51 例新生儿脐炎患儿选用青霉素或氨苄西林，有合并症者可选用头孢菌素，严重者可应用头孢哌酮，并于用药前留取微生物标本，结合病原菌敏感程度与经验性治疗效果调整用药方案，联合脐部局部处理，最终所有患儿均痊愈。李杨芳等 [26] 研究表明，严重皮下坏疽和皮肤感染患儿可以三代头孢菌素为基础用药方案，剂量为一日 15 mg/kg。

2.8 骨髓炎（osteomyelitis）

金黄色葡萄球菌由于在骨骼和软骨上更易生长和存活，故在血源性骨髓炎（hematogenic osteomyelitis）患儿中最常被检出。研究表明，金黄色葡萄球菌和 B 组链球菌是早产儿骨髓炎的常见病原菌 [27]。骨髓炎的治疗与败血症类似，对于早产儿可选用奈夫西林（nefcillin）、头孢唑林和万古霉素联合二、三代头孢菌素，或氨基糖苷类药物作为经验性治疗方案能覆盖常见病原菌 [28—29]。有学者指出，院内常用抗生素包括头孢类、糖肽类和氨基糖苷类，院外最常用阿莫西林克拉维酸钾，口服和静脉序贯使用，但有 15.4% 患儿出现后遗症 [30]。

3 结语

由于早产儿特殊的病理生理特征，目前关于早产儿应用 β- 内酰胺类抗生素的数据有限，应用时需考虑患儿体质量、日龄及肾脏成熟程度确定用药剂量和给药频次，并结合 β- 内酰胺类抗生素药动学、药效学特征和剂量优化，同时考虑分离微生物的敏感性，规范早产儿抗菌药物使用，提高疗效，减少抗感染治疗不良反应，降低治疗成本。

参考文献：

[1] 张彤, 陈桂华. 早产儿医院感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(16): 3551-3553.

[2] 徐虹, 孙琨, 李智平, 等. 临床药物治疗学: 儿科疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 3-10.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药和生物制品卷[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 633-699.

[4] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 14.

[5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 3-8.

[6] 何晓光, 徐凤丹, 李金凤, 等. 胎膜早破新生儿感染的不同抗生素使用策略及高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 310-315.

[7] 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.

[8] Caffrey Osvald E, Prentice P. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2014, 99(3): 98-100.

[9] Padari H, Metsvaht T, Germovsek E, *et al*. Pharmacokinetics of penicillin G in preterm and term neonates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(5): e02238-17.

[10] Tang BH, Wu YE, Kou C, *et al*. Population pharmacokinetics and dosing optimization of amoxicillin in neonates and young infants[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(2): e02336-18.

[11] Padari H, Soeorg H, Tasa T, *et al*. Ampicillin pharmacokinetics during first week of life in preterm and term neonates[J]. Pediatr Infect Dis J, 2021, 40(5): 464-472.

[12] Balevic SJ, Smith PB, Testoni D, *et al*. Cefazolin pharmacokinetics in premature infants[J]. J Perinatol, 2019, 39(9): 1213-1218.

[13] Bosso JA, Chan GM, Matsen JM. Cefoperazone pharmacokinetics in preterm infants[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1983, 23(3): 413-415.

[14] Watt KM, Hornik CP, Balevic SJ, *et al*. Best pharmaceuticals for children act-pediatric trials network steering committee. Pharmacokinetics of ticarcillin-clavulanate in premature infants[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(5): 1021-1027.

[15] 余剑, 潘涛, 徐利晓, 等. 早产儿李斯特菌败血症临床特征及治疗分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(12): 1871-1876.

[16] 于新桥. 早产儿败血症临床治疗中碳青霉烯类和β-内酰胺类药物的使用与耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(7): 1021-1024.

[17] Toyonaga Y, Sugita M, Hori M, *et al*. Pharmacokinetic and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium in neonates and premature infants[J]. Jpn J Antibiot, 1988, 41(11): 1671-1691.

[18] Motohiro T, Sakata Y, Oda K, *et al*. Pharmacokinetic and clinical evaluations of imipenem/cilastatin sodium in neonates and premature infants[J]. Jpn J Antibiot, 1989, 42(5): 1102-1124.

[19] 何展文, 罗向阳, 岑丹阳, 等. 亚胺培南/西司他丁在早产儿呼吸机相关性肺炎的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(3): 164-165.

[20] Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 17-28.

[21] Alizadeh Taheri P, Navabi B, Shariat M. Neonatal urinary tract infection: clinical response to empirical therapy versus *in vitro* susceptibility at Bahrami children's hospital-neonatal ward: 2001-2010[J]. Acta Med Iran, 2012, 50(5): 348-352.

[22] 黄兰, 熊涛, 唐军, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11.

[23] 钟颖, 余加林. 经验性使用抗菌药物治疗新生儿坏死性小肠结肠炎并发败血症研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(11): 54-57.

[24] 唐书庆, 朱丽, 张蓉, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎623例临床特点分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(15): 1171-1175.

[25] 梁越威, 乔增芳, 赵玉蓉. 新生儿脐炎51例临床分析[J]. 山西医学院学报, 1993, 24(2): 184-186.

[26] 李杨芳, 吴琼华, 张路, 等. 新生儿严重皮下坏疽及皮肤感染34例治疗体会[J]. 皮肤病与性病, 2002, 24(1): 36-37.

[27] Branco J, Duarte M, Norte S, *et al*. Osteoarticular infections in infants under 3 months of age[J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e15212.

[28] 科达金贝尔, 王红, 齐文杰, 等. 临床药物治疗学: 感染性疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1-35.

[29] Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, *et al*. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children[J]. J Pediatr Orthop, 2009, 29(5): 518-525.

[30] Roversi M, Chiappini E, Toniolo RM, *et al*. Neonatal osteomyelitis: an Italian multicentre report of 22 cases and comparison with the inherent literature[J]. J Perinatol, 2021, 41(6): 1293-1303.

(编辑：虞 瑛)