

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.025

大剂量免疫球蛋白联合美罗培南治疗新生儿败血症临床评价*

袁立¹, 余金蓉¹, 赵明²

(1. 湖北省应城市人民医院新生儿科, 湖北 孝感 432400; 2. 湖北省武汉市第一医院新生儿科, 湖北 武汉 430022)

摘要:目的 探讨大剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)联合美罗培南治疗新生儿败血症(NS)的临床疗效及对患儿血清胆红素和血小板水平的影响。方法 选取应城市人民医院2017年1月至2018年12月收治的NS患儿160例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各80例。两组患儿均予维持水电解质平衡、改善微循环及其他对症支持治疗,并予注射用美罗培南静脉滴注,观察组患儿加用大剂量IVIG静脉滴注。结果 观察组总有效率为90.00%,明显高于对照组的77.50% ($P < 0.05$);观察组患儿拒奶改善时间、体温稳定时间及神经症状改善时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患儿血清免疫球蛋白G及血小板计数水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$),白细胞介素6、降钙素原、C反应蛋白、总胆红素、平均血小板体积水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 大剂量IVIG联合美罗培南治疗NS,能有效改善患儿的症状,提高机体免疫功能,缓解炎症反应,并改善胆红素和血小板水平。

关键词:大剂量;免疫球蛋白;美罗培南;新生儿败血症;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)16-0079-03

High-Dose Gamma Globulin Combined with Meropenem in the Treatment of Neonatal Sepsis

YUAN Li, YU Jinrong, ZHAO Ming

(1. Department of Neonatology, Yingcheng People's Hospital, Xiaogan, Hubei, China 432400; 2. Department of Neonatology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, Hubei, China 430022)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of high-dose gamma globulin (IVIG) combined with meropenem in the treatment of neonatal sepsis (NS) and its effect on the levels of serum bilirubin and platelet. **Methods** A total of 160 children with NS admitted to Yingcheng People's Hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table, 80 cases in each group. Both groups were treated with maintaining water and electrolyte balance, improving microcirculation and other symptomatic supportive treatments. The control group was treated with meropenem, while the observation group was treated with high-dose IVIG on the basis of the control group. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 77.50% of the control group ($P < 0.05$); the improvement time of refusal milk, body temperature stabilization and neurological symptoms in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum immunoglobulin G and platelet count in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of interleukin-6, procalcitonin, C-reactive protein, total bilirubin, and mean platelet volume were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** High-dose IVIG combined with meropenem for the treatment of NS can effectively relieve symptoms of children, improve their immune function, relieve inflammation, improve the levels of bilirubin and platelet.

Key words: high-dose; gamma globulin; meropenem; neonatal sepsis; clinical efficacy

新生儿败血症(NS)是指出生28d内出现的新生儿感染性疾病,在活产儿中发生率为1‰~8‰,全世界每年约100万新生儿因败血症死亡,占新生儿死亡总数的

1/4^[1]。早产儿由于免疫系统尚未发育完善,免疫功能低下,增加了感染风险。临床多用抗生素治疗NS,但随着细菌耐药性的加重,常规抗生素疗效欠佳。美罗培南为

*基金项目:湖北省自然科学基金[2016CFB103]。

第一作者:袁立,男,大学本科,主治医师,研究方向为新生儿败血症,(电子信箱)situiji626213@163.com。

- [11] 于仁志,韩磊,姜爱英,等. 布地奈德福莫特罗治疗支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征43例疗效观察[J]. 中国药业,2017,26(21):61-63.
- [12] 彭锦芸,吴李勇,肖建宏,等. 孟鲁司特钠片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(24):2559-2561.
- [13] 冯永刚,席建轲. 孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国医药导刊,2017,19(7):731-733.

- [14] 莫丽慧,钟丽花. 孟鲁司特联合布地奈德治疗支气管哮喘患儿的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(14):1981-1984.
- [15] 刘锋,马小苗,张礼梅,等. 孟鲁司特联合丙酸氟替卡松治疗儿童支气管哮喘的疗效及对炎症因子及气道功能指标的影响[J]. 世界临床药物,2017,38(7):466-470.
- [16] 孙旺强,黄淑萍. 孟鲁司特治疗支气管哮喘的疗效及对外周血细胞因子含量的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(16):88-92.

(收稿日期:2019-09-19;修回日期:2019-12-09)

新一代碳青霉烯类抗生素,可通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用,抗菌活性强且抗菌谱广^[2]。免疫功能低下与新生儿感染的发生密切相关,近年来,免疫疗法在NS治疗中逐渐受到重视。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)能补充机体内源性球蛋白,提高免疫功能,增强其抗感染能力^[3-4]。本研究探讨了大剂量免疫球蛋白联合美罗培南治疗NS的临床疗效及对患儿血清胆红素和血小板水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取应城市人民医院新生儿科2017年1月至2018年12月收治的NS患儿160例,均符合NS诊断标准^[5],其家属签署知情同意书。排除伴先天性重要脏器畸形、自身免疫性疾病、血液系统疾病及已使用其他免疫制剂者。按随机数字表法分为对照组和观察组,各80例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n=80$)

组别	性别 (男/女,例)	胎龄 ($\bar{X} \pm s$,周)	出生体重 ($\bar{X} \pm s$,kg)	分娩方式 (顺产/剖宫产,例)	出生日龄 ($\bar{X} \pm s$,d)
观察组	47/33	39.11 $\pm$ 1.12	3.25 $\pm$ 0.74	51/29	7.71 $\pm$ 2.26
对照组	45/35	38.81 $\pm$ 1.08	3.31 $\pm$ 0.69	48/32	7.34 $\pm$ 2.41
χ^2/t 值	0.102	1.725	0.530	0.238	1.002
P 值	0.749	0.087	0.597	0.625	0.318

1.2 方法

两组患儿均予维持水电解质平衡、改善微循环及其他对症支持治疗,并予静脉滴注注射用美罗培南(珠海联邦制药股份有限公司,国药准字H20113179,规格为每支按 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ 计0.5g)/20mg/kg,每8h1次,治疗7d。观察组患儿加用大剂量(400mg/kg)静注人免疫球蛋白(pH4)(国药集团上海血液制品有限公司,国药准字S20023011,规格为每瓶2.5g:50mL)静脉滴注,初始滴速为4~6滴/分,若能耐受则逐渐加快滴注速率,于2h内滴完,连用3d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)症状改善时间,记录患儿拒奶改善时间、体温稳定时间及神经症状改善时间。2)血清学指标,采集患儿空腹静脉血,应用IMMAGE型全自动特种蛋白分析仪(美国Beckman Coulter公司)测定血清免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA水平;应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测白细胞介素8(IL-8)、降钙素原(PCT)水平,应用免疫散射比浊法检测C反应蛋白(CRP)水平;应用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)水平,应用XT-1800i型全自动血细胞分析仪测定血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)。

疗效判定^[6]:治愈,病情好转,症状基本消失,实验室检查结果无异常;显效,病情好转,大部分症状消失,实验室检查中仅1项未恢复;进步,病情控制,但症状依然存在;无效,病情无明显好转,甚至有加重。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

3 讨论

NS是新生儿常见危重感染性疾病,是导致新生儿死亡的重要原因。美罗培南对NS病原菌有较高的抗菌活性,作用优于第3代头孢类抗生素。美罗培南不仅化学稳定性高,抗菌作用强,且肾毒性及神经毒性较小,安全性更高^[7]。近年的研究认为,对于NS患儿,除予以抗

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n=80$]

组别	治愈	显效	进步	无效	总有效
观察组	42(52.50)	30(37.50)	6(7.50)	2(2.50)	72(90.00)*
对照组	29(36.25)	33(41.25)	13(16.25)	5(6.25)	62(77.50)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.592$,* $P=0.032$ 。

表3 两组患儿症状改善时间比较($\bar{X} \pm s$,d, $n=80$)

组别	拒奶改善	体温稳定	神经症状改善
观察组	4.91 $\pm$ 1.54	3.62 $\pm$ 1.13	5.92 $\pm$ 1.45
对照组	6.83 $\pm$ 2.12	6.47 $\pm$ 1.54	8.23 $\pm$ 2.34
t 值	6.554	13.345	7.505
P 值	0.000	0.000	0.000

表4 两组患儿血清免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$,g/L, $n=80$)

组别	IgG		IgM		IgA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.89 $\pm$ 0.89	10.58 $\pm$ 1.57**	0.86 $\pm$ 0.26	0.95 $\pm$ 0.36	0.32 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.11
对照组	6.73 $\pm$ 0.94	7.41 $\pm$ 1.16*	0.89 $\pm$ 0.29	0.91 $\pm$ 0.32	0.30 $\pm$ 0.09	0.32 $\pm$ 0.10

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。表5和表7同。

表5 两组患儿血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$,g/L, $n=80$)

组别	IL-8(ng/L)		PCT(ng/mL)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	116.57 $\pm$ 31.25	54.14 $\pm$ 10.36**	9.21 $\pm$ 2.76	2.42 $\pm$ 0.63**	26.32 $\pm$ 6.25	17.52 $\pm$ 5.13**
对照组	112.54 $\pm$ 29.54	68.32 $\pm$ 15.74*	8.96 $\pm$ 2.54	3.76 $\pm$ 0.86*	25.94 $\pm$ 5.87	19.67 $\pm$ 4.76*

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n=80$]

组别	皮疹	恶心呕吐	腹泻	合计
观察组	5(6.25)	3(3.75)	3(3.75)	11(13.75)*
对照组	3(3.75)	2(2.50)	2(2.50)	7(8.75)

注:与对照组比较, $\chi^2=1.002$,* $P=0.317>0.05$ 。

表7 两组患儿血清 ALT, TBil, PLT, MPV 水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 80$)

组别	ALT(U/L)		TBil($\mu\text{mol/L}$)		PLT($\times 10^9/\text{L}$)		MPV(fL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28.12 $\pm$ 6.25	25.91 $\pm$ 8.21	71.54 $\pm$ 19.54	34.12 $\pm$ 10.21 ^{*#}	103.56 $\pm$ 28.25	167.24 $\pm$ 36.41 ^{*#}	11.72 $\pm$ 3.15	9.51 $\pm$ 2.41 ^{*#}
对照组	27.68 $\pm$ 5.46	26.12 $\pm$ 4.65	68.74 $\pm$ 9.12	41.45 $\pm$ 7.68 [*]	101.45 $\pm$ 26.74	145.32 $\pm$ 30.66 [*]	11.66 $\pm$ 2.76	10.35 $\pm$ 2.38 [*]

生素治疗外,免疫治疗也尤为重要。IVIG 能提高患儿机体被动免疫力,增强抗感染能力^[8]。本研究结果显示,大剂量 IVIG 联合美罗培南治疗 NS 能促进患儿临床症状改善。

IVIG 是提取自人胎盘血或健康人静脉血的生物制品,主要活性成分为具有抗广谱病毒及细菌作用的IgG,静脉输注后不仅能杀灭病原体,还具有免疫调节作用,广泛应用于原发性或继发性免疫球蛋白缺陷症的治疗^[9]。新生儿感染治疗时联合 IVIG 与基础治疗,能有效提高疗效^[10]。本研究结果显示,IVIG 能有效提高患儿血清 IgG 水平,从而增强机体免疫功能及对病原体的清除能力。

NS 发病机制为致病菌侵入新生儿体内,在血液循环中生长繁殖,产生毒素,从而引起全身炎症反应。IL-8 属中性粒细胞的关键趋化因子,能促进炎症因子的表达及释放。PCT 和 CRP 均是感染性疾病的重要诊断指标^[11]。本研究结果显示,治疗后,观察组患儿血清 IL-8, PCT, CRP 水平均明显低于对照组,表明大剂量 IVIG 联合美罗培南治疗 NS 能有效减轻炎症反应。

NS 发生后机体过度的炎症反应可导致全身脏器损伤。肝脏是败血症常累及的靶器官,肝脏组织出现损伤时,肝细胞转氨酶会释放入血,并会对胆汁代谢产生影响,导致外周血胆汁酸水平升高^[12-13]。血小板是成熟骨髓巨核细胞脱落下来的胞质小块,在败血症发生时,细菌及其代谢物质会损伤血管内皮细胞,细胞毒素会抑制骨髓造血功能,导致血小板产生减少;此外,血小板数量的减少会引起血小板代偿性体积增大,表现为 MPV 增高^[14-15]。血小板指标对 NS 的诊断有重要价值^[16],其水平与 NS 预后密切相关^[17]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 TBil 及 MPV 均明显低于对照组,PLT 明显高于对照组,表明大剂量 IVIG 联合美罗培南治疗 NS,能改善胆红素和血小板水平。两组不良反应发生率无显著差异,表明联合治疗方案不会明显增加不良反应。

综上所述,大剂量 IVIG 联合美罗培南治疗 NS,能有效改善患儿症状,增强机体免疫功能,减轻炎症反应,并改善胆红素和血小板水平。

参考文献:

- [1] SIMONSEN KA, ANDERSONBERRY AL, DELAIR SF, et al. Early - Onset Neonatal Sepsis[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1):21 - 47.
- [2] 吴夏萍,郭少青,钟美珍,等. 早产儿感染耐美罗培南肺炎克雷伯菌的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,

26(4):925 - 927.

- [3] 王有峰,孙文武,赵瑞,等. 丙种球蛋白不同剂量预防新生儿感染的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(14):3331 - 3333.
- [4] AMMANN EM, HASKINS CB, FILLMAN KM, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta - analysis of RCTs[J]. American Journal of Hematology, 2016, 91(6):594 - 605.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志,2003,41(12):897 - 899.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会儿科学分会中华儿科杂志编辑委员会. 抗菌药物临床研究指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,1987,3(2):126 - 130.
- [7] 李秋实. 美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染临床研究[J]. 中国药业,2017,26(2):60 - 63.
- [8] 李 鹏,宋春兰,成怡冰,等. 丙种球蛋白对 EV71 感染相关肺出血高危儿免疫和细胞因子水平的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(19):3219 - 3222.
- [9] 杨 敏,刘文君,郭渠莲,等. 糖皮质激素与静脉注射人免疫球蛋白治疗儿童原发性免疫性血小板减少症 meta 分析[J]. 临床儿科杂志,2016,34(9):696 - 704.
- [10] 朱馥荔,王巧玲,黄砚屏,等. 高剂量丙种球蛋白在新生儿感染预防中的效果分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018, 28(15):145 - 148.
- [11] 卓素艳,廖 莉. 高迁移率族蛋白 1 在新生儿败血症中的表达与机制[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(2):33 - 40.
- [12] 唐 莲,方 洁,王三南,等. 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.
- [13] ZHONG W, QIAN K, XIONG J, et al. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress - related inflammation via PI3K/AKT and NF - κ B related signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83:302 - 313.
- [14] KIM CH, KIM SJ, LEE MJ, et al. An Increase in Mean Platelet Volume from Baseline Is Associated with Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119437.
- [15] CATAL F, TAYMAN C, TONBUL A, et al. Mean Platelet Volume (MPV) may Simply Predict the Severity of Sepsis in Preterm Infants[J]. Clin Lab, 2014, 60(7):1193 - 1200.
- [16] 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.
- [17] 孙慧清,李明超,余增渊,等. 血小板减少对早产儿视网膜病变的影响[J]. 眼科新进展,2018,38(8):85 - 88.

(收稿日期:2019-08-06;修回日期:2019-11-13)