

美罗培南治疗新生儿脓毒症的临床 实践指南（2024年版）

《美罗培南治疗新生儿脓毒症的临床实践指南》制订组；
北京大学第三医院；《中国当代儿科杂志》编辑部

[摘要] 美罗培南是新生儿脓毒症治疗中使用最为广泛的特殊级别抗菌药物之一，但其不合理应用导致细菌多重耐药问题日益严峻。该指南遵循规范的制订方法与流程，针对9个临床问题形成了12条推荐意见，内容涵盖新生儿美罗培南的使用时机、推荐剂量、延长输注、监测与评估、抗菌药物调整方案、治疗疗程以及碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌感染的治疗策略，以期美罗培南在新生儿脓毒症患儿中的合理使用提供循证证据与用药建议。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (2): 107-117]

[关键词] 美罗培南；脓毒症；指南；新生儿

Clinical practice guidelines for meropenem therapy in neonatal sepsis (2024)

Guideline Development Group of Clinical Practice Guidelines for Meropenem Therapy in Neonatal Sepsis; Peking University Third Hospital; Editorial Department of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com; Zhou W-H, Email: zwhchfu@126.com; Yang K-H, Email: yangkh@lzu.edu.cn)

Abstract: Meropenem is one of the most widely used special-grade antimicrobial agents in the treatment of neonatal sepsis. However, its irrational use has led to an increasingly severe problem of bacterial multidrug resistance. The guideline was developed following standardized methods and procedures, and provides 12 recommendations specifically addressing 9 clinical issues. The recommendations cover various aspects of meropenem use in neonates, including timing of administration, recommended dosage, extended infusion, monitoring and assessment, antimicrobial adjustment strategies, treatment duration, and treatment strategies for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. The aim of the guideline is to provide evidence-based recommendations and guidance for the rational use of meropenem in neonates with sepsis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(2): 107-117]

Key words: Meropenem; Sepsis; Clinical practice guideline; Neonate

新生儿脓毒症（neonatal sepsis）是指新生儿由于各种病原体（包括细菌、病毒、真菌、原虫等）感染所引起的全身炎症反应综合征。据文献报道，全球每年大约有300万例新生儿诊断为脓毒症，病死率达11%~19%^[1]。新生儿脓毒症起病急，病情可迅速进展至多器官功能障碍而危及生命，及时诊断和尽早治疗是关键。由于细菌是引起新生儿脓毒症的主要病原体，及时经验性使用广谱抗菌药物是至关重要的干预措施。

碳青霉烯类抗菌药物常用于新生儿严重脓毒症的抗感染治疗，具有抗菌谱广、对大多数β内酰胺酶稳定、不易被水解、不良反应相对较少的特点^[2]。其中，美罗培南（meropenem, MEM）在新生儿重症感染患者中应用最为广泛^[3]，但作为特殊级别使用的广谱抗菌药物^[4]，其不合理应用导致细菌多重耐药问题日益严峻，根据药代动力学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD）理论开展MEM优化管理迫在眉睫^[5]。目前，

[收稿日期] 2023-09-12; [接受日期] 2023-12-29

[基金项目] 国家重点研发计划（2021YFC2700700）；国家自然科学基金项目（72304008）。

[通信作者] 童笑梅，北京大学第三医院儿科，Email: tongxm2007@126.com; 周文浩，国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科，Email: zwhchfu@126.com; 杨克虎，兰州大学基础医学院循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心/甘肃省医学指南行业技术中心，Email: yangkh@lzu.edu.cn。

国内外尚缺乏针对新生儿脓毒症的MEM合理应用的专业指导意见。

本课题组参考国际指南制订标准，组织权威专家形成了《美罗培南治疗新生儿脓毒症的临床实践指南（2024年版）》（以下简称本指南）。兰州大学循证医学中心、世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心和北京大学医学部药物评价中心提供了方法学支持，北京大学第三医院为秘书组单位，以期为MEM在新生儿脓毒症患儿中的合理应用与管理提供指导。

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台完成中英文双语注册（<http://www.guidelines-registry.cn/>，注册号：IPGRP-2022CN828），指南计划书已在该注册平台备案。指南使用人群为新生儿科医师、儿科医师、护士、临床药师、检验科医师、感染管理及行政管理者，目标人群是被诊断为脓毒症的新生儿。

1 制订方法

本指南的制订方法和步骤主要参考世界卫生组织指南制订手册（2014年）^[6]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022版）》^[7]，并遵循指南研究与评价工具（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE）^[8]中的条目制订，参考卫生保健实践指南的报告条目（Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT）^[9]撰写指南。

2 制订过程

2.1 指南制订组的构建

本指南制订组主要由指南指导委员会、专家组、秘书组、外审专家组和患儿家属组构成。指导委员会的主要职责包括：确定指南范围、组建指南制订组、批准临床问题与结局指标、审核利益冲突、审核推荐意见、监督指南制订流程和指南发布等。指南专家组的主要职责包括：确定临床问题和结局指标是否纳入及排序、指导秘书组完成证据检索、筛选、整合与评价、形成推荐意见、完成指南撰稿等。指南秘书组的主要职责包括：起草指南计划书、收集临床问题与结局指标、完成证据检索、筛选、整合与评价、记录指南制订过程、协调组织指南制订的各项事宜。

指南指导委员会成员由4名专家组成，包括2名新生儿科专家，1名临床药学专家，1名指南制订方法学专家。指南专家组成员由22名专家构成，包括13名新生儿科专家，4名临床药学专家，2名儿童重症监护专家，1名药理学专家，1名护理学专家，1名检验学专家。指南秘书组由具有新生儿脓毒症抗菌药物管理经验的5名儿科医师组成。指南外审组由9名不参与本指南制订的新生儿科医师和药师构成。制订组所有成员均接受了指南制订方法学等内容的培训，以确保指南制订工作的顺利进行。

2.2 构建指南临床问题

构建问题遵循临床研究设计时使用的“PI(E)CO”原则：P代表研究对象（population），I(E)代表干预（intervention）或暴露（exposure），C代表比较（comparison），O代表结局指标（outcome）^[10]。本指南制订组基于已发表的相关文献，通过问卷调查^[11]初步收集并拟定了10个临床问题。经过指南专家组的三轮德尔菲法问卷，最终确定了本指南需要形成推荐意见的9个临床问题。

2.3 证据检索

本指南制订组根据临床问题构建了具体的检索策略，在PubMed、Embase、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献服务系统中进行系统检索，并补充检索世界卫生组织、英国国家卫生与保健研究所（National Institute for Health and Care Excellence）、苏格兰校际指南网（Scottish Intercollegiate Guidelines Network）、指南国际网络（Guidelines International Network）等网站。检索时限从各数据库建库至2023年5月，语言限制为中文和英文。

2.4 证据遴选与数据提取

本指南纳入如下类型的文献：（1）含新生儿脓毒症抗菌药物使用建议的临床实践指南或专家共识；（2）MEM的系统评价与Meta分析；（3）MEM的临床干预性或观察性研究，包括随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）、队列研究、病例对照研究、病例系列研究或病例报告；（4）MEM的PK/PD研究；（5）MEM的卫生经济学研究等其他研究类型。所有证据遴选和数据提取均由秘书组中至少2名研究者独立完成并交叉核对，如遇分歧，通过讨论或咨询指导委员会专家解决。

2.5 证据质量评价与分级系统

本指南对纳入的干预性或观察性研究进行质量评价。系统评价与 Meta 分析采用系统评价方法学质量评价工具 II^[12]，RCT 采用 Cochrane Risk of Bias^[13]，观察性研究采用 Newcastle-Ottawa 量表^[14]，病例报告采用 CARE 量表^[15]，经济学研究采用 CHEERS 量表^[16]。本指南采用推荐意见分级的评估、制订及评价（Grading of Recommendations

Assessment, Development and Evaluation, GRADE）系统^[17-18]，将证据质量分为高、中、低和极低质量证据 4 个等级，所有推荐意见均分为强推荐与弱推荐，基于临床经验的推荐意见采用 GRADE 良好实践声明（good practice statement, GPS）评价^[19]，推荐强度分级见表 1。所有评价过程均由 2 名指南秘书组成员独立完成并交叉核对，如遇分歧，通过讨论或咨询第 3 位成员解决。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级^[18]

类别	具体描述
证据质量分级	
高质量	非常有把握观察值接近真实值
中等质量	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，也有可能差别很大
低质量	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
极低质量	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
GPS	基于非直接证据或专家意见或经验形成的推荐

注：[GPS] 良好实践声明。

2.6 患儿家属偏好和价值观

制订组对本指南的部分临床问题进行了患儿家属偏好和价值观的问卷调研。共发放 22 份，回收有效问卷 20 份（回收率 91%），调研分析结果供指南专家组形成推荐意见时参考。

2.7 推荐意见的形成

本指南专家组结合临床经验、证据质量、患儿家属的意愿和价值观，在权衡利弊和资源可及性等维度后，通过三轮德尔菲共识法和 GRADE 网格法打分^[20]，最终形成了 12 条推荐意见。

2.8 推荐意见的外审和定稿

本指南的推荐意见在指南外审组中进行了审定，从赞同程度、表述清晰程度和临床可行性方面进行评估。制订组最终根据外审反馈意见进行修订，指南终稿由指南指导委员会批准。

2.9 指南的传播、实施与更新

将在专业期刊上发表本指南全文、指南解读及患者版指南，组织指南宣讲会议，以及使用多种媒体平台对指南进行传播，使医务工作者、患者和公众可免费获取。并将拟定具体的实施意见，对指南目标人群开展继续教育与培训，以促进各项推荐意见在临床的应用与反馈。本指南制订组将根据证据更新情况和临床使用情况，在 5 年内对

本指南进行更新。

3 临床问题与推荐意见

本指南制订组在数据库中初步检索到 2 212 条题录，根据纳入与排除标准，逐层筛选后最终纳入 26 篇文献，包括 1 篇指南评价研究，2 篇指南/专家共识，5 篇系统评价/Meta 分析，2 篇 RCT，7 篇观察性研究，6 篇病例系列或病例报告研究，3 篇 PK/PD 研究。其中 19 篇文献的研究人群为新生儿，6 篇为儿童，1 篇为成人。

临床问题 1：MEM 是否常规经验性用于新生儿脓毒症？

推荐意见 1：不推荐新生儿早发脓毒症（early-onset sepsis, EOS）常规经验性应用 MEM（极低质量证据，强推荐）。

EOS 指新生儿脓毒症发病时间在出生后 72 h 内^[21]。EOS 的病原体通常来源于母婴垂直传播，各地域之间的致病菌存在差异^[22]。我国 2015—2018 年多中心调查显示，胎龄 <34 周的早产儿 EOS 病原中，革兰氏阴性杆菌占 61.7%，其中大肠埃希菌占 20.3%；革兰氏阳性球菌占 39.3%，其中凝固酶阴性葡萄球菌占 16.5%，B 族链球菌（group B

Streptococcus, GBS) 占2.5%^[23-24]。欧美国家中EOS最常见的病原菌为GBS(占38%~58%)和大肠埃希菌(18%~29%), 占总病例的62%~72%^[25-26]。

目前针对EOS的治疗常采用覆盖常见病原菌的经验性方案, 细菌感染治疗策略需考虑所在区域的细菌流行病学史和母婴垂直传播的细菌耐药特性。《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)》建议选用广谱抗菌药物组合, 以覆盖革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌, 氨苄西林(或青霉素)联合第三代头孢菌素常作为临床一线方案^[27]。一项关于新生儿EOS的系统评价显示, 尚无RCT支持MEM在EOS中的有效性与安全性^[28]。碳青霉烯类药物不应作为首选和常规使用, 仅在母亲产前有革兰氏阴性杆菌耐药菌定植时酌情使用。

推荐意见2: 推荐MEM可以用于多重耐药革兰氏阴性杆菌[如产超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)]所致的新生儿晚发脓毒症(late-onset sepsis, LOS)(极低质量证据, 强推荐)。

多重耐药菌的快速增长使新生儿感染的治疗面临挑战^[29]。MEM的使用应严格遵循碳青霉烯类抗菌药物的临床适应证, 即多重耐药但对碳青霉烯类药物敏感的革兰氏阴性杆菌所致严重感染、脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者、病原菌尚未查明的严重免疫缺陷患者的经验治疗^[30]。

对于新生儿脓毒症, 应在临床考虑为多重耐药革兰氏阴性杆菌(如产 β 内酰胺酶的病原菌^[27])或进展为脓毒症休克^[31]时, 采用“重拳出击”策略使用MEM。新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)中多重耐药革兰氏阴性杆菌菌血症的危险因素包括: 既往暴露于三代头孢菌素($OR=5.97$, $95\%CI$: $2.37\sim15.08$, $P<0.001$)、既往暴露于碳青霉烯类药物($OR=3.60$, $95\%CI$: $1.26\sim10.29$, $P=0.017$)、潜在肾脏疾病($OR=7.08$, $95\%CI$: $1.74\sim28.83$, $P=0.006$)^[32]等。新生儿脓毒症合并脓毒症休克、存在临床表现恶化时, MEM应作为可选抗菌药物之一。

新生儿脓毒症的初始抗感染治疗用药应基于临床表现、基础疾病、耐药风险和既往或局部病原菌敏感性进行经验性选择^[33]。一项系统评价结果显示, LOS患儿中不同抗菌药物之间的有效性与安全性差异尚未确定^[34]。

临床问题2: 在识别为新生儿脓毒症后, MEM应在什么时间开始给药?

推荐意见: 新生儿脓毒症未发生休克时, MEM应在识别为脓毒症后3 h内完成给药(极低质量证据, 强推荐); 发生休克时, MEM应在识别为脓毒症后1 h内完成给药(低质量证据, 强推荐)。

新生儿脓毒症及时给予抗菌治疗对改善患儿的临床结局至关重要, 然而新生儿的最佳给药时机仍缺乏高质量研究证据。美国重症监护医学会关于儿科和新生儿脓毒性休克的指南建议儿童在诊断脓毒症或脓毒症休克后1 h内开始静脉抗菌药物治疗^[35-36]。

应在留取血培养标本后使用MEM。多项研究支持新生儿脓毒症应尽早给予抗菌药物。一项回顾性队列研究显示, 新生儿脓毒症在起病3 h内给予抗感染治疗与病死率降低相关(73.2% vs 55.6% , $P=0.024$)^[37]。另一项回顾性研究显示, 儿童脓毒症的抗菌药物给药时机与儿童重症监护室病死率存在相关性, 当给药时间超过起病后3 h, 病死率显著增加($OR=4.84$, $95\%CI$: $1.45\sim16.16$)^[38]。多项儿科脓毒症队列研究结果显示, 在1 h内给予广谱抗菌药物治疗, 住院病死率更低^[39-40]。

临床问题3: MEM治疗新生儿脓毒症的推荐剂量是多少?

推荐意见: 推荐新生儿脓毒症使用MEM时的常规剂量为每次20 mg/kg, q8h, 可根据患儿体重、日龄和并发症等情况进行调整(中等质量证据, 强推荐)。

包括MEM在内的 β 内酰胺抗菌药物在儿童(包括新生儿)脓毒症、脑膜炎、肺炎中的最佳剂量应个体化制订, 需根据体重、生后日龄、肾功能情况^[41]以及合并感染部位, 进行个体化剂量和给药间隔调整^[42-43]。目前新生儿脓毒症使用MEM时推荐的常规剂量为每次20 mg/kg (q8h), 当其最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)在4~8 mg/L时或考虑并发脑膜炎时, 剂量需调整为每次40 mg/kg (q8h)。新生儿脓毒症MEM的基本用法用量参见表2。考虑到新生儿应用MEM的个体差异较大, 不同文献的推荐用法、用量存在差异^[44], 若条件允许, 应积极开展MEM血药浓度监测, 并结合临床表现和监测结果调整MEM剂量。

MEM在配制好后应尽快使用, 与多种药物

(如万古霉素、氨溴索、胺碘酮等)存在配伍禁忌^[45],从而导致药物相容性问题,应尽可能单独输注 MEM,不与其他药物的溶液混合。

表 2 不同体重、日龄患儿美罗培南用法用量参考^[46]

体重	日龄 (d)	用法用量
≤2 kg	≤14	每次 20 mg/kg, q12h
	15~28	每次 20 mg/kg, q8h
	29~60	每次 30 mg/kg, q8h
>2 kg	≤14	每次 20 mg/kg, q8h
	15~60	每次 30 mg/kg, q8h

临床问题 4: 延长输注美罗培南 (extended infusion of meropenem, EIM) 是否可使新生儿脓毒症患儿获益?

推荐意见 1: 新生儿脓毒症采用 EIM 可提高药效学达标率和临床疗效 (低质量证据, 强推荐)。

作为时间依赖性药物, MEM 的抗菌效应与血浆游离药物浓度高于 MIC 的持续时间占给药间隔的百分比 (%T>MIC) 相关^[47]。对新生儿的相关研究表明, 相比间断输注美罗培南 (intermittent administration meropenem, IAM; 输注时间为 0.5 h), EIM (包括负荷剂量的持续输注或单纯持续输注, 输注时间为 2~4 h) 可显著提高 %T>MIC, 从而提高 PK/PD 达标率^[48] (非重症感染: %T>MIC>40%; 重症感染: %T>MIC>70%)。

一项系统评价总结了儿童重症感染 EIM 的 PK/PD 研究, 结果提示 EIM (3 h 或 4 h) 相比 IAM (0.5 h), 可显著提高 %T>MIC>40% 的达标率^[49]。与 IAM 相比, EIM 可提高新生儿 LOS 治疗的有效率 (61.0% vs 33.0%, $P=0.009$) 和细菌清除率 (82.0% vs 56.8%, $P=0.009$), 降低病死率 (14.0% vs 31.0%, $P=0.003$)^[50]。一项基于成人的系统评价结果提示, 严重感染时 EIM 与 IAM 比较, 可提高临床有效率 ($OR=2.10$, 95%CI: 1.31~3.38, $P=0.002$), 降低病死率 ($OR=0.66$, 95%CI: 0.50~0.88, $P=0.004$)^[51]。

推荐意见 2: 新生儿脓毒症 EIM 的安全性和耐受性良好 (低质量证据, 强推荐)。

MEM 相关的不良事件包括皮疹、发热、癫痫、腹泻、恶心、呕吐、肝转氨酶水平升高、急性肾损伤等^[52-53]。新生儿 LOS^[49] 和成人严重感染^[51] 的系统评价结果均显示, 与 IAM 相比, 治疗新生儿 LOS 使用 EIM 策略可降低急性肾损伤的发生率, 未显著

增加不良事件的发生率。另一项基于成人的系统评价结果同样显示, 碳青霉烯类药物延长与间断输注在不良事件发生率间差异无统计学意义 ($RR=0.98$, 95%CI: 0.70~1.36, $P=0.89$)^[54]。

推荐意见 3: 推荐 EIM 应用于确诊或疑诊严重多重耐药革兰氏阴性杆菌 (如 ESBL 病原菌) 感染的新生儿脓毒症 (GPS)。

危重症患者间断输注标准剂量的抗菌药物时, 其药代动力学参数可能发生显著变化从而影响血药浓度达标率^[55]。相比 IAM (0.5~1 h), 采用 EIM (2~4 h) 可使大多数患儿的 %T>MIC 增加, 在 MIC 较高时仍可获得良好的抗菌疗效。当临床疑诊为严重多重耐药革兰氏阴性杆菌 (如 ESBL 病原菌) 感染的新生儿脓毒症可考虑 EIM 的优化策略; 若患儿存在肾功能损害 (如急性肾损伤、肾脏替代治疗等), 则应谨慎实施 EIM, 避免造成体内药物蓄积^[56]。

目前尚无研究证据评价新生儿 EIM 的经济成本效益。成人研究提示 β 内酰胺类药物延长输注策略具有一定的成本效益, 可节约药物治疗成本、人力和住院成本^[57]。本指南制订组认为, 相较于 IAM, EIM 在单次给药时仅延长了输注时间, 护理负担略有增加, 但总药量和药品费用并未增加, 不会显著增加患儿治疗的经济负担。

EIM 作为抗菌药物优化策略, 仍存在一些不足, 如长时间静脉置管、同时间多药输注的药物相容性以及稳定性问题, 因此不应作为新生儿脓毒症的常规治疗方案, 在患儿疑诊严重多重耐药革兰氏阴性杆菌且 IAM 治疗效果不佳时可予策略性使用。

临床问题 5: 新生儿脓毒症若实施 EIM, MEM 的延长输注时间是多久?

推荐意见: 实施 EIM 时, 推荐延长至 2~3 h 输完 (低质量证据, 弱推荐)。

在实施抗菌药物延长输注时, 需要考虑药物的稳定性, 以保证在延长输注期间的药物活性。有研究表明, 室温条件下, MEM 在生理盐水中可稳定 8 h, 在 5% 葡萄糖溶液中可稳定 4 h^[58]。MEM 在 37℃ 时稳定 <4 h, 25℃ 时稳定 4 h, 4℃ 时稳定 24 h^[59]。EIM 的具体时间与临床有效性和安全性之间的关系尚缺乏 RCT 验证。一项国内单中心新生儿脓毒症回顾性队列研究, 纳入 256 例新生儿应用 MEM 治疗, 亚组分析结果显示, 当新生儿脓毒症 EIM 输注时间为 2 h (67 例) 或 3 h (60 例) 时, 两组临床有效率和细菌清除率的比较差异均无统计学意义^[60]。

临床问题 6: 新生儿脓毒症应用 MEM 后的监

测与评估频率是什么?

推荐意见: 推荐每日监测MEM的临床有效性与安全性,并在使用MEM后48 h评估决定是否继续使用(GPS)。

新生儿脓毒症在送检病原菌并给予适当抗菌药物后,应及时评估临床表现(体温、呼吸、心率、血压、毛细血管再充盈时间和意识状态等),定期复查实验室检查结果(如血常规、C反应蛋白、降钙素原、白细胞介素-6、血气分析、肝肾功能指标变化等)^[33-35],及时判断抗菌药物的治疗效果和药物不良反应。一项回顾性队列研究结果显示,新生儿LOS除凝固酶阴性葡萄球菌感染外,绝大部分(93.5%)的血培养阳性时间为36 h,少部分病原微生物培养24~36 h转为阳性^[61],应在初始治疗后不超过48 h重新评估经验性治疗方案的疗效,以决定是否调整下一步治疗方案^[35]。

临床问题7: 新生儿脓毒症应用MEM后,如何根据血培养结果与临床表现调整抗菌药物?

推荐意见: MEM治疗48 h后,按如下3种情况进行评估:(1)若血培养回报阴性且临床表现好转,建议根据危险因素、临床改善和检验检查结果,考虑停用MEM(GPS);(2)若血培养回报阳性且临床表现好转,建议根据药敏试验结果及时将MEM调整为抗菌谱相对较窄的敏感抗菌药物(GPS);(3)若血培养回报阳性,但临床表现未好转,推荐结合药敏试验结果,评估是否继续使用MEM(GPS)。

适当的抗菌药物疗程有助于改善患儿临床预后,疗程过短可能导致感染复发,而长时间使用抗菌药物可能增加耐药性和药物不良事件(如继发二重感染)的发生风险。需要强调的是,为减少MEM的暴露时间,新生儿脓毒症应避免全疗程持续使用MEM,需在临床指标好转后及时根据血培养和药敏试验结果降阶梯治疗^[33],即更换为窄谱抗菌药物或目标治疗药物^[62-63]。

临床问题8: 新生儿脓毒症应用MEM的疗程如何确定?

推荐意见: 新生儿脓毒症使用MEM的疗程,应综合考虑患儿的临床情况后个体化制订,并考虑适时降阶梯换用其他敏感抗菌药物(低质量证据,强推荐)。

抗菌药物的最佳疗程与感染部位、病原菌特点、耐药性和宿主等因素相关,因此治疗疗程应综合患儿的临床情况进行个体化制订。美国儿科

学会关于EOS的声明报告中提到,疑似EOS的血液培养若阴性,应立即停止抗感染治疗^[64]。一项回顾性队列研究显示,无脓毒症病原学培养结果的早产儿,有36%接受了长期的初始经验性抗感染治疗,这与后续发生新生儿坏死性小肠结肠炎或死亡事件的比例更高有关($OR=2.66$, $95\%CI: 1.12\sim6.30$, $P=0.016$)^[65]。因此,在血培养结果阴性且临床表现好转时,应考虑及时停止经验性抗感染治疗^[66]。

我国新生儿败血症专家共识指出,新生儿脓毒症的抗菌药物总疗程一般为10~14 d^[27]。一项系统评价总结了儿童脓毒症的静脉抗菌药物的疗程,脑膜炎奈瑟菌感染为4~5 d,肺炎链球菌感染为7~10 d,金黄色葡萄球菌感染为7~14 d,革兰氏阴性杆菌感染为10 d;血管导管相关感染约为7 d,凝固酶阴性葡萄球菌血流感染在拔除中心静脉导管并血培养阴性后3~7 d^[67]。若患儿合并脑膜炎、心内膜炎或检出其他难以清除的细菌,疗程需相应延长^[67-68]。脓毒症合并脑膜炎者在使用MEM时,病原菌若检出为脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌的疗程为7 d,肺炎链球菌10~14 d,最长可使用至21 d^[50]。需要注意的是,抗菌药物总疗程应包括MEM和适时降阶梯治疗两个部分抗感染药物的累计时间。

临床问题9: 若新生儿脓毒症检出为碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE),MEM的使用应如何调整?

推荐意见: 若检出CRE,可考虑提高MEM剂量、给药频率和延长输注时间;或者在家属知情同意下,以MEM为基础联合其他药物或换用可能有效的抗菌药物(极低级质量,弱推荐)。

新生儿是CRE感染的易感人群,新生儿病房是CRE菌株高发和流行场所,最常见的细菌包括肠杆菌目,如肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等^[69]。CRE菌株耐药性问题日趋严重,值得临床高度警惕。尽管近年来我国新生儿人群的CRE检出率略有下降^[29],但CRE菌株所致感染往往伴随着高病死率^[70]。

一旦检出CRE,且 $MIC<8\text{ mg/L}$,仍可通过增加MEM剂量、增加给药频率或延长输注时间来达到治疗目标^[71]。若患儿检出CRE,当 $MIC\leq 2\text{ mg/L}$ 时,可给予MEM 40 mg/kg, q8h, 输注3 h^[69];MIC为4~8 mg/L时,可继续应用碳青霉烯类药物^[47]。一项基于儿童人群的回顾性研究显示,MIC>8 mg/L组的患儿病死率显著高于MIC≤8 mg/L组(100% vs 45.5%, $P=0.014$)^[72]。然而,目前尚

无新生儿 MIC>8 mg/L 时的治疗推荐。

关于新生儿 CRE 感染的研究和人群样本量均有限，多为病例系列或病例报告研究，所选方案均有一定的治愈率，尚不能区分这些方案之间的有效性与安全性差别，例如联合多黏菌素类、替加环素、磷霉素、口服复方磺胺甲噁唑、头孢他啶阿维巴坦等。临床应用这些药物时，应做好充分的家属知情同意和超说明书用药备案，权衡利弊后谨慎应用。

耐药监测数据提示 CRE 对多黏菌素和替加环素敏感^[73]，以多黏菌素或替加环素为基础的联合用药方案可能有效。病例系列研究指出，MEM 联合磷霉素可用于新生儿 CRE 的治疗（10/13，治愈率 77%）^[74]。另一项研究显示，12 例明确新生儿 CRE 脓毒症病例均有应用 β 内酰胺类抗菌药/β 内酰胺酶抑制剂的用药史，在检出 CRE 后 11 例使用了 MEM 治疗，其中 8 例治愈，3 例死亡^[75]。还有研究显示，在广谱静脉抗菌药物治疗效果欠佳后，对 CRE 新生儿脓毒症采用序贯或联合口服复方磺胺甲噁唑抗感染治疗，取得了较好疗效^[76]；复方磺胺甲噁唑可考虑用于新生儿脓毒症 CRE 的备选方案^[77]。复方磺胺甲噁唑在新生儿人群属于超说明书

书用药，因此在使用前应遵守超说明书用药规范并做好备案与家属知情。碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌感染的 5 例新生儿在接受阿米卡星、多黏菌素和 MEM 的三联抗菌方案后，4 例痊愈，提示该联合方案可能有效^[78]。阿米卡星在新生儿的使用同样需要做好超说明书备案，家属需充分知情。

4 结语

全球范围内，新生儿病房中的抗菌药物耐药性问题突出且各地区差异较大，碳青霉烯类药物在中低收入国家的耐药率为 0%~81%^[79]。我国 NICU 中细菌耐药性日益严峻，全国多中心数据显示，NICU 中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌等对 MEM 的耐药率明显高于美国 and 国内非新生儿人群水平^[80]。鉴于 NICU 中的 MEM 耐药形势不容乐观，迫切需要制定高质量临床实践指南促进 MEM 在 NICU 中的合理使用。本指南系统检索了当前最佳证据，结合专家经验与患儿家属意愿形成了 12 条推荐意见（表 3），为 MEM 在 NICU 中的合理使用提供了循证证据与用药建议。

表 3 临床问题与推荐意见汇总

临床问题	推荐意见
1. MEM 是否常规经验性用于新生儿脓毒症？	(1) 不推荐新生儿早发脓毒症常规经验性应用 MEM（极低质量证据，强推荐） (2) 推荐 MEM 可用于多重耐药革兰氏阴性杆菌（如 ESBL 病原菌）所致的新生儿晚发脓毒症（极低质量证据，强推荐）
2. 在识别为新生儿脓毒症后，MEM 应在什么时间开始给药？	新生儿脓毒症未发生休克时，MEM 应在识别为脓毒症后 3 h 内完成给药（极低质量证据，强推荐）；发生休克时，MEM 应在识别为脓毒症后 1 h 内完成给药（低质量证据，强推荐）
3. MEM 治疗新生儿脓毒症的推荐剂量是多少？	推荐新生儿脓毒症使用 MEM 时的常规剂量为 20 mg/kg，q8h，可根据患儿体重、日龄和并发症等情况进行调整（中等质量证据，强推荐）
4. EIM 是否可使新生儿脓毒症患儿获益？	(1) 新生儿脓毒症采用 EIM 可提高药效学达标率和临床疗效（低质量证据，强推荐） (2) 新生儿脓毒症 EIM 的安全性和耐受性良好（低质量证据，强推荐） (3) 推荐 EIM 应用于确诊或疑似严重多重耐药革兰氏阴性杆菌（如 ESBL 病原菌）感染的新生儿脓毒症（GPS）
5. 新生儿脓毒症若实施 EIM，MEM 的延长输注时间是多久？	实施 EIM 时，推荐延长至 2~3 h 输完（低质量证据，弱推荐）
6. 新生儿脓毒症应用 MEM 后的监测与评估频率是什么？	推荐每日监测 MEM 的临床有效性与安全性，并在使用 MEM 后 48 h 评估决定是否继续用药（GPS）
7. 新生儿脓毒症应用 MEM 后，如何根据血培养结果与临床表现调整抗菌药物？	MEM 治疗 48 h 后，按如下 3 种情况进行评估：(1) 若血培养回报阴性且临床表现好转，建议根据危险因素、临床改善和检验检查情况，考虑停用 MEM（GPS）；(2) 若血培养回报阳性且临床表现好转，建议根据药敏试验结果及时将 MEM 调整为抗菌谱相对较窄的敏感抗菌药物（GPS）；(3) 若血培养回报阳性，但临床表现未好转，推荐结合药敏试验结果，评估是否继续使用 MEM（GPS）
8. 新生儿脓毒症应用 MEM 的疗程如何确定？	新生儿脓毒症使用 MEM 的疗程，应综合考虑患儿的临床情况后个体化制订，并考虑适时降阶梯换用其他敏感抗菌药物（低质量证据，强推荐）
9. 若新生儿脓毒症检出 CRE，应如何调整 MEM 的使用？	若检出 CRE，可考虑提高 MEM 剂量、给药频率和延长输注时间；或者在家属知情同意下，以 MEM 为基础联合其他药物或换用可能有效的抗菌药物（极低质量证据，弱推荐）

注：[MEM] 美罗培南；[ESBL] 产超广谱 β 内酰胺酶；[EIM] 延长输注美罗培南；[CRE] 碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌；[GPS] 良好实践声明。

本指南存在一定的局限性。首先,文献检索结果显示,MEM治疗新生儿脓毒症的高质量临床研究仍较为匮乏,部分证据基于病例系列或病例报告研究,部分推荐意见借鉴了成人和儿童人群的间接研究证据,证据质量不高,可能影响对推荐意见的信心。因此,鼓励临床开展基于本指南临床问题的高质量研究,以支持指南更新。其次,本指南仅对MEM治疗方面的问题进行了推荐,未涉及新生儿脓毒症治疗中其他治疗药物,因此在临床实践应用时,应结合新生儿脓毒症的诊疗指南综合使用。最后,本指南仅检索了中英文文献,其他语种的研究证据尚未被纳入。

执笔人:周鹏翔、童笑梅、邢燕、周文浩、杨克虎

指南指导委员会(按专家姓名汉语拼音排序):童笑梅(北京大学第三医院儿科)、杨克虎(兰州大学基础医学院循证医学中心)、翟所迪(北京大学第三医院药剂科/北京大学医学部药物评价中心)、周文浩(复旦大学附属儿科医院新生儿科)

指南专家组成员(按专家姓名汉语拼音排序):崔丽艳(北京大学第三医院检验科)、董亚琳(西安交通大学第一附属医院药学部)、富建华(中国医科大学附属盛京医院新生儿科)、黄琳(北京大学人民医院药学部)、姜红(青岛大学附属医院新生儿科)、李蕊(北京大学第三医院儿科)、梅花(内蒙古医科大学附属医院新生儿科)、庞琳(首都医科大学附属北京地坛医院儿科)、任晓旭(首都儿科研究所附属儿童医院危重医学科)、孙建华(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心新生儿科)、王丹华(中国医学科学院北京协和医院儿科)、王荃(首都医科大学附属北京儿童医院儿童重症监护室)、邢燕(北京大学第三医院儿科)、严超英(吉林大学第一医院新生儿科)、颜苗(中南大学湘雅二医院药剂科)、杨传忠(深圳市妇幼保健院新生儿科)、尹晓娟(解放军总医院儿科医学部新生儿科)、张菁(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)、张雪峰(北京大学国际医院儿科)、郑军(天津市中心妇产科医院新生儿科)、周鹏翔(北京大学第三医院药剂科/北京大学医学部药物评价中心)、周伟(广州市妇女儿童医疗中心新生儿科)

患儿家属代表:李飞飞、杨颖

指南秘书组成员(按专家姓名汉语拼音排序):贾琼(北京大学第三医院儿科)、刘梦圆(北京大学第三医院儿科)、刘子源(北京大学第三医院儿科)、魏红玲(北京大学第三医院儿科)、周紫蓓(北京大学第三医院儿科)

指南外审组成员(按专家姓名汉语拼音排序):高喜容(湖南省儿童医院新生儿科)、侯新琳(北京大学第一医院儿科)、马晓路(浙江大学医学院附属医院儿童医院新生儿重症监护室)、莫小兰(广州市妇女儿童医疗中心药学部)、唐军(四川大学华西第二医院儿科)、田金辉(兰州大学循证医学中心)、王亚娟(首都儿科研究所附属儿童医院新生儿内科)、易彬(甘肃省妇幼保健院新生儿科)、周密(苏州大学附属儿童医院药剂科)

利益冲突声明:本指南的制订受到了国家重点研发计划(2021YFC2700700)和国家自然科学基金项目(72304008)的资助,其资金主要用于指南制订会议和制订组专家的劳务支出。本指南形成的推荐意见未受到资助的影响。指南制订组所有成员均声明无利益冲突。

[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. PMID: 29508706. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- [2] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems[J]. Drugs, 2007, 67(7): 1027-1052. PMID: 17488146. DOI: 10.2165/00003495-200767070-00006.
- [3] Prusakov P, Goff DA, Wozniak PS, et al. A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: the no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study[J]. EClinicalMedicine, 2021, 32: 100727. PMID: 33554094. PMCID: PMC7848759. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100727.
- [4] 徐晓涵,周鹏翔,孔旭东,等.北京市医疗机构抗菌药物临床应用分级管理目录的循证制订[J].中国药杂志,2023,58(2): 188-194. DOI: 10.11669/cpj.2023.02.014.
- [5] 童笑梅,周鹏翔.优化新生儿重症监护病房抗生素管理:遏制耐药菌泛滥趋势[J].中华新生儿科杂志,2021,36(5): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.05.001.
- [6] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [7] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的

- 指导原则 (2022 版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [8] Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 352: i1152. PMID: 26957104. PMCID: PMC5118873. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
- [9] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. PMID: 27893062. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [10] 周鹏翔, 张相林, 翟所迪. 中国临床药理学实践指南的制订: 现状与发展[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9): 993-997. DOI: 10.7507/1672-2531.202105038.
- [11] Zhou P, Cheng Y, Cao G, et al. The OBTAINS study: a nationwide cross-sectional survey on the implementation of extended or continuous infusion of β -lactams and vancomycin among neonatal sepsis patients in China[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1001924. PMID: 36299905. PMCID: PMC9589050. DOI: 10.3389/fphar.2022.1001924.
- [12] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008. PMID: 28935701. PMCID: PMC5833365. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [13] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. PMID: 22008217. PMCID: PMC3196245. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [14] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. PMID: 20652370. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [15] Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document[J]. J Clin Epidemiol, 2017, 89: 218-235. PMID: 28529185. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
- [16] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 23. PMID: 35022047. PMCID: PMC8753858. DOI: 10.1186/s12916-021-02204-0.
- [17] Norris SL, Meerpohl JJ, Akl EA, et al. The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 79: 150-158.e1. PMID: 27421684. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.001.
- [18] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, 等. GRADE: 证据质量和推荐强度分级的共识[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.01.005.
- [19] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE working group[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 80: 3-7. PMID: 27452192. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006.
- [20] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. BMJ, 2008, 337: a744. PMID: 18669566. DOI: 10.1136/bmj.a744.
- [21] Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. Pediatrics, 2012, 129(5): 1006-1015. PMID: 22547779. DOI: 10.1542/peds.2012-0541.
- [22] Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, et al. Neonatal sepsis: the impact of carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 634349. PMID: 34179032. PMCID: PMC8225938. DOI: 10.3389/fmed.2021.634349.
- [23] Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, et al. Neonatal sepsis: within and beyond China[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(18): 2219-2228. PMID: 32826609. PMCID: PMC7508444. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000935.
- [24] 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. PMID: 31738341. DOI: 10.1097/INF.0000000000002492.
- [25] Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(11): 937-941. PMID: 21654548. PMCID: PMC3193564. DOI: 10.1097/INF.0b013e318223bad2.
- [26] Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 96(1): F9-F14. PMID: 20876594. DOI: 10.1136/adc.2009.178798.
- [27] 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. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [28] Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5(5): CD013837. PMID: 33998666. PMCID: PMC8127574. DOI: 10.1002/14651858.CD013837.pub2.
- [29] Fu P, Xu H, Jing C, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles in children reported by the ISPED program in China, 2016 to 2020[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e0028321. PMID: 34730410. PMCID: PMC8567242. DOI: 10.1128/Spectrum.00283-21.
- [30] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知: 国卫办医函 [2018] 822 号 [EB/OL]. (2018-09-21) [2024-01-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.
- [31] National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer: clinical guideline [CG151] [EB/OL]. (2012-09-19) [2024-01-10]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151>.
- [32] Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant gram-negative bacteremia in the NICU[J]. Pediatrics, 2014, 133(2): e322-e329. PMID: 24420803. DOI: 10.1542/peds.2013-1248.

- [33] Plunkett A, Tong J. Sepsis in children[J]. *BMJ*, 2015, 350: h3017. PMID: 26060188. DOI: 10.1136/bmj.h3017.
- [34] Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD013836. PMID: 33998665. PMCID: PMC8127057. DOI: 10.1002/14651858.CD013836.pub2.
- [35] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(Suppl 1): 10-67. PMID: 32030529. PMCID: PMC7095013. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
- [36] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. The American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(9): 884-890. PMID: 28723883. PMCID: PMC8341147. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001259.
- [37] Al-Matary A, Al Sulaiman M, Al-Otaiby S, et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis[J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(6): 643-647. PMID: 35617827. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.05.004.
- [38] Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(11): 2409-2417. PMID: 25148597. PMCID: PMC4213742. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000509.
- [39] Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis[J]. *JAMA*, 2018, 320(4): 358-367. PMID: 30043064. PMCID: PMC6500448. DOI: 10.1001/jama.2018.9071.
- [40] Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, et al. Delayed administration of antibiotics beyond the first hour of recognition is associated with increased mortality rates in children with sepsis/severe sepsis and septic shock[J]. *J Pediatr*, 2021, 233: 183-190. e3. PMID: 33359300. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.035.
- [41] Lima-Rogel V, Olguín-Mexquitic L, Kühn-Córdova I, et al. Optimizing meropenem therapy for severe nosocomial infections in neonates[J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(10): 3520-3526. PMID: 34089712. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.05.019.
- [42] van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9): 3871-3879. PMID: 19581463. PMCID: PMC2737888. DOI: 10.1128/AAC.00351-09.
- [43] Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Castro LM, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid of infants with suspected or complicated intra-abdominal infections [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(10): 844-849. PMID: 21829139. PMCID: PMC3173561. DOI: 10.1097/INF.0b013e31822e8b0b.
- [44] Liem TBY, Slob EMA, Termote JUM, et al. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources[J]. *Int J Clin Pharm*, 2018, 40(2): 436-443. PMID: 29340851. PMCID: PMC5918525. DOI: 10.1007/s11096-018-0589-9.
- [45] 刘会玲, 张宏, 王培华, 等. 注射用美罗培南的配伍禁忌文献概述[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2015, 21(6): 353-354. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2015.06.015.
- [46] Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*[M]. 25th ed. Hudson: Lexi-Comp Inc, 2018.
- [47] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004.
- [48] Leegwater E, Wewerinke L, de Grauw AM, et al. Optimization of β -lactam dosing regimens in neonatal infections: continuous and extended administration versus intermittent administration[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(5): 715-724. PMID: 36972008. DOI: 10.1007/s40262-023-01230-w.
- [49] Zhou P, Zhang Y, Wang Z, et al. Extended or continuous infusion of carbapenems in children with severe infections: a systematic review and narrative synthesis[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(9): 1088. PMID: 34572670. PMCID: PMC8470113. DOI: 10.3390/antibiotics10091088.
- [50] Shabaan AE, Nour I, Elsayed Eldeglia H, et al. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(4): 358-363. PMID: 27918382. DOI: 10.1097/INF.0000000000001445.
- [51] Yu Z, Pang X, Wu X, et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0201667. PMID: 30059536. PMCID: PMC6066326. DOI: 10.1371/journal.pone.0201667.
- [52] Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections[J]. *Drugs*, 2008, 68(6): 803-838. PMID: 18416587. DOI: 10.2165/00003495-200868060-00006.
- [53] Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(8): 657-668. PMID: 17696578. DOI: 10.2165/00002018-200730080-00002.
- [54] 陈灿, 应颖秋, 闫盈盈, 等. 碳青霉烯类抗菌药物延长或持续输注治疗严重感染的疗效及安全性的系统评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(16): 1622-1628. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2017.16.17.
- [55] Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R126. PMID: 20594297. PMCID: PMC2945087. DOI: 10.1186/cc9091.
- [56] Taccone FS, Laupland KB, Montravers P. Continuous infusion of β -lactam antibiotics for all critically ill patients? [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(10): 1604-1606. PMID: 26831672. DOI: 10.1007/s00134-016-4241-7.
- [57] Florea NR, Kotapati S, Kuti JL, et al. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2003, 60(22): 2321-2327. PMID: 14652981.

- DOI: 10.1093/ajhp/60.22.2321.
- [58] Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, et al. Stability studies of 16 antibiotics for continuous infusion in intensive care units and for performing outpatient parenteral antimicrobial therapy[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(4): 458. PMID: 35453211. PMCID: PMC9030478. DOI: 10.3390/antibiotics11040458.
- [59] Gilbert GN, Chambers HF, Saag MS, 等. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 50版. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [60] Cao G, Zhou P, Zhang H, et al. Extended infusion of meropenem in neonatal sepsis: a historical cohort study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(3): 341. PMID: 35326804. PMCID: PMC8944670. DOI: 10.3390/antibiotics11030341.
- [61] Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(6): 583-588. PMID: 35273079. PMCID: PMC9465986. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323416.
- [62] 中华医学会儿科学分会急救学组. 中国儿童重症监护病房严重细菌感染抗菌药物应用的若干建议[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 177-182. PMID: 35240735. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211111-00944.
- [63] De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions: a viewpoint of experts[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 236-244. PMID: 32025778. PMCID: PMC7224113. DOI: 10.1007/s00134-019-05871-z.
- [64] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20182894. PMID: 30455342. DOI: 10.1542/peds.2018-2894.
- [65] Kuppala VS, Meinzen-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. PMID: 21784435. PMCID: PMC3193552. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033.
- [66] Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(3): F257-F263. PMID: 25425653. PMCID: PMC4413803. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213.
- [67] McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): e139-e152. PMID: 27321363. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30024-X.
- [68] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284. PMID: 15494903. DOI: 10.1086/425368.
- [69] 周冉, 方玉婷, 苏丹, 等. 儿童耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染治疗药物研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(2): 204-208. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20226649.
- [70] 胡付品, 朱德妹. 医疗机构碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染防控指南简介[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 331-335. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.03.019.
- [71] Wu YE, Xu HY, Shi HY, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infection treated successfully with high-dose meropenem in a preterm neonate[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 566060. PMID: 33041807. PMCID: PMC7518023. DOI: 10.3389/fphar.2020.566060.
- [72] Nabarro LEB, Shankar C, Pragasa AK, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections in India[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(6): e161-e166. PMID: 28005691. DOI: 10.1097/INF.0000000000001499.
- [73] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 儿童临床分离碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的耐药性变迁[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(12): 907-914. PMID: 30518004. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.12.005.
- [74] 李小霞, 王燕, 朱琳, 等. 55例耐碳青霉烯类革兰阴性菌新生儿败血症临床特征和病原菌分布及其耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(16): 2500-2504. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-186325.
- [75] Wang J, Lv Y, Yang W, et al. Epidemiology and clinical characteristics of infection/colonization due to carbapenemase-producing *Enterobacterales* in neonatal patients[J]. *BMC Microbiol*, 2022, 22(1): 177. PMID: 35820815. PMCID: PMC9277881. DOI: 10.1186/s12866-022-02585-z.
- [76] 刘仕祺, 杜娟, 杨子馨, 等. 口服复方新诺明治疗新生儿耐药肠杆菌败血症9例病例系列报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(1): 10-15. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2022.01.002.
- [77] Weng B, Zhang X, Hong W, et al. A case of sepsis due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an extremely low-birth weight infant treated with trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 2321-2325. PMID: 34188498. PMCID: PMC8235925. DOI: 10.2147/IDR.S312183.
- [78] Alanezi G, Almulhem A, Aldriwesh M, et al. A triple antimicrobial regimen for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit outbreak: a case series[J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(1): 138-141. PMID: 34742638. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.008.
- [79] Li G, Bielicki JA, Ahmed ASMNU, et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: insights from the NeoAMR network[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(1): 26-31. PMID: 31446393. PMCID: PMC6951234. DOI: 10.1136/archdischild-2019-316816.
- [80] 王传清, 王爱敏, 俞蕙, 等. 2016年儿童细菌耐药监测[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(1): 29-33. PMID: 29342994. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.01.008.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)