

# 免疫球蛋白联合美罗培南治疗新生儿败血症疗效及对患儿临床免疫水平、炎症因子变化的影响

杨小庆<sup>1</sup>, 赵旭晶<sup>2</sup>, 李迎敏<sup>1</sup>, 王建强<sup>3</sup>

(1. 运城市中心医院新生儿科; 2. 运城市妇幼保健院新生儿科; 3. 运城市中心医院消化内科, 山西 运城 044000)

**【摘要】目的:** 研究免疫球蛋白联合美罗培南治疗新生儿败血症疗效及对患儿临床免疫水平、炎症因子变化的影响。**方法:** 选取 88 例新生儿败血症患儿为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组 ( $n=40$ ) 和联合组 ( $n=48$ )。对照组采用常规治疗 + 美罗培南治疗; 联合组采用常规治疗 + 美罗培南 + 免疫球蛋白治疗。比较两组疗效、症状改善时间、临床免疫 [T 淋巴细胞亚群 ( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ )、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM)]、炎症指标 [降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)] 水平差异。**结果:** 联合组总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 拒奶改善时间、体温改善时间、神经系统症状改善时间、血培养转阴时间、住院时间等较对照组均缩短 ( $P < 0.05$ )。治疗 7 d 后, 联合组外周血  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  水平及 IgG、IgA、IgM 水平较对照组均升高 ( $P < 0.05$ ), PCT、CRP、IL-6 水平均降低 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗前后的  $CD8^+$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 免疫球蛋白联合美罗培南治疗新生儿败血症可减轻炎症, 提升患儿免疫力, 值得临床推广。

**【关键词】** 免疫球蛋白; 美罗培南; 新生儿败血症; T 淋巴细胞亚群

**【中图分类号】** R722.13 **【文献标志码】** A

## Efficacy of immunoglobulin combined with meropenem in the treatment of neonatal sepsis and its influence on clinical immunity level and inflammatory factors in children

YANG Xiao-qing<sup>1</sup>, ZHAO Xu-jing<sup>2</sup>, LI Ying-min<sup>1</sup>, WANG Jian-qiang<sup>3</sup>

(1. Department of Neonatology, Yuncheng Central Hospital; 2. Department of Neonatology, Yuncheng Maternal and Child Health Hospital; 3. Department of Gastroenterology, Yuncheng Central Hospital, Yuncheng 044000, Shanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To study the efficacy of immunoglobulin combined with meropenem in the treatment of neonatal sepsis and its influence on clinical immunity level and inflammatory factors in children. **Methods:** The clinical data of 88 children with neonatal sepsis were retrospectively analyzed. According to the treatment regimens, the children were divided into control group (routine treatment + meropenem treatment,  $n=40$ ) and combined group (routine treatment + meropenem + immunoglobulin treatment,  $n=48$ ). The efficacy and symptom improvement time, as well as clinical immunity [T lymphocyte subsets ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), immunoglobulins (IgG, IgA, IgM)] and inflammatory indicators [procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)] were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of combined group was higher compared with that of control group ( $P < 0.05$ ). The improvement time of milk refusal, improvement time of body temperature, improvement time of neurological symptoms, the time of blood culture negative conversion and hospital stay in combined group were shortened compared to control group ( $P < 0.05$ ). The levels of peripheral blood  $CD3^+$  and  $CD4^+$  and levels of IgG, IgA and IgM of combined group were enhanced after 7 days of treatment ( $P < 0.05$ ), while the levels of PCT, CRP, and IL-6 were reduced ( $P < 0.05$ ). The level of  $CD8^+$  before and after treatment showed no statistical significance between both groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The combination of immunoglobulin and meropenem in treating neonatal sepsis can significantly reduce the inflammation and improve the immunity of children, and it is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Immunoglobulin; Meropenem; Neonatal sepsis; T lymphocyte subsets

新生儿败血症主要表现为黄疸、肝脾大、便血等, 如不及时治疗可累及机体各个器官组织, 引发免疫紊乱及全身性炎症反应, 严重威胁患儿生命<sup>[1]</sup>。

免疫系统发育不完善、免疫防御机制不成熟是引发新生儿败血症的重要因素, 故早产及低体重儿中的发病率较高<sup>[2]</sup>。抗生素干预是临床治疗新生儿败

血症的有效手段<sup>[3]</sup>。碳青霉烯类抗生素美罗培南具有广谱抗菌作用,抗菌活性较强,可抑制细菌壁的合成,治疗新生儿败血症,但临床单一使用抗生素,往往无法达到理想效果<sup>[4]</sup>。免疫球蛋白是一种免疫增强剂,可阻止病原菌与靶细胞的结合,提高临床疗效<sup>[5]</sup>。本研究将免疫球蛋白与美罗培南联合应用于新生儿败血症患儿,探究该联合治疗方案的疗效及对患儿免疫、炎症状态的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月至2022年6月运城市中心医院收治的88例新生儿败血症患儿为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组( $n=40$ )和联合组( $n=48$ )。对照组采用常规治疗+美罗培南治疗;联合组采用常规治疗+美罗培南+免疫球蛋白治疗。纳入标准:(1)新生儿败血症诊断以第5版《实用新生儿学》<sup>[6]</sup>中的标准为依据,患儿表现出拒奶、烦躁不安、发热或低体温等症状,且病原菌血培养呈阳性;(2)日龄 $<28$  d;(3)晚发型败血症;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并病毒感染、内分泌系统严重损伤、肝肾功能障碍者;(2)合并其他血液系统疾病、自发性免疫系统损伤者;(3)入组前已接受治疗者;(4)伴有其他全身感染性疾病者;(5)有窒息史、宫内感染者。联合组中,男性23例,女性25例;胎龄( $38.11 \pm 1.32$ )周;日龄( $15.35 \pm 5.31$ )d;出生体重( $2.73 \pm 0.63$ )kg;分娩方式中自然分娩26例、剖宫产22例;足月儿34例,早产儿14例;病原菌为肺炎克雷伯菌13例、金黄色葡萄球菌11例,大肠埃希菌10例,绿脓杆菌和表皮葡萄球菌各5例,B群链球菌3例,肠球菌1例;合并重症肺炎5例、脑膜炎4例、坏死性小肠结肠炎两例。对照组中,男性22例,女性18例;胎龄( $38.06 \pm 1.29$ )周;日龄( $15.67 \pm 5.15$ )d;出生体质量( $2.70 \pm 0.62$ )kg;分娩方式中自然分娩21例、剖宫产19例;足月儿28例、早产儿12例;病原菌为肺炎克雷伯菌10例、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌各8例,绿脓杆菌6例,表皮葡萄球菌5例,B群链球菌两例,肠球菌1例;合并重症肺炎、脑膜炎均为两例。两组患儿性别、胎龄、日龄、出生体重、是否足月产、病原菌、合并疾病等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予新生儿败血症常规处理,包括纠正水电解质失衡、改善微循环等,并根据其余症状给予对症治疗;应用美罗培南(石药集团欧意药业有限公司)治疗,用药剂量每次10~20

mg/kg,用药时采用5~10 mL生理盐水稀释,静脉滴注给药,间隔12 h(日龄 $\leq 7$  d)、8 h(日龄 $> 7$  d)给药1次,均持续治疗7 d。联合组常规处理及美罗培南用药同对照组,另给予免疫球蛋白(深圳市卫光生物制品股份有限公司),用药剂量 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,初始滴注速度为4~6滴/min,观察0.5 h后可适当加快速度,2~3 h内完成,连续治疗5 d。

1.2.2 指标检测 治疗前后均采集患儿静脉血标本,常规离心处理分离血清,分别采用流式细胞仪及配套检测试剂检测T淋巴细胞亚群( $\text{CD3}^+$ 、 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ )水平;采用免疫扩散比浊法检测IgG、IgA、IgM水平;采用免疫化学发光法、免疫比浊法、血气分析仪及配套试剂检测降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平。

### 1.3 评估标准

治疗7 d后对患儿进行疗效评价<sup>[7]</sup>:患儿各项症状完全消失,体温正常,病原菌培养转阴,脑脊液检查正常判定为显效;症状有改善,体温未恢复,病原菌培养转阴,脑脊液检查正常判定为有效;未达前述显效、有效标准则判定为无效。

### 1.4 观察指标

对比两组患儿治疗7 d后临床疗效、症状改善时间(拒奶改善、体温改善、神经系统症状改善、血培养转阴)和住院时间,分析治疗前及治疗7 d后的T淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、炎症指标的变化。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据统计分析。计量资料通过( $\bar{x} \pm s$ )形式描述,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对 $t$ 检验;计数资料通过 $[n(\%)]$ 形式描述,组间比较选择独立样本 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床疗效对比

联合组总有效率为93.75%,高于对照组总有效率77.50%( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患儿临床疗效对比 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组( $n=48$ )	25(52.08)	20(41.67)	3(6.25)	45(93.75)
对照组( $n=40$ )	16(40.00)	15(37.50)	9(22.50)	31(77.50)
$\chi^2$ 值				4.892
$P$ 值				0.027

### 2.2 两组患儿症状改善时间对比

与对照组比较,联合组各项症状改善时间及住

院时间均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患儿 T 淋巴细胞亚群对比

治疗 7 d 后, 两组患儿的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 且联合组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 但 CD8<sup>+</sup> 水平两组治疗前后比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患儿免疫水平对比

治疗 7 d 后, 两组患儿的 IgG、IgA、IgM 水平均升高, 且联合组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组患儿炎症指标比较

治疗 7 d 后, 两组患儿的 PCT、CRP、IL-6 水平均降低, 且联合组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 2 两组患儿症状改善时间对比 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	拒奶改善时间	体温改善时间	神经系统症状改善时间	血培养转阴时间	住院时间
联合组 ( $n = 48$ )	4.94 ± 1.78	3.28 ± 1.02	5.84 ± 1.48	1.16 ± 0.30	7.36 ± 1.83
对照组 ( $n = 40$ )	7.17 ± 1.91	5.43 ± 1.22	7.20 ± 1.91	2.34 ± 0.65	10.56 ± 2.04
$t$ 值	5.661	9.006	3.762	11.232	7.752
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组患儿 T 淋巴细胞亚群对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
联合组 ( $n = 48$ )	45.13 ± 9.92	61.51 ± 8.12 *	33.41 ± 7.41	45.21 ± 8.39 *	12.19 ± 4.06	13.15 ± 3.96
对照组 ( $n = 40$ )	45.17 ± 10.59	56.87 ± 8.25 *	33.23 ± 7.14	40.76 ± 7.45 *	12.25 ± 3.99	13.02 ± 3.85
$t$ 值	0.018	2.650	0.115	2.606	0.070	0.155
$P$ 值	0.986	0.010	0.908	0.011	0.945	0.877

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 4 两组患儿免疫水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IgG (g/L)		IgA (g/L)		IgM (g/L)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
联合组 ( $n = 48$ )	8.47 ± 1.21	13.11 ± 3.02 *	0.17 ± 0.06	0.29 ± 0.08 *	0.57 ± 0.19	0.90 ± 0.23 *
对照组 ( $n = 40$ )	8.70 ± 1.32	10.42 ± 2.76 *	0.18 ± 0.06	0.23 ± 0.07 *	0.55 ± 0.18	0.76 ± 0.20 *
$t$ 值	0.852	4.325	0.779	3.706	0.504	3.015
$P$ 值	0.397	<0.001	0.438	<0.001	0.616	0.003

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 5 两组患儿 PCT、CRP、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PCT (μg/L)		CRP (mg/L)		IL-6 (pg/mL)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
联合组 ( $n = 48$ )	23.06 ± 3.94	0.60 ± 0.19 *	35.01 ± 10.55	10.97 ± 3.59 *	16.27 ± 3.21	2.30 ± 0.82 *
对照组 ( $n = 40$ )	22.33 ± 4.17	1.26 ± 0.41 *	35.97 ± 9.90	15.41 ± 5.38 *	16.70 ± 3.52	4.42 ± 1.36 *
$t$ 值	0.843	9.952	0.437	4.618	0.599	9.016
$P$ 值	0.402	<0.001	0.663	<0.001	0.551	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 3 讨论

新生儿败血症是具有器官功能发育尚未完善、抵抗力低等特点的新生儿遭受细菌侵袭后出现的一种感染性疾病, 该病发病隐匿进展迅速, 可导致患儿死亡<sup>[8]</sup>。早期诊断及针对性给予抗生素治疗是保障患儿生命安全的关键<sup>[9]</sup>。美罗培南可影响细菌正常合成路径, 水解大多数 β 内酰胺酶, 抗菌活性较好, 可用于新生儿败血症的治疗<sup>[10]</sup>。同时美罗培南较为安全, 对肾脏及中枢神经产生的不良反应较低, 其化学稳定性较高, 能够与青霉素结合蛋白 2 很好结合, 可轻易穿过细胞外膜, 使细胞内外浓度均达

到较高水平, 发挥良好抗菌作用<sup>[11]</sup>。但抗生素应用现状导致耐药菌株增多, 使得单纯应用抗生素的疗效并不理想, 还需联合其他有效药物以进一步提高疗效, 因此需探究安全有效的联合用药方案。

新生儿免疫系统发育尚不健全, 当机体发生感染、免疫系统损害时 T 淋巴细胞和 T 辅助细胞均会减少, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平下降, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 平衡改变<sup>[12]</sup>, 因此当患儿出现败血症时增加免疫治疗有应用价值。本研究回顾性分析 88 例新生儿败血症临床资料, 发现联合应用免疫球蛋白和美罗培南患儿的治疗总有效率高于单独应用美罗培南组, 且联合组各项症状改善时间及住院时间较对照组均更短,

表明新生儿败血症以免疫球蛋白、美罗培南联合治疗疗效更佳,在促进症状恢复方面优势明显。分析其原因,免疫球蛋白可增强人体免疫能力,能够替代免疫功能发挥作用,也可调节机体免疫功能,其中含有的免疫组份可抑制微生物、靶细胞的结合,形成抗体组织,提升患儿体内免疫细胞如 IgG、IgM、T 淋巴细胞亚群等的含量,以此增强患儿机体免疫力,提高巨噬细胞消除病原菌的功能<sup>[13]</sup>。本研究中,联合组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平及免疫球蛋白 3 项水平改善均优于对照组,提示免疫球蛋白与美罗培南能够更好地促进患儿免疫功能的转归。这可能与免疫球蛋白可结合病原体产生的毒素形成抗体复合物,使病原体毒素毒力降低的同时还可刺激补体激活而增强机体免疫力的作用有关<sup>[14]</sup>。新生儿败血症及发病机制与机体免疫有密切关系,但新生儿免疫系统尚未发育完全,此时受到细菌侵袭则会出现 IgG 免疫抗体组份下降,新生儿从母体带来的 IgG、IgA、IgM 仅可维持 23 d 左右,因此应当根据患儿病情给予免疫治疗,以改善疗效。免疫球蛋白是一种人体免疫增强剂,可抑制病原体与靶细胞结合,生成抗原-抗体复合物,提高巨噬细胞功能和机体免疫力,清除病原菌,静脉注射给药的方式可迅速发挥效用,改善患儿免疫功能及临床症状,降低炎症水平<sup>[15]</sup>。

PCT 是病原菌感染或发生脓毒症、器官衰竭的特异性指标,在新生儿期 PCT 通常只与新生儿本身的病原感染严重程度相关。因此可检测血清 PCT 水平反映新生儿败血症患儿感染情况<sup>[16]</sup>。CRP 是机体遭受病原菌入侵后产生的因子,其水平与细菌感染严重密切相关;IL-6 由调节性 T 细胞(Treg)分泌,是机体遭受感染后引起的炎症反应过程中大量分泌的炎症因子<sup>[17]</sup>。新生儿败血症发生时,血清 IL-6 水平可在细菌免疫早期(1 h 后)升高,并在感染数小时后才达到峰值,故检测其水平可辅助临床早期诊断。本研究结果显示,联合组患儿治疗后的炎症指标水平低于对照组,说明免疫球蛋白联合美罗培南能够有效改善患儿机体感染情况,降低炎症水平。

综上,将免疫球蛋白与美罗培南联合应用,可提高新生儿败血症的临床疗效,降低炎症相关指标 PCT、CRP、IL-6 的水平,改善患儿免疫功能,具有良好的临床应用价值。

#### 参考文献

[1] Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, *et al.* Diagnosis of neonatal sep-

sis: the past, present and future [J]. *Pediatric Research*, 2022, 91 (2): 337 - 350.

[2] 孙玉珊,余加林. 血乳酸在判断新生儿败血症预后中的临床价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(7): 16 - 21.

[3] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, *et al.* Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies [J]. *Advances in Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49 - 60.

[4] 孙华,李斌. 美罗培南联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对降钙素原 C 反应蛋白的影响分析[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(6): 975 - 977.

[5] Bancalari A, Muñoz T, Martínez P. Prolonged intravenous immunoglobulin treatment in very low birth weight infants with late onset sepsis [J]. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2020, 13(3): 381 - 386.

[6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 312.

[7] 贺敏. 头孢噻吩联合丙种球蛋白对新生儿败血症疗效观察[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(3): 296 - 298.

[8] Jyoti A, Kumar S, Srivastava VK, *et al.* Neonatal sepsis at point of care [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2021, 521: 45 - 58.

[9] Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the prevention and treatment of sepsis in the newborn [J]. *Clinics in Perinatology*, 2019, 46(2): 327 - 347.

[10] Raza MA, Yao BF, Shi HY, *et al.* Optimal dose of meropenem for the treatment of neonatal sepsis: dosing guideline variations and clinical practice deviations [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 88(7): 3483 - 3489.

[11] 黄学晓,张世民,罗旋. 美罗培南配合免疫球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及其对炎症因子的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(24): 83 - 86.

[12] 刘倩,刘雪琴,员丽,等. 外周血 T 淋巴细胞亚群与 PCT 在新生儿败血症诊断及预后评估中的应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(12): 1786 - 1790.

[13] 谭举方,周艳玲. 人免疫球蛋白联合万古霉素对新生儿败血症免疫功能和外周血清炎症因子的影响[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(10): 146 - 149.

[14] 唐理富,陈秀群,梁汉锐. 人免疫球蛋白联合万古霉素治疗儿童败血症的临床效果研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(S2): 149 - 151.

[15] Nassir KF, Al-Saddi YI, Abbas HM, *et al.* Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis [J]. *Indian Journal Pharmacology*, 2021, 53(5): 364 - 370.

[16] Habib A, Raza S, Ali U, *et al.* Diagnostic accuracy of serum procalcitonin (PCT) as an early biomarker of neonatal sepsis using blood culture as gold standard [J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2021, 31(4): 383 - 387.

[17] Cortés JS, Losada PX, Fernández LX, *et al.* Interleukin-6 as a biomarker of early-onset neonatal sepsis [J]. *American Journal of Perinatology*, 2021, 38(S1): e338 - e346.

(收稿日期: 2022-09-27

修回日期: 2022-11-05)