科、亚专业齐全、研究方向明确、辐射广影响力大的儿童心血管临床与疾病研究中心。(2)坚持革新临床技术,打造区域专科医疗高地。在国家助力的大环境下,医疗事业不断进步、发展,能够开展先心病介入治疗的单位越来越多,同时在介入治疗培训基地的辐射下,先天性心脏畸形介入手术已呈现多点开花趋势;儿童心律失常的射频消融治疗平台和技术已成熟,但在其他严重儿童心血管疾病的器械治疗方面需要进一步加强,如永久起搏器/ICD/CRT 植入、左束支起搏技术、心脏辅助装置、甚至心脏移植。因此,学科应着力继续提升治愈率、满意率,降低手术并发症发生率。迈出"舒适圈",敢于挑战、勇于开拓,努力探寻、开展新技术。(3)加强临床-基础结合,以成果转化为导向,致力儿童心力衰竭诊疗指南制定。围绕儿童心力衰竭早期诊断、临床分期、治疗、康复管理与预防等多层面开展研究工作,未来五年中明确儿童心力衰竭诊断、分期、分级的核心指标,推动儿童心力衰竭的诊疗指南的制定;同时聚焦心脏发育相关疾病和功能性心血管疾病的发展,在疾病病因、发生机制、诊断方法和治疗手段疗方面,以临床问题带动基础研究,以期拓展发病相关机制、诊疗新观点,从而为临床的疾病预防、遗传咨询、个性化干预和治疗奠定基础。(4)聚力培育人才梯队,加强交流合作。重视新生代培育,个性化引导、发挥人员在不同亚专业的优势,做到"优势利导、人尽其用";加强合作学习,科室定期选送优秀医护人员前往国内外顶尖医院和院校学习深造,在医疗、科研、管理等层面学习新技术、新方法、新理念。

立足新发展阶段和新发展理念,依托医院国家级平台,群策群力,紧跟医学事业发展脚步,始终致力于构建中国高水平儿科心血管医教研中心。在未来儿科医学发展中,学科力争上游,勇于突破,不断提升临床诊疗能力,不断实现科研创新,培养一批有国际视野、高水平医教研能力的科研型临床医师,助力儿童心血管事业发展。

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2021-12-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.006

· 专家论坛 ·

新生儿败血症:挑战和展望

贺雨,史源(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R722.13　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)S1-0012-02

Neonatal Sepsis: Challenges and Prospects

He Yu Shi Yuan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, International Science and Technology Cooperation Development and Disorders, Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing* 400014, *China*)

新生儿败血症是由细菌或真菌侵入新生儿血液循环系统,并在其中生长、繁殖、产生毒素,从而导致全身性炎症反应的疾病[1]。据统计,新生儿败血症仍是引起新生儿及儿童死亡的重要病因之一,因此需早期确诊,提供适宜治疗,以改善患儿预后[2]。目前,新生儿败血症诊疗面临诸多挑战,包括缺乏特异性标志物、传统血培养阳性率过低、经验性应用抗菌药物缺乏病原学依据及耐药率增高等问题,亟待发现新的生物标志物及应用新的病原检测技术以突破新生儿败血症诊疗瓶颈。本文阐述了目前新生儿败血症诊治面临的挑战并展望其发展方向。

1　新的病原检测技术的应用

一直以来,血培养是新生儿败血症诊断的"金标准"。然而血培养存在结果等待时间长、敏感性差、部分病原菌培养条件苛刻等问题。有研究[3]表明,在低菌落计数(<4 CFU/mL)采血样本量应增加到 2 mL。因新生儿尤其是极低或超低出生体质量儿的采血量限制,这部分患儿败血症病原阳性率较低。随着二代测序和多组学的发展,多重聚合酶链式反应(PCR)、16S rDNA 测序

作者简介:贺雨,男,博士,主要从事新生儿危重症研究,E-mail: heyu@hospital.cqmu.edu.cn。
通讯作者:史源(1965.01-),男,博士,主任医师,主要从事新生儿危重症研究,E-mail: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn。

及宏基因技术等方法为新生儿败血症病原学鉴定提供了新的检测手段,常用分子生物学检测方法主要包括:(1)多重 PCR,其灵敏度较传统培养技术高,但其缺陷在于仅能检测出已知 DNA 序列的病原[4];(2)16S rDNA 测序,选择细菌 16S rDNA 片段作为扩增的目标序列,通过测序并比对数据库获得目标样本菌群种类,但该方法无法获得药敏试验结果[5],且因测序片段受长度限制,部分检测深度仅能明确菌属水平,导致特异性欠佳[6];(3)宏基因组测序技术,该技术较 16S rDNA 测序具有检测通量大、特异性强的优点,但该项技术无法区别"定植菌"与"病原菌",且目前仍处于探索阶段,如何准确解读测序结果及相对较高的成本仍是制约其广泛应用于临床的重要因素[7]。

2 生物标志物的挖掘

新生儿败血症病死率较高,且临床无特异性表现,因此早期诊断对降低患儿病死率尤为重要。然而临床常用感染标志物包括白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)等阳性预测值较低,主要用于抗菌药物停用。因此,临床迫切需要能有效预测疾病发生的生物标志物[8]。随着组学技术的发展,代谢组学、蛋白组学、转录组学技术将有助于发现新生儿败血症的高灵敏度和特异性生物标志物,以达到更早、更有针对性的有效治疗。未来尚需在鉴定出有效生物标志物的基础上进一步开发单人份检测试剂盒,以真正实现临床应用。

3 区域性病原谱的建立与抗菌药物的应用

在新生儿败血症的治疗中,抗菌药物应用的时机及选择及其重要。一方面,早期经验性应用抗菌药物有助于控制感染;另一方面,抗菌药物应用会降低新生儿早期肠道菌群多样性、诱导细菌耐药,导致支气管肺发育不良及新生儿坏死性小肠结肠炎发病率增高等诸多问题[9-10]。近年来研究[11]表明,Kaiser Permanente 计算器可帮助评估新生儿早发败血症的诊断及指导抗菌药物的应用,相较于传统评估方法,该计算器能有效减少抗菌药物使用。然而,目前 Kaiser Permanente 计算器尚处于专利保护期,国内暂无机构获得授权,缺乏该计算器在亚裔人群中的应用效果评价,因此,国内相关医务人员应谨慎使用。此外,由于新生儿败血症的病原谱和细菌耐药性存在地区差异,且处于动态变化中,为提高经验性应用抗菌药物的有效性,须依靠准确的病原学依据。建立广泛的区域性病原谱检测系统以掌握准确的病原分布数据及药敏信息,将有助于提高经验性用药的准确率。

新生儿败血症是导致新生儿死亡的重要原因,其诊疗难度大,病死率高,但通过早期识别及诊疗仍可达到较好的治疗效果。未来还需更多研究利用目前新兴发展的分子生物学技术如二代测序、转录组学、蛋白质组学、免疫组库等提供更好的感染预测指标、更高效的病原鉴定手段以帮助广大新生儿科医师诊治新生儿败血症。

参考文献:

[1] SHANE A L, SÁNCHEZ P J, STOLL B J. Neonatal sepsis [J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770-1780.

[2] LIU L, OZA S, HOGAN D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis [J]. Lancet, 2015, 385(9966): 430-440.

[3] SCHELONKA R L, CHAI M K, YODER B A, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens [J]. Journal of pediatrics, 1996, 129(2): 275-278.

[4] ISAACMAN D J, ZHANG Y, REYNOLDS E A, et al. Accuracy of a polymerase chain reaction-based assay for detection of pneumococcal bacteremia in children [J]. Pediatrics, 1998, 101(5): 813-816.

[5] JORDAN J A, DURSO M B. Comparison of 16S rRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia [J]. Journal of clinical microbiology, 2000, 38(7): 2574-2578.

[6] CURSONS R T, JEYERAJAH E, SLEIGH J W. The use of polymerase chain reaction to detect septicemia in critically ill patients [J]. Critical care medicine, 1999, 27(5): 937-940.

[7] CRAWFORD E, KAMM J, MILLER S, et al. Investigating transfusion-related sepsis using culture-independent metagenomic sequencing [J]. Clinical infectious diseases, 2020, 71(5): 1179-1185.

[8] HOFER N, ZACHARIAS E, MüLLER W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks [J]. Neonatology, 2012, 102(1): 25-36.

[9] PUOPOLO K M, BENITZ W E, ZAOUTIS T E. Management of neonates born at ≥35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis [J]. Pediatrics, 2018, 142(6): e20182894.

[10] KUPPALA V S, MEINZEN-DERR J, MORROW A L, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants [J]. Journal of pediatrics, 2011, 159(5): 720-725.

[11] ACHTEN N B, KLINGENBERG C, BENITZ W E, et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety [J]. JAMA Pediatrics, 2019, 173(11): 1032.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-12-02)