

重组人生长激素联合头孢曲松治疗新生儿败血症的临床研究

黄晓展¹, 庄方莉¹, 刘永兴¹, 刘鑫²

1. 许昌市中心医院 新生儿重症监护室, 河南 许昌 461700

2. 许昌市中心医院 呼吸与危重症医学科, 河南 许昌 461700

摘要: **目的** 探讨注射用重组人生长激素联合注射用头孢曲松钠治疗患儿新生儿败血症的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 5 月—2021 年 1 月许昌市中心医院收治的 86 例新生儿败血症患儿作为研究对象, 根据随机数字表法将 86 例患儿分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组患儿微泵静脉滴注注射用头孢曲松钠 20 mg/kg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上腹部肌注注射用重组人生长激素, 剂量 0.1 IU/kg, 1 次/2 d。两组患儿连续治疗 8 d。观察两组患儿的临床疗效, 比较两组患儿症状体征改善时间, 以及血清中 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、降钙素原 (PCT)、CD4⁺/CD16⁺、CD3⁺、CD4⁺ 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (95.35%) 高于对照组 (81.40%), 组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的体温恢复时间、拒奶消失时间、住院时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 CRP、IL-6、PCT 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的血清 CRP、IL-6、PCT 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的 CD4⁺/CD16⁺ 较治疗前显著降低, CD3⁺、CD4⁺ 较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组患者的 CD4⁺/CD16⁺ 明显低于对照组, CD3⁺、CD4⁺ 高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用重组人生长激素联合注射用头孢曲松钠可提高新生儿败血症的疗效, 有助于改善临床症状, 降低炎症反应, 改善患儿的免疫功能, 药物安全性良好。

关键词: 注射用重组人生长激素; 注射用头孢曲松钠; 新生儿败血症; 症状体征改善时间; C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 降钙素原; CD4⁺/CD16⁺; CD3⁺; CD4⁺

中图分类号: R973; R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1300-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.023

Clinical study on recombinant human growth hormone combined with ceftriaxone in treatment of neonatal sepsis

HUANG Xiao-zhan¹, ZHUANG Fang-li¹, LIU Yong-xing¹, LIU Xin²

1. Department of NICU, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461700, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461700, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Recombinant Human Growth Hormone for injection combined with Ceftriaxone Sodium for injection in treatment of neonatal sepsis. **Methods** Children (86 cases) with neonatal sepsis in Xuchang Central Hospital from May 2018 to January 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Children in the control group were micro pump intravenous drip administered with Ceftriaxone Sodium for injection, 20 mg/kg, once daily. Children in the treatment group were abdominal im administered with Recombinant Human Growth Hormone for injection on the basis of the control group, 0.1 IU/kg, once every 2 days. Children in two groups were treated for 8 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the improvement time of symptom, and the levels of CRP, IL-6, PCT, CD4⁺/CD16⁺, CD3⁺, and CD4⁺ in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.35%) was higher than that of the control group (81.40%), and there was significant differences between groups ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of body temperature, the disappearance time of milk refusal, and the length of hospital stay in the treatment group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of CRP, IL-6, and PCT in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CRP, IL-6, and PCT in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD4⁺/CD16⁺ in the treatment group was significantly lower than that before treatment, but the CD3⁺ and

收稿日期: 2021-12-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建项目) (LHGJ20191401)

作者简介: 黄晓展 (1977—), 女, 河南许昌人, 主治医师, 硕士, 研究方向为早产儿呼吸。E-mail: huangxiaozhan2020@163.com

CD4⁺ in the treatment group were significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). And the CD4⁺/CD16⁺ in the treatment group was lower than that in the control group, but the CD3⁺ and CD4⁺ in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant Human Growth Hormone for injection combined with Ceftriaxone Sodium for injection can improve the curative effect of neonatal sepsis, help to improve clinical symptoms, reduce inflammatory reaction, improve children's immune function, with good safety.

Key words: Recombinant Human Growth Hormone for injection; Ceftriaxone Sodium for injection; neonatal sepsis; improvement time of symptom; CRP; IL-6; PCT; CD4⁺/CD16⁺; CD3⁺; CD4⁺

新生儿败血症是指病原体在新生儿时期侵入血液产生毒素而引起的全身性感染性病变,临床症状非典型,但具有进展快、病情险恶等特点,是导致新生儿死亡的重要原因之一^[1]。临床治疗新生儿败血症以广谱抗生素为主,但随着病原菌耐药性的增加,常规抗生素的治疗效果并不理想^[2]。头孢曲松具有广谱抗菌作用,能抑制病原菌细胞壁的合成,可用于新生儿败血症的治疗^[3]。重组人生长激素主要由多种氨基酸组成的生长激素,能促进新生儿组织生长,促使淋巴细胞成熟和分化,有效降低新生儿败血症全身炎症反应^[4]。本研究对新生儿败血症患儿采用注射用重组人生长激素联合注射用头孢曲松钠治疗,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 5 月—2021 年 1 月许昌市中心医院收治的 86 例新生儿败血症患儿作为研究对象。其中男 38 例、女 48 例;日龄 3~21 d,平均 (11.91 ± 3.24) d; 体质量 (3031.07 ± 817.21) g; 其中剖宫产 31 例,自然分娩 55 例;其中早产儿 20 例,足月儿 66 例。

纳入标准:(1) 患儿符合新生儿败血症的诊断标准^[5];(2) 单胎,病情稳定;(3) 获得患者直系监护人的知情同意书。

排除标准:(1) 先天性严重缺陷;(2) 出生免疫功能障碍;(3) 对重组人生长激素、头孢曲松药物过敏;(4) 伴有多器官严重功能不全;(5) 染色体异常者;(6) 病情危重者。

1.2 药物

注射用头孢曲松钠由上海罗氏制药有限公司生产,0.5 g/瓶,产品批号 LS180308、LS190207、LS200117。注射用重组人生长激素由深圳科兴药业有限公司生产,2 mg/支,产品批号 20180308、20190207、20200117、20201008。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将 86 例患儿分为对照组和

治疗组,每组各 43 例。对照组中男 18 例、女 25 例;日龄 7~21 d,平均日龄 (11.99 ± 3.34) d; 体质量 (3047.30 ± 808.25) g; 其中剖宫产 17 例,自然分娩 26 例;其中早产儿 11 例,足月儿 32 例。治疗组中男 20 例、女 23 例;日龄 7~20 d,平均日龄 (11.83 ± 2.19) d; 体质量 (3002.62 ± 832.14) g; 其中剖宫产 14 例,自然分娩 29 例;其中早产儿 9 例,足月儿 34 例。两组患儿的性别、年龄、体质量、娩出方式以及胎龄等一般资料无明显差异,存在临床可比性。

对照组患儿微泵静脉滴注注射用头孢曲松钠 20 mg/kg, 1 次/d。治疗组患儿在对照组治疗的基础上腹部肌注注射用重组人生长激素,剂量 0.1 IU/kg, 1 次/2 d。两组患儿连续治疗 8 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:体温正常,体质量增加,症状体征完全消退,病灶痊愈,血培养阴性,血象正常;好转:体温正常或不稳定,体质量无改变,症状体征减轻,血培养阴性,白细胞(WBC)水平偏高;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 体征改善时间 记录两组患儿常见症状体征的改善时间,包括体温恢复时间、拒奶消失时间、住院时间。

1.5.2 炎症指标 使用赛默飞世尔热电 Thermo K3 型酶标仪、采用酶联免疫法测定血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平;采用化学发光法测定降钙素原(PCT)水平,试剂盒均由上海沪震实业公司生产。

1.5.3 免疫指标 在治疗前后,采集患儿的外周静脉血 3~4 mL,使用流式细胞仪检测血清中 CD4⁺/CD16⁺、CD3⁺、CD4⁺水平

1.6 不良反应观察

记录治疗期间患儿出现药物不良反应的情况,包括腹泻、恶心、血小板减少等。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 23.0 软件分析, 计数资料以 χ^2 检验进行比较, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (95.35%) 高于对照组 (81.40%), 组间差异有显著性 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的体征改善时间比较

治疗后, 治疗组患儿的体温恢复时间、拒奶消失时间、住院时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的血清炎症指标比较

治疗后, 两组患儿的血清 CRP、IL-6、PCT 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患儿的血清 CRP、IL-6、PCT 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的免疫指标比较

治疗后, 治疗组的 CD4⁺/CD16⁺较治疗前显著降低, CD3⁺、CD4⁺较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 CD4⁺/CD16⁺低于对照组, CD3⁺、CD4⁺高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组患儿的不良反应发生率未见明显差异, 见表 5。

3 讨论

新生儿败血症由于患儿免疫功能或器官尚未发育完全, 受到病原菌侵袭后, 随着血液扩散至全身, 引发全身组织器官炎症性损伤, 严重威胁患儿的生命健康^[7]。低体质量儿、早产儿新生儿败血症的发病率显著比足月儿高, 主要感染途径为脐血和皮肤感染^[8]。新生儿败血症临床症状无典型, 多表现为发热、嗜睡、拒奶、面色苍白等, 严重者可出现惊厥或抽风等症状。革兰阳性菌是导致患儿新生儿败血症的重要原因^[9]。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	21	14	8	81.40
治疗	43	25	16	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组体温恢复时间、拒奶消失时间和住院时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on body temperature recovery time, milk refusal disappearance time, and hospital stay between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	体温恢复时间/d	拒奶消失时间/d	住院时间/d
对照	43	4.71 $\pm$ 1.35	5.89 $\pm$ 1.74	9.76 $\pm$ 2.84
治疗	43	3.82 $\pm$ 1.09*	4.79 $\pm$ 1.35*	7.10 $\pm$ 2.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 CRP、IL-6 和 PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of CRP, IL-6, and PCT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	PCT/(ng·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	20.99 $\pm$ 6.85	43.01 $\pm$ 9.36	6.10 $\pm$ 1.83
		治疗后	13.40 $\pm$ 4.28*	31.39 $\pm$ 8.75*	2.62 $\pm$ 0.72*
治疗	43	治疗前	21.93 $\pm$ 6.27	43.28 $\pm$ 9.11	6.42 $\pm$ 1.76
		治疗后	10.27 $\pm$ 3.18*▲	24.57 $\pm$ 7.03*▲	2.09 $\pm$ 0.58*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 CD4⁺/CD16⁺、CD3⁺、CD4⁺比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on CD4⁺/CD16⁺, CD3⁺, and CD4⁺ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD4 ⁺ /CD16 ⁺	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%
对照	43	治疗前	11.02 ± 3.26	53.03 ± 6.71	34.03 ± 6.01
		治疗后	10.80 ± 3.14	53.92 ± 6.65	34.45 ± 6.32
治疗	43	治疗前	11.09 ± 3.11	52.81 ± 6.39	34.28 ± 5.93
		治疗后	8.13 ± 1.67*▲	58.74 ± 7.20*▲	38.17 ± 6.40*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应发生率的比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	恶心/例	血小板减少/例	发生率/%
对照	43	1	3	1	11.63
治疗	43	2	2	1	13.95

头孢曲松对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌具有较强的杀菌作用, 且对大多数 β -内酰胺酶具有较高稳定性, 可发挥持续的抗菌作用, 临床可用于新生儿败血症的治疗^[10]。新生儿败血症的发生与机体免疫功能关系密切, 新生儿由于机体免疫器官尚未发育完全, 免疫功能较低, 难以抵抗病原菌的侵袭^[11]。重组人生长激素能促进生长发育, 增强组织修复抗应激反应能力, 提高机体免疫功能, 促进 T 细胞增长^[12]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率比对照组高, 体温恢复时间、拒奶消失时间、住院时间比对照组短。表明重组人生长激素联合头孢曲松治疗新生儿败血症的疗效显著, 可明显改善临床症状。

CRP 参与机体免疫炎症反应、组织修复, 其水平与炎症反应的程度呈正比, 常用于评估新生儿败血症的病情和疗效转归^[13]。PCT 是细菌感染的重要标志物, 在新生儿败血症中呈显著增高, 与病情的严重程度呈正相关^[14]。IL-6 是机体炎症反应的主要细胞因子, 能刺激肝细胞分泌 CRP, 参与机体免疫应激反应, 可加重器官组织炎性损伤^[15]。本研究结果显示, 治疗组的血清 CRP、IL-6、PCT 水平比对照组低, 提示重组人生长激素联合头孢曲松能降低新生儿败血症患儿的炎症因子水平, 对控制机体炎症反应具有积极意义。

单核巨噬系统是机体免疫防御的重要组成部分, CD4⁺/CD16⁺可刺激肝细胞分化, 促使 T 淋巴增殖成熟, 增强机体免疫应激反应, 促使 T 淋巴细胞激活, 提高机体清除、杀灭病原菌的能力^[16]。CD3 是机体成熟 T 细胞的总称, 其水平与机体免疫功能

呈正比^[17]。CD4⁺是机体重要的免疫细胞, 能参与 T 细胞识别抗原, 新生儿败血症患者机体 CD3⁺、CD4⁺水平明显低于健康新生儿^[18]。本研究结果显示, 治疗组的 CD4⁺/CD16⁺、CD3⁺、CD4⁺比对照组高, 提示重组人生长激素联合头孢曲松能提高新生儿败血症患儿的免疫功能, 此可能是药物联合使用发挥疗效的作用机制。

综上所述, 注射用重组人生长激素联合注射用头孢曲松钠可提高新生儿败血症的疗效, 有助于改善临床症状, 降低炎症反应, 改善患儿的免疫功能, 药物安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋韶鸣. 新生儿败血症 [J]. 新生儿科杂志, 2001, 16(5): 233-234.
- [2] 柯叶芳, 刘文渊, 朱攀, 等. 121 例新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(4): 448-453.
- [3] 谭少宏. 头孢曲松治疗新生儿败血症的临床观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2000, 22(12): 755-756.
- [4] 沈琼, 齐卫斌, 梁平, 等. 重组人生长激素治疗新生儿败血症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 157-160.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [6] 吴少祯. 常见疾病的诊断与疗效判定 (标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 560-562.
- [7] 余加林. 新生儿败血症的诊断和治疗 [J]. 实用儿科临

- 床杂志, 2005, 20(2): 100-102.
- [8] 钟巧, 李晖, 高晓玲, 等. NICU 早产与足月新生儿败血症特点对比研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 211-213.
- [9] 许小艳, 郑瑞, 米弘瑛. 79 例新生儿败血症细菌分布及耐药性分析 [J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(3): 213-216.
- [10] 王亚男. 头孢曲松钠配伍舒巴坦钠治疗新生儿败血症的疗效观察 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2006, 8(5): 684.
- [11] 安振国, 杨文东, 李召芳, 等. 新生儿败血症患者免疫功能观察 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2001, 17(1): 62.
- [12] 黄莉, 陈建丽, 靳蓉, 等. 重组人生长激素对全身炎症反应综合征患儿细胞免疫及炎症因子的影响 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 33-36.
- [13] 许自成, 李林, 沈洁. 联合检测 CD64 CRP 和 PCT 对早期诊断新生儿败血症的意义 [J]. 安徽医学, 2019, 40(1): 60-62.
- [14] 李淑丽, 王北海, 孙和才. 降钙素原检测对新生儿败血症早期诊断治疗及病情评估的临床意义 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(11): 26-27, 68.
- [15] 黄正国, 谢忠罗, 黄旭峰, 等. IL-6, CRP 和 CD11b 在新生儿败血症早期诊断中的临床价值 [J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(10): 1193-1195.
- [16] 韦月梅, 邹洪才, 王红娟, 等. 新生儿败血症患者外周血 CD14⁺CD16⁺单核细胞亚群检测及意义 [J]. 吉林医学, 2011, 32(34): 7254-7255.
- [17] 钟小梅, 吴澄. CD3、CD4 及 CD8 在早发型新生儿败血症诊断中的临床价值 [J]. 临床医药实践, 2018, 27(1): 14-16.
- [18] 高李华. 淋巴细胞 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺亚群检测在早发型新生儿败血症诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 615-616.

【责任编辑 解学星】