

降低 IV 级新生儿重症监护病房的总体抗生素使用率

Reema Paul, DO,¹ Dipen Vyas, MD,^{1,4} Vilmaris Quinones Cardona, MD,¹ Margaret Gilfillan, MD,¹ Megan Young, PharmD,^{1,2} Kimberly Pough, PharmD, MPH,^{2,5} Alison J. Carey, MD^{1,3}

¹Department of Pediatrics, St. Christopher's Hospital for Children, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania;

²Department of Pharmacy, St. Christopher's Hospital for Children, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania;

³Microbiology and Immunology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania;

⁴Current affiliation: Department of Pediatrics, Division of Newborn Medicine, Children's of Mississippi, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi; and

⁵Current affiliation: Department of Quality and Safety Services, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Address correspondence to: Alison Carey, MD, Drexel University College of Medicine, 245 N 15th St, Philadelphia, PA 19102. Ajc327@drexel.edu, 215-427-5202

缩略语

AUR: 抗生素使用率

DOT: 治疗天数

EHR: 电子健康记录

ECMO: 体外膜肺氧合

EOS: 早期败血症

GA: 胎龄

LOS: 晚期败血症

NEC: 坏死性小肠结肠炎

NICU: 新生儿重症监护病房

PDSA: 计划 - 执行 - 研究 - 行动

PDA: 动脉导管未闭

BW: 出生体重

CL: 中心线

LCL: 下控制限

UCL: 上控制限

摘要

目的 抗生素是新生儿重症监护病房 (NICU) 中最常使用的处方药物。针对疑似或血培养阴性败血症的抗生素治疗量，远超血培养阳性确诊败血症的治疗量。因此，我们旨在通过一项为期 4 年的质量改进计划（截至 2023 年 12 月）将总体抗生素使用率 (AUR，定义为每 1 000 个患者住院日中抗生素使用天数，即 DOT / 1 000-PD) 降低 20%。

方法 我们组建了一个多学科团队，在我们 39 张床位的 IV 级 NICU 中开展了一项抗生素管理质量改进计划，针对常见适应证的抗生素使用疗程，团队制定了统一的共识指南。具体干预措施包括：开展医务人员培训、设置抗生素自动停药日期以及在电子病历 (EHR) 中增设抗生素使用必要性记录模块，以规范临床医师开具抗生素处方和确定疗程的决策依据。

结果 共纳入 552 名婴儿进行分析，其中基线期 137 名，干预后 415 名。整体 AUR 降低了 50%，从 278 DOT / 1 000-PD 降至 140 DOT / 1 000-PD。与血培养阴性败血症诊断相关的 AUR 下降了 64%，从 22 DOT / 1 000-PD 降至 8 DOT / 1 000-PD。抗生素停用后两周内重新启用率无显著变化。

结论 在收治复杂高危病例的 IV 级 NICU 中，通过实施基于循证医学的血培养阴性败血症诊断的抗生素使用共识指南，能够安全有效地减少抗生素使用量。结合多学科团队协作和电子病历系统抗生素使用指征的标准化记录，可以共同促进对既定指南的遵守，从而持续实现抗生素减量化目标。

引言

新生儿细菌感染的识别颇具挑战性，主要原因是新生儿败血症诊断缺乏特异性^[1]。由于新生儿败血症缺乏特异性的实验室和临床生物标志物，临床医生往往难以将败血症与其他新生儿常见疾病相鉴别^[2-4]。诊断标准界定不清进一步加剧了对漏诊败血症的担忧，导致抗生素的过度使用，尤其培养阴性败血症患者，这也使得抗生素成为新生儿重症监护病房 (NICU) 中最常用的药物^[5,6]。

过去，针对培养阴性败血症的抗生素治疗曾被认为低风险。然而，研究表明，新生儿期的抗生素暴露与短期不良影响相关，如病原微生物菌群失调和晚发性败血症^[7-9]。这种情况在极低出生体重儿中尤为明显，其坏死性小肠结肠炎和慢性肺病的风险明显增加，且出生 72 小时后每多使用一天抗生素，其发病率和死亡率的叠加风险就会上升^[10-12]。长期来看，持续抗生素暴露与多种慢性疾病的发展相关，如神经发育障碍、儿童肥胖、哮喘和其他过敏性疾病^[10,13-16]。此外，抗生素暴露还可能导致抗菌药物耐药性和侵袭性真菌感染^[17,18]。

鉴于抗生素暴露的潜在风险，制定针对 NICU 人群的全面抗生素管理计划至关重要。尽管在分娩医院 NICU (尤其是针对早发型败血症) 中已成功降低了抗生素的使用率^[19,20]，但对于接收高复杂度转诊病例的 NICU 如何优化抗生素使用仍存在认知空白。2020 年 1 月，我们实施了一系列干预措施，以降低 IV 级 NICU 的抗生素使用率。主要干预措施是针对最常见抗生素适应症制定标准化疗程。我们既往研究显示，在实施这些共识指南后，我院 IV 级 NICU 的医护人员对抗生素治疗疗程的依从性逐步提升^[21]。然而，尽管依从性有所改善，但由于频繁的血培养阴性败血症的诊断，总抗生素使用率 (AUR) 并未下降。因此，我们将干预重点转向减少血培养阴性败血症的诊断，目标是到 2023 年 12 月将我们的 AUR (定

义为每 1 000 患者日的总抗生素使用天数，DOT / 1000-PDs) 降低 20% (从 278 DOT / 1000-PD 降至 220 DOT / 1000-PD)。

方法

背景

圣克里斯托弗儿童医院 NICU 是一个拥有 39 张床位的 IV 级转诊中心，位于宾夕法尼亚州费城，是该区域的围产中心。所有患者均为外院出生，每年约收治 250 名转诊新生儿。该中心为危重新生儿提供最高级别的诊治，包括儿科专科综合评估、亚低温治疗、动脉导管未闭封堵术、肠切除 / 短肠综合征管理等复杂外科干预，以及体外膜肺氧合 (ECMO) 支持。

干预措施

2019 年 12 月组建了多学科团队以推进抗生素管理，成员包括新生儿专科医师、感染科医师、新生儿执业护士、抗生素管理药师和 NICU 临床药师。团队就四大常见适应症达成抗生素疗程共识。该共识指南于 2020 年 1 月实施，规定了以下 4 种常见适应症的抗生素使用时间：血培养阴性败血症 (5 天)、败血症排查 (48 小时)、气管炎 (5 天) 和无并发症的肺炎 (7 天)。其他干预措施包括：开具抗生素时强制设定停药日期以及临床药师每日查房时执行“抗生素使用评估”。

我们此前发表的基线数据显示，不同医务人员的抗生素使用习惯存在显著差异，其中 22% 的抗生素用于治疗血培养阴性的败血症^[21]。尽管对共识指南的依从性有了明显提升，但总体抗生素使用率仍保持不变。为此，我们开发了关键驱动因素图 (图 1)，以识别实现新目标 (“智能目标”) 的主要驱动因素及相应干预措施。后续通过计划 - 执行 - 研究 - 行动 (PDSA) 循环模型实施序贯干预。

抗生素使用必要性记录

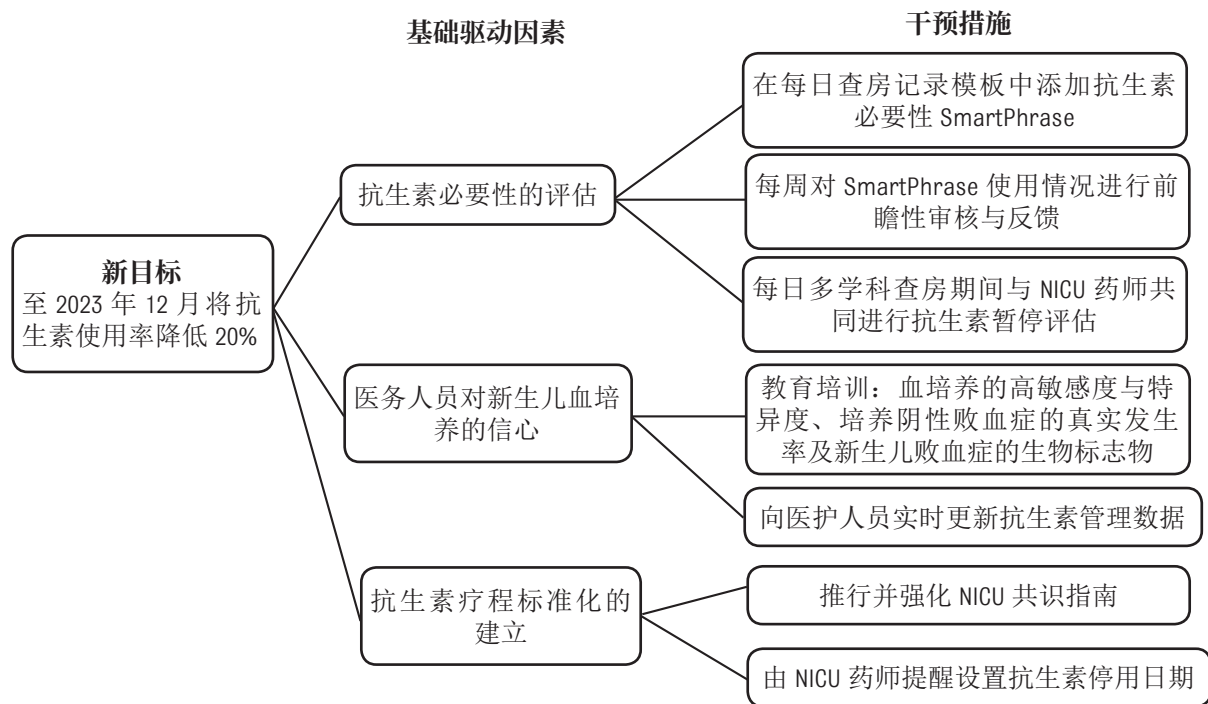


图 1 关键驱动因素图。制定关键驱动因素以实现减少 20% 抗生素使用率的目标，并配套实施针对性干预措施。
缩写：NICU (新生儿重症监护室)

基线数据审查发现，在电子病历 (EHR) 中常缺失抗生素种类、适应证和预期疗程记录。为此，我们开发了一个“抗生素必要性”声明，类似于中心静脉导管必要性声明，后者有助于减少中心静脉导管相关感染^[22,23]。为了促进抗生素必要性记录的一致性，我们在 EHR 中使用了“智能短语” (SmartPhrase) 功能，将定制的抗生素必要性声明整合到基于系统计划的入院和每日病程记录的模板中。

智能短语的内容为：“该患者需要 / 不需要使用抗生素？当前抗生素用于 **，今日是否可停药？”医护人员需明确说明患者是否需要抗生素治疗。若患者正在接受抗生素治疗，则需提供使用依据并确认抗生素治疗的必要性及预期疗程时长。该干预措施于 2021 年 10 月的全院大会上正式宣布，并于 2022 年 1 月在电子病历系统 (EHR) 中上线。为确保操作一致性，科室在所有指定文档区域张贴了详细说明“智能短语”规范使用的海报，特别为轮换的一线医护人员提供标准化操作指导。

前瞻性审核和反馈

我们进行了前瞻性审核，以确保抗生素必要性智能短语的一致使用。新生儿科主治医师、研究员、住院医师或新生儿执业护士每周都会收到关于抗生素合理性问题的个性化反馈，内容包括抗生素使用依据中的缺陷（如诊断不明确、疗程时长预估偏差或未参照共识指南等）。

抗生素管理和血培养阴性败血症的教学

为强化临床医生对抗生素合理使用的重视，团队将定期教育课程纳入研究员和主治医师的学术会议体系中。演讲者包括抗生素管理团队的负责人和外部演讲者。教学形式多样，包括研究员和教职员工的循证医学讨论、期刊俱乐部、讲座和实时抗生素管理数据审查（表 1）。每个 PDSA 周期的教育主题不同。在干预期间，课程重点是共识指南的应用。

在计划 - 执行 - 研究 - 行动 (PDSA) 循环第 1 阶段，通过对整体抗生素使用率 (AUR) 及适应证的回顾

表 1 抗生素管理教育课程的时间表和讨论主题

日期	主题
干预措施：是否使用抗生素管理	
2019 年 11 月 26 日	教育会议回顾：减少新生儿重症监护病房中非必要抗生素使用率 (SCOUT)：一项前瞻性中断时间序列研究
2020 年 1 月 14 日	研究会议：讨论新型抗生素使用时间共识指南：疑似败血症 / 排除败血症：48 小时 血培养阴性败血症：5 天 气管炎：5 天 无并发症的肺炎：7 天
2020 年 10 月 6 日	期刊俱乐部：缩短新生儿凝固酶阴性葡萄球菌败血症的抗生素疗程：3 天是否足够？ ^[34]
PDSA 1：培养阴性败血症的诊断	
2021 年 1 月 5 日	部门更新：关于抗生素管理数据趋势的讨论 —— NICU 中的抗生素管理
2021 年 1 月 26 日	循证医学：血培养阴性败血症的合理诊断
2021 年 5 月 21 日	医院研究研讨会展示抗生素管理数据
2021 年 10 月 19 日	循证医学讲座：血培养阴性败血症的诊断
2022 年 1 月 28 日	外聘讲师于年度新生儿研究会议上：新生儿培养阴性败血症现象对护理的影响
PDSA 2：细菌感染的诊断和治疗	
2022 年 3 月 29 日	教育会议讲座：新生儿败血症病因的流行病学变化
2022 年 4 月 5 日	教育会议讲座：新生儿人群中的感染控制和预防以及抗生素耐药性
2022 年 5 月 17 日	教育会议讲座：早产对新生儿败血症生物标志物有效性的影响
2023 年 4 月 4 日	文献回顾：减少疑似坏死性小肠结肠炎的抗生素使用，并提出单位临床实践指南中抗生素管理的修订建议
PDSA 3：强化和反馈	
2023 年 10 月 17 日	于血培养阴性败血症诊断率和整体 DOT 增加的背景下使用全部门审查抗生素使用率

DOT：治疗天数；NEC：坏死性小肠结肠炎；NICU：新生儿重症监护病房。

分析，发现培养阴性败血症的诊断数量激增。为此，2021 年 8 月我们向新生儿科主治医师征集了诊断培养阴性败血症的原因。最常见的原因包括患者病情复杂度高，以及因感染未完全控制而担心临床状态恶化。基于上述反馈，我们在 2021 年 10 月及 2022 年 1 月举办了全院循证教育课程，重点讨论培养阴性败血症的流行病学特征，并通过强调血培养作为细菌感染诊断“金标准”的重要性，增强医护人员对病原学证据的信心。至 2023 年 7 月 (PDSA 循环第 3 阶段)，AUR 再次升高，这与培养阴性败血症诊断数量增加及共识指南依从性不足直接相关。为此，我们组织了全院范围的数据反馈会议，向所有医护人员展示了抗生素处方趋势分析结果。

结果、过程和平衡指标

结果指标为^[1] 每月总 AUR，定义为每 1 000 个患

者日的全身性抗生素治疗天数 (DOT / 1 000-PD)；^[2] 血培养阴性败血症的月度 AUR。过程指标包括每月对共识指南的依从性和记录抗生素合理性说明的患者百分比。为了评估早期停用抗生素是否增加治疗不彻底的风险，我们将治疗结束后 14 天内需重启抗生素的患者比例作为平衡指标进行监测。

统计分析

我们对干预前后两组的统计学数据和抗生素使用实践进行对比。使用 SPSS 24.0 软件进行 Pearson χ^2 检验的描述性分析。使用 QI-Macros 2021 生成统计过程控制 X-bar 图跟踪每月结果指标，P 图跟踪每月过程和平衡指标。如果连续 8 个数据点高于或低于中心线，或一个或多个数据点超出控制限时，则应用特殊原因变异规则^[11]。倘若检测到特殊原因信号，中心线将会进行动态调整^[24,25]。

伦理考虑

该项目符合质量改进计划的既定标准，并经德雷塞尔大学医学院 (Drexel University College of Medicine) 机构审查委员会豁免伦理审查。

结 果

研究期间，共 552 名婴儿（占 1 028 名婴儿的 54%）至少使用过一次抗生素，其中干预前组 137 名（占该组 239 名的 57%），干预后组 415 名（占该组 789 名的 53%）；干预前后组的平均胎龄、出生体重和性别无明显差异（表 2）。患者的临床严重程度指标如需要机械通气、中央静脉置管、亚低温治疗和 ECMO 的比例，两组之间没有差异。然而，干预后组

接受手术的患者比例较低 ($P < 0.05$)。

在比较干预前后的抗生素使用率时，与培养阴性败血症相关的抗生素使用比例从 13% 下降到 7% ($P < 0.01$)，主要是由于早期培养阴性败血症诊断率的减少（从 9% 下降到 4%， $P < 0.01$ ）（表 3）。此外，气管炎诊断的比例从 10% 下降到 6% ($P < 0.01$)。基于诊断率的变化，我们进一步调查了每种诊断在干预前后的胎龄分布（表 4）。值得注意的是，早期培养阴性败血症诊断率在胎龄 ≥ 28 周的婴儿中显著降低，而早期排除败血症的胎龄分布无明显变化，胎龄 < 28 周极早产儿的气管炎诊断率减少，而培养阳性败血症相关的抗生素使用比例增加 ($P < 0.01$)，但这种情况下抗生素疗程往往被合理延长。

表 2 基线组和干预后组患者人口统计学比较

		基线组 (2019 年 1 月—2019 年 12 月)	干预后组 (2020 年 1 月—2023 年 12 月)	P 值
患者总数		137 (100%)	415 (100%)	
胎龄	平均胎龄 (天)	240 \pm 38	238 \pm 38	
	中位胎龄 (天 / 范围)	246 / 124	250 / 133	
	平均胎龄 (周)	34 周 2 天 \pm 5.4 周	34 周 0 天 \pm 5.4 周	
	< 28 周	27 (20%)	84 (20%)	0.87
	28 ~ 34 周	30 (22%)	81 (20%)	
	> 34 周	80 (58%)	250 (60%)	
出生体重	平均出生体重 (克)	2 251 \pm 1 125	2 186 \pm 1 073	
	中位出生体重 (克 / 范围)	2 235 / 4 282	2 325 / 4 532	
	< 750 克	17 (12%)	52 (12%)	0.98
	750 ~ 1 500 克	25 (18%)	81 (20%)	
	1 501 ~ 2 500 克	32 (23%)	95 (23%)	
	> 2 500 克	63 (46%)	187 (45%)	
性别	男性	72 (53%)	241 (58%)	0.28
	女性	65 (47%)	174 (42%)	
临床严重	手术	61 (44%)	133 (32%)	0.03
程度指标	中央静脉置管	75 (55%)	196 (47%)	0.28
	有创机械通气	68 (50%)	198 (48%)	0.77
	亚低温治疗	12 (9%)	50 (12%)	0.32
	ECMO	4 (3%)	12 (3%)	0.95
	经导管动脉导管未闭闭合	4 (3%)	18 (4%)	0.5

BW：出生体重；ECMO：体外膜肺氧合；GA：胎龄；PDA：动脉导管未闭。

P 值来自 Pearson χ^2 检验分析，用于比较组间差异。

表 3 基线期和干预后期间各诊断的频率（按抗生素疗程的计数和百分比）

抗生素疗程总数	基线期 (2019 年 1 月—2019 年 12 月)		干预后期 (2020 年 1 月—2023 年 12 月)		P 值 ^a	
	218		853			
	诊断数量 (%)					
排除败血症	84 (39%)	早期败血症 44 (20%)	329 (39%)	早期败血症 188 (22%)	0.99	0.61
		晚期败血症 40 (19%)		晚期败血症 141 (17%)	0.25	
培养阴性败血症	28 (13%)	早期败血症 19 (9%)	60 (7%)	早期败血症 36 (4%)	0.01	0.01
		晚期败血症 9 (4%)		晚期败血症 24 (3%)	0.33	
气管炎	23 (10%)		47 (6%)		0.01	
肺炎	9 (4%)		41 (5%)		0.71	
坏死性小肠结肠炎	11 (5%)		67 (8%)		0.17	
围手术期预防	36 (16%)		105 (12%)		0.13	
尿路感染	12 (6%)		29 (3%)		0.17	
培养阳性败血症	5 (2%)		59 (7%)		0.01	
其他诊断	10 (5%)		116 (13%)		0.001	

EOS：早期败血症；LOS：晚期败血症。

P 值来自 Pearson χ^2 检验分析，用于比较组间差异。

基线总 AUR 为 278 DOT / 1 000-PD。干预后 12 个月，AUR 从 278 DOT / 1 000-PD 下降到 140 DOT / 1 000-PD，降低了 50%（图 2）。关键干预措施包括共识指南、抗生素管理教育和抗生素必要性声明。尤为重要是，

血培养阴性败血症的 AUR 从 22 DOT / 1 000-PD 下降到 8 DOT / 1 000-PD，降低了 64%（图 3）。

在多次教育性指导后，对共识指南的遵守率从 85% 提高到 96%（图 4a）。在干预措施后，每月抗生

表 4 基线期和干预后期间各诊断的胎龄分布（按胎龄组的抗生素疗程计数和百分比）

诊断	基线期 (2019 年 1 月—2019 年 12 月)			干预后期 (2020 年 1 月—2023 年 12 月)		
抗生素疗程总数	218			853		
胎龄（周）	< 28 79	28-34 42	> 34 97	< 28 265	28-34 202	> 34 386
排除败血症	17 (22%)	17 (40%)	50 (52%)	77 (29%)	72 (36%)	180 (46%)
早期败血症	3 (4%)	9 (21%)	32 (33%)	9 (3%)	37 (18%)	142 (36%)
晚期败血症	14 (18%)	8 (19%)	18 (19%)	68 (26%)	35 (18%)	38 (10%)
培养阴性败血症	8 (10%)	7 (17%)	13 (13%)	15 (6%)	19 (9%)	26 (7%)
早期败血症	2 (3%)	5 (12%)	12 (12%)	13 (5%)	6 (3%)	17 (5%)
晚期败血症	6 (7%)	2 (5%)	1 (1%)	2 (1%)	13 (6%)	9 (2%)
气管炎	17 (22%)	3 (7%)	3 (3%)	18 (6%)	8 (4%)	21 (5%)
肺炎	6 (8%)	2 (5%)	1 (1%)	13 (5%)	6 (3%)	22 (6%)
坏死性小肠结肠炎	4 (5%)	2 (5%)	5 (5%)	32 (12%)	17 (8%)	18 (5%)
围手术期预防	13 (16%)	7 (17%)	16 (17%)	45 (17%)	22 (11%)	38 (10%)
尿路感染	7 (9%)	1 (2%)	4 (4%)	13 (5%)	8 (4%)	8 (2%)
培养阳性败血症	2 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	26 (10%)	14 (7%)	19 (5%)
其他诊断	5 (6%)	2 (5%)	3 (3%)	26 (10%)	36 (18%)	54 (14%)

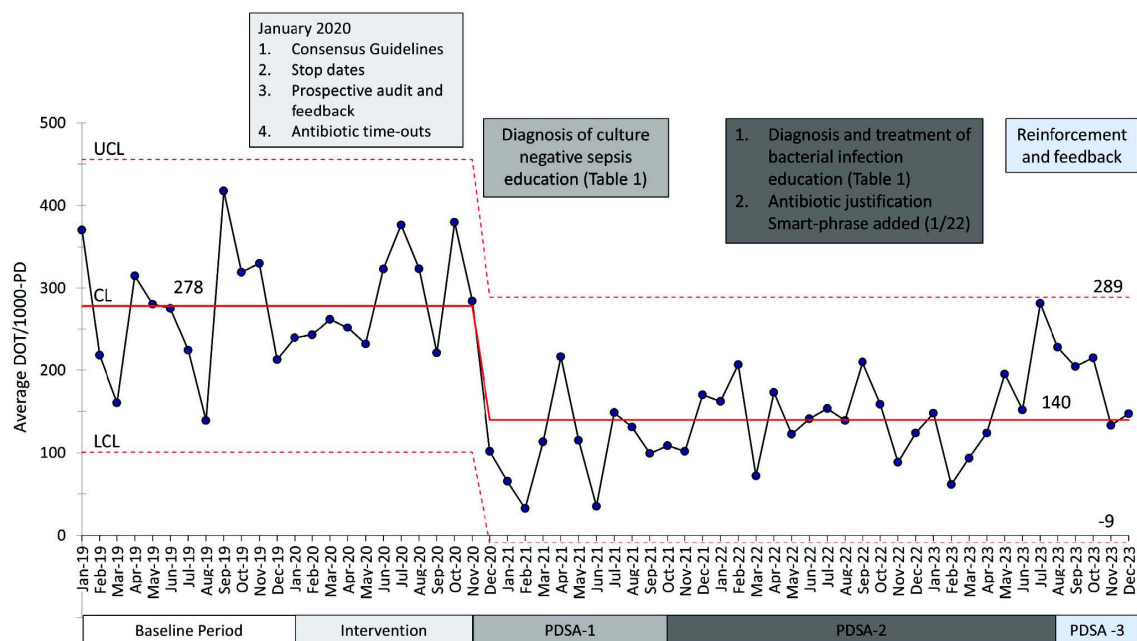


图2 每1000个患者日的抗生素治疗天数的改善。为了跟踪整体每月抗生素使用率随时间的变化，创建了X图，以显示研究期间每1000个患者日的抗生素治疗天数，包括基线期、干预期和3个干预后PDSA周期。

素使用率在截止日期时保持稳定，占每月抗生素疗程的79%。在PDSA周期2中，在抗生素的必要性智能短语干预下，每日病程记录中抗生素合理性的比

例从85%提高到100%（图4b）。在治疗结束后14天内重新启用抗生素的比例在整个计划期间保持不变，为19%（图5）。该计划没有产生额外成本与数据缺失。

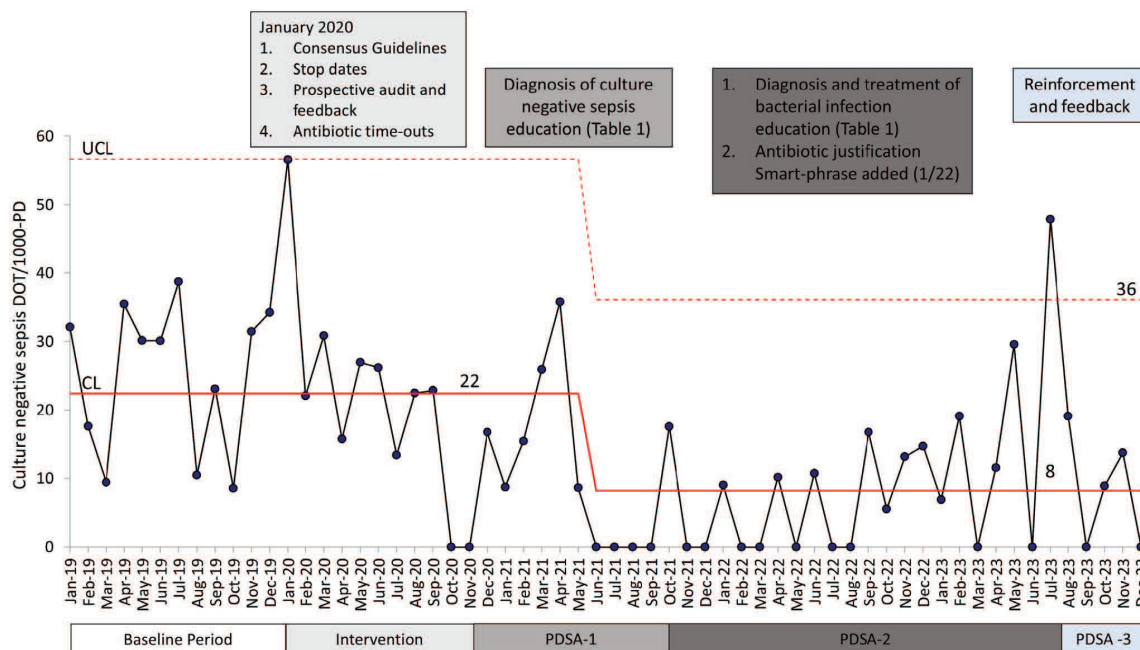


图3 培养阴性败血症的抗生素治疗天数的减少。创建了X图，以量化基线期、干预期和3个干预后PDSA周期中培养阴性败血症诊断的每月抗生素使用率，并概述了干预措施。

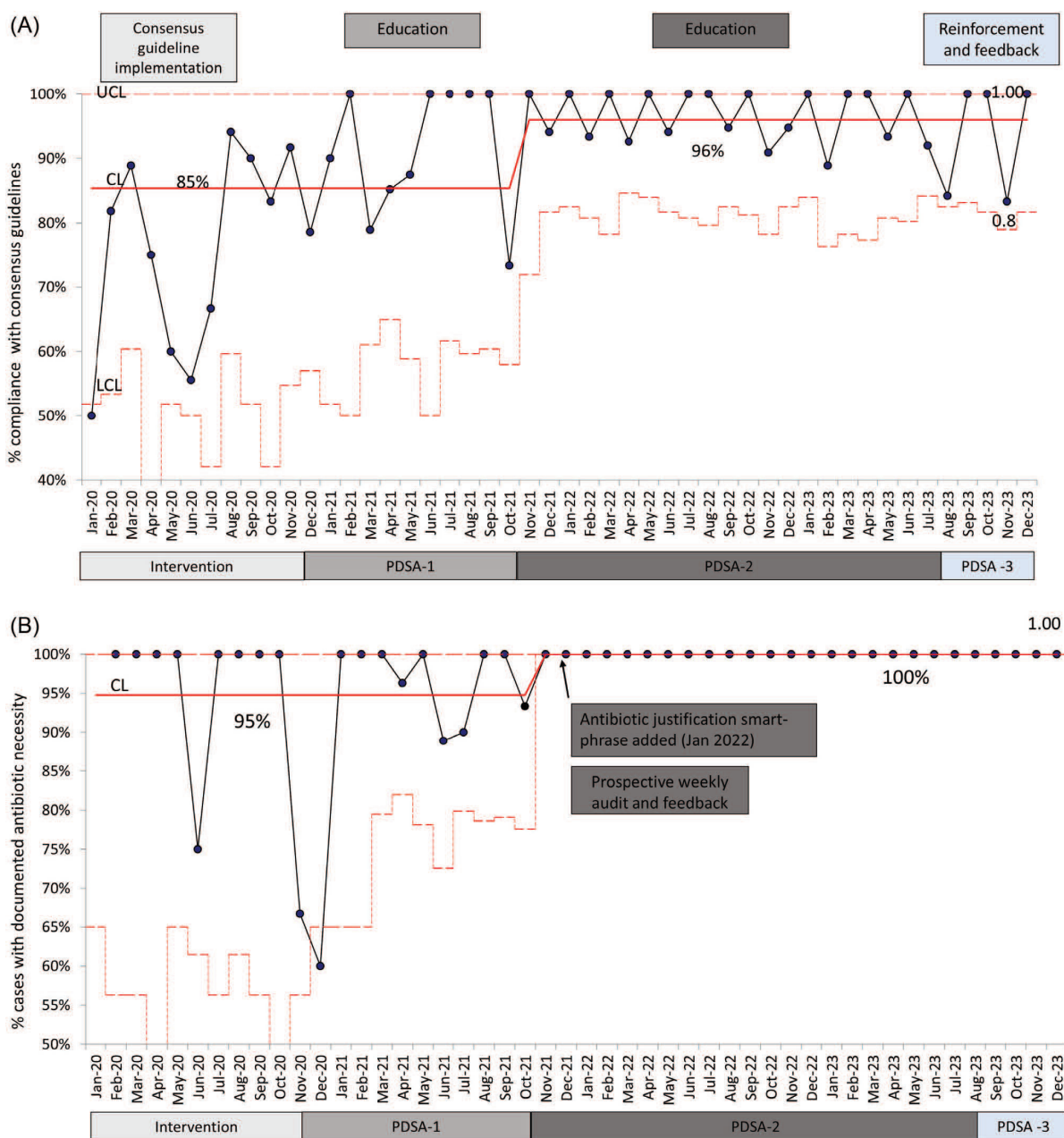


图 4a 对共识指南的遵守率的提高。使用 P 图跟踪每月对共识指南的遵守率，显示在多次教育指导后，遵守率从 85% 提高到 96%。

图 4b 每日病程记录中抗生素合理性记录的增加。在抗生素必要的智能短语干预下，每日病程记录中抗生素合理性的比例从 85% 提高到 100%。

讨 论

本研究阐述了一项在 IV 级转诊 NICU 中实施的综合性抗生素管理计划。该计划在 4 年内将总体抗生素使用率安全降低了 50%，远超预期目标。最重要

的是，该计划推动了全科室诊疗文化的转变——医务人员对血培养结果的信心显著提升，由此实现血培养阴性败血症诊断相关 AUR 的显著下降，且未出现明显的治疗失败案例。我们使用了医疗保健改进研究所的“改进模型”来制定我们的目标声明和关

键驱动图,并通过多轮 PDSA (计划-实施-研究-行动) 循环持续追踪数据验证干预措施。这种方法使我们逐步达到美国疾病预防控制中心 (CDC) 提出的抗生素管理 7 大核心要素要求,最终实现并长期维持改善成果^[26]。

本研究不仅成功实现并持续降低了总体 AUR, 包括减少了不必要的 AUR 更突破了既定目标。值得注意的是,我们首次系统阐述了在纯转诊 IV 级 NICU 实施抗生素管理的特殊挑战——这类人群在现有 NICU 抗生素管理研究中甚少被关注^[27]。干预后队列中,三分之一的患者接受过外科手术,半数需有创机械通气。我院同时作为亚低温治疗、ECMO 和动脉导管未闭导管封堵术的转诊中心,此前已报道过早期抗生素管理措施 (包括干预措施的制定和共识指南的应用)^[21]。然而研究发现即使严格遵循指南,血培养阴性败血症诊断率仍居高不下,整体抗生素使用率改善有限^[21],故将减少此类诊断作为后期干预重点。

我们采用的干预措施在既往项目中已被证实有

效,包括制定共识指南^[27-31]、设定抗生素停用日期^[27,28]、开展抗生素管理教育^[29,32]以及组建多学科团队^[28-30,32]。近期一项 Meta 分析系统论证了新生儿抗生素管理干预措施在减少抗菌药物使用和缩短使用时间方面的作用^[33]。除上述措施外,我们的抗生素必要性 EPIC EHR 短语工具借鉴了预防中心静脉导管相关血流感染的常用策略^[22,23]。该工具使主治医师能够向轮值医护人员清晰地传达抗生素使用依据。使用规范且一致的文档记录可作为用于验证抗生素使用是否与预期适应证相符的参考工具。这一标准化文档工具促使医生根据明确的诊断继续执行标准化抗生素治疗,或在培养结果为阴性时停用抗生素。结合查房讨论和有反馈的前瞻性审核机制,这些措施成功地将抗生素使用率 (AUR) 降低 50%,并将共识指南依从性提升至 96%。

本研究的平衡指标是 14 天内再次使用抗生素的比例,该指标在整个项目期间保持稳定。实施共识指南后,抗生素使用疗程得到了缩短,且与医生担忧的情况相反的是,感染未治疗充分的情况并未增加。然而,随着干预后抗生素使用天数的总体减少,

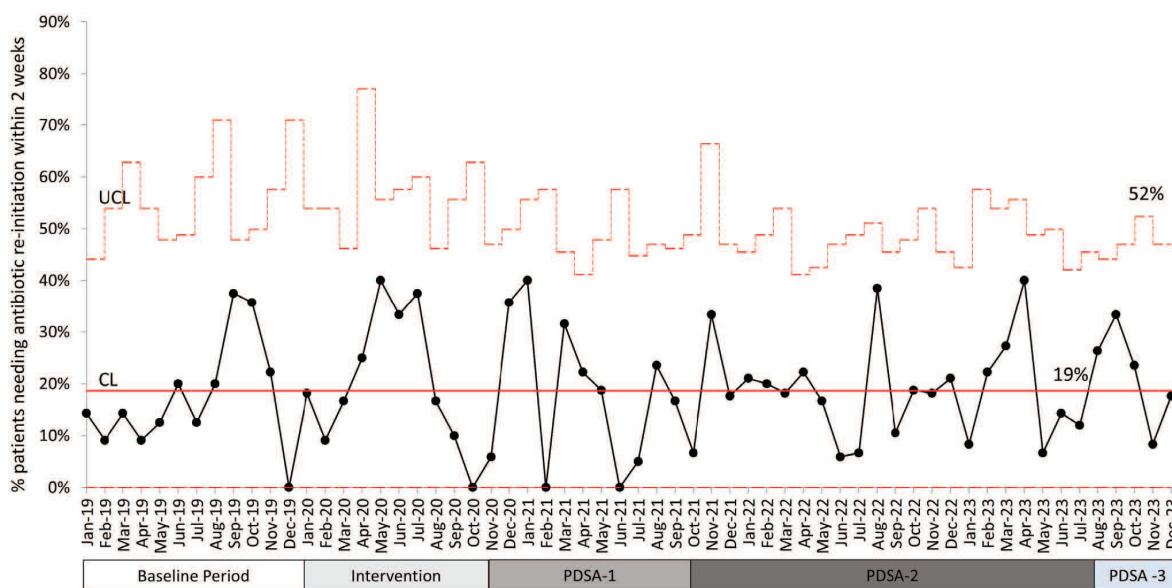


图 5 治疗完成后 14 天内重新启动抗生素的比例保持不变。在整个计划期间,重新启动抗生素的比例保持在 19%。

重新启用抗生素的比例也应相应下降。该指标未降低的原因可能与 NICU 中抗生素事件的自然波动和病例组合的多样性有关。

此外，本项目的成功也有赖于其他关键因素。医生参与共识指南的制定和实施增强了专业认同感和执行积极性。组建包括 NICU 药师和感染病专家在内的多学科管理团队，使我们能够有效监督和协调各项干预措施。这种包括每日查房在内的多层次参与模式为临床医生提供了实时用药指导。定期回顾培养结果阴性败血症的文献，结合本单位的抗生素管理数据，有助于巩固和维持项目成果。数据展示是传递“多数对于培养结果阴性败血症的抗生素疗程是不必要的”这一信息的有力方式，这有效反驳了“患者病情复杂，感染未治疗充分可能导致病情恶化”的固有观念。最后，我们的研究采用了多年期中断时间序列设计，通过对比回顾性数据与前瞻性干预后数据，使我们能够追踪变化、维持成果，并对实践中抗生素处方的变动做出实时应对。

值得注意的是，尽管我们在过程指标上取得了逐步改善，但仍需保持警惕以巩固成效。2023 年 7 月期间，培养阴性败血症的诊断有所增加 (PDSA 周期 2)，同时共识指南的依从性出现下降。需要指出的是，该月我们收治了 22 周妊娠的三胞胎，均因培养阴性败血症接受了治疗。此外，NICU 临床药师休假也对指南的依从性造成了影响。在 PDSA 的第 3 周期，我们将与 NICU 药师及信息技术团队合作，开发一套与共识指南一致的 NICU 抗生素处方集，其中包含单位特定的治疗时长“硬性停止”功能，实现疗程的自动化管理。此外，我们将扩展实时反馈功能，为新生儿科主治医师提供个体化实践模式，包括培养结果阴性败血症诊断率及抗生素疗程结束后 14 天内重新启动用抗生素治疗的情况。此前，由于 EHR 系统的限制，抗生素处方的硬性停止功能无法实施 (该功能会影响医疗系统中其他儿科和成人科室)。后续将通过监测处方集的使用情况，评估该项干预

措施的实操情况。

本研究存在一定的局限性。首先，这是一项单中心研究，其结果的普遍性可能受到影响。其次，作为新生儿重症监护室 (NICU)，我们拥有组建多样化的多学科团队的额外资源和人员力支持。尽管不同的 NICU 资源获取情况存在差异，但本研究所提出的干预措施的核心理念——通过标准化 EHR 自动化工具和早期临床团队合作制定共识指南——具备广泛实施的潜力。作为一项质量改进计划，我们无法全面评估可能影响项目结果的潜在因素。然而，据我们所知，除我们的干预措施外，并未出现可能影响结果的其他科室层面的变动，且抗生素管理领导团队在整个项目期间保持稳定。

综上所述，建立基于循证医学依据的培养阴性败血症诊断至关重要，这一模式适用于所有 NICU 抗生素管理工作。通过标准化抗生素必要性文档记录，结合前瞻性审核与反馈，能够有效减少总体抗生素使用并提高共识指南依从性。最后，推动 NICU 抗生素合理使用的文化变革需要团队合作和可观的时间投入，但若以渐进式、系统化、多学科协同的方式推进时，这种诊疗文化变革不仅能成功实现，更能持续巩固。

(潘涛 译 朱雪萍 校)

联系人: 丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

- 1 Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, et al; on behalf of the Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res*. 2020;88(1):2-4. PubMed doi: 10.1038/s41390-020-0850-5
- 2 Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr*. 2018;6:285. PubMed doi: 10.3389/fped.2018.00285

- 3 Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, Yilmaz E. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:31397. PubMed doi: 10.1155/2007/31397
- 4 Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):799–802. PubMed doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c
- 5 Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM, Gerber JS. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants. *JAMA Netw Open*. 2018;1(1):e180164. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0164
- 6 Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979–1987. PubMed doi: 10.1542/peds.2005-1707
- 7 Stavropoulou E, Kantartzis K, Tsigalou C, et al. Unraveling the interconnection patterns across lung microbiome, respiratory diseases, and COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:619075. PubMed doi: 10.3389/fcimb.2020.619075
- 8 Hooven TA, Randis TM, Polin RA. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. *J Perinatol*. 2018;38(6):614–622. PubMed doi: 10.1038/s41372-018-0081-3
- 9 Raymond SL, Rincon JC, Wynn JL, Moldawer LL, Larson SD. Impact of early-life exposures to infections, antibiotics, and vaccines on perinatal and long-term health and disease. *Front Immunol*. 2017;8:729. PubMed doi: 10.3389/fimmu.2017.00729
- 10 Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of early-onset sepsis and antibiotic use on death or survival with neurodevelopmental impairment at 2 years of age among extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2020;221:39–46.e5. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.038
- 11 Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, Saiman L, Mackley A, Paul DA. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):43–48. PubMed doi: 10.1055/s-0034-1373844
- 12 Ting JY, Roberts A, Sherlock R, et al; Canadian Neonatal Network Investigators. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2019;143(3):e20182286. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-2286
- 13 Donovan BM, Abreo A, Ding T, et al. Dose, timing, and type of infant antibiotic use and the risk of childhood asthma. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1658–1665. PubMed doi: 10.1093/cid/ciz448
- 14 Srivastava A, Chau K, Kwon H, Guo Q, Johnston BC. Early and frequent exposure to antibiotics in children and the risk of obesity: systematic review and meta-analysis of observational studies. *F1000 Res*. 2020;9:711. PubMed doi: 10.12688/f1000research.24553.1
- 15 Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):16–23. PubMed doi: 10.1038/ijo.2012.132
- 16 Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):704–715. PubMed doi: 10.1016/j.chom.2015.03.008
- 17 Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):1–16, vii. PubMed doi: 10.1016/j.clp.2014.10.002
- 18 Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015;135(5):826–833. PubMed doi: 10.1542/peds.2014-3409
- 19 Morales-Betancourt C, De la Cruz-Bértolo J, Muñoz-Amat B, Bergón-Sendín E, Pallás-Alonso C. Reducing early antibiotic use: a quality improvement initiative in a level III neonatal intensive care unit. *Front Pediatr*. 2022;10:913175. PubMed doi: 10.3389/fped.2022.913175
- 20 Kahn DJ, Perkins BS, Barrette CE, Godin R. Reducing antibiotic use in a level III and two level II neonatal intensive care units targeting prescribing practices for both early and late-onset sepsis: a quality improvement project. *Pediatr Qual Saf*. 2022;7(3):e555. PubMed doi: 10.1097/pq9.0000000000000555
- 21 Vyas DP, Quinones-Cardona V, Gilfillan MA, Young ME, Pough KA, Carey AJ. Reduction of unnecessary antibiotic days in a level IV neonatal intensive care unit. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022;2(1):e50. PubMed doi: 10.1017/ash.2022.33
- 22 Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, et al. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):724–734. PubMed doi: 10.1016/S1473-3099(15)00409-0
- 23 O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. *Pediatrics*. 2002;110(5):e51. PubMed doi: 10.1542/peds.110.5.e51
- 24 Benneyan JC, Lloyd RC, Plsek PE. Statistical process control as a tool for research and healthcare improvement. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(6):458–464. PubMed doi: 10.1136/qhc.12.6.458
- 25 Cheung YY, Jung B, Sohn JH, Ogrinc G. Quality initiatives: statistical control charts: simplifying the analysis of data for quality improvement. *Radiographics*. 2012;32(7):2113–2126.

PubMed doi: 10.1148/rg.327125713

- 26 Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Updated December 5, 2024. Accessed January 7, 2020. https://www.cdc.gov/antibioticuse/hcp/coreelements/hospital.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html
- 27 Meyers JM, Tulloch J, Brown K, Caserta MT, D'Angio CT; GOLISANO CHILDREN'S HOSPITAL NICU ANTIBIOTIC STEWARDSHIP TEAM. A quality improvement initiative to optimize antibiotic use in a level 4 NICU. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20193956. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-3956
- 28 Cantey JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1178–1184. PubMed doi: 10.1016/S1473-3099(16)30205-5
- 29 Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(10):1137–1143. PubMed doi: 10.1017/ice.2017.151
- 30 Lamba V, D'souza S, Carafa C, et al. Standardizing the approach to late onset sepsis in neonates through antimicrobial stewardship: a quality improvement initiative. *J Perinatol*. 2020;40(9):1433–1440. PubMed doi: 10.1038/s41372-019-0577-5
- 31 Bhat R, Custodio H, McCurley C, et al. Reducing antibiotic utilization rate in preterm infants: a quality improvement initiative. *J Perinatol*. 2018;38(4):421–429. PubMed doi: 10.1038/s41372-018-0041-y
- 32 Graus JM, Herbozo C, Hernandez R, Pantoja AF, Zegarra J. Managing antibiotics wisely in a neonatal intensive care unit in a low resource setting. *J Perinatol*. 2022;42(7):965–970. PubMed doi: 10.1038/s41372-022-01388-4
- 33 Mascarenhas D, Ho MSP, Ting J, Shah PS. Antimicrobial stewardship programs in neonates: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2024;153(6):e2023065091. PubMed doi: 10.1542/peds.2023-065091
- 34 Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology* 2012;101:101–105. PubMed doi: 10.1159/000330600

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2025;155(3):e2024066367】