

广谱抗生素使用时间对极低出生体重早产儿 炎症因子水平及支气管肺发育不良的影响

时丹丹,李秋侠,李欢欢,孙炳霞,陈 晶

(宿迁市第一人民医院儿科,江苏 宿迁 223800)

[摘要]目的 探究广谱抗生素(ABX)使用时间对极低出生体重(VLBW)早产儿炎症因子水平及支气管肺发育不良(BPD)的影响。方法 选择 2021 年 6 月至 2023 年 6 月宿迁市第一人民医院收治的 VLBW 早产儿($n=105$)为研究对象。根据 BPD 诊断标准,分为 BPD 组($n=42$)和非 BPD 组($n=63$)。根据生后 14 d 内 ABX 使用时间,分为 ≤ 7 d 组($n=51$)和 > 7 d 组($n=54$)。采用 Pearson 相关系数法分析相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 ABX 使用时间与 BPD 风险的关联。采用广义多因子降维模型(GMDR)分析 ABX 使用时间与出生 2 周血清炎症标志物水平对 BPD 的交互作用。结果 与 ABX 使用 ≤ 7 d 组相比,ABX 使用 > 7 d 组患儿出生 2 周的白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原(PCT)水平均更高(t 介于 2.113 到 9.254 之间, $P<0.05$),IL-10 水平更低($t=7.042$, $P<0.05$),差异均有统计学意义。ABX 使用时间与出生 2 周 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 均呈正相关(r 介于 0.304 到 0.560 之间, $P<0.05$),与出生 2 周 IL-10 呈负相关($r=-0.402$, $P<0.05$)。与非 BPD 组相比,BPD 组患儿的出生体重、Apgar 评分均更低,有创机械通气(IMV)时间、住院时间、ABX 使用时间更长,阴道分娩、IMV、吸入高浓度氧、肺表面活性物质(PS)使用、宫内感染、新生儿窒息的患儿比例均更高,差异均有统计学意义(t/χ^2 介于 2.324 到 49.388 之间, $P<0.05$)。与非 BPD 组相比,BPD 组患儿出生时的 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低,差异均有统计学意义(t 介于 2.637 到 27.382 之间, $P<0.05$);出生 2 周的 IL-8、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低,差异均有统计学意义(t 介于 3.656 到 20.420 之间, $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,ABX 使用时间与 BPD 风险存在独立相关性($OR=1.518$,95% $CI:1.260\sim 1.626$, $P<0.05$),且 ABX 使用时间从低到高四分位数组趋势性检验差异有统计学意义($P_{趋势}<0.05$)。GMDR 分析显示,调整混杂因素后,最佳交互作用模型为 ABX 使用时间与出生 2 周 IL-8、IL-10、PCT 之间的交互作用($P<0.05$)。结论 广谱抗生素使用时间延长与极低出生体重早产儿的血清炎症标志物水平异常表达显著相关,并与支气管肺发育不良风险独立相关,临床应控制广谱抗生素使用时间以降低支气管肺发育不良风险。

[关键词]极低出生体重;早产儿;支气管肺发育不良;抗生素;炎症因子

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.04.014

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)04-0095-09

Effect of broad-spectrum antibiotics usage duration on inflammatory factor levels and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight premature infants

SHI Dandan, LI Qiuxia, LI Huanhuan, SUN Bingxia, CHEN Jing

(Department of Pediatrics, Suqian First People's Hospital, Jiangsu Suqian 223800, China)

[Abstract] **Objective** To explore effect of broad-spectrum antibiotics (abbreviated as ABX) usage duration on inflammatory cytokine levels and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very low birth weight (VLBW) premature infants. **Methods** 105 VLBW premature infants who admitted to Suqian First People's Hospital from June 2021 to June 2023 were selected as research subjects. According to diagnostic criteria for BPD, they were divided into BPD group ($n=42$) and non-BPD group ($n=63$). According to duration of ABX use within 14 days after birth, they were divided into ABX usage duration ≤ 7 d group ($n=51$) and ABX usage duration > 7 d group ($n=54$). Pearson correlation coefficient method was used to analyze correlations between ABX usage duration and serum inflammatory cytokine levels. Multiple Logistic regression was used to analyze association between ABX usage duration and risk for BPD. Generalized multi-factor dimension reduction model (GMDR) was used to analyze interactions of ABX usage duration and serum inflammatory marker levels at 2 weeks after birth with BPD. **Results** Compared with the ABX usage duration ≤ 7 d group, the VLBW premature infants in the ABX usage duration > 7 d group had higher serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and procalcitonin (PCT) at 2 weeks after birth ($t=2.113-9.254$, all $P<0.05$), while they had lower serum level of interleukin-10 (IL-10) ($t=7.042$, $P<0.05$), there were statistically significant

[收稿日期]2025-07-21

[基金项目]江苏省妇幼健康科研项目(F201643)

[作者简介]时丹丹(1987—),女,主治医师,主要从事新生儿营养及生长发育异常相关研究。

[通讯作者]李秋侠,副主任医师。

differences. ABX usage duration was positively correlated with IL-6, IL-8, TNF- α and PCT at 2 weeks after birth ($r=0.304-0.560$, all $P<0.05$), and negatively correlated with IL-10 at 2 weeks after birth ($r=-0.402$, $P<0.05$). Compared with the non-BPD group, the VLBW premature infants in the BPD group had lower birth weight and Apgar score, longer invasive mechanical ventilation (IMV) time, hospital stay and ABX usage duration, and higher proportion of VLBW premature infants undergoing vaginal delivery, IMV, inhaling higher concentration oxygen, using pulmonary surfactant (PS), suffering from intrauterine infection and neonatal asphyxia, and there were statistically significant differences ($t/\chi^2=2.324-49.388$, all $P<0.05$). Compared with the non-BPD group, the VLBW premature infants in the BPD group had higher serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and PCT, and lower serum level of IL-10 at birth, there were statistically significant differences ($t=2.637-27.382$, all $P<0.05$). At 2 weeks after birth, the serum levels of IL-8 and PCT of the VLBW premature infants in the BPD group were significantly higher, while their serum level of IL-10 was significantly lower, and the differences were statistically significant ($t=3.656-20.420$, all $P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed an independent correlation between ABX usage duration and BPD risk ($OR=1.518$, 95% $CI:1.260-1.626$, $P<0.05$), and the trend test of ABX usage duration from low quartiles to high quartiles showed statistically significant differences ($P_{trend}<0.05$). GMDR analysis showed that after adjusting for confounding factors, the optimal interaction model was the interaction model between ABX usage duration and serum IL-8, IL-10 and PCT at 2 weeks after birth ($P<0.05$).

Conclusion The prolonged use of ABX is significantly correlated with abnormal expression of serum inflammatory markers in VLBW preterm infants and independently associated with the risk of BPD, and clinical control of ABX use time should be implemented to reduce the risk of BPD.

[Key words] very low birth weight; premature infant; bronchopulmonary dysplasia; antibiotics; inflammatory cytokine

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿最常见的并发症, 不仅会延长住院时间, 还会提高死亡率, 并显著增加住院期间其他并发症的发生风险^[1]。患有 BPD 的早产儿在婴幼儿期更易出现呼吸系统或心血管系统损伤、生长发育迟缓以及神经-精神系统发育滞后等问题, 其发生率显著高于未患 BPD 的早产儿^[2]。胎龄 ≤ 26 周出生的婴儿中患 BPD 风险最高, 在极低出生体重 (very low birth weight, VLBW) 婴儿中 BPD 发生率高达 30%~40%^[3]。随着我国新生儿重症监护病房救治技术的不断提升, 越来越多小胎龄和低出生体重早产儿得以存活, 也导致 BPD 的发生率上升。

相关研究表明^[4], 在 BPD 的肺损伤过程中, 炎症反应具有重要作用, 早期预防和及时治疗是减少发病率和改善预后的有效措施。早产儿由于免疫系统不成熟, 易受到感染和炎症的侵袭, 导致肺部炎症因子的异常表达, 进而引发肺组织损伤和纤维化。抗生素的使用在消除感染的同时拯救了许多患儿的生命, 但不合理的使用可能导致耐药菌株的出现。其中广谱抗生素 (broad-spectrum antibiotics, ABX) 在预防和治疗早产儿感染中广泛应用^[5-6]。目前, 临床上关于新生儿期抗生素治疗方案及其持续时间的确定仍存在诸多争议。有研究提出^[7], 早产儿抗生素使用时间的延长与 BPD 的发生有关。但尚无相关文献进一步探讨比较 ABX 使用时间对 BPD 发生的影响。基于此, 本研究旨在探究 ABX 使用时间对 VLBW 早产儿炎症因子水平及 BPD 的影响, 以期为

临床合理使用 ABX 及降低 BPD 风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 6 月至 2023 年 6 月宿迁市第一人民医院收治的 VLBW 早产儿 ($n=105$) 为研究对象。所有纳入患儿在生后 14 天内均接受了广谱抗生素 (三代头孢或碳青霉烯类) 治疗。根据 BPD 诊断标准^[8], 即出生后任何氧依赖 (吸氧浓度 $>21\%$) 超过 28 d, 分为 BPD 组 ($n=42$) 和非 BPD 组 ($n=63$)。根据生后 14 d 内 ABX 使用时间, 分为 ABX 使用 ≤ 7 d 组 ($n=51$) 和 >7 d 组 ($n=54$)。本研究经院医学伦理委员会审批 (批准号: 2026-SR-0008)。

纳入标准: ①胎龄 <37 周, 出生体重 <1500 g; ②住院时间 >28 d; ③临床资料完整; ④患儿家属知情同意。排除标准: ①复杂性先天性心脏病; ②严重先天畸形、遗传代谢性疾病或染色体异常; ③入院时日龄 >28 d; ④生后未满 28 d 放弃治疗或死亡; ⑤中途脱落或转院。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的临床资料, 包括胎龄、母亲年龄、分娩方式、性别、出生体重、Apgar 评分、产前使用激素、有创机械通气 (invasive mechanical ventilation, IMV) 及时间、吸入高浓度氧、肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 使用、妊娠期糖尿病

(gestational diabetes mellitus, GDM)、妊娠期高血压(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)、宫内感染、受孕方式、新生儿窒息、新生儿窘迫综合征、住院时间、ABX(三代头孢或碳青霉烯类)使用时间。

1.2.2 实验室指标检测

在早产儿出生时及出生 2 周,采集外周静脉血 3~5 mL,离心(2 000 r/min,15 min)分离血清置于 EP 管中,并于-80 ℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比

较采用 t 检验,多组比较采用 F 检验;计数资料以例数(n)和百分比(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数法分析相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 ABX 使用时间与 BPD 风险的关联。采用广义多因子降维模型(generalized multi-factor dimension reduction model, GMDR)分析 ABX 使用时间与出生 2 周血清炎症标志物水平交互作用。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 ABX 使用时间组患儿的一般资料比较

不同 ABX 使用时间组患儿的一般资料比较均无显著差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同 ABX 使用时间组患儿的一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1 Comparison of general information of VLBW premature infants between the ABX usage duration ≤ 7 d group and the ABX usage duration > 7 d group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

一般资料	ABX 使用 ≤ 7 d 组($n=51$)	ABX 使用 > 7 d 组($n=54$)	t/χ^2	P
胎龄(月)	29.55 $\pm$ 7.38	30.01 $\pm$ 7.44	0.318	0.751
母亲年龄(岁)	28.63 $\pm$ 7.19	29.05 $\pm$ 7.26	0.298	0.767
分娩方式			2.702	0.100
阴道分娩	28(54.90)	21(38.89)		
剖宫产术	23(45.10)	33(61.11)		
性别			0.221	0.639
男	26(50.98)	30(55.56)		
女	25(49.02)	24(44.44)		
出生体重(g)	1 209.52 $\pm$ 195.14	1 218.16 $\pm$ 175.89	0.239	0.812
Apgar 评分(分)				
出生后 1 min	5.27 $\pm$ 1.30	5.69 $\pm$ 1.40	1.591	0.115
出生后 5 min	6.83 $\pm$ 1.71	7.30 $\pm$ 1.79	1.374	0.172
产前使用激素			0.053	0.818
有	15(29.41)	17(31.48)		
无	36(70.59)	37(68.52)		
IMV			0.028	0.867
有	13(25.49)	13(24.07)		
无	38(74.51)	41(75.93)		
IMV 时间(h)	5.91 $\pm$ 1.46	5.42 $\pm$ 1.38	1.768	0.080
吸入高浓度氧			2.702	0.100
有	23(45.10)	33(61.11)		
无	28(54.90)	21(38.89)		

(转下表)

(续上表)

一般资料	ABX 使用 ≤ 7 d 组(n=51)	ABX 使用 > 7 d 组(n=54)	t/χ^2	P
PS 使用			0.399	0.527
有	30(58.82)	35(64.81)		
无	21(41.18)	19(35.19)		
GDM			0.405	0.525
有	2(3.92)	1(1.85)		
无	49(96.08)	53(98.15)		
HDP			0.259	0.611
有	5(9.80)	7(12.96)		
无	46(90.20)	47(87.04)		
宫内感染			0.019	0.892
有	8(15.69)	9(16.67)		
无	43(84.31)	45(83.33)		
受孕方式			0.999	0.318
自然	43(84.31)	49(90.74)		
人工	8(15.69)	5(9.26)		
新生儿窒息			0.010	0.922
有	10(19.61)	11(20.37)		
无	41(80.39)	43(79.63)		
新生儿窘迫综合征			0.409	0.523
有	11(21.57)	9(16.67)		
无	40(78.43)	45(83.33)		
住院时间(d)	53.74 $\pm$ 12.91	50.98 $\pm$ 13.25	1.080	0.283

2.2 不同 ABX 使用时间组患儿的血清炎症标志物水平比较

与 ABX 使用 ≤ 7 d 组相比,ABX 使用 > 7 d 组患儿出生 2 周的 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均更

高($P<0.05$),IL-10 水平更低($P<0.05$)。两组患儿出生时的 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、PCT 水平比较均无显著差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同 ABX 使用时间组患儿的血清炎症标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory marker levels of the VLBW preterm infants between the ABX usage duration ≤ 7 d group and the ABX usage duration > 7 d group ($\bar{x} \pm s$)

指标	ABX 使用 ≤ 7 d 组(n=51)	ABX 使用 > 7 d 组(n=54)	t	P
IL-6(pg/mL)				
出生时	117.64 $\pm$ 33.51	122.58 $\pm$ 26.59	0.839	0.403
出生 2 周	12.05 $\pm$ 3.18	19.47 $\pm$ 4.82	9.254	<0.001
IL-8(ng/L)				
出生时	400.91 $\pm$ 94.06	408.45 $\pm$ 108.22	0.380	0.705
出生 2 周	297.43 $\pm$ 69.35	379.43 $\pm$ 91.80	7.650	<0.001
IL-10(pg/mL)				
出生时	21.21 $\pm$ 5.08	23.07 $\pm$ 6.15	1.684	0.095
出生 2 周	17.16 $\pm$ 4.29	12.09 $\pm$ 3.01	7.042	<0.001
TNF- α (pg/mL)				
出生时	17.78 $\pm$ 4.45	17.32 $\pm$ 4.30	0.539	0.591
出生 2 周	15.01 $\pm$ 3.77	16.65 $\pm$ 4.16	2.113	0.037
PCT(ng/mL)				
出生时	0.81 $\pm$ 0.22	0.77 $\pm$ 0.18	1.022	0.309
出生 2 周	0.27 $\pm$ 0.06	0.33 $\pm$ 0.09	3.995	<0.001

2.3 ABX 使用时间与出生 2 周血清炎症标志物水平相关性分析

PCT 水平均呈正相关($P<0.05$),与出生 2 周 IL-10 水平呈负相关($P<0.05$),见图 1。

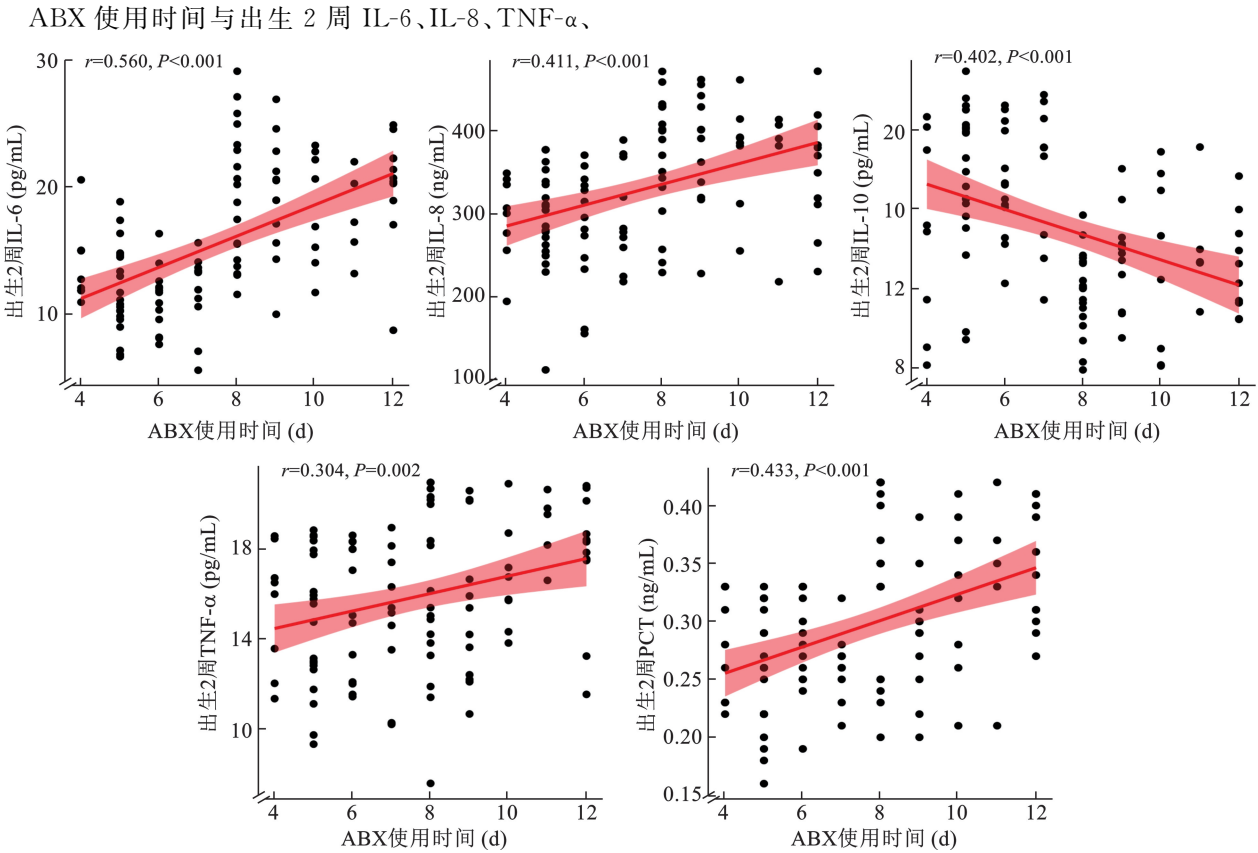


图 1 ABX 使用时间与血清炎症标志物水平的 Pearson 相关性分析

Fig. 1 Pearson correlation analysis of correlations between ABX usage duration and serum levels of inflammatory markers

2.4 BPD 组和非 BPD 组患儿的临床资料比较

与非 BPD 组相比,BPD 组患儿的出生体重、Apgar 评分均更低,IMV 时间、住院时间、ABX 使用时间更长,阴道分娩、IMV、吸入高浓度氧、使用 PS、

宫内感染、新生儿窒息的患儿比例均更高($P<0.05$)。两组患儿的其余指标比较均无显著差异($P>0.05$),见表 3。

表 3 BPD 组和非 BPD 组患儿的临床资料比较 $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

Table 3 Comparison of clinical data of the VLBW premature infants between the BPD group and the non-BPD group $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

临床资料	BPD 组(n=42)	非 BPD 组(n=63)	t/χ^2	P
胎龄(月)	29.30 $\pm$ 7.32	30.25 $\pm$ 7.56	0.639	0.524
母亲年龄(岁)	28.47 $\pm$ 7.11	29.20 $\pm$ 7.31	0.507	0.613
分娩方式			8.731	0.003
阴道分娩	27(64.29)	22(34.92)		
剖宫产术	15(35.71)	41(65.08)		
性别			0.026	0.873
男	22(52.38)	34(53.97)		
女	20(47.62)	29(46.03)		

(转下表)

(续上表)

临床资料	BPD 组(n=42)	非 BPD 组(n=63)	t/χ^2	P
出生体重(g)	1 116.33±215.62	1 311.36±155.38	5.386	<0.001
Apgar 评分(分)				
出生后 1 min	5.16±1.29	5.80±1.44	2.324	0.022
出生后 5 min	6.59±1.64	7.55±1.89	2.685	0.008
产前使用激素			0.120	0.729
有	12(28.57)	20(31.75)		
无	30(71.43)	43(68.25)		
IMV			15.753	<0.001
有	19(45.24)	7(11.11)		
无	23(54.76)	56(88.89)		
IMV 时间(h)	6.21±1.57	5.11±1.28	3.937	<0.001
吸入高浓度氧			49.388	<0.001
有	40(95.24)	16(25.40)		
无	2(4.76)	47(74.60)		
PS 使用			10.769	0.001
有	34(80.95)	31(49.21)		
无	8(19.05)	32(50.79)		
GDM			0.915	0.339
有	2(4.76)	1(1.59)		
无	40(95.24)	62(98.41)		
HDP			1.270	0.260
有	3(7.14)	9(14.29)		
无	39(92.86)	54(85.71)		
宫内感染			5.159	0.023
有	11(26.19)	6(9.52)		
无	31(73.81)	57(90.48)		
受孕方式			0.527	0.468
自然	38(90.48)	54(85.71)		
人工	4(9.52)	9(14.29)		
新生儿窒息			5.248	0.022
有	13(30.95)	8(12.70)		
无	29(69.05)	55(87.30)		
新生儿窘迫综合征			0.257	0.612
有	9(21.43)	11(17.46)		
无	33(78.57)	52(82.54)		
住院时间(d)	62.81±15.70	41.90±10.47	8.194	<0.001
ABX 使用时间(d)	9.16±1.83	5.85±1.16	11.350	<0.001

2.5 BPD 组和非 BPD 组患儿的血清炎症标志物水平比较

与非 BPD 组相比,BPD 组患儿出生时的 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低

($P<0.05$); 出生 2 周的 IL-8、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低($P<0.05$)。两组患儿出生 2 周的 IL-6、TNF- α 水平比较均无显著差异($P>0.05$),见表 4。

表 4 BPD 组和非 BPD 组患儿的血清炎症标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of inflammatory markers of the VLBW premature infants between the BPD group and the non-BPD group ($\bar{x} \pm s$)

指标	BPD 组(n=42)	非 BPD 组(n=63)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-6(pg/mL)				
出生时	212.78±53.19	27.44±6.86	27.382	<0.001
出生 2 周	16.23±4.05	15.30±3.72	1.211	0.229
IL-8(ng/L)				
出生时	633.38±158.34	175.98±43.95	21.752	<0.001
出生 2 周	515.65±128.91	161.21±40.30	20.420	<0.001
IL-10(pg/mL)				
出生时	17.56±4.39	26.74±6.68	7.842	<0.001
出生 2 周	12.27±3.06	16.95±4.23	6.170	<0.001
TNF-α(pg/mL)				
出生时	18.65±4.41	16.43±4.10	2.637	0.010
出生 2 周	16.44±4.10	15.32±3.87	1.419	0.159
PCT(ng/mL)				
出生时	1.24±0.31	0.34±0.09	21.755	<0.001
出生 2 周	0.32±0.08	0.27±0.06	3.656	<0.001

2.6 ABX 使用时间与 BPD 风险的关联

多因素 Logistic 回归分析显示,调整一系列混杂因素后(模型 3),ABX 使用时间与 BPD 风险仍存在独立相关性($P<0.05$)。将 ABX 使用时间转化为二分类变量后,与较低组相比,较高 ABX 使用时

间组的 BPD 风险更高($P<0.05$)。将 ABX 使用时间按四分位数分组,与最低的四分位数(Q1)组比较,随着 ABX 使用时间逐渐增加(Q2~Q4 组),BPD 风险呈逐渐升高趋势($P_{趋势}<0.05$),见表 5。

表 5 ABX 使用时间与 BPD 风险的关联

Table 5 Independent correlations between ABX usage duration and BPD risk

变量	未调整模型	模型 1	模型 2	模型 3
ABX 使用时间(d)	1.526(1.140~1.686)	1.580(1.299~1.691)	1.557(1.301~1.649)	1.518(1.260~1.626)
二分类				
低(≤7 d)	1	1	1	1
高(>7 d)	1.591(1.460~1.725)	1.607(1.513~1.802)	1.616(1.492~1.779)	1.611(1.458~1.751)
四分位数组				
Q1(≤6 d)	1	1	1	1
Q2(6~<8 d)	1.499(1.236~1.637)	1.566(1.371~1.825)	1.582(1.384~1.856)	1.562(1.357~1.746)
Q3(8~<10 d)	1.565(1.366~1.758)	1.612(1.399~1.757)	1.634(1.381~1.875)	1.619(1.384~1.759)
Q4(≥10 d)	1.601(1.380~1.834)	1.644(1.410~1.898)	1.679(1.355~1.917)	1.628(1.342~1.890)
<i>P</i> _{趋势}	0.003	0.002	<0.001	0.001

注:模型 1:调整胎龄、母亲年龄、分娩方式、性别、出生体重、Apgar 评分、产前使用激素、IMV、IMV 时间、吸入高浓度氧、PS 使用;模型 2:在模型 1 的基础上调整 GDM、HDP、宫内感染、受孕方式、新生儿窒息、新生儿窘迫综合征、住院时间;模型 3:在模型 2 的基础上调整 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、PCT。

2.7 ABX 使用时间与出生 2 周血清炎症标志物水平对 BPD 的交互作用

将 ABX 使用时间与出生 2 周血清炎症标志物(IL-8、IL-10、PCT)水平纳入 GMDR 模型,分析其交互作用。调整一系列混杂因素后,以检验平衡集精度(testing balanced accuracy,TBA)、交叉置换一致

性(cross-validation consistency,CVC)最高且置换检验有统计学意义($P<0.05$)的模型作为最佳交互作用模型。结果显示,最佳交互作用模型为 ABX 使用时间与出生 2 周 IL-8、IL-10、PCT 之间的交互作用($P<0.05$),见表 6。

表 6 ABX 使用时间与出生 2 周血清炎症标志物水平对 BPD 的交互作用

Table 6 Interactions of ABX usage duration and serum levels of inflammatory markers at 2 weeks after birth with BPD

模型	TBA	CVC	<i>P</i>	CVC ^b	<i>P</i> ^b
A1	0.566	7/10	0.001	7/10	0.001
A1/A2	0.573	9/10	<0.001	8/10	0.001
A1/A2/A3	0.770	9/10	<0.001	9/10	<0.001
A1/A2/A3/A4 ^a	0.784	10/10	<0.001	10/10	<0.001

注:A1~A4 分别代表 ABX 使用时间以及出生 2 周 IL-8、IL-10、PCT;a 为最佳模型。b 为调整胎龄、母亲年龄、分娩方式、性别、出生体重、Apgar 评分、产前使用激素、IMV、IMV 时间、吸入高浓度氧、PS 使用、GDM、HDP、宫内感染、受孕方式、新生儿窒息、新生儿窘迫综合征、住院时间、IL-6、TNF- α 。CVC 列“/”左侧为交叉验证后一致的总次数,右侧为 *k* 值(10 折交叉验证)。

3 讨论

3.1 ABX 使用时间与炎症反应

在新生儿重症监护病房中,VLBW 患儿普遍使用抗生素。由于早产儿感染性疾病通常起病急、病情重且缺乏典型症状,临床医生在确诊前常经验性地使用 ABX 进行抗感染治疗,但这容易引发二重感染和真菌感染^[9]。朱雯等^[9]发现,ABX 应用是早产儿感染的独立危险因素。国外有报道^[10-11],生命早期长期使用抗生素会提高肠道细菌定植异常的风险,从而促使耐药菌的产生,并可能导致新生儿不良结局。本研究结果显示,与 ABX 使用 ≤ 7 d 组相比,ABX 使用 > 7 d 组患儿出生 2 周的 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低,提示 ABX 的长期使用可能影响 VLBW 早产儿的炎症反应。ABX 的长期使用会破坏 VLBW 患儿肠道菌群的平衡^[12],导致有益菌群减少和致病菌群过度增殖。肠道菌群失衡可能导致肠道屏障功能受损,使细菌及其代谢产物(如脂多糖)易位进入血液循环,激活全身性炎症反应。此外,ABX 可能通过抑制免疫调节性细菌或直接影响免疫细胞功能^[13],导致促炎因子释放增加,同时减少抗炎因子的产生。本研究还发现,ABX 使用时间与出生 2 周 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 均呈正相关,与出生 2 周 IL-10 呈负相关,结果进一步证实 ABX 的长期使用可加剧炎症

反应。

3.2 炎症反应、ABX 使用与 BPD 的关联

BPD 是 VLBW 患儿常见的并发症,其发病机制复杂,涉及氧中毒、炎症、氧化应激等多种因素,该病对患儿影响深远,可能导致心肺功能异常,严重时甚至会引发神经发育迟缓,并增加脑性瘫痪和死亡的风险^[14]。关于 BPD 的具体发病机制尚未明确,可能与遗传、感染、炎症和机械通气等多种因素有关。Feng 等^[15]的研究表明,在 BPD 的发病机制中,炎症反应具有十分重要的作用。本研究结果显示,与非 BPD 组相比,BPD 组患儿出生时的 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低;出生 2 周的 IL-8、PCT 水平均更高,IL-10 水平更低,进一步证实炎症反应在 BPD 发生发展中具有重要作用。IL-6、IL-8 是肺部炎症的非特异性因子,其充分参与了肺部炎症病变^[4]。IL-10 作为抗炎因子,能够调控多种免疫细胞的增殖与分化,抑制 IL-6、IL-8、TNF- α 的生成,从而减轻肺组织损伤并促进其修复^[16]。TNF- α 是引发炎症反应的关键细胞因子之一,在高氧或感染等环境刺激下,人体会大量生成 TNF- α ^[16]。PCT 在肺和肠的神经内分泌组织中少量合成,正常情况下血液中的 PCT 水平极低,而炎症细胞因子可刺激 PCT 产生,使其释放到血液中^[17]。因此,PCT 水平可被用作严重炎症、感染的生物标志物。此外,本研究还发现,与非 BPD 组相比,BPD 组患儿的

ABX 使用时间更长,反映了 BPD 患儿更易发生感染或炎症过程,需要更长时间的抗生素治疗。同时,本研究进一步采用多因素分析显示,ABX 使用时间与 BPD 风险存在独立相关性,且随着 ABX 使用时间逐渐增加,BPD 风险呈逐渐升高趋势,趋势性检验差异有统计学意义。长时间使用抗生素可能引发菌群失衡、耐药菌的出现以及免疫功能下降,这些变化可能进一步加剧肺部的炎症反应,从而增加 BPD 的风险。

3.3 交互作用分析及其临床意义

本研究采用 GMDR 分析显示,调整混杂因素后,ABX 使用时间与出生 2 周 IL-8、IL-10、PCT 组成的 3 阶交互模型为最佳模型。ABX 使用时间、IL-8、IL-10 和 PCT 之间存在复杂的交互作用,共同影响了 VLBW 早产儿 BPD 发生风险。ABX 使用时间的延长可能加剧了肺部的炎症反应,以致 IL-8 水平升高以及 IL-10 水平降低,同时伴随 PCT 水平升高,增加了 BPD 发生风险。因此,在临床中,应更加谨慎地使用抗生素,避免不必要的长时间使用,以减少对早产儿免疫系统的不良影响,并降低 BPD 发生风险。

综上所述,ABX 使用时间延长与 VLBW 早产儿的血清炎症标志物水平异常表达显著相关,并与 BPD 风险独立相关,临床应控制 ABX 使用时间以降低 BPD 风险。但本研究为回顾性研究,在样本选择和信息收集过程中可能存在一定的偏倚。因此,迫切需要前瞻性研究来进一步验证结果的有效性。此外,本研究为单中心小样本研究,研究结果需更大样本量的多中心研究予以证实。

【参考文献】

- [1] Ito M, Kato S, Saito M, et al. Bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review for identifying risk factors[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(2): 553.
- [2] Chang S H. Nursing experience caring for a premature infant with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Hu Li Za Zhi*, 2024, 71(3): 104-111.
- [3] 齐本彬. 早产儿血清 25-(OH)D、VDBP 及炎症因子水平与支气管肺发育不良的相关性研究[J]. *医学临床研究*, 2020, 37(12): 1772-1775.
- [4] 刘盼盼, 宋红, 宋焕清, 等. 支气管肺发育不良早产儿血清炎症标志物水平及临床意义[J]. *护理研究*, 2021, 35(2): 352-355.
- [5] Cuna A, Morowitz M J, Sampath V. Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1112812.
- [6] Huang D, Li H, Lin Y, et al. Antibiotic-induced depletion of *Clostridium* species increases the risk of secondary fungal infections in preterm infants[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 981823.
- [7] 朱良梅, 孔少云, 戴玉腾, 等. 早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(13): 1647-1651, 1656.
- [8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 416-422.
- [9] 朱雯, 孙燕燕. 早产儿感染风险与防控[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(12): 1527-1533.
- [10] Aleem S, Wohlfarth M, Cotten C M, et al. Infection control and other stewardship strategies in late onset sepsis, necrotizing enterocolitis, and localized infection in the neonatal intensive care unit[J]. *Semin Perinatol*, 2020, 44(8): 151326.
- [11] Ting J Y, Roberts A, Tilley P, et al. Development of a national neonatal intensive care unit-specific antimicrobial stewardship programme in Canada: protocol for a cohort study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e043403.
- [12] 孙倩, 王政力, 刘晓晨, 等. 广谱抗生素疗程对极低出生体重儿粪便肠道菌群和短链脂肪酸影响的前瞻性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(10): 1008-1014.
- [13] Shouval R, Fei T, Gabrielli G, et al. Impact of broad-spectrum antibiotic exposure on CAR-T therapy outcomes in B-cell lymphoma: a multicenter international study[J]. *Blood*, 2024, 144(Supplement 1): 1746.
- [14] Tagliaferro T, Cayabyab R, Ramanathan R. Association between blood carboxyhemoglobin level and bronchopulmonary dysplasia in extremely low birthweight infants[J]. *J Investig Med*, 2022, 70(1): 68-72.
- [15] Feng D D, Chen J H, Chen Y F, et al. MALAT1 binds to miR-188-3p to regulate ALOX5 activity in the lung inflammatory response of neonatal bronchopulmonary dysplasia[J]. *Mol Immunol*, 2023, 160: 67-79.
- [16] 朱良梅, 孔少云, 戴玉腾, 等. 细胞因子在早产儿支气管肺发育不良中的表达与临床价值[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(4): 532-536.
- [17] 李红亚, 吕园园, 张丛敏, 等. miR-382-5p、PCT、SAA、CRP 与早产儿肺部疾病相关性研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(9): 62-67.

[专业责任编辑: 史瑞明]

[中文编辑: 刘昕田; 英文编辑: 杨周岐]