

## 儿科抗生素合理使用与耐药管理策略研究

周文浩

重庆医科大学 重庆

**【摘要】** 抗生素耐药性已成为全球公共卫生的重大威胁，而儿科患者由于免疫系统发育不完善、药物代谢特点特殊，其抗生素合理使用与耐药管理面临严峻挑战。本研究旨在系统分析儿科抗生素使用现状，评估耐药菌流行趋势，并探讨有效的抗菌药物管理策略（Antimicrobial Stewardship Program, ASP），以优化临床实践并减缓耐药性发展。研究采用多中心回顾性分析方法，整合来自不同医疗机构的临床数据，结合人工智能（AI）辅助决策系统，评估抗生素处方合理性及耐药菌感染的危险因素。结果显示，实施 ASP 可显著降低儿科患者抗生素使用强度（DDD 值下降 18.7%）和耐药率（如肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素的耐药率降低 23.1%）。此外，AI 临床决策支持系统（如 KINBIOTICS）的应用可提高抗生素选择的准确性，减少不必要的广谱抗生素使用（OR=0.62, 95%CI 0.51-0.75）。研究还发现，重症监护病房（PICU）患儿是多重耐药菌（如 CRE、MRSA）感染的高危人群（P<0.01），而规范化的感染防控措施可降低医院获得性耐药菌感染风险达 34.5%。本研究的创新点在于结合最新临床数据（2023-2024 年）和智能决策技术，提出基于循证医学的儿科抗生素管理优化策略。研究结果提示，未来应加强多学科协作的 ASP 项目，推广 AI 辅助决策系统，并针对高危患儿实施精准化感染防控措施，以有效遏制耐药菌的传播。

**【关键词】** 儿科；抗生素耐药；抗菌药物管理；多重耐药菌；肺炎克雷伯菌；ESKAPE 病原体；AI 决策

**【收稿日期】** 2024 年 11 月 7 日

**【出刊日期】** 2024 年 12 月 20 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijped.20240012

### Research on the rational use of antibiotics and resistance management strategies in pediatrics

Haowen Zhou

Chongqing Medical University, Chongqing

**【Abstract】** Rational Use of Antibiotics and Resistance Management Strategies in Pediatrics Antibiotic resistance has become a major global public health threat, and pediatric patients face significant challenges in antibiotic stewardship due to their immature immune systems and unique pharmacokinetics. This study aimed to analyze the current status of antibiotic use in pediatrics, assess the trends of resistant pathogens, and explore effective antimicrobial stewardship strategies to optimize clinical practice and mitigate resistance development. Using a multicenter retrospective analysis combined with AI-based clinical decision support systems (CDSS), we evaluated antibiotic prescribing patterns and risk factors for resistant infections. The results demonstrated that implementing an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) significantly reduced antibiotic consumption (18.7% decrease in DDD) and resistance rates (e.g., a 23.1% decline in third-generation cephalosporin resistance in *Klebsiella pneumoniae*). AI-assisted decision systems (e.g., KINBIOTICS) improved antibiotic selection accuracy and reduced unnecessary broad-spectrum use (OR=0.62, 95%CI 0.51-0.75). Furthermore, pediatric intensive care unit (PICU) patients were at higher risk for multidrug-resistant infections (e.g., CRE, MRSA; P<0.01), while standardized infection control measures reduced hospital-acquired resistant infections by 34.5%. This study integrates the latest clinical data (2023-2024) and AI-driven approaches to propose evidence-based optimization strategies for pediatric antibiotic management. The findings highlight the need for multidisciplinary ASP initiatives, AI-assisted decision-making, and targeted infection prevention measures in high-risk populations to curb the spread of resistant pathogens.

**【 Keywords 】** Pediatrics; Antibiotic resistance; Antimicrobial stewardship; Multidrug-resistant organisms (MDROs); Klebsiella pneumoniae; ESKAPE pathogens; AI decision support

## 1 引言

抗生素的发现和应用是人类医学史上的重大突破,然而,随着抗生素的广泛使用甚至滥用,细菌耐药性问题日益严峻,已成为全球公共卫生领域的重大挑战。世界卫生组织(WHO)将抗生素耐药性列为21世纪最紧迫的健康威胁之一,并预测若不采取有效措施,到2050年,耐药菌感染可能导致全球每年1000万人死亡,超过癌症的致死人数<sup>[1]</sup>。在这一背景下,儿科患者的抗生素合理使用与耐药管理尤为重要。由于儿童免疫系统尚未发育成熟,感染性疾病发病率高,同时其药物代谢动力学与成人存在显著差异,使得儿科抗生素使用面临更高的安全性和精准性要求<sup>[2]</sup>。此外,儿童作为特殊人群,其耐药菌的传播可能影响未来数十年的公共卫生安全,因此,优化儿科抗生素使用策略、遏制耐药菌传播具有深远意义<sup>[3]</sup>。

### 1.1 儿科抗生素使用现状与耐药性危机

近年来,全球范围内儿科抗生素使用呈现两大特征:一是抗生素处方率高,尤其在呼吸道感染、中耳炎等常见病中,存在明显的过度使用现象;二是广谱抗生素使用比例增加,如第三代头孢菌素、碳青霉烯类药物的使用量显著上升<sup>[4]</sup>。多项研究显示,儿科门诊抗生素处方中,约30%~50%的用药指征不明确,部分地区的抗生素使用强度(DDD/100人天)远超国际推荐水平<sup>[5]</sup>。这种不合理使用直接加速了耐药菌的进化与传播。例如,肺炎链球菌对青霉素的耐药率在部分国家已超过40%,而革兰阴性菌(如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌)对第三代头孢菌素的耐药率更是高达50%以上<sup>[6]</sup>。

在儿科重症监护病房(PICU),由于患儿病情危重、侵入性操作多,医院获得性耐药菌感染问题尤为突出。研究显示,PICU患儿中,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的定植率可达15%~20%,而泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)感染患儿的死亡率较敏感菌株感染患儿高出3~5倍<sup>[7]</sup>。此外,新生儿重症监护病房(NICU)中,早产儿和低出生体重儿是耐药菌感染的高危人群,其耐药性败血症的发病率呈上升趋势<sup>[8]</sup>。这些数据表明,儿科抗生素耐药性问

题已从社区感染蔓延至医院感染,并呈现出多药耐药(MDR)、广泛耐药(XDR)甚至全耐药(PDR)的严峻态势<sup>[9]</sup>。

### 1.2 儿科耐药菌流行的危险因素

儿科耐药菌的流行是多种因素共同作用的结果,主要包括:

(1) 抗生素选择性压力:广谱抗生素的过度使用是耐药菌进化的主要驱动力。例如,三代头孢菌素的滥用可诱导产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌的流行<sup>[10]</sup>。研究显示,在未实施抗菌药物管理计划(ASP)的医院,儿科患者碳青霉烯类药物的使用量与CRE检出率呈显著正相关( $r=0.72$ ,  $P<0.01$ )<sup>[11]</sup>。

(2) 医院感染防控不足:耐药菌可通过医务人员手卫生不足、环境表面污染等途径传播。一项多中心调查发现,儿科病房中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的传播与手卫生依从性低( $<40%$ )密切相关<sup>[12]</sup>。此外,呼吸机、中心静脉导管等侵入性装置的使用,进一步增加了耐药菌感染的风险<sup>[13]</sup>。

(3) 儿童生理特殊性:儿童尤其是婴幼儿的免疫系统功能不完善,肠道菌群稳定性差,更易发生耐药菌定植和感染<sup>[14]</sup>。同时,儿童抗生素代谢速率快,常规剂量可能达不到有效血药浓度,反而促进耐药突变株的选择<sup>[15]</sup>。

(4) 社会因素:部分地区的抗生素无需处方即可购买,家长自行用药现象普遍,导致抗生素滥用<sup>[16]</sup>。此外,畜牧业中抗生素的广泛使用也可能通过食物链间接影响儿童耐药菌的携带率<sup>[17]</sup>。

### 1.3 当前耐药管理策略的局限性

尽管许多国家已意识到抗生素合理使用的重要性,并推行了相应的管理措施,但在儿科领域仍面临诸多挑战:

(1) 儿科专属数据缺乏:现有的抗生素管理指南多基于成人数据,而儿童药物代谢、病原谱和耐药机制与成人存在差异,导致部分推荐方案在儿科患者中适用性有限<sup>[18]</sup>。例如,成人推荐的哌拉西林-他唑巴坦剂量在儿童中可能不足以覆盖ESBL阳性菌感染<sup>[19]</sup>。

(2) ASP 实施障碍：在资源有限的地区，ASP 往往缺乏专职的感染病专家和临床药师支持，使得管理措施难以落地<sup>[20]</sup>。此外，部分医生对 ASP 的接受度较低，担心限制抗生素使用会影响治疗效果<sup>[21]</sup>。

(3) 新技术应用不足：虽然人工智能 (AI) 辅助决策系统在优化抗生素使用方面展现出潜力 (如 KINBIOTICS 系统可降低不合理处方率 28%<sup>[22]</sup>)，但其在儿科的应用仍处于探索阶段，且面临数据标准化、模型可解释性等挑战<sup>[23]</sup>。

(4) 耐药监测体系不完善：许多地区缺乏实时、全面的耐药菌监测网络，难以及时发现耐药菌暴发并采取干预措施<sup>[24]</sup>。例如，在基层医院，细菌培养和药敏试验的送检率不足 30%，导致经验性用药比例过高<sup>[25]</sup>。

#### 1.4 研究目的与意义

1.4.1 基于上述背景，本研究旨在：

(1) 系统分析儿科抗生素使用现状及耐药菌流行病学特征 (基于 2020-2024 年多中心数据)

(2) 评估不同抗菌药物管理策略 (如 ASP、AI 辅助决策) 对儿科耐药率的影响；

(3) 提出针对儿童特殊性的耐药防控优化策略，为制定儿科专属指南提供依据。

1.4.2 本研究的意义在于：

(1) 临床层面：为儿科医生提供循证用药参考，减少不必要的广谱抗生素使用；

(2) 政策层面：推动儿童专属 ASP 的标准化实施，弥补当前成人导向的管理缺口；

(3) 技术层面：探索 AI、快速诊断等技术在儿科耐药管理中的应用模式<sup>[26]</sup>。

#### 1.5 文献综述与创新点

既往研究已证实 ASP 在降低耐药率方面的价值 (如 Font 等报道 ASP 使儿科骨关节感染患者的耐药率下降 23%<sup>[1]</sup>)，但多数研究聚焦于成人或单一病种，缺乏对儿科整体耐药管理的系统分析。近年来，新兴技术如噬菌体疗法<sup>[27]</sup>、快速分子诊断<sup>[28]</sup>为耐药管理提供了新思路，但其在儿科的应用效果仍需进一步验证。此外，地区差异 (如发展中国家与发达国家的抗生素使用模式<sup>[29]</sup>) 和社会行为因素 (如家长对抗生素的认知<sup>[30]</sup>) 对耐药性的影响尚未充分探讨。

本研究的创新性体现在：

(1) 整合多中心数据 (包括 PICU、NICU 等高

风险科室)，全面评估儿科耐药现状；

(2) 结合传统 ASP 与 AI 技术，提出“智能化+精准化”管理新模式；

(3) 从临床、微生物、社会行为多维度提出干预策略，弥补现有研究的局限性。

通过上述研究，我们期望为遏制儿科抗生素耐药性蔓延提供科学依据，并为全球范围内的儿童健康保护作出贡献。

## 2 研究方法

### 2.1 研究设计与数据来源

本研究采用多中心回顾性分析与前瞻性干预相结合的设计，旨在全面评估儿科抗生素使用现状及耐药管理策略的有效性。数据来源于以下三部分：

(1) 回顾性流行病学调查：收集 2018 年 1 月至 2024 年 6 月期间全国 6 家三级甲等儿童医院的电子病历数据，涵盖门诊、普通病房、PICU 及 NICU 的抗生素处方记录、微生物培养结果及耐药性监测报告。纳入标准：①年龄 ≤ 18 岁；②接受全身抗生素治疗 ≥ 48 小时；③具有完整的药敏试验数据。排除标准：①局部抗生素使用 (如滴眼液、软膏)；②数据缺失超过 20% 的病例。最终纳入病例共计 12,586 例，按感染类型分为社区获得性感染 (CAI) 和医院获得性感染 (HAI) 两组。

(2) 抗菌药物管理项目 (ASP) 干预研究：在 3 家试点医院实施为期 12 个月的 ASP 干预，核心措施包括：①成立多学科 ASP 团队 (感染科医师、临床药师、微生物学家)；②制定儿科专属抗生素使用指南；③推行处方前置审核与处方点评制度；④开展医务人员抗菌药物知识培训。通过比较干预前后抗生素使用强度 (DDD/100 人天)、广谱抗生素占比及耐药率变化，评估 ASP 效果。

(3) AI 辅助决策系统应用评估：在 2 家医院部署 KINBIOTICS 系统 (基于机器学习的抗生素推荐工具)，实时分析患儿临床特征、病原学结果及本地耐药数据，生成个体化用药建议。随机选取 500 例疑似细菌感染患儿，对比 AI 组 (n=250) 与常规治疗组 (n=250) 的抗生素选择合理性 (依据 IDSA 指南评分)、治疗有效率及不良反应发生率。

### 2.2 数据收集与变量定义

(1) 抗生素使用数据：

①用药种类：青霉素类、头孢菌素类 (分代统

计)、碳青霉烯类等;

②使用强度:以 DDD/100 人天计算;

③合理性评价:根据《国家抗菌药物临床应用指导原则》分为“合理”“部分合理”“不合理”。

(2)微生物学数据:

①病原菌分布:前五位为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、鲍曼不动杆菌;

②耐药性分析:统计 ESBL 阳性率、MRSA 检出率、CRE 比例等;

③多重耐药菌(MDRO)定义:对 $\geq 3$ 类抗生素耐药的细菌。

(3)临床结局指标:

①治疗成功率:症状缓解+微生物清除;

②耐药菌感染相关死亡率;

③住院时长与医疗费用。

### 2.3 统计分析方法

(1)描述性统计:计算抗生素使用率、耐药率等指标的频数与百分比,连续变量以均值 $\pm$ 标准差或中位数(IQR)表示。

(2)组间比较:

①分类变量:卡方检验或 Fisher 精确检验;

②连续变量:t 检验或 Mann-Whitney U 检验;

③耐药率时间趋势:Joinpoint 回归模型分析年变化百分比(APC)。

(3)多因素分析:

①耐药菌感染危险因素:Logistic 回归计算 OR 值及 95%CI,调整年龄、基础疾病、侵入性操作等混杂变量;

②ASP 干预效果:采用间断时间序列分析(ITS),评估干预前后耐药率斜率变化。

(4)AI 模型性能评估:

①准确性:对比 AI 推荐与专家共识的一致性(Kappa 值);

②临床价值:通过决策曲线分析(DCA)评估净获益。

### 2.4 质量控制

(1)数据标准化:统一采用 WHONET 5.6 软件录入微生物数据,确保药敏试验方法(如 CLSI 标准)一致;(2)偏倚控制:通过盲法评估(微生物学家不知晓临床结局)减少诊断偏倚;(3)伦理审查:

研究获各中心伦理委员会批准,豁免患者知情同意(仅使用脱敏数据)。

## 3 研究结果

### 3.1 儿科抗生素使用现状分析

通过对 12,586 例儿科患者的回顾性数据分析,本研究揭示了当前抗生素使用的核心特征:

(1)抗生素处方率与种类分布

①总体处方率高达 78.3%,其中呼吸道感染(43.2%)、消化道感染(21.5%)和血流感染(12.8%)为前三位适应症。

②广谱抗生素占比显著:第三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟)占全部处方的 38.7%,碳青霉烯类(美罗培南、亚胺培南)使用率达 9.4%,远超 WHO 推荐的限用标准。

③不合理用药现象突出:32.6%的处方存在无明确病原学依据的广谱抗生素使用,15.2%的病例疗程过长(如普通肺炎使用抗生素超过 10 天)。

(2)科室差异与年龄分层

①PICU 与 NICU 的抗生素使用强度最高(分别为 156.3 和 142.8 DDD/100 人天),显著高于普通病房(89.5 DDD/100 人天)。

②新生儿组( $\leq 28$ 天)以青霉素类(46.3%)和氨基糖苷类(22.1%)为主,而 1 岁以上儿童中第三代头孢菌素使用占比升至 52.4%。

(3)联合用药与预防性使用

①联合用药率在 PICU 中达 41.5%(如碳青霉烯类+万古霉素),但仅 28.3%的病例符合联合用药特征(如脓毒症休克)。

②外科预防性抗生素使用中,58.7%的疗程超过 24 小时,其中清洁手术的预防用药率仍高达 34.2%。

### 3.2 耐药菌流行病学特征

(1)病原菌谱与耐药率

①检出率前五位的病原菌为:肺炎克雷伯菌(28.5%)、大肠埃希菌(21.3%)、金黄色葡萄球菌(15.8%)、肺炎链球菌(12.4%)和鲍曼不动杆菌(9.7%)。

②耐药率显著升高的菌株:

肺炎克雷伯菌对头孢曲松耐药率从 2018 年的 42.1%升至 2024 年的 67.3%;

MRSA 检出率在 PICU 中达 39.4%,社区获得性 MRSA(CA-MRSA)占比从 12.5%增至 28.6%;

碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌 (CRE) 在 HAI 中占比 18.9%，其中新生儿 CRE 感染死亡率高达 34.7%。

### (2) 多重耐药菌 (MDRO) 的危险因素

①多因素 Logistic 回归分析显示，MDRO 感染的独立危险因素包括：

碳青霉烯类暴露史 (OR=3.52, 95%CI 2.87 - 4.31)；

中心静脉导管留置>7 天 (OR=2.91, 95%CI 2.34 - 3.62)；

既往 90 天内住院≥2 次 (OR=1.89, 95%CI 1.45 - 2.47)。

②社区获得性 MDRO 比例从 2018 年的 6.8% 上升至 2024 年的 15.2%，提示耐药菌传播已突破医院界限。

### (3) 时间与地域差异

Joinpoint 回归显示，肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率年增长率 (APC) 为 5.3% (P<0.01)，而大肠埃希菌对氟喹诺酮类的 APC 为 3.8% (P=0.02)。

地区比较：南方医院 ESBL 阳性率 (54.2%) 显著高于北方 (42.7%)，可能与气候、抗生素使用习惯差异相关。

## 3.3 抗菌药物管理策略 (ASP) 干预效果

### (1) 抗生素使用强度变化

①ASP 实施后，试点医院总体 DDD/100 人天从 112.4 降至 91.3 (下降 18.8%)，其中碳青霉烯类使用量减少最显著 (降幅 31.5%)。

②处方合理性评分从干预前的 68.5 分提升至 86.2 分 (满分 100 分)，不合理联合用药率从 28.4% 降至 12.7%。

### (2) 耐药率与临床结局改善

①CRE 检出率在干预后 6 个月下降 23.1% (从 15.6% 至 12.0%)，且持续维持低位 (干预 12 个月时为 11.4%)。

②MDRO 感染相关死亡率从 14.3% 降至 9.8% (P=0.003)，平均住院日缩短 2.1 天 (P<0.01)。

### (3) 医务人员行为改变

①微生物送检率从干预前的 41.5% 提升至 72.8%；

②处方点评反馈后，医生对指南的依从性提高

(头孢曲松用于肺炎链球菌肺炎的比例从 52.6% 增至 79.3%)。

## 3.4 AI 辅助决策系统的应用效果

### (1) 抗生素选择准确性

①AI 组与专家共识的一致性达 88.4% (Kappa=0.81)，显著高于常规组的 65.2% (Kappa=0.52)。

②AI 推荐方案中，窄谱抗生素使用比例提高 (如青霉素类从 18.7% 增至 35.6%)，且未增加治疗失败率 (两组均为 91.2% vs 90.8%, P=0.82)。

### (2) 临床效益与安全性

①AI 组的不良反应发生率更低 (8.4% vs 13.6%, P=0.04)，尤其是抗生素相关性腹泻 (3.2% vs 7.6%)。

②决策曲线分析显示，AI 推荐在阈值概率>20% 时具有显著净获益 (减少 15.3% 的不必要广谱抗生素使用)。

## 3.5 特殊人群与场景分析

### (1) 新生儿耐药管理

①NICU 中，早产儿 (<37 周) 的 MDRO 定植率是足月儿的 2.3 倍 (29.4% vs 12.7%)，需针对性强化接触隔离措施。

②缩短预防性抗生素疗程 (从 72 小时至 48 小时) 可使晚发型败血症发生率降低 18.5%。

### (2) PICU 的感染控制

①每日洗必泰擦浴使 CRE 皮肤定植率下降 40.2%；

②呼吸机集束化干预 (如抬高床头、声门下吸引) 降低 VAP 相关耐药菌感染率 31.8%。

## 4 讨论

### 4.1 儿科抗生素使用现状的深层问题

本研究揭示了当前儿科抗生素使用中的核心矛盾：一方面，广谱抗生素的过度使用已成为普遍现象，尤其是第三代头孢菌素和碳青霉烯类药物的滥用；另一方面，针对儿童群体的精准化用药策略仍未得到充分落实。这种矛盾反映了临床实践中的多重困境：

#### (1) 诊断不确定性与经验性用药的博弈

在儿科感染性疾病中，病原学诊断的滞后性 (如细菌培养需 48-72 小时) 迫使医生依赖经验性治疗。然而，本研究发现，仅 41.5% 的病例在用药前完成微生物送检，且送检标本质量参差不齐 (如痰液标本

占 60%，但合格率不足 30%）。这种“诊断盲区”直接导致广谱抗生素的泛化使用，进一步加剧耐药性选择压力。

### （2）儿童药代动力学特殊性的忽视

儿童（尤其是婴幼儿）的肝肾功能发育不完善，药物代谢速率与成人差异显著。例如，头孢曲松在新生儿中的半衰期可延长至成人的 2-3 倍，但本研究显示，约 25% 的病例仍采用固定剂量方案，未根据体重或肾功能调整。这种“成人缩小版”的用药模式，既可能因剂量不足导致治疗失败，也可能因过量增加毒性风险。

### （3）社会心理因素对处方行为的影响

家长对“快速退烧”的迫切需求，以及部分医生对医患纠纷的担忧，共同促成了抗生素的预防性使用倾向。本研究中，上呼吸道感染患儿接受抗生素治疗的比例高达 38.2%，且多数为广谱药物。这种“安慰剂效应”不仅无益于病情，反而破坏了儿童肠道菌群稳态，增加远期过敏性疾病风险。

## 4.2 耐药菌流行趋势的警示与启示

### （1）CRE 的“沉默暴发”与防控漏洞

碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（CRE）在 PICU 和 NICU 中的高流行率（18.9%）尤其值得警惕。与其他耐药菌不同，CRE 的定植往往无症状，但一旦引发感染，死亡率可升至 34.7%。本研究发现，CRE 传播的主要媒介为医护人员手部（检出率 21.3%）和床栏等高频接触表面（检出率 15.8%），但常规消毒措施对 CRE 的杀灭率仅为 70%-80%，提示需升级环境消毒方案（如过氧化氢雾化）。

### （2）社区获得性耐药菌的崛起

传统观念认为，MDRO 主要源于医院内传播，但本研究显示，社区获得性 MRSA（CA-MRSA）占比在 5 年内从 12.5% 增至 28.6%。这些菌株常携带 PVL 毒素基因，可导致健康儿童发生坏死性肺炎。更令人担忧的是，部分 CA-MRSA 对克林霉素的诱导耐药率已达 40%，极大限制了治疗选择。这一趋势要求将耐药防控关口前移至基层医疗机构和家庭。

### （3）耐药基因的水平转移风险

肺炎克雷伯菌中 blaKPC-2 基因的检出率从 2018 年的 15.3% 升至 2024 年的 38.4%，且该基因可通过质粒在不同菌种间传播。本研究发现，同一患儿体内可同时分离出携带相同耐药基因的大肠埃希

菌和肺炎克雷伯菌，证实了“基因共享”现象的存在。这种机制使得耐药性扩散速度远超传统垂直传播，亟需开发针对耐药基因的快速检测技术。

## 4.3 抗菌药物管理策略（ASP）的本土化优化

### （1）多学科协作模式的不可替代性

本研究的 ASP 试点证实，感染科医师、临床药师和微生物学家的三方协作可显著提升管理效能。例如，药师主导的处方点评使头孢曲松合理使用率提升 26.7%，而微生物学家提供的实时耐药地图帮助医生规避了 12.4% 的潜在不合理处方。这种“技术-行政”双轨制模式，尤其适合我国儿科医疗资源分布不均的现状。

### （2）信息化工具的杠杆效应

尽管 ASP 在全球范围内已有成熟经验，但本研究首次证实，将电子处方系统与耐药监测数据联动，可产生“1+1>2”的效果。例如，当医生开具碳青霉烯类药物时，系统自动弹出本院近期 CRE 检出率警示，使该类处方减少 31.5%。这种“轻量级”干预更易被临床接受，且实施成本低于传统人工审核。

### （3）儿科专属指南的缺口与填补

当前国际 ASP 指南多基于成人数据，而本研究发现，儿童特有的病理生理特征要求更精细的管理策略。例如，新生儿 ASP 需额外考虑：① 早产儿皮肤屏障脆弱性（需强化万古霉素使用指征）；② 母乳喂养对肠道菌群的影响（可减少 MDRO 定植）。建议制定《中国儿科 ASP 专家共识》，明确年龄分层管理方案。

## 4.4 AI 技术在耐药管理中的定位与挑战

### （1）临床决策支持的精准化突破

KINBIOTICS 系统在本研究中的表现证明，AI 可有效弥补人类医生的认知偏差。例如，对于血培养阴性的发热患儿，AI 推荐窄谱抗生素的比例比医生高 22.3%，且未增加治疗失败率。这种“降阶梯”策略的自动化实施，为减少广谱药物滥用提供了新思路。

### （2）数据质量与模型透明度的双刃剑

尽管 AI 组处方合理性评分更高，但医生对系统建议的接受度仅 68.7%。深度访谈显示，拒绝原因主要为：① 模型推荐理由表述模糊（如“87% 匹配度”缺乏病理生理解释）；② 对罕见病（如先天性免疫缺陷）的覆盖不足。这提示，AI 工具需兼具“高准

确性”与“可解释性”，而非黑箱操作。

### (3) 伦理与法律风险的未雨绸缪

当 AI 建议与临床判断冲突时，责任主体如何界定？本研究记录到 2 例因遵循 AI 推荐导致治疗延迟的案例（虽未造成严重后果），凸显了权责划分的必要性。建议建立“AI 辅助决策备案制度”，要求医生对否决系统建议的记录说明理由，既保留临床自主权，又形成追溯依据。

## 4.5 未来研究方向与政策建议

### (1) 耐药防控的“一体化”策略

基于本研究发现的多重耐药菌社区-医院交叉传播证据，建议：

①将耐药监测纳入儿童健康档案，实现生命全周期追踪；

②在幼儿园、学校等集体机构开展耐药菌筛查（如每年 1 次鼻腔 MRSA 检测）。

### (2) 新型技术的转化医学探索

①噬菌体疗法：针对 XDR 鲍曼不动杆菌感染患儿开展 II 期临床试验；

②微生态调节：评估益生菌（如鼠李糖乳杆菌 GG 株）在减少 MDRO 肠道定植中的作用。

### (3) 卫生经济学的再评估

ASP 的实施虽增加人力成本（约 8.2 万元/年/医院），但本研究测算显示，因减少耐药菌感染可节省住院费用约 23.7 万元/年。建议医保部门将 ASP 纳入绩效考核，对达标机构给予 DRG 付费倾斜。

### (4) 公众教育的创新形式

开发儿童友好型科普工具（如耐药菌主题动画），通过“小手拉大手”改变家庭抗生素使用行为。本研究的试点显示，经过教育的家长组抗生素自行使用率下降 41.3%。

## 5 结论与建议

### 5.1 主要研究结论

本研究通过对全国多中心儿科抗生素使用及耐药性数据的系统分析，结合抗菌药物管理项目（ASP）和人工智能（AI）辅助决策的干预研究，得出以下核心结论：

(1) 抗生素不合理使用问题突出，亟需规范化管理

儿科抗生素处方中，广谱药物（如第三代头孢菌素、碳青霉烯类）占比过高，且超过 30% 的用药

缺乏明确病原学依据。重症监护病房（PICU/NICU）的抗生素使用强度显著高于普通病房，反映出危重患儿治疗中的经验性用药倾向。此外，外科预防性抗生素的疗程普遍过长，清洁手术的预防用药率仍处于不合理水平。

### (2) 耐药菌流行呈现“三高”特征

①高耐药率：肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素的耐药率超过 65%，碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（CRE）在院内感染中的占比近 20%。

②高传播性：社区获得性耐药菌（如 CA-MRSA）比例显著上升，耐药基因水平转移加剧了防控难度。

③高危害性：多重耐药菌（MDRO）感染患儿的死亡率较敏感菌株感染高出 3-5 倍，住院时间延长 2-3 天。

### (3) ASP 与 AI 技术可有效改善临床实践

①ASP 实施后，试点医院的抗生素使用强度（DDD/100 人天）下降 18.8%，碳青霉烯类处方量减少 31.5%，CRE 检出率降低 23.1%。

②AI 辅助决策系统（如 KINBIOTICS）显著提升处方合理性（与专家共识一致性达 88.4%），并减少不必要的广谱抗生素使用，且未影响治疗效果。

### (4) 儿童特殊群体需针对性策略

新生儿（尤其是早产儿）和 PICU 患儿是耐药菌感染的高危人群，其管理需结合年龄特异性药代动力学和免疫特点。例如，新生儿应避免过度使用万古霉素，而 PICU 需强化环境消毒和侵入性装置管理。

## 5.2 政策与实践建议

基于上述结论，本研究提出以下分级、精准化的耐药管理策略：

### (1) 国家层面：完善儿科抗生素管理规范

①制定儿童专属指南：结合我国病原谱和耐药特点，发布《中国儿童抗菌药物临床应用指南》，明确不同年龄段的推荐药物、剂量及疗程。

②建立耐药监测网络：整合全国儿科医院的微生物数据，实时追踪耐药菌流行趋势，并向医疗机构发布预警（如季度耐药率通报）。

③加强抗生素流通监管：严格限制无处方购买抗生素的行为，尤其在基层地区和线上药店。

### (2) 医院层面：推广多学科 ASP 模式

①团队建设：每家三级儿童医院应配备专职感

染科医师、临床药师和微生物学家组成的 ASP 团队，负责处方审核、医生培训和耐药数据分析。

②信息化支持：将电子处方系统与本地耐药数据联动，设置处方自动拦截规则（如碳青霉烯类需微生物送检后开具）。

③绩效考核：将抗生素合理使用率纳入科室质量评估，并与绩效挂钩。

（3）临床层面：优化诊疗流程

①强化病原学诊断：推行“血培养双瓶送检”“快速分子检测（如 PCR）”等策略，提高病原检出效率。

②降阶梯治疗：对重症感染患儿，在 48-72 小时后根据药敏结果及时缩窄抗生素谱。

③特殊人群管理：

新生儿：限制预防性抗生素使用（≤48 小时），优先选择青霉素类而非广谱药物；

PICU：每日洗必泰擦浴、呼吸机集束化护理，减少 MDRO 定植。

（4）技术创新：加速 AI 与快速诊断的应用

①开发儿科专属 AI 工具：针对儿童常见感染病种（如肺炎、脓毒症）训练专用模型，提高推荐准确性。

②推广快速药敏技术：如基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS），将药敏报告时间从 72 小时缩短至 24 小时。

③探索新型疗法：在耐药菌感染患儿中开展噬菌体疗法或抗体-抗生素偶联药物的临床试验。

（5）公众教育：构建“家庭-医院”防控网

家长宣教：通过社区讲座、短视频等形式，普及“抗生素≠消炎药”“不随意停药”等核心知识。

①学校筛查：在幼儿园及中小学开展耐药菌（如 MRSA）鼻腔携带筛查，早期发现社区传播苗头。

②媒体倡导：与主流媒体合作，减少影视剧中滥用抗生素的情节，营造理性用药的社会氛围。

### 5.3 研究局限与未来方向

尽管本研究提供了儿科抗生素管理的全面证据，但仍存在以下局限：

①数据代表性：纳入医院均为三甲儿童医院，基层机构的数据不足；

②长期效果待验证：ASP 和 AI 干预的远期效益（如 5 年以上耐药率变化）需持续追踪；

③经济性分析欠缺：未系统测算不同策略的成本-效益比。

未来研究应聚焦：

①多中心前瞻性队列：评估干预措施在城乡医院的普适性；

②微生物组学应用：探索肠道菌群调控对耐药性的影响；

③全球合作：参与国际儿童耐药监测项目（如 WHO-GLASS），共享防控经验。

### 参考文献

- [1] Darby E M, Trampari E, Siasat P, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2023, 21(5): 280-295.
- [2] Romandini A, Pani A, Schenardi P A, et al. Antibiotic resistance in pediatric infections: global emerging threats, predicting the near future[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(4): 393.
- [3] Gerber J S, Jackson M A, Tamma P D, et al. Antibiotic stewardship in pediatrics[J]. *Pediatrics*, 2021, 147(1): e2020040295.
- [4] Sulis G, Sayood S, Gandra S. Antimicrobial resistance in low-and middle-income countries: current status and future directions[J]. *Expert review of anti-infective therapy*, 2022, 20(2): 147-160.
- [5] 张海丽. 儿科门诊抗生素不合理用药的研究分析[J]. *北方药学*, 2022(001):019.
- [6] Santella B, Serrettiello E, De Filippis A, et al. Lower respiratory tract pathogens and their antimicrobial susceptibility pattern: a 5-year study[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(7): 851.
- [7] Shen H, FU P, Liu J, et al. The characteristics and changes of bacterial infection and drug resistance in pediatric intensive care unit from 2016 to 2020[J]. *Chinese Pediatric Emergency Medicine*, 2023: 508-514.
- [8] Zhang X, Li Y, Tao Y, et al. Epidemiology and drug resistance of neonatal bloodstream infection pathogens in East China children's Medical Center from 2016 to 2020[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 820577.
- [9] Zhu M, Wang L, Zhuge Z, et al. Risk factors associated with

- multi-drug resistance in neonatal sepsis caused by *Escherichia coli*[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2023: 2097-2106.
- [10] Markham J L, Burns A, Hall M, et al. Outcomes associated with initial narrow - spectrum versus broad - spectrum antibiotics in children hospitalized with urinary tract infections[J]. *Journal of hospital medicine*, 2024, 19(9): 777-786.
- [11] Probst V, Islamovic F, Mirza A. Antimicrobial stewardship program in pediatric medicine[J]. *Pediatric investigation*, 2021, 5(03): 229-238.
- [12] Fu P, Xu H, Jing C, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles in children reported by the ISPED program in China, 2016 to 2020[J]. *Microbiology spectrum*, 2021, 9(3): e00283-21.
- [13] 王双双,李亚玲,陈丽琴,等.儿童重症监护病区 CRE 感染的危险因素及耐药情况分析[J].*昆明医科大学学报*,2023,44(09):49-54.
- [14] 蔡叶琴,丁娟,周宁,等.医院感染多重耐药菌的监测及防控措施[J].*当代医学*,2022,28(16):146-148.
- [15] 马娟,王翠,苍金荣,等.2016~2020 年陕西省临床肺炎克雷伯菌分布及耐药性变迁[J].*现代检验医学杂志*, 2021, 36(06):132-135+161.
- [16] 陈宏杰,欧晓媚.第 3 代头孢菌素类抗生素临床应用管理分析[J].*中国处方药*,2020,18(12):72-73.
- [17] 高程凤,孙蕊.新生儿败血症致病菌分布及耐药性分析[J].*医学信息*,2018,31(17):116-118.
- [18] 田茂强,龙丽华,任洋,等.88 例小儿多重耐药菌临床特点、治疗策略及转归分析[J].*中国中西医结合儿科学*, 2018, 10(04):349-351.
- [19] 岳冬梅,王忻,李崇,等.儿科多重耐药肺炎克雷伯菌的检测及其耐药性分析[J].*实用药物与临床*,2018,21(06):705-708. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201806025.
- [20] 张秋萍,叶飞娣,张仲明,等.产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阴沟肠杆菌感染的医院内分布及危险因素分析[J].*热带医学杂志*,2017,17(11):1527-1531.
- [21] 耿凤霞.抗生素管理对抗生素使用强度及细菌耐药性的影响[J].*世界最新医学信息文摘*,2017,17(40):110-111.
- [22] 张阵,诸宏伟,陈娟娟,等.儿童重症监护病房呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J].*中国微生态学杂志*,2016,28(11):1289-1291. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201611013.
- [23] 段佳佳,朱震宏,季萍.2009—2013 年临床常见非发酵菌的分布及耐药性分析[J].*中国抗生素杂志*, 2015, 40(04): 290-294.DOI:10.13461/j.cnki.cja.005530.
- [24] 汤小英,熊小雨,刘成军.儿童泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的危险因素分析及防治措施[J].*儿科药学杂志*,2014,20(06):40-43. DOI:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2014.06.003.
- [25] 王蔚,周愚,苏真娇,等.多重耐药大肠埃希氏菌株感染分布及耐药特点分析[J].*现代医院*,2014,14(03):72-74.
- [26] 游学华,王智华,李静梅.某三甲医院切口分泌物细菌分布及其耐药性分析[J].*安徽医药*,2013,17(11):1927-1929.
- [27] 吕婕,陈峰,田青,等.成人和儿科 ICU 医院感染特点分析及控制策略[J].*现代预防医学*,2013,40(13):2455-2457.
- [28] 火鸿敏,沈忠芳,陈斌.上海市闵行区某基层社区医院抗生素使用现状[J].*职业与健康*,2013,29(09):1126-1127.DOI:10.13329/j.cnki.zyyjk.2013.09.051.
- [29] 张海萍.儿科多重耐药菌感染病人的管理[J].*全科护理*,2013,11(09):830-831.
- [30] 王智华,林庆喜,李静梅,等.我院常见致病菌耐药率与抗菌药物使用现状分析[J].*临床军医杂志*,2013,41(01):88-90.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS