

· 综述 ·

NICU 医院感染高危因素及防治策略的新进展

郭薇薇 综述,孙建华 审核

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 NICU,上海 200127)

[中图分类号] R722.13 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)04-0557-05

随着近年来围产技术的进步,更多的小胎龄、极低出生体重的新生儿在出生后能得以存活。但同时因为这些特殊患者群具有机体各系统发育未成熟,尤其是免疫薄弱^[1],以及皮肤和胃肠道黏膜屏障薄弱的这些内因,同时又具有需要长时间的住院治疗和救治过程中各种侵入性的检查操作、抗生素的应用、静脉营养等特殊的各种生命支持手段这些外因,导致近年来 NICU 的医院感染呈现上升趋势,累及 NICU 中约 25% 的患儿^[2]。

HHSGOV(美国卫生与人类服务中心)定义医院感染多倾向于大多学者所描述的 NICU 内的晚发性感染,即感染发生在生后 72 h 后。感染部位和病原依据不同国家、不同年代、不同单位而不同^[3]。要引起重视的是因为广谱抗生素的运用导致真菌感染逐年多发,以及耐多药菌株的增多,从而更加重了治疗的难度。

1 NICU 医院感染的内在高危因素

1.1 免疫功能相对薄弱

初生儿的中性粒细胞池中循环的白细胞数量不足,早产儿的整体体液免疫水平,特别是 SIgA 比较低,且免疫球蛋白 IgG 仅在孕末期 3 个月才能通过胎盘转运给胎儿。并且早产儿的抗体水平会因为潜在的病原感染特别是凝固酶阴性的葡萄球菌属(CONS)的感染引起调理作用而降低。而 T 细胞亚群的抗体功能在所有初生儿中都是缺乏的,新生儿的部分淋巴因子,包括有 IL-3,IL-4,IL-5 和 IL-6,干扰素 λ,TNF-α 以及粒-巨核集落刺激因子产生是不足的。值得一提的是 NK 细胞在初生儿中的数量是正常的,但细胞毒力活性减低,对于疱疹病毒尤甚。

1.2 机械屏障的不足

①皮肤:早产儿的皮肤薄嫩、缺乏角蛋白、pH 值

高,利于病原菌生长,而真皮层是在怀孕 26 周后才逐渐发育成熟的。但在住院期间可能会因光疗、静脉内采血,以及各种接触皮肤的监护电极而引起皮肤屏障的破坏,继发造成病原和真菌感染的入口。②胃肠道黏膜:当正常保护胃黏膜的胃屏障被破坏造成 pH 值上升以及应用 H₂ 阻滞剂后易造成继发感染。

1.3 出生体重

通常院内感染率增高和出生体重呈反比。但是,大多文献将出生体重作为免疫功能缺乏和机体屏障功能薄弱的指标。在 Vermont-Oxford^[4]的多中心对照实验中显示,出生体重和感染败血症的机率如下:体重 501 ~ 750 g(26%);751 ~ 1 000 g(22%);1 001 ~ 1 250 g(15%);1 251 ~ 1 500 g(8%)。另有 Saiman 等^[5]研究中显示在超低出生体重儿(ELBWI)中约有 5.5% 会出现真菌感染,但出生体重达 2 500 g 时,仅有 0.26% 感染率。

1.4 疾病的严重程度

尽管由于出生体重的各异会导致医院感染的不同发生率,但是在同一体重范围内的新生儿仍然会因个体差异或是原发疾病的不同严重程度而存在明显差异。有报道^[6]在不同地区的 NICU 之间,同一体重范围内的新生儿的晚发性败血症发生从 11.5% ~ 32% 不等。故而为了更好的预测易发感染的结果,新生儿疾病危重评分以及 SANP(新生儿紧急生理学评分)、CRIB(临床危险指数评分)应运而生。特别是初生 7 d 内,在 NICU 发生侵袭性感染时,通过 SNAP 和 CRIB 易于评估各器官系统的生理指数变化,以期能更好评估预后。然而这些评分在调查学术中的运用受到了很大限制,但是在日常的护理监测中,通过这些量化的指标对于日后的治疗干预却具有深远的意义。

[收稿日期]2007-11-12;[修回日期]2008-01-14
[作者简介]郭薇薇,女,大学,主治医师。主攻方向:新生儿危重症

2 NICU 医院感染的外在高危因素

2.1 中心静脉置管

中心静脉置管在 NICU 中运用很广泛,特别是经外周置中心静脉导管(PICC)自 1986 年在美国生产并运用以来,由于操作简单、耐高渗、可较长时间保留,且各种并发症的发生率明显低于普通的中心静脉导管,为重危新生儿提供了良好的静脉通道,但导管相关感染也是 PICC 的严重并发症,一般发生率为 2.2%,而在 ELBWI 中的感染发生率要高达 7.1%。国内在 1996 年开始将 PICC 运用于重危新生儿,罗先琼等^[7]的前瞻性研究报道,ELBWI 的 PICC 感染发生率为 12.5%。首先,大多静脉导管都要承担治疗用药和静脉输注血制品或是静脉营养的任务,由于这些操作频次很高,亦使感染风险增高。再次,中心静脉导管的放置时间也是 NICU 中晚发性败血症的高危因子,特别在极低出生体重儿中尤甚。有对照研究表明^[8],每 72 h 与每 24 h 更换导管对比,细菌感染,特别是马拉色菌和 CONS 感染和死亡风险都有增高。而且,大部分导管相关感染是由 CONS 所引起,导管口的感染多由导管周围的皮肤菌落丛所致,并且这些菌落丛可以通过进入管腔中心移行入血循环而导致败血症。另有一些导管相关的真菌感染亦可以通过胃肠道黏膜上皮的菌丝移行所致。

2.2 胃肠道外营养支持

在早产儿中,静脉营养的支持特别是脂肪乳剂的使用也是增加晚发性感染的高危因素。脂肪乳剂会增加 CONS、真菌属和马拉色菌感染的机率。其发病机制至今尚未完全明确,目前较为公认的是:体外脂肪乳剂会引起 IL-2 在活化淋巴细胞上的应答;而且脂肪乳剂所提供的不饱和脂肪酸有助于部分细菌,特别是马拉色菌的生长;并且由于肠内营养的延迟供给,阻碍了正常的肠道黏膜构造的生长需求,由此易导致胃肠道黏膜的菌落生长。故而,机会致病菌可以通过胃肠道黏膜移行入血循环引起晚发性败血症。

2.3 药物的应用

①抗生素的使用:在早产儿中抗生素的使用以及使用时间长短亦是导致医院感染的高危因素,当抗生素使用 > 5 d 时就会增加念珠菌感染的危险。临床上多见的是长时间使用三代头孢菌素就会增加产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的肺炎克雷伯菌感染的机会。②H₂受体阻滞剂的使用:研究表明^[9]H₂

阻滞剂可以通过增高胃酸的 pH 值而削弱嗜中性细胞的活性,从而使胃肠黏膜的潜在细菌过度生长引起感染,会增加 NEC 的风险。③糖皮质激素的应用:Papile 等^[10]进行多中心随机多盲对照研究示糖皮质激素治疗组更容易发生医院内感染,血培养发现最常见的致病菌为凝固酶阴性的葡萄球菌。

2.4 NICU 的护理常规

由于 NICU 内人力不足或是床位之间过于拥挤,以及洗手次数的减少均是 NICU 内患儿增加医院感染的危险因素。

2.5 内源性感染

对于健康新生儿而言,在宫内时所处环境应是无菌的。但足月新生儿在围生期前后,从产道和产后他的照顾者那儿以及从周边环境都会感染细菌。鼻咽部、脐部易滋生表皮葡萄球菌和 α -溶血性链球菌。在生后第 2~3 天,咽喉部易聚集革兰阳性球菌;而在生后第 2 天起,胃肠道黏膜就可能滋生出大肠杆菌和肠球菌、生后第 1 周内就会滋生厌氧菌。而对于 NICU 中的患儿而言,就会感染更多种细菌。对于早产儿而言,抗生素的治疗、延迟喂养和住院天数长,在鼻咽部和胃肠道黏膜,特别是表皮葡萄球菌的感染,会从生后第 1 周的 9% 到第 2 周的 78%^[11]。当和足月健康新生儿对比时,NICU 中的患儿约 19%~23% 会在胃肠黏膜上滋生真菌感染,常见的是白色念珠菌,除此之外,早产儿亦会出现近平滑念珠菌和其他非白色念珠菌属感染。同时值的重视的是病人之间的菌落转移也会通过健康工作人员(HCWS)的手传播。曾有报道铜绿假单胞菌和 ESBL 阳性菌的肺炎的暴发感染是和 HCWS 的手部饰品有关。

2.6 呼吸机相关肺炎

随着机械通气在临床的有效使用,使诸多的新生儿呼吸困难疾病得到了及时的治疗,但同时呼吸机相关肺炎的出现也增加了医院感染的高发。

3 防治策略的新进展

目前的预防重点即是增加早产儿的各项机体功能,尤其是免疫功能,以及改善外在因素的高危性,即通过加强 NICU 内消毒隔离措施、规范抗生素以及糖皮质激素的运用和改良的临床操作等来降低医院感染的发生。

3.1 NICU 内消毒隔离措施

3.1.1 严格的洗手制度 在接触患儿前后充分洗手是减少和控制医院感染的最有效和最经济的手

段。Cohen 等^[12]的研究认为使用酒精棉球擦拭,可大大方便医务人员日常操作,改善手部卫生,使肺炎克雷伯菌定植率由 21.5% 降至 3.2%。而在新加坡竹脚医院^[13],所有新来人员上岗前都要按照全球预防(Universal Precaution)所规定的 6 步洗手程序正规培训,反复演练,从而减少手部感染。

3.1.2 空气消毒 NICU 内空气质量的控制对预防患儿的医院感染起到重要作用。有文献提及^[14]采用开门窗通气 30 min 后再行空气消毒的方法,达标率达 93.3%,消毒效果显著优于常规法($P < 0.01$),其机制是打开门窗后产生空气对流,不断将室内微生物带走,使室内微生物密度降低。同时,通风可调节室内空气湿度和温度,增加含氧量,降低二氧化碳含量,增加患儿舒适度。

3.1.3 医疗仪器设备的消毒管理 吸氧、吸痰、雾化吸入器具要每天更换,更换的污染物品要分袋放置,由中心供应室每天定时取走,经清洁、包装、灭菌之后送回病房。各类监护仪单人用后及时消毒,而暖箱、暖床在使用期间需每周消毒 1 次,单人使用完后需行终末消毒。

3.2 益生菌在早产儿防治中的运用

新生儿的肠道菌群定植是一个复杂的过程。是营养因素、免疫因素和环境因素综合作用的结果。目前对于益生菌作用的认识主要在防治消化道疾病,帮助消化吸收和刺激免疫系统三方面。

3.2.1 防治新生儿坏死性小肠结肠炎 Lin 等^[15]用嗜酸乳杆菌和婴儿型双歧杆菌的混合物喂养极低出生体重儿的前瞻性双盲对照研究表明:补充益生菌后,极低出生体重儿 NEC 的发病率从 5.3% 下降至 1.1%,相对危险度减少 79%,绝对危险度降低 4.2%。并且对于安慰剂组 19.3% 的血行感染,在益生菌干预组仅有 12.2% 的发生率,同时进一步研究表明,并未出现与益生菌相关的感染。而 Caplan 等^[16]通过新生鼠模型对益生菌防治 NEC 的作用和机制进行研究,发现补充双歧杆菌后通过在肠内定植能抑制细菌迁移和下调炎症级联反应等作用,从而降低新生鼠发生 NEC 的危险性。

3.2.2 预防早产儿感染 相比足月儿,早产儿肠道需氧菌定植较少,更易发生优势菌生长。研究显示:早产儿肠道定植的优势菌主要为抗生素耐药菌,这使得在用抗生素的情况下早产儿肠道内定植的耐药菌可使宿主感染性疾病传染给其他新生儿,较常见的是肠球菌属和 CONS 感染。而此两菌也是 NICU 中院内感染的常见菌。Urao 等^[17]报道,给予早产儿服用粪链球菌、酪酸梭状芽孢杆菌和肠芽孢

杆菌组成的制剂两周后,粪便中厌氧菌包括双歧杆菌显著增加而大肠杆菌、假单胞菌和克雷伯菌明显减少。厌氧菌与需氧菌比率增加 5 倍。并且内毒素水平降低。提示新生儿在补充外源性益生菌能够通过改变肠道菌群比率,并降低潜在病原菌产生的内毒素,从而达到预防早产儿感染的目的。

3.2.3 益生菌能改善新生儿免疫系统 益生菌一方面可提高肠道非免疫防御屏障包括肠道通透性和改善肠道微生态,并激活内源性细菌代谢。另一方面是加强肠道稳定性,通过改善肠道免疫防御屏障,尤其是肠道 IgA 反应和消除肠道炎症反应。但 Bell 等^[18]开展的多中心研究也详细阐述了益生菌运用的安全性,近年来也曾有报道 2 例因服用乳酸菌而出现败血症的病例,特别是对于有免疫缺损或相关免疫疾病的患儿可导致菌血症。

由于目前益生菌在早产儿临床研究尚处于起步阶段,应用益生菌安全性和有效性的数据较少,且应用后医源性定植的长期后果方面仍有争议,故仍有必要进行更大规模的研究验证,并且对益生菌菌种的安全性做出合理评估,以期能更好的评价新生儿,特别是早产儿运用益生菌的临床价值。

3.3 预防性应用氟康唑降低侵入性真菌感染的发生

对于早产儿因为某些特殊的高危因素,如中心静脉置管或各类插管,使用呼吸机支持等均可能继发感染甚至致真菌感染,预防性应用氟康唑的研究是很有价值的。Kaufman 等^[19]前瞻性双盲对照研究对出生 5 d 内的超低出生体重儿采用氟康唑预防用药共 6 周,剂量为每日 3 mg/kg,第 1~2 周,每隔 3 d 用 1 次,第 3~4 周隔日 1 次,第 4~6 周每日 1 次。结果用药组侵袭性霉菌感染(血、尿、脑脊液)发病率为 0,对照组为 20%,且未发现不良反应。Healy 等^[20]的回顾性研究表明,预防性应用氟康唑和降低侵入性真菌感染是相关的。在 2000~2001 年,超低出生体重儿的真菌感染率为 7% (15/200),而 2002~2003 年氟康唑临床使用广泛后,则真菌感染率下降为 2% (5/240) ($P = 0.01$)。同时 Bertini 等^[21]的研究报告中提及,在未使用氟康唑组(1998~2000 年)与使用氟康唑组(2001~2003 年)对照,真菌感染由 7.6% (9/119) 下降至 0 (0/136) ($P = 0.003$),但在死亡率上无明显下降。需注意在预防性应用氟康唑降低侵入性真菌感染发生率时,亦应关注氟康唑使用的副作用。在 Long 等^[22]的研究报告中提及,部分病例可能会出现肝功能损害以及存在潜在抵抗氟康唑的耐药菌株如光滑念珠菌或近平

滑念珠菌的日益增多,或是部分菌株变异后产生的曲霉属菌均可能产生耐药作用。故而,需有多中心的试验研究以能标准化氟康唑的应用范畴,并且以此提供合适的临床使用安全依据。

3.4 改善中心静脉导管的应用方法

对于在 NICU 中应用广泛的 PICC 管而言,防止导管相关感染始终是非常重要的。①置管前准备:首先选择一个好的置管位置可以减少经皮穿刺的次数,并且可以减少导管污染的可能性;再者,置管位置的皮肤需做好消毒准备,HHSGOV 建议用 2% 葡萄糖洗必泰是首要选择;第三,即是进行 PICC 管置管操作时,需着消毒衣,并配备消毒口罩、帽子、手套,特别是对于早产、重危儿尤显必要,以力求相对无菌环境,避免感染。②导管放置时间:大部分的研究表明导管放置时间长短和发生败血症的机率是呈正相关的。Chathas 等^[23]一份大样本研究表明,置管 21 d 为临界时间点,而 >21 d 后发生败血症的危险度将显著提高,因为对于大部分的极低出生体重儿而言,在生后 21 d 时已完全可通过肠内营养来获取生长发育所需的足够热卡,故而在此时间点拔除 PICC 管是完全可行的。③抗生素预防导管相关感染:据一份对于 5 篇对照研究的 Meta 分析表明,预防性应用万古霉素能降低导管相关血行感染,特别是对于此类感染中常见的 CONS 感染非常有效。然而,目前临床的使用依据仍较少,尚不能证明反复使用万古霉素的预防作用。且近年来导管感染的细菌中逐渐以肠球菌和草绿色链球菌为主,既往认为肠球菌是对人类无害的共栖菌,但近年研究已证实了肠球菌的致病力,在需氧革兰阳性球菌中,它是仅次于葡萄球菌属的重要医院感染致病菌,并且入侵途径多为中心静脉导管。而耐万古霉素的肠球菌株亦多出现在免疫薄弱的重危新生儿中。④关于抗菌型导管的使用前景:在成人病例中,可通过用抗菌型的肝磷脂粘合的中心静脉导管来减少 88% 的相关医院感染^[24]。另有研究表明^[25],当包括水杨酸、银制剂、糖原肽、替考拉宁等的复合粘合剂被包被在中心静脉导管表面时,可以减少相关感染的发生。但上述研究尚未包括新生儿,所以直到临床试验能证实使用的安全性和有效性,并且避免发生抗生素抵抗作用后,那么抗菌型中心静脉导管才能在 NICU 中被批准使用。

3.5 规范药物的使用

3.5.1 新生儿感染抗生素的合理选择 ①致病菌未明时的初始经验治疗:可据感染的部位,患儿个体特征等作初始经验性治疗。但亦需根据各地区

NICU 不同的优势菌种、结合本地区当前的流行病学及药敏资料,合理选择抗生素。②病原明确时的抗生素选择:致病菌明确后,应根据细菌对药物的敏感性 & 药物达到感染部位的有效浓度来选择合适的抗生素。多种药物敏感时,应选择价廉效优且毒副作用少的药物,并尽量使用窄谱和老一代抗生素。③结合新生儿药动力学特点进行个体化给药方案:在早产儿特别是极低出生体重儿中,抗菌药物在其体内的吸收、分布、代谢、排泄均有别于儿童,如有条件应尽量监测血药浓度,以便及时根据个体特点调整给药方案,以达到最好疗效^[26]。

3.5.2 糖皮质激素 糖皮质激素在新生儿多种疾病的治疗中虽然功不可没,但近年来研究显示,它也可能存在诸多不良反应,如高血压、胃肠道出血、NEC、增加医院感染、影响远期脑发育及对认知行为的影响。因此,在新生儿期,尤其是对于早产儿,许多发达国家已提出,除非有严格的适应证,新生儿期应尽量避免应用糖皮质激素^[27]。

3.6 呼吸机相关肺炎的防治

①在应用呼吸机治疗后,予以静脉注射丙种球蛋白,每日 300 mg/kg,连续 3 d,可短期内提高患儿血清、呼吸道 IgG 水平,对抗细菌的粘附性。②尽量减少不必要的侵入性操作:Cordero^[28]对一组气管内吸引的研究资料表明,低密度的气管内吸引(3 次/d)是安全的,对预防呼吸机相关肺炎的发生有很大帮助。③每 3 d 更换湿化器及管道 1 次,以减少条件致病菌在管道内的吸附,Long 等^[29]研究每周更换 1 次管道最为经济适宜。

3.7 医院感染爆发流行的有效控制

对于同一菌株的爆发流行,大多与医务人员的交叉感染密切相关。周平^[30]提及需加强和重视医院感染的管理工作;建立感染病科、合理规范医院的医疗流程;增强医务人员消毒,隔离,无菌操作观念和自我防护意识;医院病房设计和布局必须符合预防医院感染的要求。

3.8 关于新生儿使用润肤剂的相关问题

由于早产儿的皮肤发育未成熟,角质层发育不完善,表皮屏障难以抵御侵入的菌落定植。所以,近年来部分研究提及,使用润肤剂来保护未成熟儿的皮肤,可以有效预防由皮肤菌落引起的医院感染。但在一份纳入 1 191 个超低出生体重儿(ELBWI)的大样本多中心研究论文中指出^[31]:在生后最初两周内,用水润配方的润肤剂对照正常皮肤护理的方法,润肤剂是可以改善新生儿皮肤条件,但也可能造成继发感染,包括 CONS 感染,而且多发生在出生体重

501~750 g 组的 ELBWI 中,但真菌感染率无增长。另有一份回顾 4 组对照研究的循证医学指出,当前较热门的润肤剂不应被使用在 ELBWI 中,造成继发感染的因素虽然较多,但目前较公认的是,润肤剂可能会成为来源于健康医护人员手部皮肤菌落丛的载体,容易造成潜在病原菌的生长。

由于 NICU 中患儿的群体特殊性,要较婴幼儿患者更易发生医院感染,综上所述的各种预防或治疗 NICU 医院感染的方法,还需要经过大量的前瞻性双盲对照试验的研究,以期能做出更安全合理的评估。

[参 考 文 献]

[1] Saiman L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit [J]. *Semin Perinatol*, 2002,26(5):315-321.

[2] 黄德珉,童笑梅. 进一步提高新生儿感染性疾病的诊治水平[J]. *中华儿科杂志*,2003,12(12):881-883.

[3] Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK Jr. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? [J]. *J Perinatol*, 2004,24(6):382-388.

[4] The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project[J]. *Pediatrics*, 1993,91(8):540-545.

[5] Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Dawson JD, Patterson JE, Wiblin RT, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group [J]. *Pediatr Infect Dis*, 2000,19(4):319-324.

[6] Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for neonatal acute physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care [J]. *Pediatrics*,1993, 91(3):617-623.

[7] 罗先琼,王晓东,黄水清,罗爱明. 周围中心静脉导管在极低体重儿运用的临床对照观察 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2003,18(3):146-148.

[8] Matlow AG, Kitai I, Kirpalani H, Chapman NH, Corey M, Penlman M, et al. A randomized trial of 72-versus 24 hours intravenous tubing set changes in newborns receiving lipid therapy[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*,1999,20(7):487-493.

[9] Yamaki K, Thorlacius H, Xie X, Lindbom L, Hedqvist P, Raud J. Characteristics of histamine-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery [J]. *Br J Pharmacol*,1998,123(3):390-399.

[10] Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauen CK, et al. A multicenter trial of two dexamethasoneregiments in ventilator-dependent premature infants [J]. *New Engl J Med*, 1998,338(16):1112-1118.

[11] Hall SL, Riddell SW, Barnes WG, Meng L, Hall RT. Evaluation of coagulase-negative staphylococcal isolates from serial nasopharyngeal cultures of premature infants [J]. *Diagnostic Microbial Infect Dis*,1990,13(1):17-23.

[12] Cohen B, Saiman L, Cimiotti J, Larson E. Factors associated with hand hygienepactices in two neonatal intensive care units[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003,22(6):494-499.

[13] 王萍,郑琴. 新加坡竹脚医院 NICU 的消毒隔离措施[J]. *国外医学护理学分册*,2003,22(4):193-194.

[14] 陈世平. 真菌学感染[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2000,501.

[15] Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infant [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(1):1-4.

[16] Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, Russell T, Lickenman M, Amer M, et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model [J]. *Gastroenterology*, 1999,117(3):577-583.

[17] Urao M, Fuimoto T, Lane GJ, Seo G, Miyano T. Does probiotics administration decrease serum endotoxin levels in infants [J]. *Pediatr Surg*, 1999,34(2):273-276.

[18] Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe [J]. *Pediatrics*, 2005,115(1):173-174.

[19] Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of < 1000 grams birth weight [J]. *J Pediatr*, 2005,147(2):172-179.

[20] Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in neonatal intensive care unit [J]. *Pediatrics*, 2005,147(2):166-171.

[21] Bertini G, Perugi S, Dani C, Filippi L, Pratesi S, Rubaltelli FF. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2005,147(2):162-165.

[22] Long S, Stevenson DK. Reducing Candida infections during neonatal intensive care: management, choices, infection control, and fluconazole prophylaxis [J]. *Pediatrics*, 2005,147(2):135-141.

[23] Chathas MK, Paton JB, Fisher DE. Percutaneous central venous catheterization. Three years experience in a neonatal intensive care unit[J]. *Am J Dis Child*, 1990,144(11):1246-1250.

[24] Pierce CM, Wade A, Mok Q. Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children [J]. *Intensive Care Med*, 2000,26(7):967-972.

[25] Garland JS, Henrickson K, Maki DG. The 2002 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Centers for Disease Control and Prevention guideline for prevention of intravascular device-related infection [J]. *Pediatrics*, 2002,110(5):1009-1013.

[26] 邵肖梅. 抗生素治疗新生儿感染的问题及对策[J]. *中华儿科杂志*,2003,41(12):900-902.

[27] 袁琳,陈超. 新生儿期使用糖皮质激素的不良反应及使用规范[J]. *世界临床药物*,2005,25(6):348-351.

[28] Cordero L, Sananes M, Ayers LW. A comparsion of two airway suctioning frequencies in mechanically ventilated, very-low-birth-weight-infants [J]. *Respir Care*, 2001,46(8):783-788.

[29] Long MN, Wickstrom G, Grimes A. Prospective randomized study of ventilator associated penumonia in patients with one versus three ventilator circuit changes per week[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996,17(1):14-19.

[30] 周平. SARS 院内感染暴发流行的原因和对策[J]. *世界感染杂志*,2004,4(1):74-78.

[31] Edwards WH, Conner JM, Soll RF; Vermont Oxford Network Neonatal Skin Care Study Group The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g [J]. *Pediatrics*, 2004,113(5):1195-1203.

(本文编辑:吉耕中)