

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2311037

论著·临床研究

降低新生儿重症监护室极低出生体重早产儿 抗生素使用时间的质量改进研究

全美盈 冯淑菊 张玉 王晨 张乐嘉 李正红

(中国医学科学院北京协和医院儿科/疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730)

[摘要] **目的** 应用质量改进的方法, 制定降低新生儿重症监护室极低出生体重 (very low birth weight, VLBW) 早产儿抗生素使用时间的有效措施, 以减少抗生素的使用。**方法** 以住院 VLBW 早产儿为研究对象, 以 2020 年 11 月—2021 年 6 月 VLBW 早产儿住院期间抗生素使用时间占住院时间百分比作为基线值, 以降低抗生素使用时间占住院时间百分比为具体质量改进目标。应用帕累托图分析影响早产儿抗生素使用时间的因素。根据抗生素使用的各个环节构建关键驱动图, 确定质量改进的关键环节和具体的干预措施。通过运行图监测 VLBW 早产儿抗生素使用时间占住院时间百分比的变化直至达到质量改进目标。**结果** 2020 年 11 月—2021 年 6 月 VLBW 早产儿抗生素使用时间占住院时间百分比在质量改进前为 49% (基线值), 设定质量改进目标为 12 个月内将该百分比降低 10%。帕累托图分析显示影响早产儿的抗生素使用时间的因素为: 抗生素使用不规范; 无感染证据时未及时停用抗生素; 中心静脉置管留置时间长; 袋鼠式护理应用不足; 肠内营养进程延迟。质量改进采取的干预措施包括: (1) 制定败血症评估管理规范; (2) 对医护人员进行关于早产儿抗生素合理使用的宣教; (3) 查房时监督抗生素使用规范的执行性; (4) 无明确感染表现且血培养阴性者, 抗生素使用 36 h 后停止使用; (5) 减少中心静脉置管及肠外营养时间, 降低早产儿感染风险。控制图显示, 随着干预措施的实施, VLBW 早产儿抗生素使用时间占住院时间百分比由 49% 降低至 32%, 具有统计学意义。**结论** 应用基于统计原理、过程控制的质量改进工具及质量改进措施后, VLBW 早产儿的抗生素使用时间可得到显著降低。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 736-742]

[关键词] 质量改进; 抗生素管理; 新生儿重症监护室; 极低出生体重儿; 早产儿

A quality improvement project on reducing antibiotic use duration in very low birth weight preterm infants in the neonatal intensive care unit

QUAN Mei-Ying, FENG Shu-Ju, ZHANG Yu, WANG Chen, ZHANG Le-Jia, LI Zheng-Hong. Department of Pediatrics, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China (Li Z-H, Email: worldlizhengh@outlook.com)

Abstract: Objective To develop effective measures to reduce antibiotic use duration in very low birth weight (VLBW) preterm infants in the neonatal intensive care unit through quality improvement methods. **Methods** The study population consisted of hospitalized VLBW preterm infants, with the percentage of hospitalization time during which antibiotics were used from November 2020 to June 2021 serving as the baseline. The specific quality improvement goal was to reduce the duration of antibiotic use. Factors affecting antibiotic use duration in preterm infants were analyzed using Pareto charts. Key drivers were identified, and specific interventions were formulated based on the stages of antibiotic use. Changes in the percentage of antibiotic use duration were monitored with run charts until the quality improvement target was achieved. **Results** From November 2020 to June 2021, the baseline antibiotic use duration percentage was 49%, with a quality improvement target to reduce this by 10% within 12 months. The Pareto analysis

[收稿日期] 2023-11-08; [接受日期] 2024-04-29

[基金项目] 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-077)。

[作者简介] 全美盈, 女, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 李正红, 女, 主任医师。Email: worldlizhengh@outlook.com。

indicated that major factors influencing antibiotic duration included non-standard antibiotic use; delayed cessation of antibiotics when no infection evidence was present; prolonged central venous catheter placement; insufficient application of kangaroo care; and delayed progress in enteral nutrition. The interventions implemented included: (1) establishing sepsis evaluation and management standards; (2) educating medical staff on the rational use of antibiotics for preterm infants; (3) supervising the enforcement of antibiotic use standards during ward rounds; (4) for those without clear signs of infection and with negative blood cultures, discontinued the use of antibiotics 36 hours after initiation; (5) reducing the duration of central venous catheterization and parenteral nutrition to lower the risk of infection in preterm infants. The control chart showed that with continuous implementation of interventions, the percentage of antibiotic use duration was reduced from 49% to 32%, a statistically significant decrease. **Conclusions** The application of quality improvement tools based on statistical principles and process control may significantly reduce the antibiotic use duration in VLBW preterm infants. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 736-742]

Key words: Quality improvement; Antibiotic management; Neonatal intensive care unit; Very low birth weight infant; Preterm infant

早产儿因免疫功能发育不成熟，是感染的高危人群。而其中的极低出生体重（very low birth weight, VLBW）早产儿，即出生体重 $<1\ 500\text{ g}$ 的早产儿，败血症的发病率可高达25%~30%^[1]。78.6%的极低出生体重儿和87%的超低体重儿在生后几天内接受了抗生素治疗^[2]。抗生素的长期使用会影响早产儿的肠道菌群建立，在血培养阴性的早产儿中，长期使用经验性抗生素与晚发型败血症、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎及死亡的风险增加有关^[2-3]。抗生素使用的其他后果包括真菌感染和耐多药细菌的出现，甚至影响远期预后^[4-5]。近年来，新生儿重症监护室（neonatal intensive care unit, NICU）暴发的多重耐药菌持续快速传播，治疗抗生素耐药性感染的成本上升加剧了早产儿抗生素使用的危机^[6]。不同NICU之间抗生素的使用情况差异很大，尤其是在没有确诊感染的情况下，一些抗生素的使用是非必要的^[7-8]。因此，抗生素的管理对于减少过度使用抗生素和避免潜在的不良后果是必要的。本研究应用质量改进的方法进行研究，不同于传统的临床研究过程，传统的临床科研在干预措施实施前后的特定时间点上进行对比，而质量改进研究通过不断实施改进措施，在改进过程中动态监测指标数据的变化，直至达到有统计学意义的改变。质量改进研究更适合早产儿的真实世界研究，在达到目标结局的同时，也可以推广其中行之有效的改进方法。本研究通过上述质量改进方法，制定减少VLBW早产儿抗生素使用时间的有效措施，以减少抗生素的使用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准：（1）出生体重 $<1\ 500\text{ g}$ 的早产儿；

（2）2020年11月—2023年2月出生于我院或于生后当日转入我院；（3）住院时间 $\geq 7\text{ d}$ 。

排除标准：合并严重先天畸形或遗传代谢性疾病。

1.2 研究方案

1.2.1 质量改进的过程及工具 质量改进的过程包括制定质量改进目标、应用帕累托图分析影响因素、建立关键驱动图（key driver diagram, KDD）分析质量改进目标下不同维度的质量改进措施，施行PDSA循环（plan-do-study-act cycle）筛选有效的改进措施，并采用基于统计过程的图形化的质量改进工具每月添加数据，监测有统计学意义的变化的证据，包括：（1）出现控制限上限或下限外的1个数据点；（2）控制限外三分之一的3个连续点中的2个；（3）中心线以上或以下的8个连续点；（4）呈连续增加或减少趋势的6个连续点^[9]。

1.2.2 质量改进方案 （1）制定减少抗生素使用时间的质量改进目标。以2020年11月—2021年6月我院NICU收治的VLBW早产儿住院期间抗生素使用时间占住院时间百分比作为干预前的基线值。计算每个月出院的VLBW早产儿平均抗生素使用时间占住院时间的百分比，描记在运行图中。参照国内外文献数据设定质量改进目标，即1年内VLBW早产儿的抗生素使用时间占住院时间百分比由基线值降低10%为质量改进目标^[1-2, 5, 8]。

（2）应用帕累托图分析抗生素使用时间相关影响因素。帕累托图主要用来找出导致大多数问题的关键原因，是一种按照发生频率大小顺序绘制的直方图。它可以帮助找出关键的少数原因，是进行质量改进的重要工具^[10]。通过专家讨论、文献复习等方式全面了解我院NICU VLBW早产儿抗生素使用时间的关键影响因素，并制作帕累托图进行分析。

(3) 创建 KDD。KDD 是质量改进的结构化逻辑图，从 KDD 上可以看到从总体目标、SMART 目标、关键驱动因素到具体干预措施的整体结构。需要参与质量改进的团队成员收集既往的经验数据，查询文献的循证依据及医疗指南、专家共识，并不断进行头脑风暴来明确和聚焦可能帮助达成 SMART 目标的关键驱动因素。而具体的干预措施则需要参与质量改进团队的各环节成员根据自己在工作发现的问题提出有待优化的流程及具体可行的实践方案，并通过不断实践、总结、验证来证实所采取的具体干预措施是否有效^[10]。本研究组建的多学科质量改进小组包括 NICU 主任、NICU 病房主管、住院医师、病房护士长、责任护士、临床药师、产科医生、检验科细菌室分析员、信息中心儿科专员、院感专家。根据帕累托图中分析的影响 VLBW 早产儿抗生素使用时间的的主要因素，以及质量改进小组发现的问题，结合目前的循证医学证据，制定促进抗生素合理使用的改进措施。

(4) 质量改进实施过程：以 2020 年 11 月—2021 年 6 月 NICU 的 VLBW 早产儿抗生素使用时间占住院时间百分比作为干预前的基线值，2021 年 7 月开始通过运行图监测抗生素使用时间占住院时间百分比的变化。在质量改进过程中不断进行 PDSA 循环来测试干预措施的有效性，快速评估该措施的可行性和效果并及时进行调整，每个月质量改进专家组就干预措施实施过程遇到的问题进行面对面讨论，信息中心辅助进行数据提取及分析，直至达到质量改进目标。

2 结果

2.1 质量改进目标

2020 年 11 月—2021 年 6 月符合入组标准的 VLBW 早产儿共 45 例。其间 VLBW 早产儿抗生素使用时间占住院时间百分比平均值为 49%，以此为基线（图 1），质量改进目标设定为在 1 年内将 VLBW 早产儿的抗生素使用时间占住院时间百分比降低至 39%。

2.2 应用帕累托图分析抗生素使用时间的影响因素

结合文献综述和专家意见，我们分析了早产

儿抗生素使用时间延长的可能原因，主要包括^[3-8]：(1) 缺乏抗生素使用标准化规范。存在抗生素滥用的问题，且不同主治医师对于抗生素的使用标准不一致，也增加了早产儿抗生素暴露的风险。(2) 无感染证据时未及时停用抗生素。对于存在感染的高危因素，但没有感染临床表现的早产儿，经验性抗生素使用时间过长。(3) 中心静脉置管留置时间长，增加导管相关感染风险，进而增加抗生素使用。(4) 袋鼠式护理应用不足。袋鼠式护理能够改善早产儿的各项生理指标并且促进早产儿母乳喂养率，可减少感染风险。(5) 肠内营养进程延迟。肠内营养建立延迟增加肠外营养时间，进而增加早产儿院内感染风险；同时，肠内营养，尤其母乳可促进肠道成熟，减少坏死性小肠结肠炎的发病风险，进而减少抗生素的使用。以上原因占抗生素使用时间延长的 89.1%（图 2）。

2.3 创建 KDD

通过进一步的循证医学文献检索及专家讨论，筛选出优先考虑的关键驱动因素^[5-8, 11-21]。关键驱动因素包括：缩短疑似败血症的抗生素使用时间；明确病原，尽量缩短广谱抗生素的使用时间；规范凝固酶阴性葡萄球菌败血症的诊断及治疗，重点鉴别凝固酶阴性葡萄球菌败血症与血培养污染；优化肠内营养进程，减少中心静脉置管及肠外营养时间，降低早产儿感染风险（图 3）。

2.4 质量改进措施的实施

根据 KDD 开始实施质量改进措施，应用 PDSA 方式评估改进措施的有效性（具体时间见表 1）。

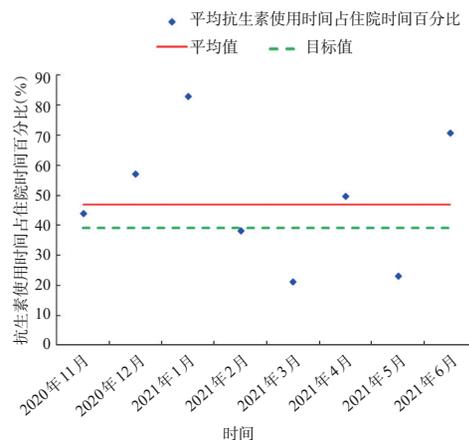


图 1 VLBW 早产儿抗生素使用时间占住院时间百分比基线图

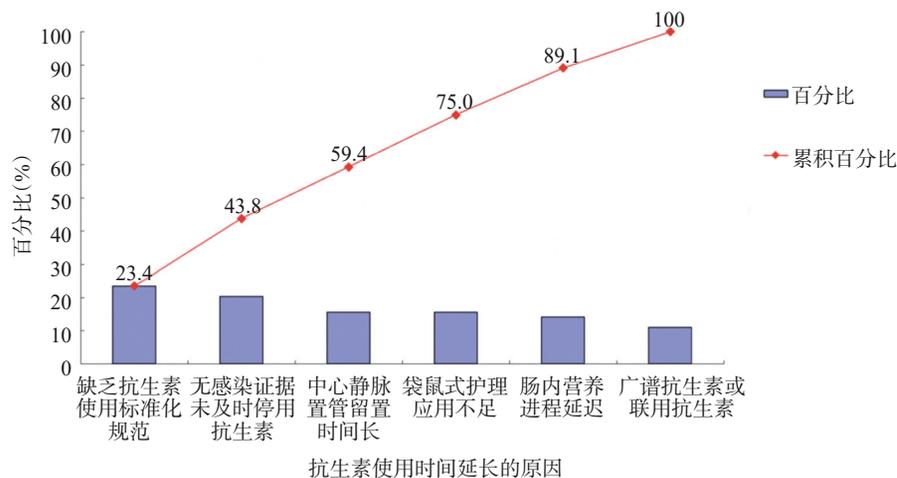


图2 VLBW早产儿抗生素使用时间延长的帕累托图

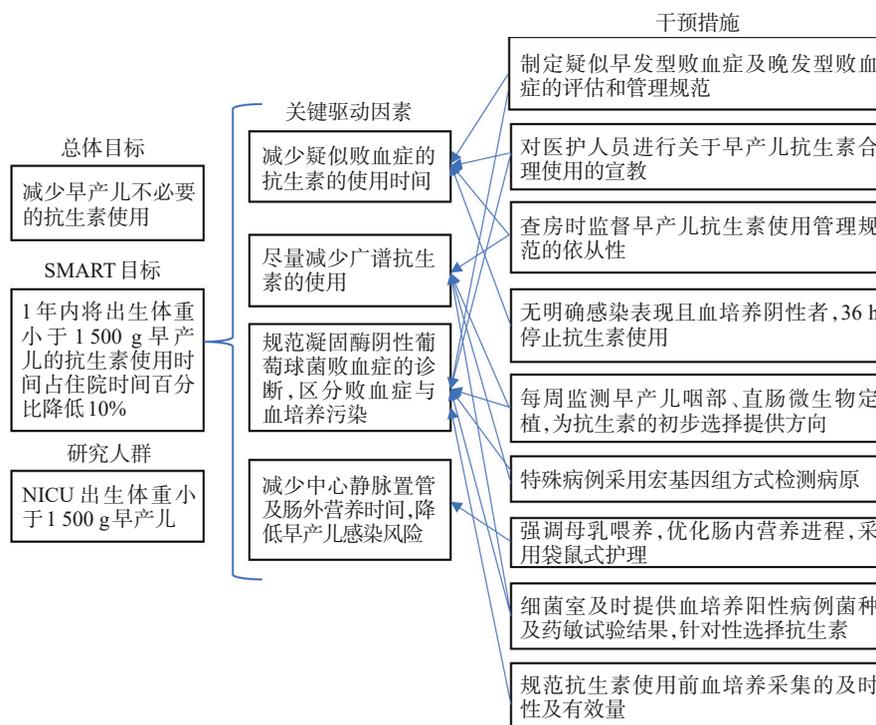


图3 VLBW早产儿抗生素合理使用治疗改进的关键驱动图

表1 通过多个PDSA循环实施质量改进干预

周期	时间	质量改进措施
PDSA1	2021年7月	建立多学科的抗生素管理质量改进团队, 包括新生儿科医生、儿科药剂师、护士和院感办感控人员, 建立项目的具体目标及关键驱动因素
PDSA2	2021年8—9月	质量改进核心团队多次讨论制定早发型败血症、晚发型败血症及凝固酶阴性葡萄球菌败血症的评估和管理规范, 无感染证据者36h停用抗生素
PDSA3	2021年10月	通过强调母乳喂养、袋鼠式护理等, 优化肠内营养进程, 减少中心静脉置管及肠外营养时间, 降低早产儿感染风险
PDSA4	2021年11月—2022年1月	对医护人员进行关于早产儿抗生素合理使用的宣教以及血培养正确采集的宣教
PDSA5	2022年2月—2023年2月	每日查房重点关注抗生素使用的合理性及疗程, 以提高抗生素使用规范依从性, 质量改进核心团队每周召开会议以评估改进进展

注: [PDSA] 计划-执行-研究-行动 (plan-do-study-act)。

2.5 结果指标的监测

VLBW 早产儿的抗生素使用时间占住院时间百分比在质量改进前为 49%，随着一系列质量改进措施的实施，从控制图中可以看出，2021 年 7 月开始第 1 个 PDSA 循环时的抗生素使用时间占住院时间的百分比为 65.2%，2021 年 8 月第 2 个 PDSA 循环开始时为 72.5%，2021 年 10 月第 3 个 PDSA 循环开

始为 71.7%，2021 年 11 月第 4 个 PDSA 循环为 43.8%，随后两个月分别为 28.0% 和 28.6%。2022 年 2 月为 45.2%，进入第 5 个 PDSA 循环。干预措施实施后抗生素使用时间占住院时间百分比连续 8 个月以上的数据点位于平均值以下，变化具有统计学意义。2021 年 11 月—2023 年 2 月的 16 个数据点形成了新的平均线，即为 32%（图 4）。

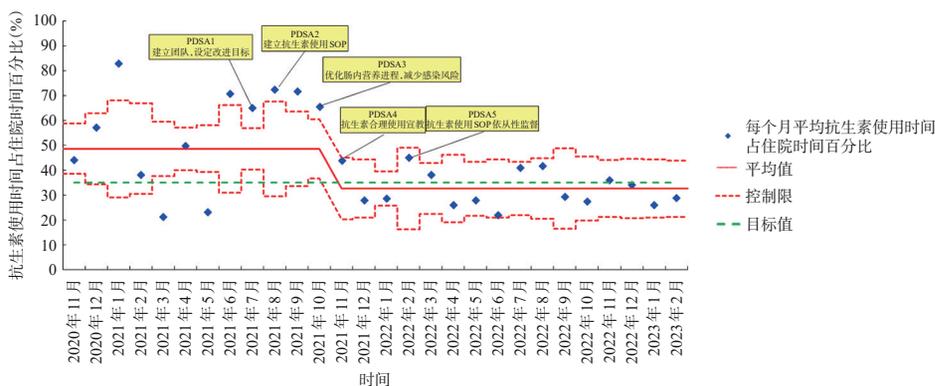


图 4 VLBW 早产儿抗生素合理使用质量改进项目运行图 [PDSA] 计划-执行-研究-行动 (plan-do-study-act); [SOP] 标准操作流程 (standard operating procedure)。

3 讨论

VLBW 早产儿抗生素的使用一直是临床医生及国家卫生管理部门关注的问题^[11]。抗生素是把双刃剑，在合理使用的情况下可以挽救生命，但过度应用抗生素会增加早产儿近期及远期的并发症。国外的研究数据显示，与未应用抗生素的早产儿相比，抗生素的使用与早产儿死亡及严重并发症发生相关。抗生素治疗 ≥ 5 d 增加严重坏死性小肠结肠炎风险，每增加一天抗生素的使用，早产儿死亡或严重并发症、严重支气管肺发育不良的风险会增加 14%^[12]。NICU 中未感染极早产儿的经验性抗生素使用率较高^[13]。抗生素暴露时间延长与体重增长速度下降、达到全肠内喂养时间延迟、喂养不耐受以及坏死性小肠结肠炎 (≥ 2 期) 相关^[14]。鉴于抗生素的相关风险，减少 NICU 不必要的抗生素使用变得越来越必要和紧迫。但对早产儿进行抗生素使用的临床随机对照研究受到伦理、临床实践难度等多方面的限制，而质量改进研究比较适合早产儿，从确定目标到数据监测，不增加额外的临床风险。本研究应用质量改进方法，进行早产儿抗生素合理应用的探索。从制定抗生素使用标准化流程、监管抗生素合理使用执行性到控

制感染源头、减少早产儿感染风险等措施来减少抗生素的使用。采用以上质量改进措施后，也在数据的变化中观察到抗生素使用时间占住院时间百分比的持续下降。

在制定抗生素使用标准化流程方面，国际上很多新生儿医疗中心都发布了各自的抗生素使用标准。佛蒙特-牛津网络 (Vermont Oxford Network) 在 2016 年 1 月—2017 年 12 月期间开展了一项名为“明智选择抗生素”的国际多中心抗生素使用项目，有来自全球 146 个 NICU 的多学科团队参与。该项目评估了入组 NICU 对美国疾病预防控制中心提出的抗生素使用规范管理核心要素 (领导引领、责任心、药学专业支持、执行力、数据监测、反馈、宣教) 的执行情况及抗生素使用率 (定义为 NICU 中早产儿在调查当日接受 1 种或多种抗生素治疗的百分比)。结果显示，经过抗生素标准化管理流程的督导及强化执行，入组 NICU 新生儿的抗生素使用率从 16.7% 下降至 12.1%^[15]。而在本研究的质量改进研究中，也在组建抗生素管理团队后先后制定了早发型败血症、晚发型败血症以及凝固酶阴性葡萄球菌感染的标准化抗生素使用流程。针对性地对医生、药剂师、护士进行抗生素使用标准化管理宣教，专业组查房时进行抗生素使用

合理性分析,提高标准化抗生素使用流程的执行率。抗生素使用规范的制定是质量改进的重要一步,但尽管有相关的规范及指南,抗生素使用在各NICU间仍存在很大差异,这与医务人员对抗生素使用指南的理解、执行力度、药剂科支持程度均相关。临床过程中的监督执行才是抗生素使用时间明显降低的重要因素。本研究中,在制定了适合本中心的抗生素使用流程后,在查房、医疗质控数据分析中强调抗生素使用流程的执行情况,并对没有遵循抗生素使用流程的案例进行个案分析,提高抗生素使用的规范性。实时的数据监测与反馈也是对抗生素使用流程执行情况最好的监督。

早产儿抗生素管理的革新之处在于缩短可疑感染早产儿经验性抗生素的使用时间,36 h停用抗生素的方案可以减少不必要的抗生素使用。研究表明,在抗生素使用36 h且血培养未报警时停止使用抗生素是安全的,可减少抗生素的使用量^[16]。国外一个4级NICU开展了为期3年的质量改进研究,旨在降低抗生素使用率,目标降幅为基线的20%。该研究显示抗生素使用率从基线时的27.6%下降到15.5%,下降幅度超过40%,并持续了18个月以上。达到上述质量改进结果的最可归因的干预措施包括应用败血症风险计算器,采用36 h的败血症评估期、36 h的抗生素硬停药策略,以及制定并应用胎龄35周以下早产儿早发型败血症评估指南。住院期间未应用抗生素的早产儿比例也从15.8%增加到35.1%^[17]。另一项研究也显示,在262例接受了抗生素治疗(基线期139例,干预后123例)的患儿中,不必要的抗生素使用时间(被定义为超出抗生素使用共识指南的抗生素治疗时间)百分比从42%下降到12%,抗生素标准停用时间的依从性从32%增加到76%,且停用抗生素2周内没有再次应用抗生素治疗的情况发生^[18]。

本项目在降低VLBW早产儿早发型和晚发型败血症方面,还从感染预防的角度出发,通过一系列措施降低感染风险,以减少抗生素的使用。在营养管理方面,我们优化了相关措施,积极提倡母乳喂养,建立了母乳库以提供捐赠母乳,加快了肠内喂养的进程,同时缩短了肠外营养时间和中心静脉置管时间。此外,我们还大力推广袋鼠式护理和家庭参与式护理。合理的营养管理方案可以大大减少早产儿的住院时间及感染风险^[7, 19]。母乳喂养一直是NICU高危早产儿的肠内

营养首选,母乳对坏死性小肠结肠炎具有明显的保护作用,还可能降低晚发型败血症、严重早产儿视网膜病的风险^[20]。本中心进一步强化了母乳喂养的优势,提供医院级别的吸奶器,产后1 h内开始吸乳,提供方便的送母乳的流程,医院建有母乳库,给没有亲母母乳的早产儿提供捐赠母乳,也提高了NICU中袋鼠式护理的频次,以缩短达足量肠内营养的时间,尽早拔除中心静脉导管,停止肠外营养支持。美国俄亥俄州的研究显示,1 916例早产儿中,242例发生感染,其中69%与导管相关^[21]。因此,积极的肠内营养管理是减少早产儿感染风险,强化抗生素合理使用过程中的重要环节,也是本研究中实现抗生素使用时间占比下降并维持质量改进成果的重要因素之一。

本项目为单中心的质量改进研究,有效地降低了VLBW早产儿的抗生素使用时间。质量改进过程是应用基于统计理论、过程控制的质量改进工具,不断叠加实施不同的质量改进措施,并追踪数据的变化,直至差异达到统计学意义的过程^[22]。但本研究也存在一定的局限性,其改进成果反映的是单中心在特定医院系统环境中发生的改进变化,早产儿疾病的严重程度及医疗资源存在差异。但其他医疗中心可以从我们的质量改进研究中借鉴一定经验,根据本单位的实际情况设定质量改进的目标,并采用适用于本单位的质量改进措施来进行质量改进研究。相信在不远的将来,随着早产儿的数据监测与医疗质量改进有力的结合,将进一步提高我国早产儿的救治水平,改善早产儿的预后。

作者贡献声明:全美盈负责文章设计及数据分析;冯淑菊、张玉、王晨、张乐嘉负责数据收集;李正红负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network[J]. *Semin Perinatol*, 2003, 27(4): 293-301. PMID: 14510320. DOI: 10.1016/s0146-0005(03)00046-6.
- [2] Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, et al. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(1): e180164. PMID: 30646054. PMID: PMC6324528.

- DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0164.
- [3] Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 58-66. PMID: 19117861. PMCID: PMC2760222. DOI: 10.1542/peds.2007-3423.
- [4] Fajardo C, Alshaikh B, Harabor A. Prolonged use of antibiotics after birth is associated with increased morbidity in preterm infants with negative cultures[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(24): 4060-4066. PMID: 29792103. DOI: 10.1080/14767058.2018.1481042.
- [5] Agarwal S, Patodia J, Mittal J, et al. Antibiotic stewardship in a tertiary care NICU of northern India: a quality improvement initiative[J]. *BMJ Open Qual*, 2021, 10(Suppl 1): e001470. PMID: 34344741. PMCID: PMC8336190. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-001470.
- [6] Thorpe KE, Joski P, Johnston KJ. Antibiotic-resistant infection treatment costs have doubled since 2002, now exceeding \$2 billion annually[J]. *Health Aff (Millwood)*, 2018, 37(4): 662-669. PMID: 29561692. DOI: 10.1377/hlthaff.2017.1153.
- [7] Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, et al. Late-onset sepsis among very preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(6): e2022058813. PMID: 36366916. DOI: 10.1542/peds.2022-058813.
- [8] Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, et al. Early-onset sepsis among very preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(4): e2021052456. PMID: 34493539. DOI: 10.1542/peds.2021-052456.
- [9] Benneyan JC, Lloyd RC, Plsek PE. Statistical process control as a tool for research and healthcare improvement[J]. *Qual Saf Health Care*, 2003, 12(6): 458-464. PMID: 14645763. PMCID: PMC1758030. DOI: 10.1136/qhc.12.6.458.
- [10] 李正红. 质量改进在临床医学中的意义和应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2024, 26(3): 219-223. PMID: 38557371. PMCID: PMC10986376. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309009.
- [11] Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(4): 365-371. PMID: 28241253. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678.
- [12] Vatne A, Hapnes N, Stensvold HJ, et al. Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: a population-based cohort[J]. *J Pediatr*, 2023, 253: 107-114.e5. PMID: 36179887. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.09.029.
- [13] 刘淑华, 冯丽娟, 李莉, 等. 实施持续质量改进降低早产儿医院感染的临床研究[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 35(5): 321-325. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2020.05.001.
- [14] Zhu Y, Yang Q, Wu F, et al. The impact of early empirical antibiotics treatment on clinical outcome of very preterm infants: a nationwide multicentre study in China[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 14. PMID: 36698176. PMCID: PMC9878784. DOI: 10.1186/s13052-023-01414-x.
- [15] Dukhovny D, Buus-Frank ME, Edwards EM, et al. A collaborative multicenter QI initiative to improve antibiotic stewardship in newborns[J]. *Pediatrics*, 2019, 144(6): e20190589. PMID: 31676682. DOI: 10.1542/peds.2019-0589.
- [16] Morales-Betancourt C, De la Cruz-Bértolo J, Muñoz-Amat B, et al. Reducing early antibiotic use: a quality improvement initiative in a level III neonatal intensive care unit[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 913175. PMID: 35712636. PMCID: PMC9192948. DOI: 10.3389/fped.2022.913175.
- [17] Meyers JM, Tulloch J, Brown K, et al. A quality improvement initiative to optimize antibiotic use in a level 4 NICU[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e20193956. PMID: 33055227. DOI: 10.1542/peds.2019-3956.
- [18] Vyas DP, Quinones-Cardona V, Gilfillan MA, et al. Reduction of unnecessary antibiotic days in a level IV neonatal intensive care unit[J]. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*, 2022, 2(1): e50. PMID: 36483355. PMCID: PMC9726496. DOI: 10.1017/ash.2022.33.
- [19] 全美盈, 王长燕, 张玉, 等. 超低出生体重早产儿早期营养支持及生长状况十年变化分析[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2017, 32(3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2017.03.005.
- [20] Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 707. PMID: 29857555. PMCID: PMC6024377. DOI: 10.3390/nu10060707.
- [21] Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, et al. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(3): 427-435. PMID: 21339274. DOI: 10.1542/peds.2010-2141.
- [22] Silver SA, Harel Z, McQuillan R, et al. How to begin a quality improvement project[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(5): 893-900. PMID: 27016497. PMCID: PMC4858490. DOI: 10.2215/CJN.11491015.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)