

儿童原发性免疫缺陷病 35 例临床分析

刘雪茹¹ 农光民²

(1. 武汉市儿童医院, 湖北 武汉 430016; 2. 广西医科大学第一附属医院儿科, 广西 南宁 530021)

[摘要] **目的** 了解儿童原发性免疫缺陷病(PID)的临床特点。**方法** 对2005年9月至2008年12月收治的35例PID患儿的临床资料进行分析,包括现病史,个人史,家族史,临床表现,实验室检查,诊断情况,住院期间治疗和转归等情况。**结果** 35例PID中,T、B细胞联合免疫缺陷病6例,X连锁无丙种球蛋白血症4例,选择性IgG亚类缺陷22例,常见变异性免疫缺陷病1例,慢性肉芽肿病2例。全部病例均有发热,并伴反复感染,感染部位主要是呼吸道和消化道,其中部分患儿生长发育落后于正常同龄儿。采用人血丙种球蛋白输注、抗感染等综合治疗,除2例放弃治疗,1例转外院治疗外,其余均好转出院。**结论** 对反复感染或伴发自身免疫性疾病,长期使用抗生素无效的患儿,应详细询问病史、家族史,注意PID的可能,及早进行免疫功能测定,以利于早期识别和诊断。

[中国当代儿科杂志,2010,12(8):625-629]

[关键词] 原发性免疫缺陷病;临床特点;儿童
[中图分类号] R593.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)08-0625-05

Primary immunodeficiency diseases in children: clinical analysis of 35 cases

LIU Xue-Ru, NONG Guang-Min. Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China (Nong G-M, Email: ngm8525@163.com)

Abstract: Objective To summarize clinical features of primary immunodeficiency diseases (PID) in children. **Methods** The clinical data of 35 children with PID from September 2005 to December 2008 were studied retrospectively, including illness history, birth history, family history, clinical manifestations, laboratory findings, diagnosis, treatment and outcome. **Results** Of the 35 cases of PID, 6 cases were confirmed with combined T- and B-cell immunodeficiency, 4 cases with X-linked agammaglobulinaemia, 22 cases with selective IgG subclass deficiency, 1 case with common variable immunodeficiency and 2 cases with chronic granulomatous disease. All cases had fever and recurrent infections. Respiratory and digestive tract infections were the most common clinical manifestation. Some of the PID cases lagged behind the normal children of the same age in growth and development. Human γ -globulin transfusion and anti-infection therapy were administered. Two patients discontinued the therapy, one was transferred to the other hospital and the other 32 patients were discharged following improvement in clinical symptoms. **Conclusions** PID should be considered in children who suffer from recurrent infections and autoimmune diseases or do not respond to long-term use of antibiotics. Immunologic tests should be done as early as possible for the children. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (8):625-629]

Key words: Primary immunodeficiency disease; Clinical feature; Child

原发性免疫缺陷病(PID)是一组主要由单基因遗传的免疫系统疾病,其临床共同表现为反复感染,易患自身免疫性疾病和恶性肿瘤。目前,已经发现了200多种PID的临床表型,其中大约有100多种已经有明确的分子遗传学基础^[1]。PID病因复杂,目前尚未完全清楚。为探讨其临床特点,以利于早期识别和及时诊断,本研究总结了我院35例儿童PID的临床资料,报告如下。

1 临床资料

对广西医科大学第一附属医院儿科2005年9月至2008年12月收治的35例PID患儿的临床资料进行分析,诊断和分类标准参考2005年免疫学国际联合会PID分类委员会公布的方案^[2]和泛美免疫缺陷病组、欧洲免疫缺陷病会1999年提出的PID

[收稿日期]2009-12-04;[修回日期]2010-02-22
[基金项目]广西壮族自治区科技厅攻关项目基金(桂科攻2006167)。
[作者简介]刘雪茹,女,硕士,住院医师。
[通信作者]农光民,教授。

诊断标准^[3],除外各种继发因素所致的免疫功能低下。

所有临床数据均来自住院病例资料,包括入院年龄,发病年龄,性别,既往史,出生史,家族史,发病时的症状、体征,实验室检查,诊断情况,住院期间治疗和转归等。其中 X 连锁无丙种球蛋白血症 4 例,T、B 细胞联合免疫缺陷病 6 例,选择性 IgG 亚类缺陷 22 例,普通变异性免疫缺陷病 1 例,慢性肉芽肿病 2 例。

2 结果

2.1 一般情况

35 例 PID 患儿入院时年龄为 1.6 ~ 156(64.9 ± 49.3)个月,发病年龄为 0.2 ~ 72(29.9 ± 12.1)个月,均无血缘关系。男 28 例,女 7 例。其中 3 例男性患儿家族中有病情相似成员(因到本院就诊前已经死亡,故未能做出 PID 诊断),2 例 X 连锁无丙种球蛋白血症患儿的同胞弟弟均有类似病情,因生后反复感染分别死于败血症和肺炎、心衰;另 1 例慢性

肉芽肿病患儿的同胞兄长于 9 月大时因“曲霉菌性肺炎”死亡。

2.2 主要临床表现

35 例 PID 患儿均有发热,其中咳喘 33 例次,腹泻 9 例次,有智力和体力发育落后、倒退及抽搐等神经系统症状者 6 例次,皮肤真菌感染 4 例,深部脓肿 3 例次,皮疹 8 例次,鹅口疮 5 例次,扁桃体缺如 5 例次,淋巴结肿大 7 例次,肝脏肿大 12 例次,脾脏肿大 6 例次,营养发育落后 5 例次。见表 1。

2.3 伴发疾病

1 例 X 连锁无丙种球蛋白血症合并支气管扩张、肺心病,1 例 X 连锁无丙种球蛋白血症合并鼻窦炎,1 例 X 连锁无丙种球蛋白血症合并肺气肿、肺不张,1 例 T、B 细胞联合免疫缺陷合并荨麻疹性血管炎、慢性鼻窦炎、慢性中耳炎和慢性腮腺炎,1 例 T、B 细胞联合免疫缺陷合并粒细胞缺乏症,1 例 T、B 细胞联合免疫缺陷合并低钾、低钠、低钙、低磷、低镁血症,1 例 T、B 细胞联合免疫缺陷合并不典型川崎病,1 例慢性肉芽肿合并肺结核、反复肺炎、骨髓炎,1 例慢性肉芽肿合并真菌性肺炎。

表 1 PID 患儿主要临床表现 (例)

类型	例数	发热	咳喘	腹泻	神经系统症状	皮肤真菌感染	深部脓肿	皮疹	鹅口疮
T、B 细胞联合免疫缺陷病	6	6	4	3	2	1	0	2	2
抗体缺陷为主的免疫缺陷病									
普通变异性免疫缺陷病	1	1	1	0	1	0	0	0	1
X 连锁无丙种球蛋白血症	4	4	4	1	0	0	0	2	1
选择性 IgG 亚类缺陷病	22	22	22	4	2	2	1	2	0
先天性吞噬细胞数量或功能缺陷 (慢性肉芽肿病)	2	2	2	1	1	1	2	2	1
总计	35	35	33	9	6	4	3	8	5

续表 1

类型	扁桃体缺如	淋巴结肿大	肝脏肿大	脾脏肿大	营养发育落后
T、B 细胞联合免疫缺陷病	1	3	3	3	2
抗体缺陷为主的免疫缺陷病					
普通变异性免疫缺陷病	0	1	0	1	1
X 连锁无丙种球蛋白血症	4	0	0	0	0
选择性 IgG 亚类缺陷病	0	3	7	1	1
先天性吞噬细胞数量或功能缺陷 (慢性肉芽肿病)	0	0	2	1	1
总计	5	7	12	6	5

2.4 实验室检查

2.4.1 T、B 细胞联合免疫缺陷 该组患儿的 CD4/CD8 比值均有不同程度的下降,其中 3 例患儿的 IgM 水平均明显高于健康同龄儿童参考值上限,而 IgG 和 IgA(除 1 例外)均低于健康同龄儿童参考

值下限;外周血淋巴细胞绝对计数除 1 例外均 < 3 × 10⁹/L,其中 2 例外周血淋巴细胞绝对计数多次检查均 < 1.5 × 10⁹/L 的患儿,经 X 线胸片检查未见胸腺影。

2.4.2 普通变异性免疫缺陷病 该组患儿的

CD4/CD8 比值下降,血清 IgG、IgM、IgA 均低于正常同龄儿均值 2 S,外周血淋巴细胞绝对计数多次检查均 $<1.5 \times 10^9/L$,X 线胸片检查未见异常,外周血多次复查三系均下降:白细胞 $(1.47 \sim 2.49) \times 10^9/L$,红细胞 $(2.36 \sim 2.43) \times 10^{12}/L$,血小板 $(26 \sim 51) \times 10^9/L$ 。

2.4.3 X 连锁无丙种球蛋白血症 4 例患儿中 2 例 CD4/CD8 比值下降,1 例正常,1 例升高;全部患儿的 IgG、IgA、IgM 水平均低于健康同龄儿童参考值下限,IgG 亚类值均有不同程度的下降,CD19⁺ 均 $<2\%$;外周血淋巴细胞绝对计数在正常值范围。

2.4.4 选择性 IgG 亚类缺陷 共检出单纯 IgG 亚类缺陷 9 例,其中 IgG1 缺陷 5 例,IgG2 及 IgG3 缺陷各 2 例;联合 IgG 亚类缺陷 13 例,其中 IgG1-IgG3 缺陷 4 例,IgG2-IgG4 缺陷 1 例,IgG1-IgG2-IgG4 缺陷 1 例,IgG1-IgG2-IgG3 缺陷 4 例,IgG1-IgG2-IgG3-IgG4 缺陷 3 例。该 22 例选择性 IgG 亚类缺陷者,17 例血清 IgG 均不同程度地低于正常同龄儿水平。

2.4.5 慢性肉芽肿病 该 2 例患儿的 CD4/CD8 比值均正常,IgA 均升高,而 IgG 和 IgM 均正常,外周血淋巴细胞绝对计数在正常值范围;白细胞总数多次复查均 $>20 \times 10^9/L$;四唑氮蓝试验(NBT)1 例为阴性,1 例为弱阳性,流式细胞仪呼吸爆发试验检测 2 例患儿的刺激指数均远远小于 100 (仅为 1.8 左右)。

2.5 转归

住院期间采用输注人血丙种球蛋白、抗感染等综合治疗,2 例因经济困难放弃治疗,1 例转外省医院继续治疗,其余 32 例均好转出院。现存活 32 例,其余 3 例失访。

3 讨论

近年来,对特定病原体选择性易感相关基因缺陷的认识导致了基于临床标准新的 PID 分类的提出。按照发病机制和遗传学特征分类,PID 可分为 8 大类:T 细胞和 B 细胞联合免疫缺陷、以抗体缺陷为主的体液免疫缺陷、其他已明确的免疫缺陷综合症、免疫失调性疾病、吞噬细胞数量或功能先天性缺陷、天然免疫缺陷、自身炎症反应性疾病和补体缺陷^[2]。本研究报道的 3 大类 PID 病种,均为较常见的类型,与其他作者报道的结果相一致^[4],但不完全包括其中的亚类或亚型,与目前缺少相应的分子生物学和基因诊断技术有关,也可能与部分患儿发病年龄小,病情较重,到本院就诊前已经死亡而未能及时做出 PID 诊断有关。此外,本院诊断的 3 大类 PID 病种,

以抗体缺陷为主的 PID 和吞噬细胞数量和(或)功能缺陷病已进行了具体分类,而 T、B 细胞联合免疫缺陷病的分子发病机制较为复杂,大多是从分子水平上进行具体分类,由于实验条件所限本组病例并未做分子水平检测,故未能对 T、B 联合免疫缺陷病进行分类,有待今后进一步研究。

目前部分 PID 的分子学发病基础已经得到阐明,X 连锁无丙种球蛋白血症的分子遗传学基础为 *Btk* 基因突变引起,从而导致其外周血成熟 B 细胞明显减少,产生低丙种球蛋白血症,使机体的免疫力低下,容易发生细菌感染。因此外周血 B 细胞和血清免疫球蛋白明显下降是该病的主要实验室特征。本院诊断的全部 X 连锁无丙种球蛋白血症患儿均为男性,实验室检查发现其 IgG、IgA、IgM 水平均低于健康同龄儿童均值 1.96 S 以下,而代表成熟 B 细胞的 CD19 均在 2% 以下,与 X 连锁无丙种球蛋白血症的分子生物学发病机制相符合。此外,由于母体 IgG 可通过胎盘进入胎儿血液循环,故患儿一般在出生后数月内可不出现任何症状。随着母体 IgG 的不断分解代谢而逐渐减少,患儿多于生后 4 ~ 12 个月开始出现感染症状。本组病例中的 4 例 X 连锁无丙种球蛋白血症患儿发病年龄为 5 ~ 13 岁,平均 7.6 岁,符合以抗体缺陷为主 PID 的一般规律。X 连锁无丙种球蛋白血症患儿特征性的体征是扁桃体和浅表淋巴结发育不良。本研究中的 4 例 X 连锁无丙种球蛋白血症患儿,3 例均扁桃体缺如。尽管存在反复感染,局部淋巴组织并没有增生表现,这也是临床医师最容易观察到的现象,对于临床诊断 X 连锁无丙种球蛋白血症和进行免疫功能的进一步评价具有重要指导意义。

普通变异性免疫缺陷病的实验室特征为外周血 IgG、IgA、IgM 含量均普遍降低,而 B、T 细胞数量大致正常,但有 1/3 的普通变异性免疫缺陷病病例 T 细胞亚群出现异常^[2],表现为 CD8⁺ T 细胞升高,CD4/CD8 T 细胞比例下降,这些病例多伴有脾、淋巴结肿大和支气管扩张。本研究中的 1 例普通变异性免疫缺陷病患儿外周血 IgG、IgA、IgM 含量均较健康同龄儿童明显下降,而总 T 细胞及 CD8⁺ T 细胞升高,CD4/CD8 T 细胞比例小于 1,体检发现有淋巴结和脾肿大,与文献报道的相一致^[2]。此外普通变异性免疫缺陷病患儿发生恶性肿瘤的机率较高,为 8.5% ~ 10%。本组病例中的 1 例普通变异性免疫缺陷病患儿多次行血常规检查显示外周血三系均不同程度的降低,骨髓细胞学检查暂未发现异常,目前在继续随访观察中。

选择性 IgG 亚类缺陷病是儿童时期最常见的免疫缺陷病之一^[5]。本研究的 35 例 PID 中,选择性 IgG 亚类缺陷病 22 例,所占比例最高,与文献记载的相符。本研究的 22 例 IgG 亚类缺陷中,9 例患儿为 IgG 亚类单独缺陷,而其总 IgG 水平并未降低甚至升高,主要是因为当某一种 IgG 亚类缺陷或不足时,其他亚类可有部分代偿性增高;而且当 IgG3 或 IgG4 缺陷时,由于其在总 IgG 中所占比例较低,故不至影响总 IgG 浓度,当 IgG2 缺陷时,若伴有 IgG1 的代偿性增高,则总 IgG 水平并不下降,有时反可上升。此外,本研究显示 17 例血清总 IgG 低于正常同龄儿水平者,16 例均伴有 IgG1 缺陷,这与 IgG1 在总 IgG 中所占比例最高有关。总之,总 IgG 浓度完全不能代表各亚类浓度。因此,对反复感染患儿尤其是 IgG 水平低下者,应同时检测 IgG 亚类水平,有助于及早发现 IgG 亚类缺陷患者,及早采取针对性治疗,减少儿童反复感染的发生率。

慢性肉芽肿病的发病特点为反复发生皮肤、淋巴结、呼吸道和骨骼的慢性感染,受侵犯的器官如肺、肝和骨可见到肉芽肿。本组病例中的 2 例慢性肉芽肿病患儿均伴有皮肤脓肿及肝脏肿大,其中 1 例伴有肛旁脓肿及化脓性骨髓炎,这些体征远较其他类型 PID 患儿发现率高。不难看出慢性肉芽肿病患儿在病史及体征方面,与其他类型 PID 有显著不同,对于婴幼儿期起病,病史中有反复脓肿及肉芽肿形成,查体发现肝、脾、淋巴结肿大,肛周脓肿形成的患儿应常规行四唑氮蓝试验及流式细胞仪-DHR 法进行慢性肉芽肿病的筛查。本组病例中的 2 例慢性肉芽肿病患儿四唑氮蓝试验 1 例为阴性,1 例为弱阳性,又经流式细胞仪-DHR 试验检测 2 例患儿的刺激指数均为 1.8 左右,有阳性家族史的患儿母亲及小姨的刺激指数均明显低于 100,提示可能为携带者,而父亲的刺激指数为 300.66,提示正常。实验室检查还发现 2 例慢性肉芽肿病患儿的血常规显示白细胞总数较其他类型 PID 患儿明显升高(多次复查均 $> 20 \times 10^9/L$),考虑与吞噬细胞仅能吞噬而不能有效杀灭病原体,从而形成过度的炎症反应有关。此外,该 2 例慢性肉芽肿病中 1 例有阳性家族史,其同胞兄长于 9 月大时因“曲霉菌性肺炎”死亡,另 1 例因卡介苗接种后播散反应起病,此类患儿在发病时很容易被肺结核或结核感染的表象所掩盖而忽略其基础疾病,因此建议在接种卡介苗前应尽量详细询问家族史,以避免给此类患儿及家庭造成不必要的痛苦和治疗上的困难。

目前 PID 总发病率各国报道不一,尚无确切资

料,澳大利亚报道约为 5.6/10 万^[6],伊朗报道其西北部的土耳其种族约为 24/10 万^[7],美国报道是 1/1 200,我国大陆目前尚缺乏这方面的统计学数据。虽然各国报道的 PID 发病率不同,但均以抗体缺陷为主,约占 31.9% ~ 74.6%^[8]。本研究报道的 PID 中以抗体缺陷为主的免疫缺陷病所占比例最多,占 77.1%,其次为联合免疫缺陷病,占 17.1%,与上述文献报道的结果相一致。若按 PID 总发病率 1:10 000 计算^[9],我国每年 2 500 万新生儿中,将会增加新的病例 2 500 例;考虑到许多病例因得不到诊断和治疗而死亡,累计存活病例至少有 3 ~ 6 万例,可见 PID 在人群中并不少见。然而目前我国发现的 PID 远远低于此数目。因此,正确诊断 PID 患者,减少漏诊率已经刻不容缓。本院在 3 年内逐步健全并完善 PID 筛查、诊断项目的基础上共诊断出 PID 35 例,而以往 PID 确诊病例极少。随着对 PID 认识程度的进一步加深和相应的分子生物学和基因诊断技术的发展,相信将会有更多病种的 PID 患者得到及时、正确的诊治。

PID 的发病年龄多在婴幼儿期,本研究中各种 PID 的发病年龄为 0.2 ~ 72 个月,平均 29.9 个月,入院年龄为 1.6 ~ 156 个月,平均 64.9 个月。最近美国免疫缺陷基金会进行了一项研究,发现 PID 患儿从出现症状到明确诊断的平均时间跨度长达 9 年^[10]。本组病例中的 1 例普通变异性免疫缺陷病的发病年龄为 24 个月,诊断年龄为 140 个月,在院外以感染性疾病治疗多年而延误诊断,其诊断时间长短与临床医师对 PID 的认识,诊疗技术和检测方法等有关。

PID 是一组与遗传密切相关的疾病,其遗传方式可表现为常染色体显性遗传(AD)、常染色体隐性遗传(AR)、X 连锁遗传(XL)等,部分遗传方式不明^[2]。国外大样本 PID 调查发现其发病率男女比例大致相等^[11]。而本资料中显示男性明显多于女性,可能与本研究报道的病种及病例偏少有关,也不排除本组病人多来自农村,男性患者到大医院就诊的机会多于女性的可能性。

本研究 35 例 PID 患儿表现为不同部位的反复感染,以呼吸道感染最为常见,其次为消化道感染。本组患儿就诊时多伴有肺部感染,有研究发现儿童反复肺部感染病例中,PID 占 10%^[12]。对感染病史超过 5 年的研究表明,PID 患者慢性腹泻和中耳炎的发生率明显高于非免疫缺陷病患者^[13]。还有一部分 PID 患儿因肝脾或淋巴结肿大而就诊,本研究 35 例 PID 中肝、脾及淋巴结肿大分别占 34.3%、17.1%

和20%,具有血液学特征。其中1例患儿因发现颈部淋巴结肿大4年余而就诊,经免疫学等实验室检查而确诊为高IgM血症。血液学表现虽不能作为PID的诊断依据,但作为鉴别诊断,并发症的诊断及治疗均有重要的临床意义^[14]。此外,PID易并发多种自身免疫性疾病,如关节炎、自身免疫性溶血性贫血等,容易误诊。本组病例中的1例T、B细胞联合免疫缺陷病患儿合并有荨麻疹性血管炎,而荨麻疹性血管炎常是皮肤炎、变应性血管炎、系统性红斑狼疮等病的早期症状,故对此类疾病尤其是病史较长合并有反复呼吸道感染者,应常规检查免疫功能以免漏诊并密切观察病情变化。

PID总体预后欠佳。免疫球蛋白替代疗法是治疗抗体缺陷病最根本的方法^[15],故抗体缺陷为主的免疫缺陷经免疫球蛋白积极治疗后预后相对较好。本研究的35例PID中,暂无死亡病例,可能与抗体缺陷为主的免疫缺陷占一定的比例有关,也可能与部分患儿发病较早、及时诊治有关。因此早期识别和及时诊治PID意义重大。

总之,对反复感染或伴发自身免疫性疾病,长期使用抗生素治疗无效的患儿,应详细询问既往史、家族史,注意PID的可能,及早进行免疫功能测定,同时逐步完善PID的相关分子生物学和基因诊断技术,以利于PID的早期识别和及时诊断。

[参 考 文 献]

[1] Schejbel L, Garred P. Primary immunodeficiency: complex genetic disorders[J]. Clin Chem, 2007, 53(2):159-161.
[2] Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Puck J, Roifman C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from

the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006,117(4):883-896.
[3] 陈同辛,王玺.原发性免疫缺陷病诊断标准[J].实用儿科临床杂志,2006,21(9):573-576.
[4] 赵惠君,陈同辛,郝铁群,周云芳,应大明.原发性免疫缺陷病临床发病情况回顾[J].中华儿科杂志,2004,44(6):403-406.
[5] 杨锡强.儿童免疫学[M].北京:人民卫生出版社,2001:215-280.
[6] Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand[J]. J Clin Immunol, 2007, 27(5):517-524.
[7] Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, Barzegar M, Hashemi F, Mesri A, et al. Distribution of primary immunodeficiency diseases in the Turk ethnic group, living in the northwestern iran[J]. J Clin Immunol, 2007, 27(5):510-516.
[8] Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States[J]. J Clin Immunol, 2007, 27(5):497-502.
[9] 蒋利萍.原发性免疫缺陷病诊治进展[J].实用儿科临床杂志,2006,21(21):1443-1444.
[10] Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies[J]. Am Fam Physician, 2003, 68(10):2001-2011.
[11] Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000, 154(2):190-194.
[12] Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies[J]. Am Fam Physician, 2003, 68(10):2001-2011.
[13] Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice[J]. Clin Vaccine Immunol, 2006,13(3):329-332.
[14] 曹励之,王卓.有血液特征的原发性免疫缺陷病[J].实用儿科临床杂志,2008,23(3):169-172.
[15] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006,117(4 Suppl):S525-S553.

(本文编辑:王庆红)

(上接第624页)

[参 考 文 献]

[1] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections[J]. Am J Infect Control, 1988, 16(3):128-140.
[2] Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(3):177-182.
[3] Couto RC, Pedrosa TM, Tofani Cde P, Pedroso Enio RP. Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(6):571-575.
[4] National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nos-

ocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004[J]. Am J Infect Control, 2004, 32(8):470-485.
[5] Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities[J]. Pediatrics, 2005, 115(6):1513-1518.
[6] Golombek SG, Roham AJ, Parvez B, Salice AL, LaGamma EF. "Proactive" management of percutaneously inserted central catheters results in decreased incidence of infection in the ELBW population[J]. J Perinatol, 2002, 22(3):209-213.
[7] Timsit JF. Diagnosis and prevention of catheter-related infections[J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13(5):563-571.

(本文编辑:王庆红)