

论著·临床研究

抗生素临床应用控制对新生儿血源性感染的影响

刘晓露 杨静 陈新红 华子瑜

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室/
儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨抗生素临床应用控制对新生儿血源性感染病原学及临床转归的影响。**方法** 回顾性研究抗生素临床应用控制前后(2010年 vs 2013年)新生儿血源性感染病例的病原菌特点及其耐药情况和临床转归。**结果** 2013年的血源性感染收治率、血源性院内感染发生率(6.47%, 0.70%)均高于2010年(2.78%, 0.30%), 差异有统计学意义($P < 0.01$), 但两年间新生儿血源性感染病例的临床转归比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两年间血培养检出前4位的病原菌均为溶血性葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种和大肠埃希菌; 两年间超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)阳性的肺炎克雷伯菌肺炎亚种和大肠埃希菌的检出率差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。两年间耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)或 β -内酰胺酶阳性的溶血性葡萄球菌、表皮葡萄球菌的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 抗生素临床应用控制方案的实施对血源性感染最常见病原菌及其耐药情况无显著影响, 但可以促进血源性感染患者的病情恢复。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 796-801]

[关键词] 血源性感染; 抗生素; 病原学; 新生儿

Effects of antibiotic stewardship on neonatal bloodstream infections

LIU Xiao-Lu, YANG Jing, CHEN Xin-Hong, HUA Zi-Yu. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Demonstration Base of Standardized Training Base for Resident Physicians/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China (Hua Z-Y, Email: h_ziyu@163.com)

Abstract: Objective To investigate the effects of antibiotic stewardship on the pathogen and clinical outcome of neonatal bloodstream infections (BSIs). **Methods** A retrospective study was performed on neonates with BSIs who were admitted to the neonatal ward in the years of 2010 (pre-stewardship) and 2013 (post-stewardship) for pathogens, antibiotic resistance, antibiotic use, and clinical outcomes. **Results** The admission rate of BSIs (6.47% vs 2.78%) and the incidence of nosocomial BSIs (0.70% vs 0.30%) in 2013 were significantly higher than in 2010 ($P < 0.01$). However, there were no significant differences in the clinical outcomes between the years of 2010 and 2013 ($P > 0.05$). The four most common pathogens isolated from blood cultures, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* and *E.coli*, were similar between the two years. There were no significant differences in the detection rates of extended spectrum β -lactamase-positive *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* or *E.coli* between the two years. The detection rates of methicillin-resistant *Staphylococcus*/ β -lactamase-positive *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus epidermidis* were similar between the two years ($P > 0.05$). **Conclusions** Since the implementation of antibiotic stewardship, there has been no marked variation in the common pathogens and their antibacterial resistance in neonatal BSIs. The antibiotic stewardship could promote the recovery of patients with BSIs.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 796-801]

Key words: Bloodstream infection; Antibiotics; Pathogen; Neonate

[收稿日期] 2016-03-17; [接受日期] 2016-06-14

[基金项目] 国家临床重点专科—新生儿学项目资助(卫办医政函[2011]873号)。

[作者简介] 刘晓露, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 华子瑜, 女, 教授。

细菌耐药是全球面临的一个严峻问题，特别是在发展中国家，近年来有越来越多关于多重耐药菌感染的报道^[1-2]。而抗生素过度使用与细菌耐药密切相关^[3]。我国是抗生素过度使用尤其严重的国家之一^[4]。我国抗生素临床应用监测网显示，2005~2010年住院患者抗生素使用强度为70~80累计限定日剂量（defined daily doses, DDDs），高于多数欧洲国家（20~30 DDDs）。因此，为加强抗生素临床应用管理、控制细菌耐药、保障医疗质量和医疗安全，卫生部进行了抗生素临床应用整治。重庆医科大学附属儿童医院于2012年8月正式实施《抗菌药物临床应用管理办法》。

新生儿是感染高发危险人群，新生儿感染性疾病的发病率和病死率占新生儿疾病首位^[5-6]。据联合国2013千年发展目标报道，目前新生儿死亡人数为290万，占所有儿童死亡人数的44%，其中约1/3为感染性疾病所致^[7]。早期合理抗感染治疗是改善新生儿预后的关键。然而，大多新生儿感染性疾病的症状和体征无特异性，而实验室检查需要一定的时间，使早期、准确的诊断成为难题^[8]，因此，为了早期控制新生儿感染、防止严重并发症发生，临床医生往往在感染尚不明确的情况下即使用抗生素^[9]。既往有报道认为，严格控制抗生素的临床应用，可能使感染性疾病病情加重或增加院内感染的发生率^[10-11]，而近年来的研究表明，不合理地预防性应用抗生素可引起菌群失调及耐药菌株产生，增加院内感染的机会^[12]。严格控制抗生素的临床应用，是否会影响新生儿感染性疾病的病情转归及院内感染发生率，目前研究极少。本研究选取抗生素临床应用控制前后（2010年 vs 2013年）我院新生儿败血症、化脓性脑膜炎、急性血源性骨髓炎等血源性感染病例进行回顾性研究，以评价抗生素临床应用控制对新生儿感染性疾病病原学及临床特点的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究以2010年和2013年重庆医科大学附属儿童医院新生儿病房的住院患儿为总体研究对象，其中2010年总收治病人6045例、2013年7265例，将其中确诊为新生儿败血症、化脓性脑膜炎、急性血源性骨髓炎（统称“血源性感染”）

的病例纳入研究：2010年168例、2013年470例，对其病原菌及耐药情况、抗生素使用情况、出院转归、院内感染等进行深入分析。新生儿败血症、化脓性脑膜炎、急性血源性骨髓炎诊断符合《实用新生儿学》、《小儿外科学》相应疾病标准^[15,13]。

1.2 抗生素使用强度

抗生素使用强度 = (抗生素累计 DDD / 同期收治患者人天数) × 100

注：同期收治患者人天数 = 同期出院患者人数 × 同期患者平均住院天数。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析处理。计数资料用百分率表示，非正态分布计量资料用中位数（四分位间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。计数资料的比较采用 χ^2 检验，非正态分布计量资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2010年与2013年患者总体情况比较

2010年总收治新生儿6045例、2013年7265例。2013年的早产儿和极低出生体重儿收治率（24.01%，2.84%）均显著高于2010年（22.10%，2.13%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；经外周静脉穿刺中心静脉置管术（peripherally inserted central catheter, PICC）应用率（2.51%）高于2010年（0.79%），差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。2013年合并肺炎者429例（91.28%），2010年147例（87.5%），差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。2013年的血源性感染收治率、血源性院内感染发生率（6.47%，0.70%）均高于2010年（2.78%，0.30%），差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。2013年的抗生素使用率（79.25%）低于2010年（91.83%）（ $P < 0.01$ ），抗生素使用强度（8.37 DDDs）亦低于2010年（10.65 DDDs）。发生血源性院内感染的患者中，2013年预防性抗生素使用率为78%，低于2010年（100%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

2.2 2010年与2013年的血源性感染情况比较

血源性感染2010年168例、2013年470例，其中2013年的出生胎龄[38（34，39）周]小于2010年[38（36，40）周]（ $P < 0.05$ ）；2013年的入院日龄[2（0，12）d]小于2010年[8（1，16）d]（ $P < 0.01$ ）；两组性别、出生体重的差异均无统

统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2010 年与 2013 年血源性感染病例的基本情况比较

分组	例数	性别 (男/女)	出生胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	入院日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]
2010 年	168	103/65	38(36,40)	3000 (2350,3400)	8(1,16)
2013 年	470	291/179	38(34,39)	2880 (2100,3350)	2(0,12)
$\chi^2(Z)$ 值		0.019	(2.398)	(1.678)	(4.231)
P 值		0.890	0.017	0.093	<0.001

血源性感染病例中, 2010 年的新生儿败血症 160 例 (95.2%), 其中血培养阳性者 77 例 (48.1%); 2013 年的新生儿败血症 456 例 (97.0%), 其中血培养阳性者 144 例 (31.6%)。2013 年革兰阳性菌感染率 (52.1%) 低于 2010 年 (75.3%), 革兰阴性菌感染率 (41.0%) 高于 2010 年 (24.7%), 真

菌感染率 (6.9%) 高于 2010 年 (0.0%), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2010 年、2013 年血培养检出率前 4 位的病原菌均为溶血性葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、大肠埃希菌。2013 年的溶血性葡萄球菌和表皮葡萄球菌感染率 (3.7%、5.0%) 较 2010 年 (14.4%、13.1%) 降低 ($P<0.01$); 肺炎克雷伯菌肺炎亚种和大肠埃希菌感染率 (5.3%、4.6%) 与 2010 年 (5.0%、2.5%) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2013 年与 2010 年耐甲氧西林葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus*, MRS) 或 β -内酰胺酶阳性的溶血性葡萄球菌、表皮葡萄球菌的检出率差异无统计学意义 ($P>0.05$); 对万古霉素、利奈唑胺、呋喃妥因、替考拉宁均无耐药; 对氨苄青霉素、苯唑西林、青霉素、头孢西丁、阿莫西林棒酸、红霉素、克林霉素耐药率均 $>75\%$, 差异也无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2~3。

表 2 2010 年与 2013 年新生儿败血症血培养检出率前 4 位病原菌的耐药情况比较 [% (n/N)]

组别	例数	溶血性葡萄球菌		表皮葡萄球菌		肺炎克雷伯菌肺炎亚种	大肠埃希菌
		MRS	β -内酰胺酶阳性	MRS	β -内酰胺酶阳性	ESBL 阳性	ESBL 阳性
2010 年	160	100(19/19)	100(19/19)	89(17/19)	100(19/19)	83(5/6)	75(3/4)
2013 年	456	88(15/17)	94(16/17)	100(22/22)	100(22/22)	86(18/21)	52(11/21)
χ^2 值		2.367	1.150	2.435	-	0.021	0.698
P 值		0.124	0.284	0.119	-	0.885	0.404

注: [MRS] 耐甲氧西林葡萄球菌; [ESBL] 超广谱 β 内酰胺酶。

表 3 2010 年与 2013 年溶血性葡萄球菌和表皮葡萄球菌耐药情况比较 [例 (%)]

抗生素	溶血性葡萄球菌				表皮葡萄球菌			
	2010 年 (n=19)	2013 年 (n=17)	χ^2 值	P 值	2010 年 (n=19)	2013 年 (n=22)	χ^2 值	P 值
万古霉素	0(0)	0(0)	-	-	0(0)	0(0)	-	-
利奈唑胺	0(0)	0(0)	-	-	0(0)	0(0)	-	-
氨苄青霉素	19(100)	17(100)	-	-	19(100)	22(100)	-	-
苯唑西林	19(100)	16(94)	1.150	0.472	17(89)	22(100)	2.435	0.209
红霉素	17(89)	15(88)	0.014	1.000	17(89)	20(91)	0.224	1.000
呋喃妥因	0(0)	0(0)	-	-	0(0)	0(0)	-	-
环丙沙星	13(68)	13(76)	0.290	0.717	10(53)	17(77)	2.753	0.115
呋西地酸	19(100)	16(94)	1.150	0.472	-	21(95)	-	-
替考拉宁	0(0)	0(0)	-	-	0(0)	0(0)	-	-
青霉素	19(100)	17(100)	-	-	19(100)	22(100)	-	-
头孢西丁	19(100)	17(100)	-	-	17(89)	22(100)	2.435	0.209
克林霉素	17(89)	15(88)	0.014	1.000	12(63)	17(77)	0.981	0.493
阿莫西林 / 棒酸	19(100)	16(94)	1.150	0.472	17(89)	22(100)	2.435	0.209

2013年与2010年超广谱β内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)阳性的肺炎克雷伯菌肺炎亚种或大肠埃希菌检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。2013年与2010年肺炎克雷伯菌肺炎亚种对阿莫西林棒酸、氨苄西林舒巴坦、氨苄青霉素、头孢唑林、头孢噻肟、莫西沙星的耐药率均 $>75%$,对头孢他啶、头孢吡肟的耐药率均 $>50%$,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对亚胺培南西司他丁、美罗培南的耐

药率,2013年均较2010年显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。2013年与2010年大肠埃希菌对亚胺培南西司他丁、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦耐药率均 $<30%$,对头孢唑林、头孢噻肟、头孢吡肟耐药率均 $>40%$,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对阿莫西林棒酸、头孢他啶的耐药率,2013年较2010年显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2、表4。

表4 2010年与2013年肺炎克雷伯菌肺炎亚种和大肠埃希菌耐药情况比较 [例(%)]

抗生素	肺炎克雷伯菌肺炎亚种				大肠埃希菌			
	2010年(n=6)	2013年(n=21)	χ^2 值	P值	2010年(n=4)	2013年(n=21)	χ^2 值	P值
阿莫西林棒酸	5(82)	17(81)	0.018	1.000	3(75)	4(19)	5.218	0.022
哌拉西林他唑巴坦	3(50)	10(48)	0.011	1.000	1(25)	2(10)	0.762	0.422
亚胺培南西司他丁	3(50)	1(5)	7.568	0.025	1(25)	1(5)	1.870	0.300
左旋氧氟沙星	0(0)	0(0)	-	-	1(25)	10(48)	0.698	0.604
头孢唑林	6(100)	18(86)	0.964	1.000	3(75)	11(52)	0.698	0.604
头孢噻肟	6(100)	17(81)	1.342	0.545	3(75)	10(48)	1.009	0.593
头孢他啶	5(83)	13(62)	0.622	0.633	2(50)	2(10)	4.096	0.043
阿米卡星	1(17)	0(0)	3.635	0.222	1(25)	0(0)	5.469	0.160
复方新诺明	2(33)	6(29)	0.051	1.000	3(75)	9(43)	1.391	0.322
氯霉素	3(50)	10(48)	0.011	1.000	1(25)	4(19)	0.074	1.000
莫西沙星	6(100)	21(100)	-	-	4(100)	21(100)	-	-
氨苄西林舒巴坦	5(83)	17(81)	0.018	1.000	4(45)	13(62)	0.107	1.000
美罗培南	2(33)	1(5)	11.824	0.002	0(0)	0(0)	-	-
环丙沙星	0(0)	1(5)	0.297	1.000	1(25)	9(43)	0.446	0.626
氨苄青霉素	5(83)	21(100)	3.635	0.222	2(50)	16(76)	1.143	0.548
氨曲南	6(100)	15(71)	2.204	0.284	3(75)	6(29)	3.144	0.116
头孢吡肟	5(83)	13(62)	0.622	0.633	3(75)	10(48)	1.009	0.593
四环素	0(0)	9(43)	3.857	0.071	1(25)	9(43)	0.446	0.626
哌拉西林	5(83)	19(90)	0.241	0.545	3(75)	17(81)	0.074	1.000

2013年470例血源性感染病例中诊断为化脓性脑膜炎的55例(11.7%),其中脑脊液培养阳性者7例(13%),大肠埃希菌4例(7%),脑膜炎败血性黄杆菌2例(4%),单核细胞增生李斯特菌1例(2%)。2010年168例血源性感染病例中诊断为化脓性脑膜炎的11例(6.5%),其中脑脊液培养阳性者只有1例(9%),为革兰氏阳性杆菌,具体菌种不详;两组脑脊液培养阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2013年与2010年诊断为急性血源性骨髓炎的各1例,骨髓

培养均阴性,其血培养均为金黄色葡萄球菌。

2013年的青霉素类、头孢菌素类第一二代及头孢菌素类第三四代的使用率(73.6%、21.3%、39.8%)均低于2010年(92.9%、75.0%、53.6%),差异有统计学意义($P<0.01$);碳青霉烯类使用率(35.7%)高于2010年(16.1%),差异有统计学意义($P<0.01$);两组糖肽类抗生素使用率(15.3% vs 19.1%)比较,差异无统计学意义($P=0.261$)。见表5。

表5 2010年与2013年血源性感染病例的抗生素使用情况比较 [例(%)]

组别	例数	青霉素类	头孢一二代	头孢三四代	碳青霉烯类	糖肽类
2010年	168	156(92.9)	126(75.0)	90(53.6)	27(16.1)	32(19.1)
2013年	470	346(73.6)	100(21.3)	187(39.8)	168(35.7)	72(15.3)
χ^2 值		27.315	156.153	9.572	22.571	1.261
P 值		<0.001	<0.001	0.002	<0.001	0.261

2013年碳青霉烯类和/或糖肽类等特殊级抗生素的使用率(51.7%)较2010年(34.5%)高。2013年特殊级抗生素使用前3位的依次为帕尼培南倍他米隆(77.8%)、亚胺培南西司他丁(31.7%)、替考拉宁(30.9%)，而2010年为万古霉素(53.5%)、帕尼培南倍他米隆(39.7%)、亚胺培南西司他丁(15.5%)。

2013年抗生素以单用为主，单用率(59.9%)高于2010年(8.3%)，差异有统计学意义($P<0.01$)；2010年抗生素以二联为主，二联使用率高于2013年(85.7% vs 38.4%)，差异有统计学意义($P<0.01$)；2013年与2010年的三联、四联抗生素使用率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。2013年的抗生素更换次数[1(1,0)次]少于2010年[1(2,0)次]，差异有统计学意义($P<0.01$)，抗生素使用时间[13(7,20)d]长于2010年[11(5,16)d]，差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 2010年和2013年血源性感染病例的出院转归情况

2013年血源性感染病例的平均住院日[12(6,19)d]高于2010年[10(4,15)d]，差异有统计学意义($P<0.01$)；但两组间的治愈、好转、危重、死亡4种出院转归情况比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，其中好转、危重均为家属要求出院(未治愈)。见表6。

表6 2010年与2013年血源性感染病例出院转归比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	好转	危重	死亡
2010年	168	61(36.3)	47(28.0)	58(34.5)	2(1.2)
2013年	470	208(44.3)	101(21.5)	156(33.2)	5(1.1)
χ^2 值		3.204	2.923	0.099	0.018
P 值		0.084	0.09	0.776	1.000

3 讨论

为加强医疗机构抗生素临床应用管理，控制细菌耐药，卫生部开展了一系列抗生素临床应用整治活动。本研究旨在探讨抗生素临床应用控制对新生儿血源性感染病原学及临床特点的影响，发现抗生素临床应用控制执行过程中的问题及其利弊，为进一步地规范抗生素用药提供依据。

我院新生儿科2013年抗生素使用率及DDD_s均较2010年降低。同时，血源性感染病例的抗生素更换次数、联用情况也有显著下降，提示2013年抗生素临床应用控制得到有效实施。

本研究2013年血源性院内感染发生率高于2010年，可能与2013年早产儿、极低出生体重儿收治率及PICC应用率高于2010年有关，这3者均为新生儿院内感染的高危因素^[14-16]；并且2013年、2010年的抗生素应用率均较高，院内感染的发生也可能与抗生素过多应用导致患儿体内菌群失调有关^[12]。2013年血源性感染患者的出院转归与2010年比较并无显著差异，说明虽然2013年高危患者增多，但加强抗生素管理是有利于感染恢复的。2013年革兰阴性菌感染率较2010年增加，而革兰阳性菌感染率降低，考虑与纳入病例绝大部分合并肺炎、侵入性操作增加、手卫生更加规范等因素有关。据我院新生儿病房统计，自2011年推行手卫生以来，医务人员手卫生依从率从53.49%升至83.33%。

本研究2013年与2010年血培养检出率前4位的病原菌均为溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、大肠埃希菌，这与同类报道相仿^[17-19]，且与我院2012年统计的病原菌分布一致：肺炎克雷伯菌肺炎亚种和大肠埃希菌感染率居前列。

抗生素临床应用控制后, 2013年的新生儿血源性感染常见病原菌及其耐药情况与2010年比, 差异无统计学意义; 且2013年肺炎克雷伯菌肺炎亚种对亚胺培南西司他丁和美罗培南、大肠埃希菌对阿莫西林棒酸和头孢他啶的耐药情况有所好转, 提示细菌耐药的遏制初见成效。然而, 细菌耐药是由基因突变或从其它微生物获得耐药基因而形成, 经历了较长的过程^[20-21]。因此, 进一步延长研究时间, 可更好地了解细菌耐药的变迁。

总体来讲, 自抗菌药物临床应用控制实施以来, 新生儿血源性感染的病原菌种类及其耐药情况无显著变化。严格控制抗生素的临床应用可以促进血源性感染患者的病情恢复, 且可能成为防治血源性院内感染的重要措施。

[参 考 文 献]

- [1] Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status[J]. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(8): 481-493.
- [2] Belkina T, Al Warafi A, Hussein Eltom E, et al. Antibiotic use and knowledge in the community of Yemen, Saudi Arabia, and Uzbekistan[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 8(4): 424-429.
- [3] Franco BE, Altagracia Martínez M, Sánchez Rodríguez MA, et al. The determinants of the antibiotic resistance process[J]. *Infect Drug Resist*, 2009, 2: 1-11.
- [4] Li Y. China's misuse of antibiotics should be curbed[J]. *BMJ*, 2014, 348: g1083.
- [5] 余加林, 吴仕孝. 细菌感染 [M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 307-351.
- [6] Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832): 2151-2161.
- [7] UNDP. The millennium development goals report 2013[DB/OL]. (2014-06-05). <http://www.undp.org/content/undp/en/home/librarypage/mdg/the-millennium-development-goals-report-2013.html>.
- [8] Radulova P. Neonatal infections. Diagnostic markers of infection[J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2010, 49(5): 42-51.
- [9] Yang YN, Tseng HI, Yang SN, et al. A strategy for reduction of antibiotic use in new patients admitted to a neonatal intensive care unit[J]. *Pediatr Neonatol*, 2012, 53(4): 245-251.
- [10] Yurdakök M. Antibiotic use in neonatal sepsis[J]. *Turk J Pediatr*, 1998, 40(1): 17-33.
- [11] Fanos V, Dall'Agnola A. Antibiotics in neonatal infections: a review[J]. *Drugs*, 1999, 58(3): 405-427.
- [12] Lopes JM, Goulart EM, Siqueira AL, et al. Nosocomial infections in Brazilian pediatric patients: using a decision tree to identify high mortality groups[J]. *Braz J Infect Dis*, 2009, 13(2): 111-117.
- [13] 楼跃. 骨与关节化脓性感染 [M]// 施诚仁, 金先庆, 李仲智. 小儿外科学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 434-436.
- [14] Leistner R, Piening B, Gastmeier P, et al. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS[J]. *Klin Padiatr*, 2013, 225(2): 75-80.
- [15] Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS)[J]. *Acta Med Okayama*, 2008, 62(4): 261-268.
- [16] van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates[J]. *J Hosp Infect*, 2005, 61(4): 300-311.
- [17] Fahmey SS. Early-onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Beni Suef, Egypt: bacterial isolates and antibiotic resistance pattern[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(8): 332-337.
- [18] Morkel G, Bekker A, Marais BJ, et al. Bloodstream infections and antimicrobial resistance patterns in a South African neonatal intensive care unit[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2014, 34(2): 108-114.
- [19] 陈默蕊, 杨立业, 杨惠, 等. 2012年广东省潮州市中心医院细菌耐药性检测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(1): 22-28.
- [20] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria[J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34(5): S3-S10.
- [21] Guilhelmelli F, Vilela N, Albuquerque P, et al. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance[J]. *Front Microbiol*, 2013, 4: 353.

(本文编辑: 俞燕)