

综述

新生儿抗生素合理使用研究进展

韩文¹ 综述 曹云² 审校

(1. 新疆克拉玛依市中心医院儿科, 新疆 克拉玛依 834000;
2. 上海复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102)

[摘要] 抗生素是新生儿重症监护病房(NICU)的常用药物。然而,在生后早期,不必要地或长时间地暴露于抗生素,可增加新生儿发生不良预后的风险。NICU中的抗生素治疗大多始于经验性治疗。新生儿经验性抗生素治疗的启动标准及治疗疗程尚不统一。针对细菌培养阴性且临床表现稳定的新生儿,及时终止经验性抗生素治疗已成为共识。目前NICU中抗生素的使用存在较大差异。采取针对性的抗生素管理措施,是优化NICU抗生素使用方案的有效途径。
[中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 876-880]

[关键词] 抗生素; 治疗; 抗生素管理; 新生儿

Research advances in rational use of antibiotics in neonates

HAN Wen, CAO Yun. Department of Pediatrics, Karamay Central Hospital, Karamay, Xinjiang 834000, China (Email: halen834000@sina.com)

Abstract: Antibiotics are commonly used in the neonatal intensive care unit (NICU), but unnecessary or long-time exposure to antibiotics early after birth can increase the risk of poor prognosis of neonates. Antibiotic treatment in the NICU often begins with empiric therapy, but no uniform standards have been established for the initiation and course of empiric therapy. In neonates with negative bacterial culture results and stable clinical manifestations, empiric antibiotic therapy should be terminated in a timely manner. There are significant differences in the use of antibiotics in different NICUs. A targeted antimicrobial stewardship program is an effective way for optimizing the use of antibiotics in the NICU.
[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(10): 876-880]

Key words: Antibiotic; Treatment; Antimicrobial stewardship program; Neonate

感染性疾病仍然是导致新生儿死亡的主要原因^[1]。新生儿感染症状缺乏特异性,且病死率高,临床医生通常对疑似感染的病例经验性使用抗生素治疗。研究显示,新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)中70%以上的新生儿在住院期间接受过抗生素治疗,但细菌培养阳性者仅占5%^[2]。抗生素是NICU最常用的一类药物。然而,在生后早期,不必要地、或长时间地暴露于抗生素,可增加新生儿发生不良预后的风险,甚至影响患儿远期健康^[3-8]。因此本文对近年来新生儿抗生素合理使用的研究进展综述如下。

1 新生儿细菌感染流行病学

经培养证实的早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)发病率约为0.54%~0.98%^[9-11]。在发达国家, EOS病原以B组链球菌(group B *Streptococcus*, GBS)(37.0%~57.4%)和大肠杆菌(24.8%~29.0%)为主^[9-11],其中足月儿EOS以GBS感染为主(71%),早产儿EOS以大肠杆菌为主(67%)^[10]。在发展中国家,除GBS、大肠杆菌外,克雷伯菌、金黄色葡萄球菌也是EOS的主要病原^[12-13]。

晚发型败血症 (late-onset sepsis, LOS) 发生率为 0.61%~14.2%，胎龄越小、出生体重越低发病率越高^[14]。凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase negative *Staphylococcus*, CONS) 是发达国家 NICU 中早产儿 LOS 的最常见细菌^[15]。在发展中国家，LOS 主要病原包括大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、假单胞菌、不动杆菌等，并且细菌多重耐药问题严重^[12-13,16]。

2 不合理使用抗生素的危害

2.1 增加疾病的发生风险

目前已有研究证实，长期使用抗生素与早产儿发生坏死性小肠结肠炎、晚发型败血症、侵袭性真菌感染和死亡相关^[3-4]。Ting 等^[5]研究显示，2010~2014年，在加拿大三级 NICU 中，11669例 (84.9%) 极低出生体重儿 (very low birth weight infant, VLBWI) 在住院期间接受了抗生素治疗，其中，在排除 EOS 和 LOS，以及坏死性小肠结肠炎的 8824 例患儿中，抗生素使用率增加与不良结局 (死亡 + 发生并发症)、死亡，以及 \geq III 期的早产儿视网膜病的发生率增加相关 (校正 OR 值分别为 1.18、2.04 和 1.18)。一项纳入了 1140 例 VLBWI 的单中心研究发现，在控制了疾病严重程度的因素后，生后 2 周内经验性抗生素暴露天数增加与不良结局 (死亡 + 支气管肺发育不良) 发生率和支气管肺发育不良的严重程度增加相关 (OR 值分别为 1.13 和 1.06)^[6]。婴儿肠道菌群可通过组织编程影响宿主代谢和免疫系统发育；出生早期抗生素暴露干扰了肠道菌群的正常发育，从而影响正常代谢与免疫发育过程，甚至增加儿童期 / 学龄期发生哮喘和肥胖等疾病的风险^[7-8,17-18]。

2.2 使 NICU 耐药菌感染增多

长时间使用广谱抗生素，可使微生物产生很强的选择性压力，诱导产生耐药菌株。在意大利一家三级 NICU 为期 5 年、纳入了 1152 例新生儿的前瞻性研究中，多重耐药革兰阴性杆菌 (multidrug-resistant Gram-negative *Bacilli*, MDR GNB) 和产超广谱 β 内酰胺酶革兰阴性杆菌的定植率分别为 28.8% 和 11.7%，并在监测期间呈上升趋势^[19]。我国台湾学者报道，在 2004 年 1 月至 2011 年 12 月 8 年间，MDR GNB 败血症占 NICU 中革兰

阴性杆菌败血症病例的 18.6%，发病前一月内暴露于第三代头孢菌素或碳青霉烯类抗生素是发生 MDR GNB 败血症的独立危险因素 (OR 值分别为 5.97、3.60)；与非耐药菌株相比，MDR GNB 败血症患儿的病死率明显升高^[20]。

3 经验性抗生素治疗

3.1 抗生素选择

研究发现，NICU 中，多达 94% 的抗生素始于经验性治疗^[2]。抗生素应覆盖可能的病原菌，并根据当地的流行病学及药物敏感情况确定经验性治疗方案。

美国和英国指南推荐，使用氨苄青霉素 (或青霉素) 联合氨基糖苷类药物作为治疗 EOS 的一线抗生素^[21-22]；推荐半合成青霉素 (如苯唑西林和萘夫西林) 联合氨基糖苷类抗生素，用于 LOS 的经验性治疗^[23]。在一些发达国家，多数医疗中心的革兰阴性菌对氨基糖苷类抗生素敏感，故 NICU 中，针对革兰阴性菌的经验性治疗，多以氨基糖苷类作为首选药物^[24]。一项多中心研究表明，虽然大多数 CONS 菌株对 β -内酰胺类抗生素耐药，但接受经验性万古霉素治疗 (指在 CONS 阳性血培养标本留取当天即开始万古霉素治疗) 者与接受延迟万古霉素治疗 (初始给予 1 种半合成青霉素联合庆大霉素治疗，在血培养获得 CONS 阳性结果后改用万古霉素) 者相比，病死率并未降低，住院时间也未缩短^[25]。鉴于万古霉素和第三代头孢菌素是诱导耐药菌产生的主要抗菌药物，Cantey^[23] 建议，将万古霉素应用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染，或经 \geq 2 份血培养证实的耐药 CONS 败血症；第三代头孢菌素应用于怀疑或证实革兰阴性菌脑膜炎的患儿，或因明显肾功能不全，无法使用氨基糖苷类抗生素者，或暴露于母亲淋球菌感染者。

对发展中国家，世界卫生组织推荐使用氨苄西林 (或青霉素) 联合庆大霉素作为治疗新生儿败血症 (EOS/LOS) 的一线抗生素；如疑为葡萄球菌感染，则使用氯唑西林 + 庆大霉素；将第三代头孢菌素作为二线抗生素^[26]。然而，在发展中国家，细菌对世界卫生组织所推荐的一线及二线药物的耐药率较高。Al-Taiar 等^[27] 对亚洲 4 个不同国家

和地区的 NICU 进行调查显示, 新生儿败血症的病原菌中, 革兰阴性菌 (其中克雷伯菌占 40% 以上) 对第三代头孢菌素、庆大霉素单药或两者都耐药的比例分别为 47%、37% 和 32%; 其中, 克雷伯菌是导致死亡的最主要致病菌, 该菌对上述药物的耐药率分别达到 62%、45% 和 41%。一项纳入了 13 个国家、19 项研究的系统综述显示, 在发展中国家社区获得性新生儿败血症中, 对青霉素 + 庆大霉素, 以及对第三代头孢菌素耐药或敏感性降低的菌株已超过 40%, 这提示迫切需要修订对发展中国家新生儿抗感染二线药物的推荐指南, 并采取措**施**加强抗生素管理, 减少耐药菌产生^[28]。

3.2 EOS 经验性使用抗生素的策略

许多发达国家制定了 EOS 的防治指南。对出现 EOS 相关症状的新生儿, 这些指南多推荐开始经验性抗生素治疗, 并进行诊断评估^[21-22,29-30]。

对存在 EOS 危险因素的无症状新生儿是否进行抗生素治疗, 各国指南意见尚不统一。van Herk 等^[29]对比了加拿大、美国、英国、瑞士、比利时等五国 EOS 指南, 结果发现, 对母亲有绒毛膜羊膜炎的无症状新生儿, 美国和比利时指南建议立即治疗, 加拿大指南建议在实验室结果异常时治疗, 而英国和瑞士指南建议观察; 对其他危险因素的无症状新生儿, 美国指南建议在实验室结果异常时治疗, 英国指南建议有 ≥ 2 个危险因素时治疗, 加拿大、瑞士和比利时指南建议观察。因此提示, 发达国家目前在 EOS 管理上尚未达成共识。

美国疾病预防控制中心 2010 年指南^[30]对无症状新生儿不建议进行经验性抗生素治疗。2012 年美国儿科学会指南^[21]建议, 对所有具有 GBS 感染危险因素 (包括胎膜早破 ≥ 18 h, 母亲有绒毛膜羊膜炎, 或有 GBS 预防性治疗指征但未治疗或治疗不足) 的早产儿, 以及所有暴露于绒毛膜羊膜炎的足月儿进行经验性抗生素治疗, 但因扩大了经验性抗生素治疗的范围, 而引发了争议^[31]。在对美国儿科学会的指南进行重新评估后, Benitz 等^[32]建议对存在 EOS 危险因素, 但无临床症状的晚期早产儿和足月儿进行密切临床观察, 而不是立即开始经验性治疗。随后, 在美国围产医学界的专家研讨会上, 规范了绒毛膜羊膜炎的母婴管理, 建议将术语“绒毛膜羊膜炎”改为“宫内炎症和 / 或宫内感染 (intrauterine inflammation or

infection or both, 简称“Triple I”)”; 并建议, 对无症状新生儿的经验性抗生素治疗限于以下情况, 包括 (1) 母亲确诊为 Triple I (经培养或病理证实) 的新生儿, 以及 (2) 胎龄 <34 周, 其母亲有单纯分娩期发热, 或疑似 Triple I 的无症状新生儿^[33]。

为了减少新生儿早期抗生素暴露, 近年来美国学者通过对 60 多万新生儿的数据进行分析, 开发出一种多变量 EOS 风险评估模型 (EOS 风险计算器), 用定量分层算法来评估 ≥ 34 周新生儿发生 EOS 的风险。该模型利用母亲的客观资料 (孕周、GBS 情况、破膜到分娩的时间、产时最高体温、产前使用抗生素种类及持续时间) 计算出 EOS 风险率, 并与新生儿生后 12 h 内的临床表现进行分层、组合, 将新生儿分成三个风险组, 低风险组建议持续观察, 中度风险组建议观察 + 诊断评估, 高风险组建议经验性治疗^[34]。最近一项纳入超过 20 万胎龄 ≥ 35 周新生儿的研究显示, 美国北加州某医疗机构采用该 EOS 风险评估策略 (2014.07.01~2015.12.31) 进行 EOS 抗生素合理使用的干预后, EOS 经验性抗生素使用率从基线阶段 (2010.01.01~2012.12.31, EOS 防治策略遵循当时指南^[30]) 的 5.0% 下降到干预后的 2.6% (调整后差异为 -1.8, 95% 可信区间为 -2.4%~-1.3%), 而生后 7 d 内再住院率、临床不良结局 (需要使用正性肌力药物、机械通气、化脓性脑膜炎、死亡) 发生率在使用该策略前、后差异无统计学意义^[35]。Carola 等^[36]回顾性研究了 896 例暴露于绒毛膜羊膜炎的新生儿 (其中培养阳性者 5 例); 结果发现, 如果使用该 EOS 风险评估策略可减少约 2/3 经验性抗生素的使用, 但会漏治一些无临床症状但培养阳性的 EOS 患儿; 若在 EOS 风险评估基础上, 对生后 6~12 h 全血细胞计数异常 [白细胞数 $<5000/\mu\text{L}$, 未成熟中性粒细胞数与中性粒细胞总数比值 (I/T) ≥ 0.2 , 或血小板计数 $<100000/\mu\text{L}$], 同时 CRP >1 mg/dL 的无症状新生儿也进行经验性抗生素治疗, 则无 1 例漏治。EOS 风险计算器在临床应用的安全性尚需大规模前瞻性研究以评估其效果。

3.3 抗生素治疗的疗程

对培养阳性的败血症新生儿, 应给予适当抗生素, 进行完整疗程的治疗。Sivanandan 等^[37]建议, 对血培养证实败血症, 而未合并细菌性脑膜

炎的新生儿治疗 10~14 d; 在某些条件下(如胎龄 ≥ 32 周、体重 ≥ 1500 g, 经适当治疗 5 d 内症状消失), 如果实验室结果正常, 并且患儿临床表现好, 血培养阴性, 则在能保证适当随访的情况下, 可考虑缩短抗生素疗程至 7~10 d; 对于新生儿细菌性脑膜炎, 建议治疗持续时间为: GBS 脑膜炎 14~21 d, 李斯特菌脑膜炎 ≥ 21 d, 革兰阴性菌脑膜炎至少 21 d。Kempley 等^[38]研究表明, 对于无合并症的金黄色葡萄球菌败血症新生儿, 抗生素治疗 14 d 可能足以预防复发; 而对于有合并症(如存在中心导管或体内植入物、局部感染病灶或转移性病灶)的金黄色葡萄球菌败血症新生儿, 则需要更长的治疗时间。

对血培养阴性的疑似败血症, 抗生素治疗的疗程较难确定^[33,37]。通常认为, 如果在 36~48 h 血培养阴性, 患儿没有脓毒症的临床证据, 则需要及时停用抗生素^[21-23]。2012 年美国儿科学会指南^[21]推荐, 对接受 EOS 经验性治疗、48 h 血培养阴性但无症状的新生儿, 如果实验室检查结果异常, 则建议延长经验性抗生素治疗, 但关于这一指南存在争议^[31]。Benitz 等^[32]在对美国儿科学会的该指南进行重新评估时, 建议在接受 EOS 经验性治疗的新生儿中, 连续正常的实验室指标(如全血细胞计数或 C 反应蛋白)有助于排除感染, 并指导停用抗生素; 但对培养阴性、临床表现良好的新生儿, 不能单凭异常的血液检查或急性期标志物检测结果延长经验性抗生素治疗。2017 年发表的来自澳大利亚一家三级 NICU 的 25 年资料显示, 对血培养阴性的疑似 EOS 或 LOS 患儿, 如果临床表现稳定, 没有感染表现, 无论 C 反应蛋白的检测结果显示如何, 在治疗 2~3 d 后停用抗生素是安全的^[39]。

4 NICU 中的抗生素管理

不同 NICU 的抗生素使用情况存在很大差异。Schulman 等^[40]回顾性分析了美国加利福尼亚州 127 个 NICU 的 52061 例新生儿资料发现, 在这些 NICU 中, 经血培养证实的细菌或真菌感染率、坏死性小肠结肠炎发生率、手术量、病死率差异无统计学意义, 但抗生素使用率相差 40 倍之多(从 2.4% 到 97.1%), 提示相当一部分抗生素使用缺

乏明确依据, 并存在过度使用。一项法国研究显示, 在参与调查的 44 个 NICU 各自的治疗指南中, 共包含了 41 种抗生素及 444 种给药方案, 每种抗生素在不同 NICU 指南中的给药方案数目从 1~32 种不等(平均为 9 ± 8 种), 有 12 种抗生素的给药剂量和/或给药间隔在各 NICU 中存在明显差异, 提示在 NICU 中抗生素使用缺乏统一标准^[41]。上述研究结果显示, 不同 NICU 抗生素的治疗方案存在很大差异, 为减少不合理使用抗生素造成的不良结局, 需要加强抗生素管理。在 NICU 中开展抗生素管理项目可采用多种策略, 如预授权和/或处方预审及反馈、对医师进行教育、制定共识/指南、自动停止医嘱以保证预防性使用抗生素的合理疗程, 以及对不合理的抗生素联合使用自动警示等^[42]。

美国一家儿童医院针对其心脏科、儿科和 NICU 中存在的广谱抗生素过度使用等问题制订了抗生素使用指南, 并以“教育-回溯检查-反馈”的方式循环实施。结果发现, 指南实施后, 3 个科室总的抗生素治疗天数分别减少了 41%、21% 和 18%, 重点管理的广谱抗生素(美罗培南、哌拉西林-他唑巴坦和头孢吡肟)的治疗天数分别减少了 99%、75% 和 61%, 该院上述广谱抗生素的年度采购额降低了 62%^[43]。“监测和纠正不必要的抗生素治疗(surveillance and correction of unnecessary antibiotic therapy, SCOUT)研究”旨在利用抗生素管理项目优化一家三级 NICU 中抗生素使用方案^[2,44]。基线调查显示, 94% 为经验性使用抗生素[323 治疗天数/1000 住院天数(days of therapy/1000 patient days, DOT/1000 PD)], 培养阴性但治疗 ≥ 5 d 的抗生素使用量占总使用量的 26% (89.4 DOT/1000 PD), 主要病种是肺炎(16%)和血培养阴性的败血症(8%)^[2]。针对以上基线调查结果, 采取的相应干预措施, 包括电子病历系统在经验性抗生素治疗 48 h 后自动停止抗生素, 如需继续使用则必须重新开具; 将肺炎和培养阴性的败血症治疗疗程定为 5 d。研究结果发现, 经过干预后, 抗生素使用从基线期间的 343.2 DOT/1000 PD 下降到干预后的 252.2 DOT/1000 PD, 总体降幅达 27%, 并且在干预前后, 患儿安全性(停药 14 d 内抗生素再次使用率、胎龄 ≤ 32 周新生儿坏死性小肠结肠炎/LOS/死亡发生率)没有差异^[44]。

5 总结

综上所述,合理使用抗生素可以挽救患儿生命,但过度使用抗生素可带来一系列不良后果。NICU中的抗生素治疗大多始于经验性治疗。一旦开始经验性治疗,需根据临床过程及实验室检查结果,及时终止或换用窄谱抗生素治疗。经验性抗生素治疗的启动标准及治疗疗程尚不统一,但及时终止细菌培养阴性且临床表现稳定的新生儿经验性治疗,已成为共识。目前NICU中抗生素使用存在很大差异,需要更多研究证据,以指导抗生素合理使用。采取针对性的抗生素管理措施是优化NICU抗生素使用方案的有效途径。

【参 考 文 献】

- [1] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 430-440.
- [2] Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(3): 267-272.
- [3] Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK Jr, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500 g birth weight[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(3): 222-226.
- [4] Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 720-725.
- [5] Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(12): 1181-1187.
- [6] Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, et al. Antibiotic exposure and risk for death or bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2017, 181: 289-293. e1.
- [7] Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, et al. The relationship of early-life antibiotic use with asthma in at-risk children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3): 728-729.
- [8] Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(4): 617-626.
- [9] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817-826.
- [10] Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(6): e20162013.
- [11] Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(1): 1-6.
- [12] Waters D, Jawad I, Ahmad A, et al. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries[J]. *J Glob Health*, 2011, 1(2): 154-170.
- [13] Hamer DH, Darmstadt GL, Carlin JB, et al. Etiology of bacteremia in young infants in six countries[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(1): e1-e8.
- [14] Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(3): F257-F263.
- [15] Shah J, Jeffries AL, Yoon EW, et al. Risk factors and outcomes of late onset bacterial sepsis in preterm neonates born at <32 weeks gestation[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(7): 675-682.
- [16] Downie L, Armiento R, Subhi R, et al. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics — systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(2): 146-154.
- [17] Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, et al. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood[J]. *Pediatr Res*, 2014, 76(1): 2-10.
- [18] Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014, 158(4): 705-721.
- [19] Giuffrè M, Geraci DM, Bonura C, et al. The increasing challenge of multidrug-resistant gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10): e3016.
- [20] Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2): e322-e329.
- [21] Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [22] Caffrey Oswald E, Prentice P. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2014, 99(3): 98-100.
- [23] Cantey JB. Optimizing the use of antibacterial agents in the neonatal period[J]. *Paediatr Drugs*, 2016, 18(2): 109-122.
- [24] Heideking M, Lander F, Hufnagel M, et al. Antibiotic susceptibility profiles of neonatal invasive isolates of Escherichia coli from a 2-year nationwide surveillance study in Germany, 2009-2010[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32(9): 1221-1223.
- [25] Ericson JE, Thaden J, Cross HR, et al. No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(4): 371-375.
- [26] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses[M]. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2013: 51-54.
- [27] Al-Taiar A, Hammoud MS, Cuiqing L, et al. Neonatal infections

- in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(3): F249-F255.
- [28] Downie L, Armiento R, Subhi R, et al. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics—systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child, 2013, 98(2): 146-154.
- [29] van Herk W, el Helou S, Janota J, et al. Variation in current management of term and late-preterm neonates at risk for early-onset sepsis: an international survey and review of guidelines[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(5): 494-500.
- [30] Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010[J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [31] Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 195-206.
- [32] Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis[J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 1070-1074.
- [33] Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop[J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(3): 426-436.
- [34] Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation pediatrics[J]. 2014, 133(1): 30-36.
- [35] 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.
- [36] Carola D, Vasconcellos M, Sloane A, et al. Utility of early-onset sepsis risk calculator for neonates born to mothers with chorioamnionitis[J]. J Pediatr, 2018, 195: 48-52.e1.
- [37] Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis[J]. Int J Pediatr, 2011, 2011: 712150.
- [38] Kempley S, Kapellou O, McWilliams A, et al. Antibiotic treatment duration and prevention of complications in neonatal Staphylococcus aureus bacteraemia[J]. J Hosp Infect, 2015, 91(2): 129-135.
- [39] Carr D, Barnes EH, Gordon A, et al. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2017, 102(3): F244-F250.
- [40] Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use[J]. Pediatrics, 2015, 135(5): 826-833.
- [41] Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P, et al. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(4): 394-398.
- [42] Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit[J]. Semin Perinatol, 2012, 36(6): 431-436.
- [43] Lee KR, Bagga B, Arnold SR. Reduction of broad-spectrum antimicrobial use in a tertiary children's hospital post antimicrobial stewardship program guideline implementation[J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(3): 187-193.
- [44] Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, et al. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(10): 1178-1184.

(本文编辑: 万静)