

· 临床医学 ·

极低/超低出生体重儿晚发细菌感染败血症的病原学及临床特点

方广东*, 贾贝贝, 周勤, 姜善雨, 陈长春

南京医科大学附属无锡妇幼保健院新生儿科, 江苏 无锡 214002

[摘要] 目的:分析极低及超低出生体重儿晚发细菌感染败血症的病原菌分布,并探讨革兰阴性(G⁻)菌和革兰阳性(G⁺)菌所致晚发败血症的临床特点,指导临床早期经验性应用抗菌药物。方法:选取2012年4月—2018年3月南京医科大学附属无锡妇幼保健院新生儿重症监护中心(NICU)收治的62例晚发细菌感染败血症的极低/超低出生体重儿作为研究对象,依据血培养结果分析其病原菌构成,并分为G⁻菌组和G⁺菌组,比较两组患儿的母孕期情况、临床表现及实验室检查结果。结果:极低/超低出生体重儿晚发细菌感染败血症的发病率为10.53%(62/589)。感染病原菌中G⁻菌占71.9%(46/64),主要为表皮葡萄球菌(37.0%,17/46);G⁺菌占28.1%(18/64),阴沟肠杆菌(33.3%,6/18)和肺炎克雷伯杆菌(33.3%,6/18)并列排在首位。G⁻菌组预后更差(放弃或病死率显著高于G⁺菌组),白细胞下降、血小板下降及腹胀的发生率明显高于G⁺菌组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:G⁻菌是极低/超低出生体重儿晚发细菌感染败血症的主要细菌,G⁻菌感染后的临床表现更多为腹胀、白细胞和血小板下降。依据患儿临床表现和检查结果选用抗菌药物可增加临床抗菌药物应用的合理性。

[关键词] 革兰阴性菌;革兰阳性菌;极低/超低出生体重儿;败血症

[中图分类号] R722.12

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)10-1524-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20211019

尽管近年来新生儿重症监护中心(NICU)疾病谱在发生明显变化,但院内感染始终存在,并且是NICU医生持续关注的焦点之一。由于极低及超低出生体重儿(very and extremely low birth weight infants, VLBWI/ELBWI)存在包括自身免疫力缺乏、基础疾病多、先天脏器发育不全等多方面因素的不足,是感染发生的高危人群^[1],这其中以院内获得的晚发细菌感染败血症的危害为大^[2-3]。如何及时发现并应用有效且针对性强的抗菌药物是临床医生一直在追求却在短时期内很难实现的目标。本文回顾性分析2012年4月—2018年3月就诊于南京医科大学附属无锡妇幼保健院NICU的62例确诊为VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症的细菌构成、细菌敏感实验结果、临床表现及预后等情况,探讨不同种类细菌所致晚发败血症所对应的实验室检查结果及临床表现,为合理应用抗菌药物提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2012年4月—2018年3月62例首次入住

[基金项目] 无锡市“科教强卫工程”医学重点学科项目(ZDXK003)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:fgd139211@163.com

本院NICU并通过血培养等检测手段确诊为细菌感染败血症的VLBWI/ELBWI。诊断标准参照2019年版新生儿败血症诊断及治疗专家共识^[4]:血培养或其他无菌腔液(或脑脊液)检出明确病原菌并具有腹胀、体温异常(包括发热及低体温)、呼吸异常、皮肤花纹、心率增快等临床表现。在入院满72h后发生的细菌感染败血症认定为晚发细菌感染败血症^[4]。去除其中1例革兰阴性(G⁻)菌和革兰阳性(G⁺)菌混合感染的VLBWI/ELBWI败血症,剩余61例分为G⁻菌组和G⁺菌组。

1.2 方法

通过调阅医院电子病历查询系统的回顾性收集资料方法,采集两组临床资料,包括:一般情况(性别、年龄、出生体重)、1 min及5 min Apgar评分、母亲是否存在贫血、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等疾病、是否进行侵入性中心静脉置管、临床症状(包括并发症)、实验室检查结果、血培养结果(包括细菌组成及药敏试验结果)、近期预后(出院时情况)等。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料

以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料采用例数和百分率表示,两组间比较用卡方检验。所有统计学检验均行双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床情况

62例患儿中,男38例,女24例;胎龄(29.50±1.96)周(25⁺⁶~35⁺⁴周);入院时间为(17.60±5.92)min(7~40 min);出生体重(1 181.1 ± 196.9)g(610~1 470 g),其中有11例超低出生体重儿(体重<1 000 g);26例留置经外周静脉中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)。主要临床表现为呼吸暂停或困难46例(74.2%),发热14例(22.6%),腹胀13例(21.0%);44例(71.0%)C反应蛋白(CRP)升高(>8 mg/L),18例(29.0%)血小板下降(<100×10⁹个/L),白细胞升高(>20×10⁹个/L)及白细胞下降(<5×10⁹个/L)均为7例(11.3%)。血培养在治疗后转阴率87.1%(54/62),好转后转院率4.8%(3/62),放弃治疗率11.3%(7/62),病死率3.2%(2/62)。11例(17.7%、11/62)并发支气管肺发育不良,16例(25.8%、16/62)并发休克或/和中枢感染或/和坏死性小肠结肠炎,其中5例并发休克、7例中枢感染、6例坏死性小肠结肠炎。

2.2 败血症发生情况

VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症占同期住院VLBWI/ELBWI的10.53%(62/589)、前3年和后3年VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症的发生率分别为11.81%(28/237)和9.66%(34/352)。发生败血症时间为入院后(16.35±10.91)d(3~60 d)。

2.3 病原菌及药敏试验结果

62例VLBWI/ELBWI中17例(27.4%)为G⁻感染,44例(71.0%)为G⁺感染,其中2种G⁺菌混合感染1例,占1.6%(1/62),1例(1.6%、1/62)为G⁻和G⁺菌混合感染。共培养出64株细菌,具体病原菌组成见表1。46株G⁺菌均对万古霉素敏感,除1例无乳链球菌以外的45株细菌均对青霉素耐药。18株G⁻菌中阴沟肠杆菌对氨苄西林和阿莫西林/棒酸的耐药率相同(均为83.3%),肺炎克雷伯菌对氨苄西林和哌拉西林均耐药(耐药率为100.0%),两种细菌对亚胺培南和美罗培南均不耐药(耐药率为0%)。占比较高的G⁻菌和G⁺菌对常用抗菌药物的耐药率分别见表2和表3。

2.4 G⁻菌组和G⁺菌组临床表现及实验室结果比较

G⁻菌组白细胞下降、腹胀、血小板下降的发生率

以及放弃或病死率明显高于G⁺菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

3 讨论

随着VLBWI/ELBWI救治技术、救治水平及救治成功率的持续提高,越来越多的VLBWI/ELBWI得以存活。由于他们存在包括先天免疫力极低、淋巴结发育不全等先天因素,加上需长时间住院、更多进行有创操作等易致感染的因素,极易在院内发生晚发细菌感染败血症,使其死亡及发生脑性

表1 VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症的病原菌分布情况及占比 (n=64)

| 病原菌 | 菌株数 | 占比(%) |
|---------|-----|-------|
| 革兰阳性菌 | 46 | 71.9 |
| 表皮葡萄球菌 | 17 | 26.5 |
| 金黄色葡萄球菌 | 11 | 17.1 |
| 溶血葡萄球菌 | 6 | 9.4 |
| 华纳葡萄球菌 | 4 | 6.2 |
| 屎肠球菌 | 2 | 3.1 |
| 沃氏葡萄球菌 | 1 | 1.6 |
| 头状葡萄球菌 | 1 | 1.6 |
| 浅绿气球菌 | 1 | 1.6 |
| 无乳链球菌 | 1 | 1.6 |
| 粪肠球菌 | 1 | 1.6 |
| 孪生球菌属 | 1 | 1.6 |
| 革兰阴性菌 | 18 | 28.1 |
| 阴沟肠杆菌 | 6 | 9.4 |
| 肺炎克雷伯菌 | 6 | 9.4 |
| 大肠埃希菌 | 4 | 6.2 |
| 鲍曼不动杆菌 | 2 | 3.1 |

表2 常见16株G⁻菌对常用抗菌药物的耐药率

| 抗菌药物 | [n(%)] | | |
|----------|------------|--------------|------------|
| | 阴沟肠杆菌(n=6) | 肺炎克雷伯杆菌(n=6) | 大肠埃希菌(n=4) |
| 氨苄西林 | 5(83.3) | 6(100.0) | 4(100.0) |
| 哌拉西林 | 1(16.7) | 6(100.0) | 4(100.0) |
| 阿莫西林/棒酸 | 5(83.3) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 哌拉西林他唑巴坦 | 0(0) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 头孢西丁 | 5(83.3) | 1(16.7) | 0(0) |
| 头孢呋辛 | 5(83.3) | 5(83.3) | 2(50.0) |
| 头孢噻肟 | 2(33.3) | 4(66.7) | 2(50.0) |
| 环丙沙星 | 0(0) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 庆大霉素 | 0(0) | 0(0) | 3(75.0) |
| 复方磺胺甲恶唑 | 0(0) | 3(50.0) | 3(75.0) |
| 亚胺培南 | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 美罗培南 | 0(0) | 0(0) | 0(0) |

表3 常见34株G⁺菌对主要抗菌药物的耐药率

| 抗菌药物 | [n(%)] | | |
|---------|--------------|---------------|--------------|
| | 表皮葡萄球菌(n=17) | 金黄色葡萄球菌(n=11) | 溶血性葡萄球菌(n=6) |
| 青霉素 | 17(100.0) | 11(100.0) | 6(100.0) |
| 红霉素 | 6(35.3) | 7(63.6) | 2(33.3) |
| 克林霉素 | 5(29.4) | 7(63.6) | 1(16.7) |
| 利福平 | 2(11.8) | 0(0) | 1(16.7) |
| 头孢曲松 | 12(70.6) | 5(45.5) | 5(83.3) |
| 庆大霉素 | 7(41.2) | 1(9.1) | 2(33.3) |
| 左氧氟沙星 | 5(29.4) | 7(63.6) | 1(16.7) |
| 阿莫西林/棒酸 | 12(70.6) | 5(45.5) | 5(83.3) |
| 复方磺胺甲恶唑 | 6(35.3) | 1(9.1) | 3(50.0) |
| 万古霉素 | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 利奈唑胺 | 0(0) | 0(0) | 0(0) |

瘫痪等神经系统后遗症的风险大大增加^[5-6]。新生儿晚发细菌感染败血症时如何选择既有效又合理的抗菌药物始终困扰着NICU的医生,尤其是在目前很多医院限制抗菌药物使用种类的情况下,增加了抗菌药物选择的难度;相比宫内早发感染败血症时的抗菌药物选择,晚发细菌感染败血症抗菌药物的选择更为困难,尤其是住院过程中可能需要多次应用抗菌药物的VLBWI/ELBWI,如何有效、合理地选择抗菌药物就更加具有实际意义。

本研究显示VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症发病率为10.53%,对本院近6年来VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症分阶段分析结果显示,前3年和后3年发病率分别为11.81%和9.66%,均低于既往国内外文献报道^[7-8]。在VLBWI/ELBWI救治数明

表4 G⁻菌组和G⁺菌组母孕期情况、临床表现及实验室结果等比较

| 项目 | G ⁻ 菌组(n=17) | G ⁺ 菌组(n=44) | χ^2/Z 值 | P值 |
|------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------|
| 性别[n(%)] | | | 0.121 | 0.728 |
| 男 | 10(58.8) | 28(63.6) | | |
| 女 | 7(41.2) | 16(36.4) | | |
| 留置PICC[n(%)] | 9(52.9) | 17(38.6) | 1.026 | 0.311 |
| 并发感染性休克 | 3(17.6) | 2(4.5) | 1.327 | 0.249 |
| 并发坏死性小肠结肠炎 | 4(23.5) | 2(4.5) | 3.072 | 0.08 |
| 并发中枢感染 | 3(17.6) | 4(9.1) | 0.242 | 0.623 |
| 双胎[n(%)] | 4(23.5) | 21(47.7) | 2.969 | 0.085 |
| 胎膜早破[n(%)] | 4(23.5) | 15(34.1) | 0.638 | 0.425 |
| 母孕期合并症[n(%)] | 6(35.3) | 12(27.3) | 0.379 | 0.538 |
| 白细胞下降[n(%)] | 7(41.2) | 0(0) | 16.614 | <0.001 |
| 1 min Apgar评分(分) | 7.0(3.5,8.0) | 7.0(5.0,8.0) | -0.245 | 0.806 |
| 5 min Apgar评分(分) | 8.0(7.0,9.0) | 8.0(8.0,9.0) | -0.494 | 0.621 |
| CRP升高[n(%)] | 14(82.4) | 30(68.2) | 0.621 | 0.431 |
| 呼吸暂停或呼吸困难[n(%)] | 14(82.4) | 32(72.7) | 0.204 | 0.652 |
| 腹胀[n(%)] | 10(58.8) | 3(6.8) | 16.797 | <0.001 |
| 发热[n(%)] | 3(17.6) | 11(25.0) | 0.074 | 0.785 |
| 血小板下降[n(%)] | 10(58.8) | 8(18.2) | 9.737 | 0.002 |
| 预后(放弃或死亡)[n(%)] | 6(35.3) | 3(6.8) | 5.804 | 0.016 |

显增加的情况下,本院VLBWI/ELBWI感染败血症的发生率保持在相对较低水平,且呈下降趋势,除考虑没有将病原菌为真菌的患者统计在内外,更多考虑与近年来本院采取的包括强调手卫生的重要性、强化母乳喂养策略、开展初乳口腔免疫功能锻炼、改善病房环境及加强侵入性置管管理等措施密切相关^[9]。本研究结果显示G⁺菌为VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症的主要细菌,占71.9%,与既往国内外报道相同^[10-11]。尽管G⁺菌多为毒力相对较弱

的条件致病菌,但其感染后可能影响人的认知及运动功能^[12],需要临床加以重视。G⁺菌主要为表皮葡萄球菌(37.0%、17/46)这一条件致病菌,与国外报道一致^[13],已证实其可能与对VLBWI/ELBWI预后影响较大的多种疾病(包括脑白质损伤、坏死性小肠结肠炎及支气管肺发育不良等)有关^[14-16],发生原因主要考虑与先天免疫力低下的VLBWI/ELBWI对低毒性条件致病菌易感性较强及PICC置管等操作致皮肤完整性受到破坏、增加感染机会等有关。肺炎

克雷伯杆菌为既往报道的院内G⁻菌败血症中占首位的病原菌^[17],但我们发现另一种G⁻菌阴沟肠杆菌与肺炎克雷伯杆菌并列首位,均占33.3%(6/18),尽管可能与菌株少有关,但仍需引起关注。作为在人体肠道及自然界广泛存在的一种肠杆菌科条件致病菌,阴沟肠杆菌易致VLBWI/ELBWI儿发生晚发败血的原因主要考虑与患儿较多使用广谱抗菌药(包括三代头孢菌素)^[18]、较多进行侵入性操作及本身多存在严重基础疾病有关。

由于VLBWI/ELBWI发生细菌感染败血症时早期很难有比较典型的(如发热、皮肤花纹等)临床症状,再加上血液、无菌体腔(包括脑脊液)等可以用来寻找病原学依据的培养结果所需周期长,更多的还是经验性应用广谱杀菌抗菌药物,极易导致滥用抗菌药物,越来越多耐万古霉素和美罗培南菌株的出现极大增加了临床用药的难度。尽管学者们已经聚焦于目前处于实验研究阶段的病原体基因测序、炎症因子检测、代谢组学等快速检测手段^[19-21],但短时间很难在临床广泛应用。晚发败血症的诊断仍更多依赖于非特异性的临床表现和传统的、常用的血常规、CRP、降钙素原及细菌培养等实验室检查指标。本研究发现腹胀及白细胞和血小板下降更多出现在G⁻菌感染时VLBWI/ELBWI的临床表现中,因此,在VLBWI/ELBWI发生晚发败血症并出现这些表现时,可首先针对G⁻菌应用抗菌药物,尤其是出现白细胞下降(本研究中7例白细胞下降的病例均为革兰阴性菌感染)及短期内(数小时甚至数分钟)病情明显加重时,更要首先考虑为G⁻菌感染。当然,结合多项指标(包括白细胞、血小板及有无腹胀)来判断病原菌种类可能会更加准确,为临床合理选用抗菌药物提供更多依据。在抗菌药物选择方面,由于G⁻菌对青霉素耐药率极高(46株中45株耐药,耐药率97.8%),在考虑G⁻菌感染时,不建议经验性地选择青霉素,可以选用耐药率极低(耐药率为0%)的万古霉素。由于G⁻菌中肺炎克雷伯菌及阴沟肠杆菌对氨苄西林的耐药率分别达到100.0%及83.3%,不应作为经验性用药,可首先考虑哌拉西林他唑巴坦及美罗培南这两种耐药率较低的抗菌药物,一旦发现有耐碳青霉烯类G⁻菌存在,可选择联合应用美罗培南及磷霉素^[22]。由于每家医院抗菌药物的种类、病原菌种类及细菌耐药情况不尽相同,选择抗菌药物时需结合本地感控部门监测的相关流行病学资料。

由于G⁻菌中的内毒素具有热毒性作用,感染后

多出现发热症状,但我们发现G⁻菌感染后的VLBWI/ELBWI很少发热,反而是G⁺菌感染后发热患儿较多,考虑与VLBWI/ELBWI自身免疫原性弱有关。本研究显示两组CRP升高及严重合并症的比较差异无统计学意义,与既往研究的革兰阴性菌早产儿更易出现CRP升高及严重并发症的结果不一致^[23],出现这种现象的原因除考虑与研究对象及小样本量有关外,亦考虑可能与免疫力低下的VLBWI/ELBWI细菌感染后易出现CRP升高及革兰阳性菌中的金黄色葡萄球菌易致重症感染有关^[24]。在预后方面,G⁻菌感染后的VLBWI/ELBWI放弃或死亡率高于G⁺菌组,这可能与G⁻菌耐药率高,感染后易并发休克及中毒症状重等因素有关^[25-27]。

分析本院过去6年VLBWI/ELBWI晚发细菌感染败血症的临床资料,显示G⁺菌为主要细菌种类。腹胀、白细胞下降及血小板下降更多出现在G⁻菌感染后。当临床早期考虑VLBWI/ELBWI发生晚发败血症时,可根据当时的临床表现(包括实验室检查结果)推测可能性大的细菌,结合本院感染部门监测的相关流行病学数据,选用更有针对性的抗菌药物,后续治疗方案的制定需结合细菌敏感试验结果及抗菌药物治疗后的临床变化。另外,鉴于临床表现的不确定性,临床疗效不佳时要考虑到包括真菌感染等其他种类病原菌、中枢感染等特殊部位感染及G⁺和G⁻菌混合感染等情况存在,必要时调整抗菌药物。当然,限于本研究为单中心、小样本量的研究,研究结果的意义主要是为以后更广泛、深入研究提供思路,需大样本量的多中心随机对照研究才能得出更准确的结论。

[参考文献]

- [1] 陈洁,余加林. 新生儿早发型败血症预后不良的预测因素[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(2):146-151
- [2] 刘慧强,童笑梅. 极低/超低出生体重儿晚发败血症的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(10):1038-1043
- [3] GARDON L, PICCIOLINI O, SQUARZA C, et al. Neurodevelopmental outcome and adaptive behaviour in extremely low birth weight infants at 2 years of corrected age [J]. *Early Hum Dev*, 2019, 128:81-85
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会,余加林,等. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(4):252-257
- [5] 何海英,蒋海燕,刘利军,等. 新生儿重症监护病房院内感染细菌学变迁及易感因素分析[J]. 临床儿科杂志,

- 2016,34(12):922-925
- [6] HOSSAIN S, SHAH P S, YE X Y, et al. Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada[J]. *J Paediatr Child Health*, 2015, 51(9):881-888
- [7] 赵小鹏, 周伟, 李旭芳, 等. 极低/超低出生体重儿迟发型败血症发生情况及其危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(11):1129-1133
- [8] TARR P I, WARNER B B. Gut bacteria and late-onset neonatal bloodstream infections in preterm infants [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(6):388-393
- [9] 方广东, 余仁强, 周勤, 等. 极低出生体重儿院内细菌感染败血症的危险因素及防治[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5):742-745
- [10] 李丽霞, 蒋叶均, 李海静. 极低出生体重儿晚发败血症27例危险因素分析[J]. *浙江医学*, 2016, 38(12):1010-1013
- [11] LEVIT O, BHANDARI V, LI F Y, et al. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(2):143-146
- [12] SILVA S M, DE CÁSSIA PINHEIRO DA MOTTA G, NUNES C R, et al. Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1 500 g [J]. *Rev Gaucha Enferm*, 2015, 36(4):84-89
- [13] CAMACHO-GONZALEZ A, SPEARMAN P W, STOLL B J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(2):367-389
- [14] DONG Y, SPEER C P, GLASER K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity [J]. *Virulence*, 2018, 9(1):621-633
- [15] AKIN I M, ATASAY B, DOGU F, et al. Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T-regulatory cells [J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(12):1111-1120
- [16] MARCHANT E A, BOYCE G K, SADARANGANI M, et al. Neonatal sepsis due to coagulase-negative *Staphylococcus* [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:586076
- [17] 修文龙, 杨长仪, 赖淑华, 等. 极低出生体重儿晚发型败血症发生情况及其危险因素[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(5):338-344
- [18] 宁兴旺, 朱惠斌, 匡敏, 等. 107株阴沟肠杆菌产ES-BLs和AmpC酶检测及耐药性分析[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(5):534-537
- [19] PRIETO C L, COLOMER B F, SASTRE J B. Prognostic factors of mortality in very low-birth-weight infants with neonatal sepsis of nosocomial origin [J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(5):353-358
- [20] SU H, CHANG S S, HAN C M, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(4):268-274
- [21] DESSÌ A, CORSELLO G, STRONATI M, et al. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: metabolomics [J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(Suppl 1):S19-S21
- [22] 李小霞, 王燕, 朱琳, 等. 55例耐碳青霉烯类革兰阴性菌新生儿败血症临床特征和病原菌分布及其耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(16):2500-2504
- [23] 方广东, 陈长春, 周勤, 等. 不同种类细菌所致早产儿院内感染败血症的临床特点[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(5):770-773
- [24] LISTER J L, HORSWILL A R. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014, 4:178
- [25] CURCIO D. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections: are you ready for the challenge? [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2014, 9(1):27-38
- [26] CAILES B, VERGNANO S, KORTSALIOUDAKI C, et al. The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance [J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(11):613-618
- [27] 张红伟, 杜辉, 于占彪, 等. 革兰阴性菌与革兰阳性菌致脓毒症患者血常规指标及炎症因子水平比较[J]. *中国病原生物学杂志*, 2018, 13(11):1269-1271

[收稿日期] 2021-01-09