

极低/超低出生体重儿败血症临床特征

周雪梅, 李禄全

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月9日; 发布日期: 2025年2月18日

摘要

新生儿败血症(neonatal septicemia, NS)是指病原体侵入新生儿血液中并且生长、繁殖、产生毒素所引起的全身性感染, 是新生儿期严重感染性疾病。胎龄或出生等体重越小, 发病率越高。对于极低或超低出生体重儿而言, 其高危因素、临床表现、病原菌分布及预后等也有不同特征, 本文就近年来极低/超低出生体重儿败血症临床特征作出以下综述。

关键词

新生儿败血症, 极低/超低出生体重儿, 危险因素, 病原菌

Clinical Features of Sepsis in Very Low/Extremely-Low Birth Weight Infants

Xuemei Zhou, Luquan Li

Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 9th, 2025; published: Feb. 18th, 2025

Abstract

Neonatal septicemia (neonatal septicemia, NS) is Refers to the systemic infection caused by pathogens invading the blood of newborns and growing, reproducing, and producing toxins. It is a serious infectious disease in the neonatal period. The smaller the gestational age or birth weight, the higher the incidence. For very low or ultra-low birth weight infants, the high-risk factors, clinical manifestations, pathogen distribution and prognosis also have different characteristics. This article summarizes the clinical features of sepsis in very low/ultra-low birth weight infants in recent years.

Keywords

Neonatal Sepsis, Very Low/Ultra-Low Birth Weight Infants, Risk Factors, Pathogenic Bacteria

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 流行病学

新生儿败血症的发病率各国及各文献报道并不一致。极低出生体重儿(Very low birth weight infants, VLBWI)由于器官发育极不成熟、住院时间过长、侵入性操作等原因,其败血症,尤其是晚发型败血症(LOS)发生率远较低体重或足月正常体重儿高,且明显高于早发型败血症[1]。我国湖南省儿童医院统计表明超低出生体重儿(Extremely low birth weight infants, ELBWI)患儿中 39.4%发生了 LOS [2]; Christoph 等将 313 个 NICU 13 年中共超 108,000 例极低出生体重儿纳入研究,发现发生晚发型败血症 12,204 例,发生率 11.3%,早发型败血症 1032 例,发生率 0.9% [1]。一项巴西的前瞻性多中心研究表明,实验室证实的 VLBW 患儿 LOS 发生率在 24%,临床诊断的 LOS 占 23%,总发生率在 47% [3]; 德国 37 个新生儿网络单位 2009~2010 年中,VLBW 患儿 9.6%发生败血症[4]。美国 Sagori Mukhopadhyay 在研究期间(1990~2015 年),发现新生儿败血症(血培养阳性)发病率随着时间的推移而下降(1990~1996 年, 24.8/1000; 1997~2007, 20.5/1000; 2008~2015, 14.3/1000; $p=0.05$, 用于 1990~1996 年与 2008~2015 年的比较) [5]; 韩国 Soon Min Lee 研究了 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在韩国新生儿网络登记的 2386 名 VLBW 婴儿的数据,发现 21.1%的 VLBW 婴儿出现败血症(EOS 定义为出生至出生 7 天之间,血培养阳性,LOS 为出生 7 天后,血培养阳性),EOS 仅在 3.6%的 VLBW 婴儿中发现,但死亡率高达 34.1%,19.4%的 VLBW 婴儿出现 LOS,死亡率为 16.1% [6]。世界卫生组织公布的 2013 年全球 280 万新生儿死亡原因报告显示,新生儿败血症死亡 43 万,占 15.6%,其中晚发型败血症死亡率达到 37.2%。其发病率的差异较大可能是因为采用的诊断标准不一致(西方国家多采用血培养阳性这一标准),尽管目前国内外新生儿医学的技术水平已经可以使得极低出生体重儿的生存率保持在 90%~95%以上,但是因感染死亡的患儿数目下降趋势不明显,这其中晚发型败血症占了很大一部分。

2. 分类

新生儿败血症因发病机制、致病菌谱及发病时间的不同,可分为 EOS 和 LOS。

EOS 发病时间的界定,不同国家、地区并未统一,美国、澳大利亚都以 GBS 及 G-菌感染为主,但美国选择出生后 72 h 为发病时间,澳大利亚为出生后 48 h,我国全国高等医药院校第 6 版《小儿内科学》教材的新生儿败血症章节根据败血症发病时间的早晚分为早发型和晚发型以 3 天为时间点[7]; 重庆医科大学文茂的一项回顾性研究中指出, EOS 与 LOS 在细菌分布和围产因素的相关性上存在差异,结论支持选取 7d 作为我国新生儿败血症早发及晚发型的划分时间点更为全面[7]。近年来,病原谱发生变化,如 B 族链球菌在早发败血症中检出有增高趋势; 国内外专家对非特异性检查在新生儿败血症中指导价值的认识有所改变; 在抗菌药物使用的观念、时机上也发生了变化。2019 及 2024 年中华医学会儿科学分会制定的新生儿败血症诊疗专家共识均提出 EOS 发病时间 ≤ 3 日龄,而 LOS > 3 日龄[8] [9]; 我国目前在新生儿败血症的诊疗中,多采用这一标准。

3. 危险因素

关于新生儿败血症, EOS、LOS 的危险因素有较大区别。EOS 大多系母体病原菌垂直传播(产前或产时感染)。总的来说, EOS 的危险因素如下: 1) 早产和(或)低出生体重儿: 是 EOS 重要的危险因素。胎龄越小、出生体重越低, 风险越大。因为出生体重越低, 新生儿皮肤及粘膜屏障功能越不成熟, 免疫功能越差、感染易扩散。在美国, 出生体重 $> 2500\text{ g}$ 的新生儿 EOS 发病率为 0.57% ; 而出生体重 $< 1500\text{ g}$ 的极低出生体重儿发病率高达 10.96% [10]。2) PROM $\geq 18\text{ h}$ 。一方面, 胎膜早破可能是母体绒毛膜羊膜炎的表现; 另一方面或为病原菌的入侵提供了机会, 当膜破裂超过 18 h 时, 证明败血症的风险会增加 10 倍至 1% [11]。3) 宫内感染或绒毛膜羊膜炎。患和不患绒毛膜羊膜炎的母亲, 新生儿患 EOS 的概率相差 4.5 倍 [12] [13]。由微生物引起的母体炎症可引起胎儿炎症反应及早产, 约 25% 早产及胎膜早破是由羊膜腔感染所致。

LOS 系院内感染和社区获得性感染。1) 同 EOS 类似, 大多数文献报道称早产和(或)低出生体重儿是 LOS 首要的危险因素, 原因同上; 其次, 出生胎龄越小、体重越轻的新生儿住院时间越长, 发生院内感染的风险越大。2) 住院时间越长, 有创操作增加, 破坏了皮肤屏障, 增加感染机会: 因此较长的住院时间、机械通气、经外周静脉穿刺、PICC 以及肠外营养等都是 LOS 危险因素。3) 不合理使用抗菌药物: 对于极低或超低出生体重儿, 临床上大多常规早期经验性使用抗生素, 抗生素的使用将使肠道有益菌的定植发生障碍, 从而可能导致败血症及随后耐药的发生及侵袭性真菌感染的发生。Kuppala 的研究指出, 生后使用超过五天抗生素的患儿, 其败血症的发生率增加 2.45 倍 [14]; 刘慧强等人提出发病 2 周前应用过抗生素可能会增加 ESBLs 菌产生 [15]; 深圳大学总医院儿科研究表明抗生素使用 7 d 明显改变肠道菌群的代谢, 使肠道自然防御屏障减弱 [16]。4) 不恰当的新生儿处理: 在中国部分欠发达地区, 仍有一些新生儿处理不当, 如不洁处理脐带、外生殖器、挑“马牙”、挤乳房等素。以上危险因素就极低或超低出生体重儿而言, 尚缺乏多中心大样本研究报道。

4. 保护因素

1) 母妊娠期高血压: 李丽霞等人在研究极低出生体重儿晚发败血症中提出母亲重度子痫前期可减少晚发败血症的发生, 其原因不明 [17]; 蔡燕关于极低出生体重儿晚发型败血症的研究中发现母亲妊娠期高血压的 VLBW, 其 LOS 发生率反而显著低于母亲非妊娠期高血压的患儿, 无论在单因素还是多因素分析中均提示有统计学意义; 其保护机制推测如下: 母亲患妊娠期高血压时, 胎儿单核细胞系统不同程度地激活, 会导致白细胞介素 IL-6 的释放增加, 适度的 IL-6 的上升有助于新生儿免疫系统的激活; 另一个原因是当母亲得妊娠期高血压时, 产科所用的硫酸镁等药物对患儿的免疫状态产生了一定的影响, 但以上结论和原因还有待进一步研究证实 [18]。

2) 益生菌的应用: 正常情况下, 肠道菌群保持相对平衡的状态, 肠道上皮与定植的菌群间存在一层黏膜屏障面分段丝状菌、梭状芽胞杆菌等共生菌可突破这层隔膜, 与上皮细胞一起参与肠道固有免疫功能 [19]。在生后早期, 早产、配方奶喂养、抗生素治疗、生产方式等, 都对肠道微生态多样性有直接的影响; 近年的研究提出, 新生儿期抗生素暴露与一系列健康不良事件相关, 近期不良事件以感染为主, 其中以 LOS 和新生儿坏死性小肠结肠炎最为常见。早产儿, 特别是低出生体重儿生后常预防性使用抗生素, 抗生素使用会导致肠道正常屏障破坏, 肠道微生物异位成为致病菌, 而后产生内毒素穿透肠壁进入血流, 是导致 LOS 的主要原因。益生菌可调节消化道微生物构成, 促进消化道结构及功能完善和调节机体免疫, 一些益生菌可维持肠道微生态平衡有助于 Th1 应答, 新生儿出生时 Th2 占优势, 肠道渗透性高, 早期益生菌干预可减少胃肠道功能紊乱、过敏性疾病及败血症的发生 [20] [21]。黎杰勇等人的一项针对多个国家

研究益生菌预防极低出生体重儿 LOS 临床随机对照实验的 Meta 分析中结论显示益生菌可降低极低出生体重儿临床 LOS 和临床/确定 LOS 的发生风险[22]。任亚方在研究益生菌对早产儿肠道细菌定值的影响中得出结论: 益生菌可降低早产儿肠道病原菌的定植率, 并且随服药时间的延长, 这一效果更明显; 但不影响定植菌种类。益生菌有助于早产儿早期生长发育, 其可能通过降低肠源性感染及改善喂养耐受性而发挥作用[23]。

3) 母乳喂养: 国外针对早产儿或 VLBWI 喂养方式的研究中发现母乳喂养患儿的 LOS 发病率较配方奶喂养患儿低, 且母乳量越多, LOS 发病风险越低, 蔡燕的研究中也发现发生 LOS 的 VLBW 中病例组母乳喂养率较对照组低, 两者差异有统计学意义[18]。其保护机制分析如下: ① 母乳中含有大量免疫球蛋白、免疫细胞, 母乳喂养可以帮助新生儿抵御病毒、细菌等微生物的侵犯; ② 母乳中含大量乳铁蛋白, 乳铁蛋白通过多种机制发挥其抗感染的作用, 包括通过与铁的作用抑制需铁的革兰氏阴性菌、与细菌的细胞壁结合造成细胞壁损伤、调节免疫反应以及抗氧化作用等; ③ 母乳中的活性溶菌酶有利于消灭病原体, 可激活免疫因子, 同时 α 型乳糖可促进乳酸杆菌分泌, 有利于维持肠道菌群稳定, 健康的肠道菌群可以产生足够的短链脂肪酸, 诱导肠组织中的 NaiveT 细胞分化为 Treg 细胞, 足够抑制炎症反应; 且所含的低聚糖也可以阻止肠道细菌黏附, 从而减少感染。

5. 临床表现

新生儿败血症临床表现不典型, 可涉及全身多个系统: 例如表现为反应、反应差, 喂养差、黄疸, 腹胀, 呕吐或胃潴留, 腹泻及肝脾肿大、呼吸困难以及呼吸暂停, 发绀等; 面色苍白, 四肢冷, 心动过速、过缓, 皮肤大理石样花纹, 低血压、皮肤瘀斑瘀点、出血等。早产儿通常表现为体温不升或不稳定、呼吸暂停、心动过缓、活动过少, 足月儿通常表现为呼吸窘迫[24], 有时黄疸为败血症的唯一表现。国内外有相关报道均指出极低出生体重儿晚发性败血症主要表现为呼吸暂停、心率增快、皮肤花纹、腹胀、毛细血管充盈时间延长、血压下降、少尿或无尿等; 呼吸暂停及心率增快发生率较高[25]。这些表现往往也提示病情严重。但是目前尚缺乏大型的针对极低/超低出生体重儿临床表现的研究。

6. 病原菌分布

目前, 新生儿败血症病原菌的分布在不同地区有所不同, 即使在同一地区不同阶段的病原体类型及其耐药性也存在差异。

EOS 感染多发生在宫内感染或分娩时, 病原菌多来自于产道。在西方发达地方, EOS 常见的病原体为 GBS 与大肠埃希菌, 大肠杆菌最常见于早产儿, B 群链球菌最常见于足月儿; 但是我国则以大肠埃希菌和凝固酶阴性葡萄球菌(Coagulase-negative Staphylococci, CoNS)为主; 韩国 Soon Min Lee 等人相关研究结果显示: 绝大多数 EOS 是由革兰氏阳性菌引起的, 尤其是 CoNS (30.6%) [6], 这与世界范围大多数报道不符, 其原因可能在于其早发型与晚发型败血症划分的时间点(7 天)与大多数国家不一致(72 小时)。葛丽园研究包含了我国大陆地区近 20 年发表的关于 EOS 病原的文献, 结论提示从中国大陆地区整体范围内而言, EOS 病原中 G⁻菌感染较 G⁺菌常见; 常见的 G⁻菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌[26]。

LOS 病原体, 国外多数报道显示以 G⁺菌为主, 德国 37 个新生儿网络单位 2009~2010 年中, VLBW 患儿 9.6%发生败血症, 77.4%为 G⁺球菌, G⁻菌占 18.5%, 真菌为 4.3%, 其中又以 CoNS 为主, 占 48.5% [27]。耶鲁大学新生儿重症监护病房数据显示 1989~2007 年期间总计有 424 名 VLBW 发生败血症, 62%是 G⁺菌, 30%是 G⁻菌, 8%是真菌[28]; 美国儿童健康与人类发展组织(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)新生儿网络研究中心一项研究显示, 70%首次发生 LOS 患者的病原为 G⁺菌, 其中 48%为 CoNS [29]; 同样, 对于 VLBW/ELBW 来说, 所报道感染的病原仍然以 CoNS 为主

[30]。在国内, 蔡燕对苏州市立医院 2013 年 1 月~2014 年 12 月有 NICU 中经临床或血培养确诊为 LOS 的 VLBWI 临床特征的研究结果显示: 总计有 77 名 LOS 患儿培养出细菌, 细菌总株数 82 株, G+球菌占总 59.76%, G-杆菌占 35.37%, 剩余 4.88%为真菌感染[18]。方广东等对无锡妇幼保健院新生儿科病例研究提示 VLBWI 院内细菌感染败血症以 G+菌(72.9%)为主, 并以 CoNS (60.5%)为多[31]; 以上结果与国外报道一致; 然而近年来 LOS 病原菌中 G-菌比例逐渐升高, 有较多文献报道 VLBWI LOS 病原体 G-菌以肺炎克雷伯菌和大肠埃希氏菌为主; G+菌以 CoNS 和金黄色葡萄球菌为主: 刘慧强[15]、赵小鹏等[32]、莫文辉等[33]均发现 VLBWI/ELBWI LOS 常见病原菌为 G-菌, 其原因考虑我国可能存在长期、不合理使用抗生素使细菌的耐药性发生改变, 例如, 以前对某种抗生素敏感的病原菌, 在抗生素压力下发生变异, 导致其数量减少, 而耐药菌逐渐增多并成为优势菌, 改变了病原菌的分布。新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)中指出对于 LOS, CoNS、大肠埃希菌及肺炎克雷伯是主要病原。随着早产儿及接受机械通气患儿比例增加, 革兰阴性菌如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、沙雷菌检出率等正逐渐增加, 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素及碳青霉烯类药物耐药性增加[9]。

7. 讨论

新生儿败血症是临床上常见的严重感染性疾病, 近年来随着围产医学的进步, VLBWI/ELBWI 存活率大大提高, 但该人群免疫力极其低下, 败血症是其常见并发症; 新生儿败血症临床表现往往不典型, 病死率高; 其危险因素往往在于早产、低体重、宫内感染以及住院时间长、有创操作及不合理使用抗生素等; 很多研究表明其保护因素为母孕期高血压、母乳喂养以及益生菌的应用, 近年来我国 EOS 病原菌分布以大肠埃希菌和 CoNS 为主; 对于 LOS, 早年国内外多数报道显示病原体以 G+菌为主, 但随着抗生素的不合理使用、有创操作等因素, LOS 病原菌则逐年发生变迁, G-菌检出率逐年增加, 且对第三代头孢菌素及碳青霉烯类药物耐药性增加。因此, 我们在临床工作中需更加注意要合理使用抗生素, 其中包括 2 方面, 一是使用抗生素需在恰当时机停用, 二是谨慎、合理选择敏感抗生素种类; 另外在诊治过程中需加强院感防护, 积极思考新的治疗思路, 加快益生菌使用辅助治疗败血症方面的研究, 愿能为 VLBWI/ELBWI 新生儿败血症的治疗提供新手段。

参考文献

- [1] Hornik, C.P., Fort, P., Clark, R.H., Watt, K., Benjamin, D.K., Smith, P.B., *et al.* (2012) Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. *Early Human Development*, **88**, S69-S74. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(12\)70019-1](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(12)70019-1)
- [2] Nizet, V. and Klein, J.O. (2011) Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Remington, J.S., *et al.*, Eds., *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, Elsevier, 222-275. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-6400-8.00006-7>
- [3] de Souza Rugolo, L.M.S., Bentlin, M.R., Mussi-Pinhata, M., de Almeida, M.F.B., Lopes, J.M.d.A., Marba, S.T.M., *et al.* (2014) Late-onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. *Journal of Tropical Pediatrics*, **60**, 415-421. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu038>
- [4] Oestergaard, M.Z., Inoue, M., Yoshida, S., Mahanani, W.R., Gore, F.M., Cousens, S., *et al.* (2011) Neonatal Mortality Levels for 193 Countries in 2009 with Trends since 1990: A Systematic Analysis of Progress, Projections, and Priorities. *PLOS Medicine*, **8**, e1001080. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001080>
- [5] Mukhopadhyay, S. and Puopolo, K.M. (2017) Clinical and Microbiologic Characteristics of Early-Onset Sepsis among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **36**, 477-481. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001473>
- [6] Lee, S.M., Chang, M. and Kim, K. (2015) Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, **30**, S67. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.s1.s67>
- [7] 文茂. 新生儿败血症早发型与晚发型的临床意义探讨[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2007.
- [8] 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. 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): 252-256.

- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024) [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 931-938.
- [10] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Sánchez, P.J., Faix, R.G., Poindexter, B.B., Van Meurs, K.P., *et al.* (2011) Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *Pediatrics*, **127**, 817-826. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>
- [11] Herbst, A. and Källén, K. (2007) Time between Membrane Rupture and Delivery and Septicemia in Term Neonates. *Obstetrics & Gynecology*, **110**, 612-618. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000277632.36186.84>
- [12] Schuchat, A., Zywicki, S.S., Dinsmoor, M.J., Mercer, B., Romaguera, J., O'Sullivan, M.J., *et al.* (2000) Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-Onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. *Pediatrics*, **105**, 21-26. <https://doi.org/10.1542/peds.105.1.21>
- [13] Martius, J.A., Roos, T., Gora, B., Oehler, M.K., Schrod, L., Papadopoulos, T., *et al.* (1999) Risk Factors Associated with Early-Onset Sepsis in Premature Infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **85**, 151-158. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(99\)00018-4](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(99)00018-4)
- [14] Bhandari, V., Wang, C., Rinder, C. and Rinder, H. (2008) Hematologic Profile of Sepsis in Neonates: Neutrophil CD64 as a Diagnostic Marker. *Pediatrics*, **121**, 129-134. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1308>
- [15] 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): 1038-1042.
- [16] 余加林. 菌群与新生儿疾病[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(7): 442-445.
- [17] 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.
- [18] 蔡燕. 极低出生体重儿晚发型败血症临床因素分析[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [19] Ivanov, I.I. and Littman, D.R. (2011) Modulation of Immune Homeostasis by Commensal Bacteria. *Current Opinion in Microbiology*, **14**, 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.12.003>
- [20] Sistek, D., Kelly, R., Wickens, K., Stanley, T., Fitzharris, P. and Crane, J. (2006) Is the Effect of Probiotics on Atopic Dermatitis Confined to Food Sensitized Children? *Clinical & Experimental Allergy*, **36**, 629-633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02485.x>
- [21] Dani, C., Biadaioli, R., Bertini, G., Martelli, E. and Rubaltelli, F.F. (2002) Probiotics Feeding in Prevention of Urinary Tract Infection, Bacterial Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Neonatology*, **82**, 103-108. <https://doi.org/10.1159/000063096>
- [22] 黎杰勇, 何志勋, 王伟名, 等. 益生菌预防极低出生体重儿迟发型败血症的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(6): 599-607.
- [23] 任亚方. 益生菌对早产儿肠道细菌定值的影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [24] Lutsar, I., Chazallon, C., Carducci, F.I.C., Trafojer, U., Abdelkader, B., de Cabre, V.M., *et al.* (2014) Current Management of Late Onset Neonatal Bacterial Sepsis in Five European Countries. *European Journal of Pediatrics*, **173**, 997-1004. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2279-5>
- [25] Moorman, J.R., Carlo, W.A., Kattwinkel, J., Schelonka, R.L., Porcelli, P.J., Navarrete, C.T., *et al.* (2011) Mortality Reduction by Heart Rate Characteristic Monitoring in Very Low Birth Weight Neonates: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics*, **159**, 900-906.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.044>
- [26] 葛丽园. 中国大陆新生儿早发败血症病原的文献研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [27] Härtel, C., Faust, K., Avenarius, S., Bohnhorst, B., Emeis, M., Gebauer, C., *et al.* (2012) Epidemic Microclusters of Blood-Culture Proven Sepsis in Very-Low-Birth Weight Infants: Experience of the German Neonatal Network. *PLOS ONE*, **7**, e38304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038304>
- [28] Levit, O., Bhandari, V., Li, F., Shabanova, V., Gallagher, P.G. and Bizzarro, M.J. (2014) Clinical and Laboratory Factors That Predict Death in Very Low Birth Weight Infants Presenting with Late-Onset Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **33**, 143-146. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000024>
- [29] Stoll, B.J., Hansen, N., Fanaroff, A.A., Wright, L.L., Carlo, W.A., Ehrenkranz, R.A., *et al.* (2002) Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, **110**, 285-291. <https://doi.org/10.1542/peds.110.2.285>
- [30] Torres, D., Muñoz, T., Bancalari, A., *et al.* (2018) Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment and the Risk of Morbidity and Mortality in Very Low Birthweight Infants. *Revista Chilene Pediatría*, **89**, 600-605.
- [31] 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.
- [32] 赵小朋, 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.

- [33] 莫文辉, 杨杰, 李奕, 等. 62 例极低/超低出生体重儿晚发型败血症的临床分析[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(16): 2482-2484.