

综述

早产儿菌群特征及与疾病关系的研究进展

贾琼 童笑梅

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] 新生儿菌群受出生方式、喂养情况等复杂因素的影响,菌群的稳态或紊乱与新生儿多种疾病相关。早产儿出生时胎龄小于37周,与足月儿相比多方面发育未成熟,菌群定植也有差异,研究早产儿菌群特征与疾病的关系,可为临床上治疗新生儿疾病提供新思路。该综述对早产儿出生前宫内菌群、生后皮肤菌群、口腔菌群、胃部菌群、肠道菌群及环境菌群的特征与早产儿常见的各种疾病的关系进行了详细阐述。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1240-1244]

[关键词] 败血症; 坏死性小肠结肠炎; 菌群; 早产儿

A review on the characteristics of microbiome and their association with diseases in preterm infants

JIA Qiong, TONG Xiao-Mei. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: The microbiome in neonates is affected by many factors such as mode of birth and feeding pattern, and homeostasis or disorder of microbiome is associated with various neonatal diseases. Preterm infants have a gestational age of <37 weeks at birth, with immature development and different colonization of bacteria from full-term infants. The research on the characteristics of microbiome and their association with diseases in preterm infants can provide new ideas for the treatment of neonatal diseases. This article reviews the characteristics of intrauterine microbiome, dermal microbiome, oral microbiome, stomach microbiome, intestinal microbiome, and environmental microbiome and their association with common diseases in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1240-1244]

Key words: Sepsis; Necrotizing enterocolitis; Microbiome; Preterm infant

婴儿出生后菌群的定植与出生方式、出生后暴露环境、自身基因、喂养方式、药物使用及先天免疫与获得性免疫系统的成熟等多种因素有关。菌群是影响多种疾病发病机制的重要因素之一。近年来大量关于无菌动物与限菌动物的研究极大地扩展了对微生物与宿主相互作用的认识。现已证实早产儿肠道菌群在新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)和败血症的致病机制中起重要作用^[1],而皮肤菌群在败血症中及口腔菌群在肺炎中的作用尚未明确。目前研究热点集中于菌群定植对早产儿天然免疫与获得性免疫的形成和发展的影响及宿主与微生物之间的相互作用

及其影响^[2]。由于营养物质(如母乳、婴儿配方奶、维生素与矿物质等)被宿主与细菌同时消耗,宿主-微生物-营养物质的相互作用在早产儿的生长、脑发育、免疫发展及各种早产儿常见疾病中扮演重要角色^[3]。本综述将讨论早产儿的肠道、皮肤等各部位菌群特点及其与早产儿疾病的关系。

1 早产儿机体菌群特征及与疾病的关系

1.1 胎儿的宫内菌群特征

细菌DNA检测相较于细菌培养方法极大扩展了对于胎儿宫内菌群定植情况的认识。研究证实

[收稿日期] 2020-05-18; [接受日期] 2020-09-01

[基金项目] 北京市自然科学基金(S160004)。

[作者简介] 贾琼,女,博士,助理研究员。

[通信作者] 童笑梅,女,教授,主任医师。Email: tongxm2007@126.com。

羊水并非完全无菌^[4]。近期有研究报道人类胎盘没有微生物组,但可能存在潜在病原体^[5]。目前推测婴儿肠道和皮肤菌群的定植始于子宫内。绒毛膜羊膜炎被认为是触发早产及新生儿尤其是早产儿感染的因素。有研究提示,孕妇牙周疾病和早产有因果关系^[6]。母体牙龈斑块中一些特定细菌(消化链球菌属或者弯曲杆菌属)的存在与增加早产风险有关^[7];早产儿母亲的羊水与牙周斑中发现相同的微生物^[8]。早产儿母亲的羊水中常见的细菌是具核梭杆菌^[9](一种成人口腔中常见的菌属)。动物实验证明牙龈卟啉单胞菌属(牙周疾病常见的细菌)可导致小鼠早产、低出生体重和胎盘菌群定植^[10]。胎盘解脲脲原体定植可增加早产风险和极早产儿脑室内出血的风险^[11]。

生后短期内足月新生儿菌群的定植受分娩方式的影响,阴道分娩足月儿定植的菌群来源于母体阴道,剖宫产足月儿定植的菌群来源于母体皮肤,且婴儿口、鼻咽部、皮肤和胎粪的菌群无明显差异。在早产儿中,生后8d皮肤菌群与粪便及唾液中的菌群不同,生后15d唾液和粪便的菌群不同^[12]。一项关于早产儿胎粪的研究报道早产儿胎粪中主要的菌属是葡萄球菌属,主要的菌种是表皮葡萄球菌^[13]。

1.2 早产儿皮肤菌群特征与败血症

早产儿的皮肤菌群在生后几周内变化显著。具有表皮屏障功能的角质层在胎龄23周时几乎缺失,26周时开始有一些角质层,胎龄34周时成熟^[14]。早产儿表皮发育较快,即使表皮不成熟的新生儿,生后2周左右其功能和组织学上也已成熟^[15]。目前关于极早产儿皮肤菌群研究较少,一些研究证实早产儿皮肤通常定植一些病原微生物,主要是葡萄球菌、肠球菌、肠杆菌、假单胞菌和念珠菌,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)在早产儿皮肤中定植更常见,但是这些研究并未研究皮肤广谱的微生物^[16]。一项关于早产儿皮肤菌群的研究显示,其中1名胎龄24周早产儿的皮肤菌群在生后8~21d检测时以葡萄球菌属为主,并且与胎龄较大(30~31周)的早产儿皮肤菌群无差异^[12]。皮肤菌群受环境因素影响,包括母体皮肤、喂养方式、看护仪器表面环境及抗生素使用等^[16]。

强调皮肤的清洁(如洗手、管线的放置和护

理、尽早拔除中央管线)来减少晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)的发生率说明了早产儿感染部分源于皮肤^[2]。目前与LOS相关的皮肤菌群研究需基于微生物培养方法,因此结论比较有限^[2]。

1.3 早产儿口腔菌群特征与肺炎

目前关于早产儿口腔菌群的研究较少。一项包含110例出生体重<1000g的早产儿的研究,在生后6周内每周留取口腔拭子,该研究使用培养技术,结果显示出生第1天口腔菌群无差异。生后第7天21例有MRSA定植,6例有其他病原微生物(金黄色葡萄球菌、肠杆菌、大肠埃希菌)定植,56例有非病原微生物(表皮葡萄球菌、棒状杆菌、乳酸杆菌、链球菌)定植。到生后第6周,60例婴儿有MRSA的定植。MRSA败血症病例在早期口腔定植“非致病性”微生物的婴儿中较少见^[17]。少数研究用微生物培养的方法检测出早产儿生后第10天口腔内定植凝固酶阴性的葡萄球菌、肠球菌、肠杆菌、假单胞菌和念珠菌^[18]。使用细菌DNA技术的研究包含1例胎龄24周的早产儿,结果显示该早产儿的唾液菌群与其他4例30~31周胎龄早产儿唾液菌群显著不同,生后第8天和第10天检出肠杆菌科,生后第15、18和21天时检出假单胞菌和支原体,这些微生物在胎龄较大的早产儿中并未出现^[12]。Sohn等^[19]使用细菌DNA技术分析7例极早产儿(胎龄25~27周)生后5d内3个时间点的口腔菌群,发现前36h以支原体科和莫拉氏菌科为主,生后第5天以葡萄球菌科和动球菌科为主。

成年患者和儿童患者注意口腔护理后可降低呼吸机相关肺炎的发生率,提示口腔菌群在肺炎中的作用^[20]。目前在早产儿中尚无类似的研究。

1.4 早产儿胃部菌群特征与肺炎

一项对22例早产儿[平均胎龄(27.7±2.8)周]的菌群分析显示:生后4周内早产儿的胃部细菌种类相对较少,以拟杆菌为主,接受母乳喂养的婴儿中双歧杆菌定植显著增加,这些结果与粪便菌群的研究截然不同,提示这两种能够消耗人乳低聚糖的细菌虽然在早产儿粪便中很少见,但可能存在于早产儿的小肠中^[21]。另一项对平均胎龄(27.0±0.5)周的极早产儿的研究发现,生后1周胃部主要菌属是脲原体,随后几周以表皮葡萄球菌为主,到第4周,胃部微生物中变形菌门

和厚壁菌门的丰度各占50%^[22]。各研究胃部主要菌属不一致的原因尚不明确,可能与研究技术有关(第1个研究使用变性梯度电泳,第2个使用PCR扩增测序技术),也可能与人群有关,母体不同菌原体的定植可能是关键因素,或与分析的婴儿数量较少有关。DNA测序证实胃部菌群中的菌原体与婴儿慢性肺病相关^[23]。

1.5 早产儿肠道菌群特征及其与 NEC、败血症的关系

目前关于早产儿生后前几周肠道菌群的特点已有研究^[24-26],总结如下:(1)胎粪的微生物多样性较低,生后随日龄增长早产儿肠道菌群多样性增加;(2)早期以厚壁菌门(葡萄球菌属、肠球菌属,或以链球菌属为主要菌属)为主,逐渐向变形菌门(肠杆菌科为主要菌属)为主变化;(3)早产儿梭菌属和韦荣氏球菌属较足月儿出现得晚,胎龄小于27周的超早产儿中韦荣氏球菌属最不常见;(4)早产儿中饮食和抗生素暴露对粪便菌群的影响小于足月儿(如消耗人乳低聚糖的微生物、双歧杆菌和拟杆菌,即使在母乳喂养的早产儿中也不常见)。上述结论提示环境因素与宿主免疫反应的发育是早产儿肠道菌群演变的主要驱动因素。此外,早产儿与健康足月儿粪便菌群的显著差异在于,早产儿粪便中含有高于足月儿1~2个数量级水平的 γ 变形杆菌属,足月儿粪便菌群通常以双歧杆菌属和拟杆菌属为主。

NEC和败血症是早产儿中的常见疾病,很可能由于肠道和皮肤屏障及免疫反应的不成熟导致。NEC的发生与多种微生物有关^[27-28]:革兰阳性菌如粪肠球菌属、产气荚膜梭菌、丁酸梭菌、难辨梭状芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌;革兰阴性菌如克雷伯氏肺炎链球菌、大肠杆菌、绿脓假单胞菌、阴沟肠杆菌、阪崎肠杆菌、志贺氏菌和沙门杆菌;真菌如白色念珠菌、光滑念珠菌、曲霉属真菌、毛霉菌科;病毒如冠状病毒、柯萨奇B2病毒、轮状病毒、腺病毒、星状病毒、诺如病毒、巨细胞病毒。胎龄小于28周的极早产儿极易发生NEC并且多发生在矫正胎龄30~32周^[29],提示宿主免疫的成熟及肠道菌群的成熟在NEC发病机制中的重要性。小肠潘氏细胞产生大量抗菌肽影响肠道微生物的形成^[30]。在矫正胎龄29周时潘氏细胞数量增加并具备免疫能力^[31]。早产儿

肠道菌群多样性较低^[32],NEC婴儿的肠道菌群多样性也低于对照组婴儿^[33]。现有研究表明:

(1)NEC早产儿和普通早产儿肠道菌群定植模式不同;(2)这些差异受胎龄、新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)在整个病房建筑中的位置、抗生素暴露及喂养方式的影响^[34];

(3)NEC发生风险与一些潜在保护性微生物(如丙酸菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属或韦荣氏球菌属)的缺乏与潜在致病微生物(如肠杆菌科或者梭菌属)为主导菌属是否相关尚不明确^[35];(4)目前尚不明确菌群紊乱是NEC的诱因还是宿主基因或免疫发育改变的结果。两项研究支持肠杆菌科对于NEC发病机制的重要性:(1)革兰阴性菌肠杆菌细胞壁中的脂多糖被Toll样受体4识别后触发炎症反应,动物模型中淋巴细胞的大量富集对NEC发生发展至关重要^[34];(2)肠杆菌能触发炎症反应,同时利用宿主炎症反应的产物作为能量来源,这一特殊代谢通路使肠杆菌在与其他肠道微生物的竞争中胜出^[35]。

早产儿肠道内多种微生物与LOS相关,如葡萄球菌^[36]。一些研究证实早产儿发生LOS前或者发生之时粪便中有相同的微生物^[2]。一项小型的胎龄为24~27周极早产儿的研究表明,LOS与粪便菌群多样性降低,同时早期粪便以葡萄球菌属为主相关^[37]。

1.6 环境菌群与疾病关系

现有文献中NICU环境对早产儿菌群的定植、免疫反应和医院感染风险的影响尚无充分描述。病房的建筑设计和使用时影响表面和空气中微生物群的组成,而医院建筑的表面比其他办公建筑更容易含有人类病原体。两项使用细菌DNA测序对NICU物体表面微生物检测的研究发现,各NICU之间有显著的微生物多样性差异,证实NICU物体表面存在常见的新生儿病原体,如肠杆菌、假单胞菌属、链球菌属、葡萄球菌属、埃希菌属、肠球菌、不动杆菌属和白色念珠菌^[38]。加强清洁可显著减少微生物总量,重塑非致病菌的多样性。

2 早产儿菌群的干预

2.1 饮食

母乳有利于早产儿肠道微生物组的发展,包

括平衡的微生物群落结构和增加生物多样性^[39], 比较早产儿母乳中各类人乳低聚糖的含量和粪便中未被消化人乳低聚糖的含量, 结果显示岩藻糖化人乳低聚糖的增加与婴儿粪便中变形杆菌的减少有关, 提示早产儿可能因肠道菌群的差异引起对不同人乳低聚糖的消耗量不同^[40]。研究表明初乳对口咽部淋巴组织和口腔菌群的影响, 可降低败血症的风险, 但是不降低肺炎风险^[41]。

2.2 益生菌

目前报道多个早产儿益生菌相关的随机安慰剂对照临床试验。大部分以 NEC、败血症和 / 或死亡为结果^[2]。虽然这些研究使用的抗生素种类和剂量各不相同, 一些 Meta 分析得出相同的结论: 益生菌能降低早产儿 NEC/ 死亡和败血症的风险, 缩短早产儿全肠道营养到接受母乳喂养的时间^[42]。

2.3 抗生素

几项口服几乎不被人体吸收的抗生素 (庆大霉素、卡那霉素或万古霉素) 的临床试验证实抗生素可降低低出生体重儿 NEC 的发生率^[43], 虽然有一些 NICU 中采取这种方法, 但因耐药菌的出现无法推广^[44]。

2.4 清洗剂

研究提示新的干预措施有助于中断和预防医院感染的暴发^[45]。与肥皂和清水相比, 氯己定消毒与降低医院获得性感染的风险有关^[46], 因此手部消毒物品的使用得以广泛推广, 但目前尚无长期使用这类物质对医务人员或是患者皮肤菌群长期影响的数据, 尤其是对极早产儿的影响。

3 结语

早产儿出生时的菌群受宫内定植及分娩方式的影响。早产儿皮肤、口腔、胃部和肠道菌群与足月儿差异显著: 口腔菌群多常见一些病原菌的定植, 一定程度上与 LOS 的发生相关; 肺部和胃部菌群可能与肺病的发生相关; 而肠道菌群在微生物多样性和结构方面都有显著差异, 同时肠道菌群的改变参与 NEC 和败血症的发生。因此, 研究与早产儿中相关的菌群, 以及早产儿接触的设备 and 表面的微生物, 有望降低这一类人群的发病率和病死率, 同时对预防 NEC、慢性肺病和败血症等菌群相关疾病也至关重要。

[参 考 文 献]

- [1] Masi AC, Stewart CJ. The role of the preterm intestinal microbiome in sepsis and necrotising enterocolitis[J]. Early Hum Dev, 2019, 138: 104854.
- [2] Underwood MA, Sohn K. The microbiota of the extremely preterm infant[J]. Clin Perinatol, 2017, 44(2): 407-427.
- [3] Cong X, Henderson WA, Graf J, et al. Early life experience and gut microbiome: the brain-gut-microbiota signaling system[J]. Adv Neonatal Care, 2015, 15(5): 314-323.
- [4] Schoenmakers S, Steegers-Theunissen R, Faas M. The matter of the reproductive microbiome[J]. Obstet Med, 2019, 12(3): 107-115.
- [5] de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens[J]. Nature, 2019, 572(7769): 329-334.
- [6] Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, et al. Maternal microbiome - a pathway to preterm birth[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(2): 94-99.
- [7] Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review[J]. Pan Afr Med J, 2016, 24: 215.
- [8] Ercan E, Eratalay K, Deren O, et al. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in preterm birth and low birth weight[J]. Acta Odontol Scand, 2013, 71(3-4): 553-559.
- [9] Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, et al. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes[J]. Int J Womens Health, 2017, 9: 551-559.
- [10] Ao M, Miyauchi M, Furusho H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0137249.
- [11] Olomu IN, Hecht JL, Onderdonk AO, et al. Perinatal correlates of ureaplasma urealyticum in placenta parenchyma of singleton pregnancies that end before 28 weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2009, 123(5): 1329-1336.
- [12] Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, et al. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants[J]. mBio, 2013, 4(6): e00782-13.
- [13] Moles L, Gómez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66986.
- [14] Visscher MO, Adam R, Brink S, et al. Newborn infant skin: physiology, development, and care[J]. Clin Dermatol, 2015, 33(3): 271-280.
- [15] Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn[J]. Biol Neonate, 1986, 49(2): 74-80.
- [16] Younge NE, Araújo-Pérez F, Brandon D, et al. Early-life skin microbiota in hospitalized preterm and full-term infants[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 98.
- [17] Shimizu A, Shimizu K, Nakamura T. Non-pathogenic bacterial flora may inhibit colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in extremely low birth weight infants[J]. Neonatology, 2008, 93(3): 158-161.
- [18] Pichler K, Bausenhardt B, Huhulescu S, et al. Impact and time

- course of *Clostridium difficile* colonization in very low birth weight infants[J]. *Neonatology*, 2018, 114(2): 149-154.
- [19] Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(2): 106-111.
- [20] Galhardo LF, Ruivo GF, Santos FO, et al. Impact of oral care and antisepsis on the prevalence of ventilator-associated pneumonia[J]. *Oral Health Prev Dent*, 2020, 18(2): 331-336.
- [21] Patel K, Konduru K, Patra AK, et al. Trends and determinants of gastric bacterial colonization of preterm neonates in a NICU setting[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0114664.
- [22] Milisavljevic V, Garg M, Vuletic I, et al. Prospective assessment of the gastroesophageal microbiome in VLBW neonates[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 49.
- [23] Hahn A, Warnken S, Pérez-Losada M, et al. Microbial diversity within the airway microbiome in chronic pediatric lung diseases[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 63: 316-325.
- [24] Groer MW, Miller EM, D'Agata A, et al. Contributors to dysbiosis in very-low-birth-weight infants[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2020, 49(3): 232-242.
- [25] Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health[J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(5): 321-325.
- [26] Yee AL, Miller E, Dishaw LJ, et al. Longitudinal microbiome composition and stability correlate with increased weight and length of very-low-birth-weight infants[J]. *mSystems*, 2019, 4(1): e00229-18.
- [27] Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Microbiome*, 2013, 1(1): 13.
- [28] Normann E, Fahlén A, Engstrand L, et al. Intestinal microbial profiles in extremely preterm infants with and without necrotizing enterocolitis[J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(2): 129-136.
- [29] Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e298-e304.
- [30] McElroy SJ, Underwood MA, Sherman MP. Paneth cells and necrotizing enterocolitis: a novel hypothesis for disease pathogenesis[J]. *Neonatology*, 2013, 103(1): 10-20.
- [31] Heida FH, Beyduz G, Bulthuis ML, et al. Paneth cells in the developing gut: when do they arise and when are they immune competent?[J]. *Pediatr Res*, 2016, 80(2): 306-310.
- [32] Zhou Y, Shan G, Sodergren E, et al. Longitudinal analysis of the premature infant intestinal microbiome prior to necrotizing enterocolitis: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118632.
- [33] Baranowski JR, Claud EC. Necrotizing enterocolitis and the preterm infant microbiome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1125: 25-36.
- [34] Egan CE, Sodhi CP, Good M, et al. Toll-like receptor 4-mediated lymphocyte influx induces neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 495-508.
- [35] Winter SE, Bäumlér AJ. Dysbiosis in the inflamed intestine: chance favors the prepared microbe[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(1): 71-73.
- [36] Tarr PI, Warner BB. Gut bacteria and late-onset neonatal bloodstream infections in preterm infants[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(6): 388-393.
- [37] Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(6): F456-F462.
- [38] Hewitt KM, Mannino FL, Gonzalez A, et al. Bacterial diversity in two Neonatal Intensive Care Units (NICUs)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54703.
- [39] Cong X, Judge M, Xu W, et al. Influence of feeding type on gut microbiome development in hospitalized preterm infants[J]. *Nurs Res*, 2017, 66(2): 123-133.
- [40] Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz ML, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(6): 670-677.
- [41] Lee J, Kim HS, Jung YH, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(2): E357-E366.
- [42] Aceti A, Gori D, Barone G, et al. Probiotics and time to achieve full enteral feeding in human milk-fed and formula-fed preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 471.
- [43] Möller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2016, 9(3): 233-242.
- [44] Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, et al. Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(1): 67-69.
- [45] Donskey CJ. Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections?[J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41(5 Suppl): S12-S19.
- [46] Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of chlorhexidine bathing every other day on prevention of hospital-acquired infections in the surgical ICU: a single-center, randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(10): 1822-1832.

(本文编辑: 邓芳明)