

新生儿抗生素相关性腹泻危险因素的Meta-分析

丁 瑛, 彭芝萍, 吴赛君*, 吴秋敏

孝感市中心医院(武汉科技大学附属孝感医院)静配中心, 湖北 孝感 432000

摘要: 目的 系统评价新生儿发生抗生素相关性腹泻(AAD)的危险因素,为临床提供循证医学证据。方法 检索PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库等相关数据库,收集新生儿发生AAD危险因素的病例对照研究,检索时限为2000年1月—2018年5月,应用Rev Man 5.2软件进行Meta-分析。结果 共纳入13篇文献,涉及4 273例新生儿,其中AAD组915例,非AAD组3 358例。Meta-分析结果显示:低胎龄(SMD=-0.89, 95%CI=-1.16~-0.61, $P<0.01$),出生时体质量偏小(SMD=-0.79, 95%CI=-0.98~-0.59, $P<0.01$),日龄偏小(SMD=-1.08, 95%CI=-1.20~-0.96, $P<0.01$),抗生素种类(SMD=1.59, 95%CI=1.24~1.94, $P<0.01$),侵袭性操作(OR=2.06, 95%CI=1.85~2.23, $P<0.01$),住院天数(SMD=2.21, 95%CI=1.86~2.56, $P<0.01$)和非纯母乳喂养(OR=0.47, 95%CI=0.38~0.57, $P<0.01$)是新生儿发生AAD的危险因素,抗生素预防用药(OR=1.17, 95%CI=0.94~1.46, $P>0.05$)与新生儿发生AAD无关。结论 低胎龄、出生时体质量偏小、日龄小、多种抗生素联合用药、住院时间过长、侵袭性操作和非纯母乳喂养是新生儿发生AAD的危险因素。

关键词: 新生儿; 抗生素相关性腹泻; 病例对照研究; 危险因素; Meta-分析

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)04-0753-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.031

Meta-analysis of risk factors for antibiotic-associated diarrhea in neonates

DING Ying, PENG Zhiping, WU Saijun, WU Qiumin

Department of Pharmacy Intravenous Admixture Services, Xiaogan Central Hospital Xiaogan Hospital affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China

Abstract: Objective To evaluate the risk factors for antibiotic-associated diarrhea (AAD) in neonates, and to provide evidence-based medical for clinical. **Method** The related databases of PubMed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data were electronically searched for the case-control studies about risk factors for AAD in neonates from January 2010 to May 2018. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 Software. **Results** A total of 13 studies involving 4 273 patients were studied, including 915 in the AAD group and 3 358 in the non-AAD group. The result of Meta-analysis showed that, the lower gestational age (SMD=-0.89, 95%CI= -1.16~-0.61, $P<0.01$), lower birth weight (SMD=-0.79, 95%CI=-0.98~-0.59, $P<0.01$), lower days age (SMD=-1.08, 95%CI=-1.20~-0.96, $P<0.01$), combination of antibiotic (SMD=1.59, 95%CI=1.24~1.94, $P<0.01$), longer hospital stay (SMD=2.21, 95%CI=1.86~2.56, $P<0.01$), Invasive procedures (OR=2.06, 95%CI=1.85~2.23, $P<0.01$) and non-pure breastfeeding (OR=0.47, 95%CI=0.38~0.57, $P<0.01$) were risk factors for AAD in neonates, and prevention of antibiotic (OR=1.17, 95%CI=0.94~1.46, $P>0.05$) was no risk factor for AAD in neonates. **Conclusion** Lower gestational age, lower birth weight, lower age, combination of antibiotics, longer hospital stay, Invasive procedures and non-pure breastfeeding are risk factors for AAD in neonates.

Key words: neonates; antibiotic-associated diarrhea (AAD); case-control studies; risk factor; Meta-analysis

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)也称抗生素相关性肠炎,是抗生素常见的一种不良反应,其发生率因人群及抗生素种类的差异而不同,一般为5%~25%^[1]。调查发现,目

前我国新生儿抗生素使用率较高^[2]。新生儿是一类特殊的人群,相对于儿童和成年人,其体内各系统、各器官发育尚未完善,菌群定制稳定性较弱,消化系统担负较重,易发生消化道功能紊乱,因此是

收稿日期: 2018-10-27

第一作者: 丁 瑛,女,硕士,主管护师,研究方向为输液的安全性。Tel: 18671288318 E-mail: plsrmyy168@sohu.com

*通信作者: 吴赛君,女,本科,副主任药师,研究方向为临床药学、循证医学。Tel: 13597674085 E-mail: 2035055895@qq.com

AAD发生的高危人群,且严重危害新生儿健康,甚至导致死亡^[3]。停用相关抗生素是治疗新生儿AAD的主要措施,但在临床实践中较难区别AAD与普通腹泻或菌痢,继续使用原先药物或加用针对杆菌的抗生素从而使腹泻加重。因此,了解新生儿发生AAD的危险因素,及时有效预防其发生及病情恶化是临床棘手问题之一。目前国内外公开发表的新生儿AAD危险因素的文献报道存在纳入样本量较少、数据分散等不足。病例对照研究可同时研究一种疾病与多种暴露的关系,筛选病因,可用于少见病研究,因此说服力较强。因此,本研究采用Meta-分析法,对近年来国内外公开发表的关于新生儿AAD的危险因素的病例对照研究进行系统评价,为临床预防新生儿AAD提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 文献类型 国内外公开发表的新生儿抗生素相关性腹泻的病例对照研究,语言设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 发生抗生素相关性腹泻的新生儿,根据是否发生AAD分为抗生素相关腹泻组(AAD组)和非抗生素相关腹泻组(非AAD组)。

1.1.3 危险因素指标 胎龄(周)、出生体质量(kg)、日龄(d)、抗生素种类、抗生素预防用药、侵袭性操作、住院时间(d)、非纯母乳喂养。

1.1.4 排除标准 综述、个案报告、动物实验、实验数据不准确的文献,重复报道文献,试验组、对照组非本研究纳入标准的文献,采用的诊断标准不一致或诊断标准不明确的文献。

1.2 抗生素相关腹泻(AAD)诊断标准

根据《医院感染诊断标准(试行)》的中AAD的诊断标准^[4]:在应用抗生素过程中或之后出现腹泻(便次 ≥ 3 次/d,至少持续2 d),多次大便镜检提示球菌和杆菌比例失调,大便涂片多次发现阳性球菌或真菌。排除慢性肠炎急性发作或急性胃肠道感染及非感染性原因如诊断治疗原因、基础疾病及心理紧张等所致的腹泻。

1.3 文献检索策略

检索PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库,检索时限均从2000年1月—2018年5月。中文检索词为“新生儿,抗生素相关性腹泻,抗生素相关性肠炎,伪膜性肠炎,危险因素”,英文检索词

为“neonates、infant、antibiotic associated diarrhea、antibiotic associated enteritis、pseudocolenteric enteritis、risk factors”,并辅以手工检索和文献追溯等方法,收集国内外公开发表的新生儿抗生素相关性腹泻危险因素的病例对照研究。

1.4 有效数据提取

由2名研究者交叉独立对文献资料进行详细阅读,并按纳入排除标准对文献进行筛选。对是否需要纳入存在争议的文献,则询问第3位研究者意见,最终决定是否纳入该文献,并对文献质量进行评价。然后分别由两名研究者按照设计好的Excel表格对纳入文献的如下信息进行提取:文献第一作者,发表年限、抗生素相关性腹泻诊断标准、AAD组和非AAD组的例数、各观察指标的相关数据等。

1.5 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)评价标准^[5],对纳入的文献进行质量评价。NOS评价标准的总分为9分,“选择”4分,“暴露”3分,“可比性”2分,若评分 ≥ 3 分,则该研究纳入可纳入进行Meta-分析,评分 < 3 分视该文献质量较低,需将其排除,评分 ≥ 7 分为高质量文献。

1.6 统计学方法

应用Rev Man 5.2软件进行Meta-分析。计量资料采用标准均数差(SMD),计数资料采用危险度(OR)进行统计,以95%可信区间(95%CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$,表明各亚组间无显著异质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间存在显著异质性,采用随机效应模型分析统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。纳入样本量 > 10 的结局指标绘制倒漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征及质量评价

初检筛选出文献35篇,通过阅读题目和摘要,排除明显不相关、重复、综述、病例报告等文献后剩余21篇,进一步阅读原文后最终纳入病例对照研究文献13篇,其中中文12篇、英文1篇。3篇为7分NOS评分,5篇为6分,5篇为5分。研究对象4 273例,其中AAD组915例,非AAD组3 358例。纳入文献基本情况见表1。

2.2 Meta-分析结果

2.2.1 胎龄 共纳入13项研究^[6-18],各研究间存在

表1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic characteristics of including studies

纳入作者	发表年	组别	n/例	胎龄/周	出生体质量/kg	日龄/d	住院时间/d	危险因素指标	NOS 评分
吴正文 ^[6]	2015	AAD	60	35.8±1.7	2.9±0.5	6.8±1.1	12.9±2.5	①②③④⑥⑦	5
		非AAD	60	38.1±2.1	3.3±0.8	8.7±1.2	7.5±2.3		
孙丽芃 ^[7]	2008	AAD	84	37.2±1.4	2.1±0.7	6.9±1.9	14.6±2.9	①②③④⑤⑥⑦⑧	7
		非AAD	84	38.1±1.5	3.1±0.9	9.2±2.4	9.9±2.1		
张 萍 ^[8]	2013	AAD	50	35.9±0.9	2.8±0.6	6.4±1.8	12.8±2.5	①②③④⑤⑥⑦⑧	5
		非AAD	50	38.2±1.1	3.2±0.6	8.8±2.2	7.6±2.3		
李沙沙 ^[9]	2007	AAD	50	36.6±1.9	2.6±0.9	7.5±2.9	11.9±3.4	①②③④⑤⑥⑦⑧	6
		非AAD	400	38.6±1.5	3.1±1.1	10.6±3.2	7.4±2.8		
殷海燕 ^[10]	2017	AAD	78	36.8±2.7	2.9±0.5	6.1±1.2	13.5±1.7	①②③④⑥⑦⑧	6
		非AAD	130	37.5±3.2	3.6±0.7	8.4±1.8	7.9±1.3		
江 煜 ^[11]	2012	AAD	110	35.2±2.3	—	7.1±3.5	—	①③④⑤⑥⑧	7
		非AAD	110	36.9±2.1	—	10.7±4.6	—		
潘 瑞 ^[12]	2012	AAD	60	37±0.9	3.1±0.7	6.6±1.8	13.2±2.2	①②③④⑥⑦⑧	6
		非AAD	550	37.4±1.1	3.4±0.8	8.2±2.1	8.7±2.4		
王丹丹 ^[13]	2017	AAD	60	32.9±0.5	3.2±0.8	7±1.8	13.7±2.2	①②③④⑥⑦	5
		非AAD	60	34.3±0.8	3.9±0.9	8.3±1.8	8.2±3.3		
王 剑 ^[14]	2008	AAD	80	37.1±1.1	3.1±0.8	6.5±1.9	13.6±2.7	①②③④⑤⑥⑦	7
		非AAD	680	37.8±1.3	3.4±0.7	8.9±2.5	7.8±2.5		
钟明艳 ^[15]	2015	AAD	41	37.2±1.4	2.9±0.8	5.6±3.8	—	①②③④⑤	6
		非AAD	122	37.7±1.4	3.3±0.8	9.4±3.5	—		
陈 阵 ^[16]	2008	非AAD	118	36.9±1.1	2.9±0.8	5.9±1.1	12.7±2.3	①②③④⑤⑥⑦⑧	6
		AAD	702	37.4±1.3	3.4±0.6	7.6±1.5	8.1±1.9		
黄 艳 ^[17]	2015	非AAD	49	36.9±1.9	2.1±0.3	6.4±1.6	—	①②③④⑥⑧	5
		非AAD	180	38.5±2.1	3.1±0.7	8.8±2.1	—		
Lembcke B ^[18]	2003	AAD	75	36.5±2.7	3.1±0.7	7.1±2.3	—	①②③⑥⑧	7
		非AAD	230	38.5±1.7	3.7±0.6	8.8±1.1	—		

①胎龄,②出生体质量,③日龄,④抗生素种类,⑤预防用药,⑥侵袭性操作,⑦住院时间,⑧非纯母乳喂养

①gestational age,②birth weight,③day age,④combination of antibiotic,⑤prevention of antibiotic,⑥invasive procedures,⑦hospital stay,⑧non-pure breastfeeding

明显异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型,见图1。结果显示,AAD组患儿胎龄显著小于非AAD组,差异有统计学意义($SMD=-0.89,95\%CI=-1.16\sim-0.61,P<0.01$),说明低胎龄是新生儿发生AAD的危险因素。

2.2.2 出生时体质量 共纳入12项研究^[6-10,12-18],各研究间存在明显异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型,见图2。Meta-分析结果显示AAD组患儿出生时体质量显著小于非AAD组,差异有统计学意义($SMD=-0.79,95\%CI=-0.98\sim-0.59,P<0.01$),说明出生时体质量偏小是新生儿发生AAD的危险因素。

2.2.3 日龄 共纳入13项研究^[6-18],各研究间存在明显异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型,见图3。Meta-分析结果显示AAD组患儿日龄显著小于非AAD组,差异有统计学意义($SMD=-1.08,95\%CI=-1.20\sim-0.96,P<0.01$),说明低日龄是新生儿发生AAD的危险因素。

2.2.4 抗生素种类 共纳入12项研究^[6-17],各研究间存在明显异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型,见图4。Meta-分析结果显示AAD组患儿抗生素种类数显著大于非AAD组,差异有统计学意义($SMD=1.59,95\%CI=1.24\sim1.94,P<0.01$),说明多种抗生素联合用药是新生儿发生AAD的危险因素。

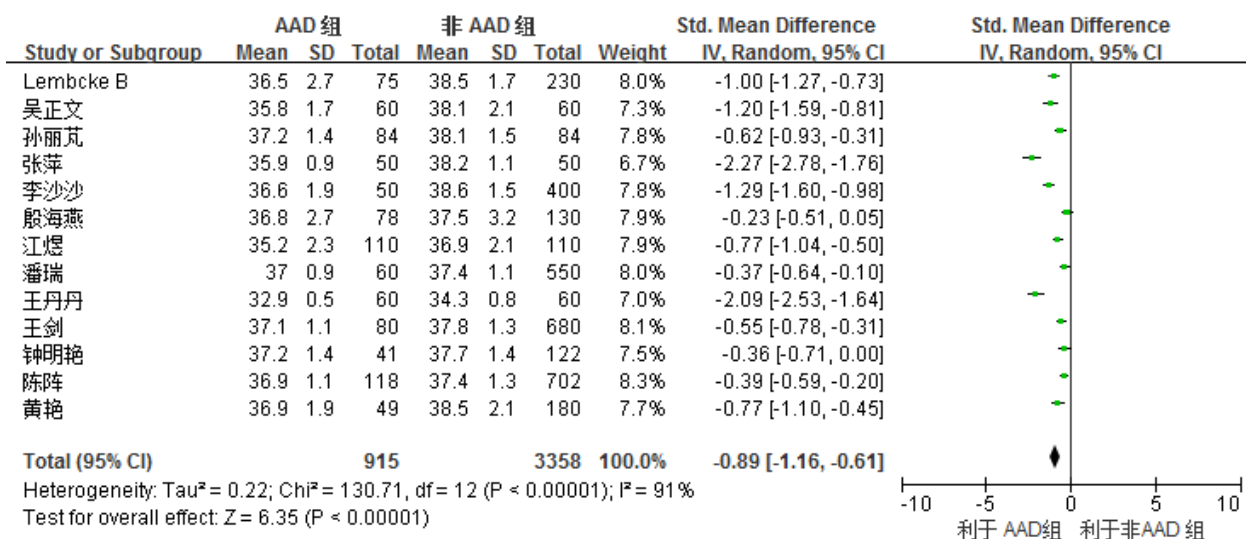


图1 胎龄对新生儿AAD影响的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of gestational age effect on neonates AAD

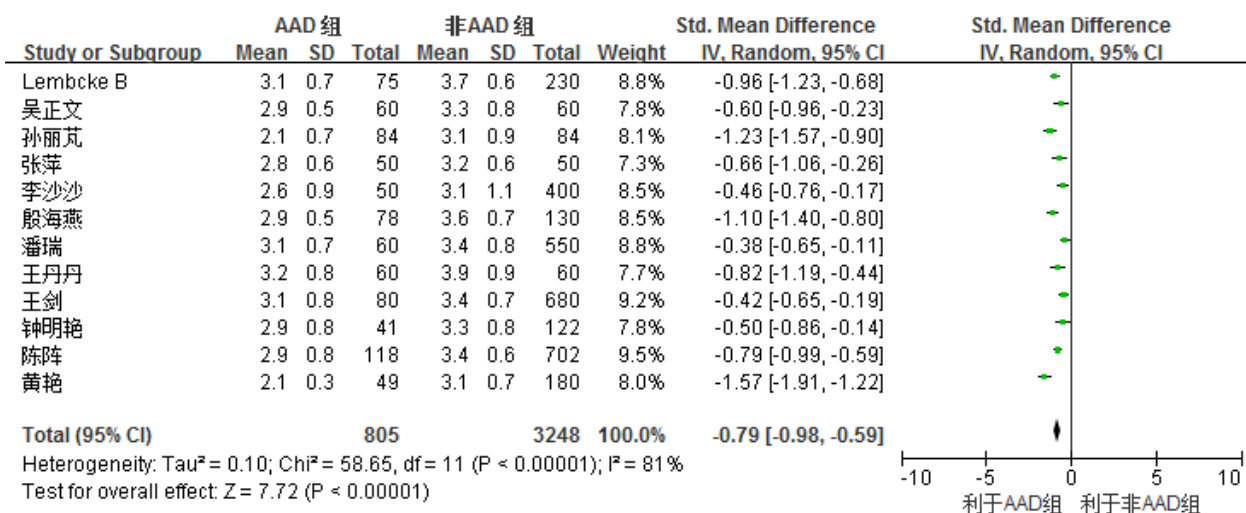


图2 出生时体质量对新生儿AAD影响的Meta-分析

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of birth weight effect on neonates AAD

2.2.5 预防用药 共纳入7项研究^[7-9,11,14-16],各研究间无异质性($I^2=3\%$),采用固定效应模型,见图5。Meta-分析结果显示AAD组患儿预防性抗生素使用率与非AAD组比较,差异无统计学意义($OR=1.17$, $95\%CI=0.94\sim1.46$, $P>0.05$),说明抗生素预防用药不是新生儿发生AAD的危险因素。

2.2.6 侵袭性操作 共纳入12项研究^[6-14,16-18],各研究间无异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,见图6。Meta-分析结果显示,AAD组患儿侵袭性操作使用率显著大于非AAD组,差异有统计学意义($OR=2.06$, $95\%CI=1.85\sim2.23$, $P<0.01$),说明侵袭性操作是新生儿发生AAD的危险因素。

2.2.7 住院天数 共纳入9项研究^[6-10,12-14,16],各研究间存在明显异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型,

见图7。Meta-分析结果显示,AAD组患儿的住院天数显著大于非AAD组,差异有统计学意义($SMD=2.21$, $95\%CI=1.86\sim2.56$, $P<0.01$),说明住院时间过长是新生儿发生AAD的危险因素。

2.2.8 非纯母乳喂养 共纳入9项研究^[6-10,12-14,16],各研究间物异质性($I^2=37\%$),采用固定效应模型,见图8。Meta-分析结果显示,AAD组患儿非纯母乳喂养率显著大于非AAD组,差异有统计学意义($OR=0.47$, $95\%CI=0.38\sim0.57$, $P<0.01$),说明非纯母乳喂养是新生儿发生AAD的危险因素。

2.3 发表偏倚性分析

分别绘制胎龄、出生体质量、日龄、抗生素种类的倒漏斗图,结果显示4个倒漏斗图的数据点均匀分布在对称抽的两侧,出生体质量、日龄、抗生素

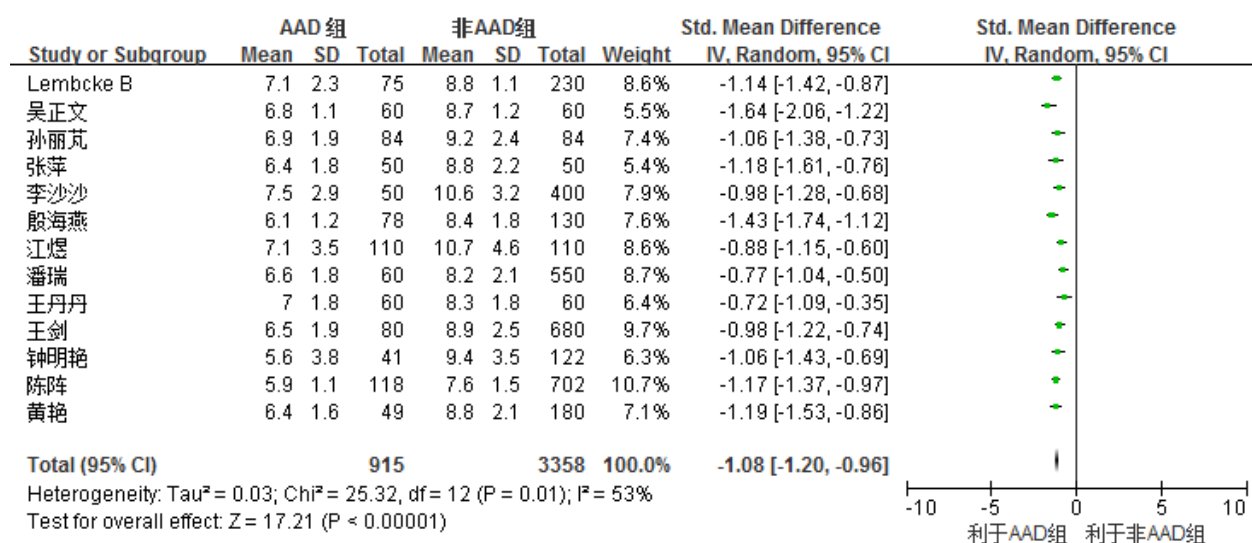


图3 出生日龄对新生儿AAD影响的Meta-分析森林图
 Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of days age effect on neonates AAD

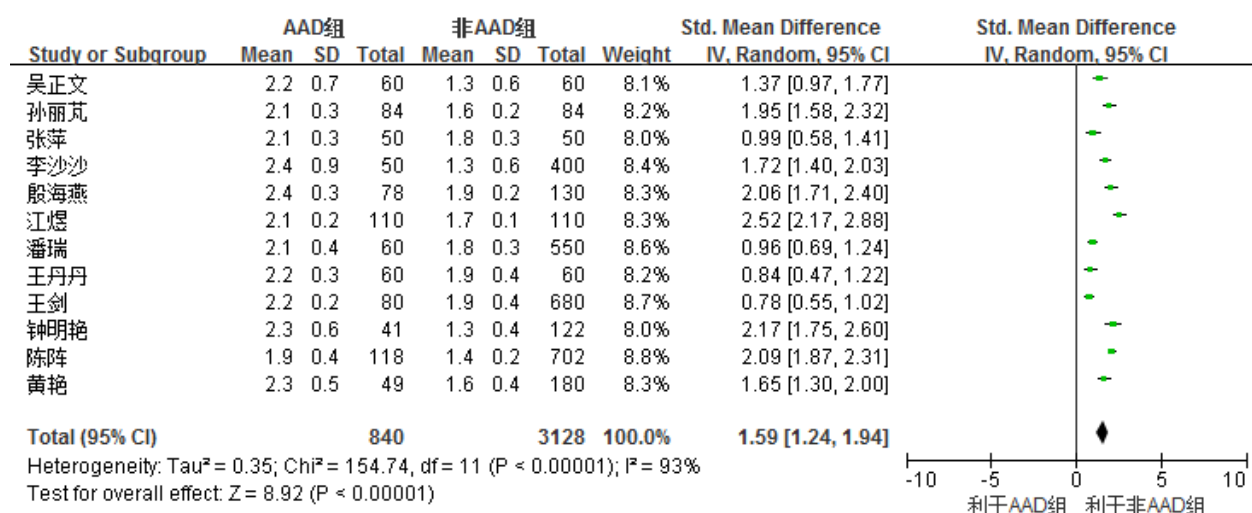


图4 抗生素种类数对新生儿AAD影响的Meta-分析森林图
 Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of antibiotic combination effect on neonates AAD

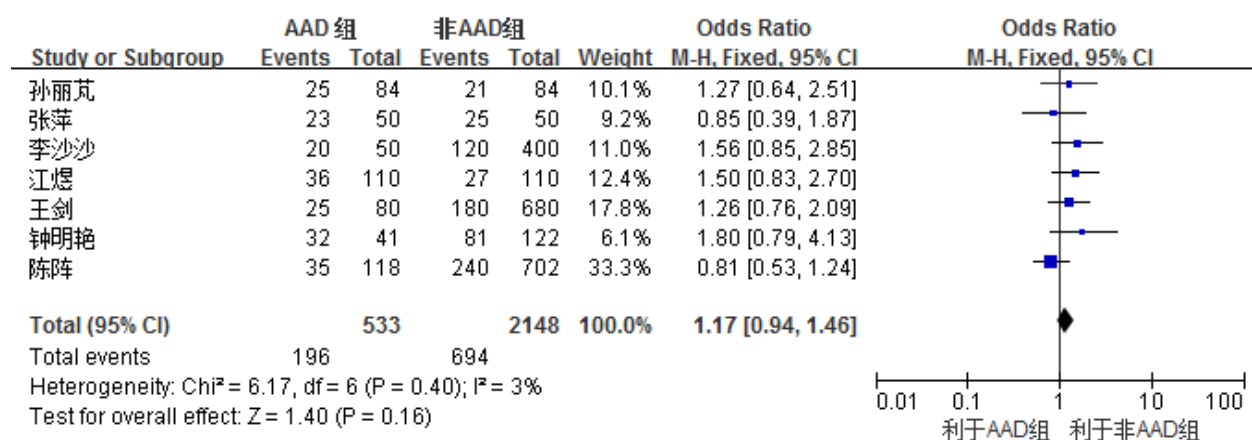


图5 抗生素预防用药对新生儿AAD影响的Meta-分析森林图
 Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of antibiotic prevention effect on neonates AAD

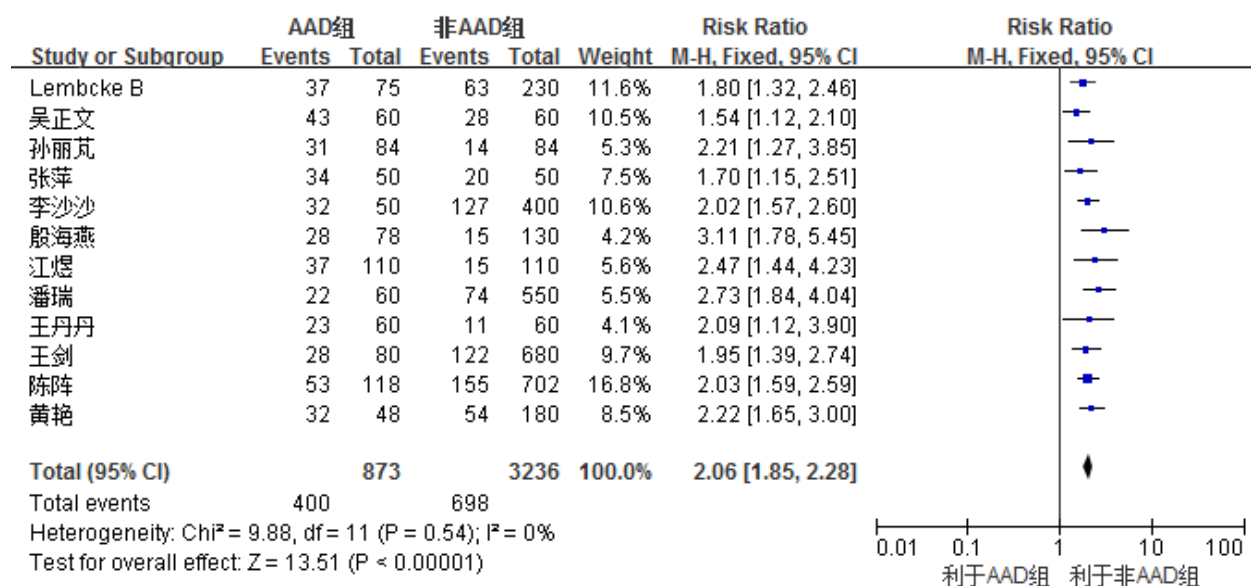


图6 侵袭性操作对新生儿AAD影响的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of invasive procedures effect on neonates AAD

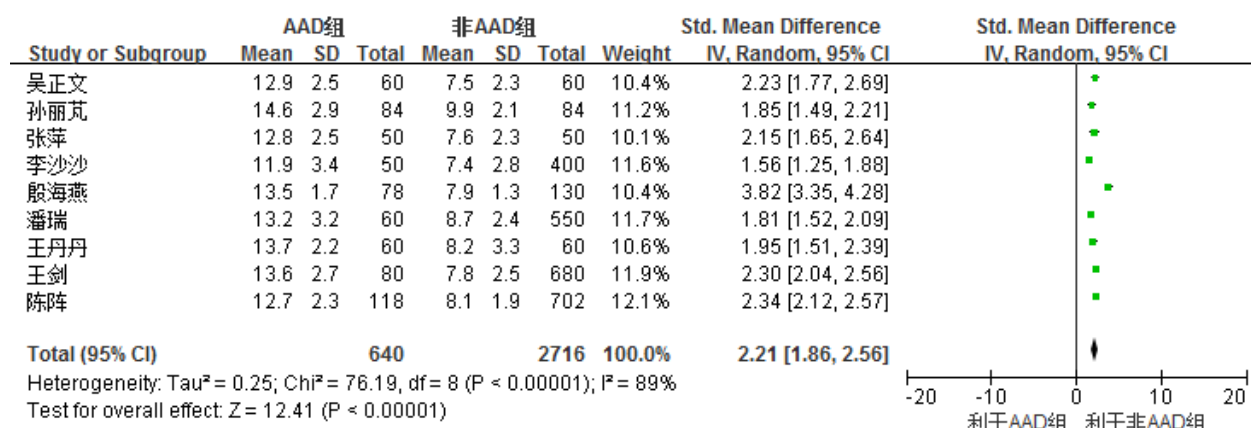


图7 住院天数对新生儿AAD影响的Meta-分析

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of hospital stay effect on neonates AAD

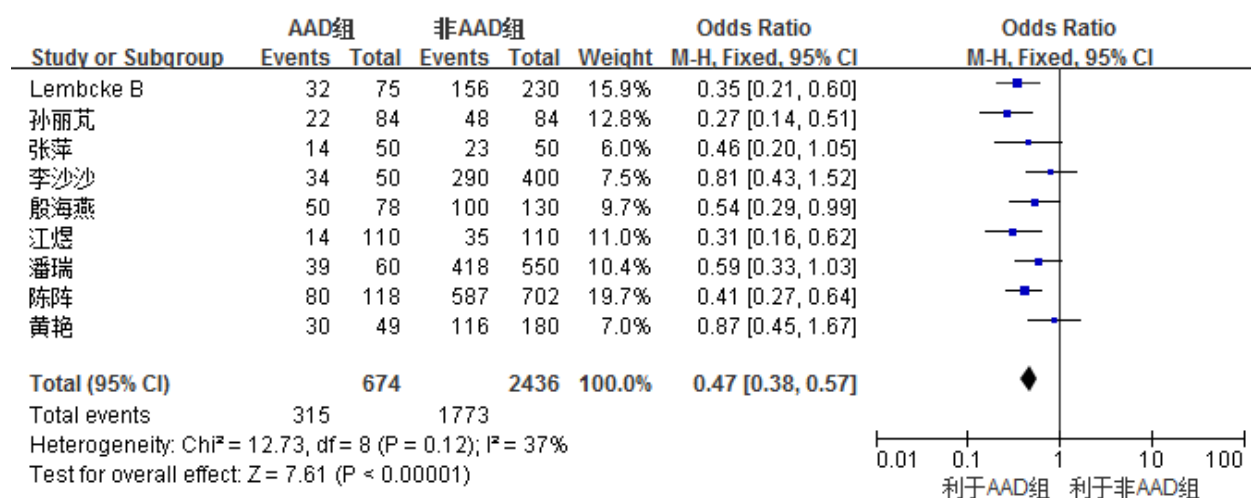


图8 非纯母乳喂养对新生儿AAD影响的Meta-分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of non-pure breastfeeding effect on neonates AAD

种类数指标的大部分数据点分布在倒漏斗图的中上部,且比较密集,说明发表偏倚性较小,但是胎龄的倒漏斗图数据点较为分散,提示可能存在发表偏倚。胎龄、出生体质量的倒漏斗图见图9、10。

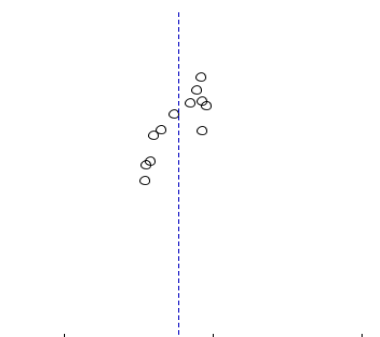


图9 胎龄的倒漏斗图

Fig. 9 Inverted funnel of gestational age

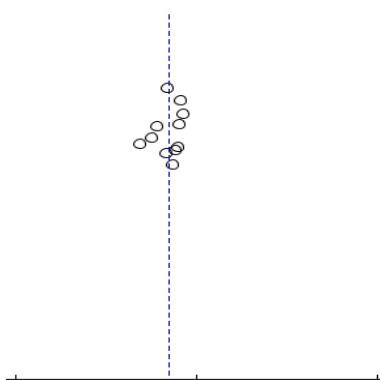


图10 出生体质量的倒漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel of birth weight

3 讨论

3.1 新生儿AAD危险因素分析

AAD是伴随着抗菌药物使用而发生的无法用其他原因解释的一种医源性腹泻,逐渐成为临床治疗继发感染性疾病的一大难题。几乎所有抗菌药物均可能引起AAD,其中以碳青霉烯类、3代头孢菌素、克林霉素等最常见,在我国碳青霉烯类、3代头孢菌素是新生患儿临床使用率较高的抗菌药。本研究结果显示,低胎龄、出生体质量偏轻、日龄较小、抗生素用药种类数、抗生素用药时间过长、住院天数过长、侵袭性操作、重症监护和非纯母乳喂养是新生儿发生AAD的危险因素。

目前多数研究者认为抗生素的使用破坏了肠道正常菌群是引起腹泻最主要的病因,抗生素用药时间越长和用药种类数越大,对肠道正常菌群的破坏作用越强,耐药菌或真菌乘机过度增殖,AAD发生率也就越高^[19]。苏志强等^[20]报道抗生素用药时

间<5 d者的AAD发生率为5.73%,5~10 d者的AAD发生率为15.81%,>10 d者的AAD的发生率为27.27%,单用抗生素者的AAD的发生率为6.04%,两种抗生素联用的AAD发生率为18.74%,3种抗生素联用者的AAD发生率为35.44%。有文献报道,低胎龄、低体质量和低日龄的新生儿由于本身的生理特点和疾病影响,开奶延迟、摄入不足甚至禁食,使得肠道中的微生态平衡十分脆弱,造成了易于发生腹泻的内在因素^[21]。侵袭性操作(如机械通气、中央置管、留置针、导尿管、鼻饲≥1次等)也是AAD发生的危险因素,侵入性操作不仅易造成表皮创口,破坏免疫屏障,引起创面细菌感染,增加新生儿患者院内感染的概率,同时破坏患者免疫力屏障,更易引发药物不良反应。重症监护的患儿病情较重,抗生素使用起点高、剂量大、联合应用多见,因此AAD发生率较高。

本研究中,采用纯母乳方式喂养患儿的ADD发生率为48.99%(269/549),非纯母乳方式喂养患儿的ADD发生率为73.93%(1 594/2 156),两者比较差异有统计学意义($P<0.01$),说明母乳喂养能显著降低新生儿的AAD发生率。这是因为母乳不但含有新生儿生长发育所必须的营养物质,还含有大量抵抗病毒和细菌感染的免疫物质,可以增强婴儿抵抗疾病的能力;新生儿出生时间较短,其肠道微生态环境对母乳代用品(牛奶、奶粉等)尚不适应,因此易发生AAD。

3.2 预防(治疗)新生儿AAD的研究报道

停用抗生素是治疗ADD的主要措施,文献报道约22%的病例在停用抗生素后3 d内临床症状缓解^[22]。此外可口服益生菌制剂来恢复肠道正常菌群,通过改进肠道屏障功能和免疫刺激来健全保护机制,通过恰当的免疫反应(免疫调节和免疫耐受)来维护宿主健康,常用益生菌包括双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌、酵母菌等的制剂等^[23]。

Xu等^[24]对纳入30项研究(7 225例患儿)的Meta-分析结果显示,双歧杆菌可有效预防和治疗中国新生儿AAD。万朝敏等^[25]报道预防性应用布拉酵母菌使≤1岁患儿AAD发生风险降低52%,抗生素使用≤5 d患儿AAD发生风险降低74%,抗生素使用>5 d患儿AAD发生风险降低63%;单用抗生素患儿AAD发生风险降低66%,联用抗生素患者AAD发生风险降低达65%,布拉酵母菌能有效预防婴幼儿抗生素使用期间和停用后14 d内的抗生素相关性腹泻,且无不良反应。

3.3 本研究的不足之处

本研究纳入的文献质量较高,因此得出的结论有一定的可信度。但本研究也存在一定的局限:纳入的文献均为国内相关的临床随机对照研究,时间跨度长达十余年,各研究间的基线水平不完全一致,同时各医疗机构对抗菌药物使用的监管及侵入性操作的质量控制不同和医务人员对新生儿AAD的认识在逐步完善,导致危险因素荟萃分析时,出现了一定的异质性。在患儿予以重症监护和使用抗生素时间等危险因素的分析中,由于纳入的文献数量较少,样本量相对不足可能对结果偏倚有一定影响。在未来的研究中尚需纳入更大样本的临床研究进行分析,以提供更加有力的证据支持

总之,合理使用抗生素是减少新生儿抗生素相关性腹泻的关键,掌握指征,尽量避免应用广谱抗生素、减少联合用药并尽可能缩短疗程是应该采取的主要措施,同时对于合并高危因素的患儿可予以益生菌制剂预防AAD的发生。

参考文献

- [1] Corkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhea caused by organisms other than clostridium difficile [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(Suppl 1): S37-S41.
- [2] 罗琳琳. 参苓白术颗粒联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗新生儿抗生素相关性腹泻60例临床观察 [J]. 河北中医药, 2014, 36(6):860-861.
- [3] 何学琴, 黄娟, 罗燕军, 等. 儿童抗生素相关性腹泻危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(34): 5658-5660.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2010: 10-12.
- [5] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-615.
- [6] 吴正文, 刘小庆. 浅析导致新生儿发生抗生素相关性腹泻的危险因素及预防对策 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(18): 25-27.
- [7] 孙丽凡. 新生儿抗生素相关性腹泻危险因素病例对照分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2008, 31(10): 43-44.
- [8] 张萍. 新生儿抗生素相关性腹泻的危险因素分析及防治 [J]. 包头医学, 2013, 11(9): 502-503.
- [9] 李沙沙. 新生儿抗生素相关性腹泻的临床观察及护理 [J]. 现代医药卫生, 2007, 23(23): 3520-3521.
- [10] 殷海燕. 新生儿抗生素相关性腹泻的临床探究 [J]. 当代医学, 2017, 23(8): 421-453.
- [11] 江煜. 影响新生儿抗生素相关性腹泻因素临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 5047-5049.
- [12] 潘瑞. 新生儿抗生素相关性腹泻的临床研究 [J]. 包头医学, 2012, 36(4): 219-221.
- [13] 王丹丹. 新生儿抗生素相关性腹泻危险因素分析及护理对策 [J]. 心理医生, 2017, 23(16): 83-84.
- [14] 王剑. 新生儿抗生素相关性腹泻危险因素的logistic回归分析 [J]. 海峡药学, 2008, 20(10): 115-116.
- [15] 钟明艳. 新生儿抗生素相关性腹泻危险因素分析 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(4): 578-579.
- [16] 陈阵. 新生儿抗生素相关性腹泻的因素分析 [J]. 中国基层医药, 2008, 15(7): 1163-1164.
- [17] 黄艳. 新生儿抗生素相关性腹泻的相关因素分析 [J]. 中国处方药, 2015, 15(10): 28-29.
- [18] Lembcke B, Kist M, Lentze M J, et al. Antibiotic-associated diarrhea: incidence, risk factors of antibiotics and in faecals, pathophysiology and differential diagnosis —an interdisciplinary approach to a common problem [J]. Praxis, 2003, 92(16): 751-759.
- [19] Ananthakrishnan A N. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 1(8): 17-26.
- [20] 苏志强, 柯丹红, 方维民. 微生态制剂预防婴幼儿抗生素相关性腹泻786例临床研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(12): 63-64.
- [21] 梁建梅, 李志毅. 新生儿抗生素相关性腹泻的危险因素分析 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(20): 1696-1697.
- [22] 廖炆, 刘作义. 儿童抗生素相关性腹泻病的研究现状 [J]. 儿科药理学杂志, 2008, 14(6):55-57.
- [23] Goldenberg J Z, Lytvyn L, Steurich J, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea [J]. Cochrane Datab Syst Rev, 2015, 22(12): 356-361.
- [24] Xu H B, Jiang R H, Sheng H B. Meta-analysis of the effects of *Bifidobacterium* preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China [J]. Comp Ther Med, 2017, 33(6): 105-113.
- [25] 万朝敏, 俞蕙, 刘钢, 等. 布拉酵母菌预防婴幼儿抗生素相关性腹泻的多中心随机对照研究 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(5): 349-353.