

# 不同剂型抗生素单用与联合使用对肺炎患儿的疗效及其对肠道微生态的影响

周文灿<sup>1</sup> 钟胜芬<sup>2</sup>

1.浙江中医药大学,浙江杭州 310053;2.杭州市富阳区妇幼保健院药剂科,浙江杭州 311400

**[摘要]** 目的 探讨不同剂型抗生素单用与联合使用对感染性肺炎患儿的疗效及其对肠道微生态的影响。方法 选取 2019 年 8 月至 2020 年 8 月在我院就诊的 96 例新生儿感染性肺炎,按照随机抽签法分为青霉素组、头孢组、联合组各 32 例。青霉素组给予青霉素类药物联合头孢唑肟治疗,头孢组给予头孢唑肟治疗,联合组给予青霉素类药物联合头孢唑肟治疗,三组均连续治疗 1 周。采用荧光定量 PCR 检测粪便中肠道菌群数量,采用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、D-乳酸、T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)水平,统计临床症状缓解时间和治疗效果。结果 三组治疗后肠杆菌、肠球菌、消化链球菌数量,炎症指标,D-乳酸,CD8<sup>+</sup>水平低于治疗前,双歧杆菌数量、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组治疗后肠杆菌、肠球菌、消化链球菌数量,炎症指标,D-乳酸,CD8<sup>+</sup>水平分别低于青霉素组和头孢组,双歧杆菌数量、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平均高于青霉素组和头孢组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组患儿发热、咳嗽、肺部啰音缓解时间短于青霉素组和头孢组,治愈率高于青霉素组和头孢组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 青霉素联合头孢类抗生素治疗感染性肺炎患儿效果显著,能改善其肠道微生态及 T 淋巴细胞水平,抑制炎症反应,促进患儿早日康复。

**[关键词]** 抗生素;感染性肺炎;肠道菌群;D-乳酸

**[中图分类号]** R563.1

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)27-0049-05

## Effect of single and combined use of different dosage forms of antibiotics in children with pneumonia and their influence on intestinal microecology

ZHOU Wencan<sup>1</sup> ZHONG Shengfen<sup>2</sup>

1.Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2.Department of Pharmacy, Fuyang District Maternity and Child Health Hospital, Hangzhou 311400, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of single and combined use of different dosage forms of antibiotics in children with infectious pneumonia and their influence on intestinal microecology. **Methods** A total of 96 neonates with infectious pneumonia treated in our hospital from August 2019 to August 2020 were selected and divided into the penicillin group, the cephalosporin group, and the combination group using random drawing method, with 32 patients in each group. The penicillin group were treated with penicillin, the cephalosporin group were treated with ceftizoxime, and the combination group were treated with penicillin combined with ceftizoxime. All three groups were treated for 1 week. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the number of intestinal flora in feces. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6), D-lactic acid, and T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>). Clinical symptom relief time and treatment effect were analyzed. **Results** The numbers of Enterobacter, Enterococcus and Peptostreptococcus, and the levels of inflammation indexes, D-lactic acid and CD8<sup>+</sup> in the three groups after treatment were lower than those before treatment. The number of bifidobacteria, and the levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in the three groups after treatment were higher than those before treatment, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The numbers of Enterobacter, Enterococcus and Peptostreptococcus, and the levels of inflammation indexes, D-lactic acid and CD8<sup>+</sup> after treatment in the combination group were lower than those in the penicillin group and the cephalosporin group. The numbers of bifidobacterial and the levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> after treatment in the combination group were higher than those in the penicillin group and the cephalosporin group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The remission time of relief of fever, cough and pulmonary rales in the combination group were shorter than those in the penicillin group and

the cephalosporin group, and the cure rate in the combination group was higher than those in the penicillin group and the cephalosporin group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Penicillin combined with cephalosporin antibiotics is effective in the treatment of children with infectious pneumonia, which can improve the intestinal microecology, increase level of T lymphocyte, inhibit inflammation, and promote early recovery.

**[Key words]** Antibiotics; Infectious pneumonia; Intestinal flora; D-lactic acid

感染性肺炎是新生儿中常发生的一种疾病,也是导致新生儿死亡的主要原因,死亡率占15%左右,主要是在分娩过程中因为细胞、病毒等多种病原体感染,常发生在产后3 d内<sup>[1-2]</sup>。患儿主要的临床表现有呼吸急促、精神状态差、发热,体温持续升高,容易引发呛奶等,近满月患儿常伴随咳嗽,拒绝吃奶,面色发绀,呼吸困难等,对其生命安全产生严重威胁<sup>[3]</sup>。目前临床中关于新生儿感染性肺炎治疗主要采用抗菌药物治疗,但是存在抗菌药物滥用现象,导致新生儿治疗并发症增加。肠道菌群在肺部感染中的研究越来越被关注,当肠道菌群发生紊乱会导致免疫功能改变,引起过敏性疾病发生,肠道免疫应答在肺部过敏性疾病中有直接影响作用<sup>[4]</sup>。新生儿肠道中的益生菌对免疫力提升有一定的促进作用,同时能预防感染性疾病发生,但是抗生素滥用会对新生儿肠道中的益生菌繁殖有抑制作用<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨不同剂型抗生素单用与联合使用对感染性肺炎患儿的疗效及其对肠道微生态的影响,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年8月至2020年8月在我院就诊的96例新生儿感染性肺炎,男66例,女30例,月龄1.4~6.43个月,入院时体重3~4.5 kg,病程0.5~3 d。按照随机抽签法分为青霉素组、头孢组、联合组各32例。青霉素组男21例,女11例,平均月龄(3.92±2.19)个月,平均入院时体重(3.56±0.53)kg,平均病程(1.66±1.10)d;头孢组男22例,女10例,平均月龄(3.90±2.15)个月,平均入院时体重(3.50±0.56)kg,平均病程(1.63±1.12)d;联合组男23例,女9例,平均月龄(3.88±2.12)个月,平均入院时体重(3.52±0.50)kg,平均病程(1.61±1.15)d。三组患儿性别比例、平均月龄、平均入院时体重、平均病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①所有患儿均符合《实用新生儿学》中关于新生儿感染性肺炎诊断标准<sup>[6]</sup>:呼吸加快>60次/min(正常新生儿40次/min),口唇青紫伴有咳嗽,呛奶咳奶,精神不佳;②足月产;③本研究患儿家属均知情,签署知情同意书,经过我院医学伦理委员会批准。

排除标准:①对本研究药物过敏患儿;②近一个月使用抗生素、微生物制剂治疗患儿;③先天性气管支气管畸形患儿;④先天性心脏病患儿;⑤先天性免疫缺陷患儿。

### 1.2 方法

三组患儿均进行吸氧、止咳祛痰等常规治疗,青霉素组给予青霉素类药物(氯唑西林钠颗粒,贵州信邦制药股份有限公司,国药准字H520200600)进行治疗,14 d内新生儿,体重低于2 kg者,按体重12.5~25 mg/kg口服给药12 h/次;体重超过2 kg者口服给药8 h/次;3~4周新生儿给药周期为6 h/次。头孢组给予头孢唑肟(注射用头孢唑肟钠,天津新丰制药有限公司,国药准字H20043025)注射治疗,剂量为30~100 mg/d。联合组给予青霉素类药物联合头孢唑肟联合治疗,治疗方法与青霉素组和头孢组保持一致。三组患儿均治疗1周。

### 1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 肠道菌群数量统计 采集三组患儿治疗前及治疗后1周粪便2 g,采用16S rRNA荧光定量PCR检测粪便中肠杆菌、肠球菌、消化链球菌、双歧杆菌数量,严格按照DNA提取试剂盒说明操作进行,运用对数值来表示。实验所需要的粪便基因组提取试剂盒、PCR产物纯化及克隆相关试剂、质粒纯化试剂、实时荧光定量PCR相关试剂及配套试剂盒均由南京贝登医疗股份有限公司提供。见表1。

表1 肠道菌群引物序列

菌群	序列
肠杆菌	F:CATTGACGTTACCCAGAAGAAGC
	R:CTCTACGAGACTCAAGCTTGC
肠球菌	F:CCCTTATTATTGTTAGTTGCCATCATT
	R:ACTCGTTGTACTTCCCATTGTT
双歧杆菌	F:TCCGCTC(C/T)GGTGTGAAAG
	R:CCACATCCAGC(A/G)TCCAC
消化链球菌	F:AACTCCGGTGGTATCAGATG
	R:GGGGCTTCTGACTCAGCTA

1.3.2 炎症指标及D-乳酸水平检测 抽取两组患儿入院当天及治疗后1周空腹静脉血3 mL,以3000 r/min离心速度,离心处理10 min后,分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验检测患儿炎症指标,将提前稀释好的血液标本100 μL加入相应的微孔板反应孔中,第

1 孔只加样品稀释液为零孔,混合均匀,在 37℃下处理 90 min,甩去孔内液体,吸干水分;将准备好的抗体加入到每孔中 0.1 mL,在 37℃下处理 60 min,底物四甲基联苯胺(TMS)空白孔不加;甩去孔内液体,每孔中加满 0.01 M PBS,浸泡 1~2 min,甩去孔内液体,吸干水分;每孔中加入 90 μL TMS,避光处理 15~20 min;每孔中加入 90 μL TMS 终止液,即蓝色变为黄色。在波长 450 nm 处分析 TNF-α、hs-CRP、IL-6 水平。D-乳酸水平检测,取 25 μL 血液标本置于孔板中,将 46 μL D-乳酸缓冲液、2 μL D-乳酸底物、2 μL D-乳酸酶混合均匀后,滴加在孔板中,室温孵育 30 min,采用酶标仪在 450 nm 波长检测 D-乳酸浓度。

1.3.3 临床症状缓解时间统计及 T 淋巴细胞相关指标检查 统计三组患儿发热、咳嗽、肺部啰音缓解时间。T 淋巴细胞相关指标采用流式细胞仪检测,提取血液标本加 100 μL 的抗凝血钾荧光抗体,在 4℃环境下避光孵育 30 min;加 1 mL 的红细胞裂解液,在温室中继续孵育 15 min;2000 r/min 离心处理 5 min,吸取上清液;加 2 mL 的 PBS 含 1%的 BSA,再次 2000 r/min 离心处理 5 min,吸取上清液,重悬于 0.5 mL 的 PBS 缓冲液中,通过流式细胞仪检测 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平。

1.3.4 治疗效果评估 主要分为治愈、有效和无效<sup>[7]</sup>。治愈:患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状完全消失,体温恢复正常;有效:患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状明显改善;无效:患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状无变化。统计三组患儿治愈率、有效率和无效率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理。计量

资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验,计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组肺炎患儿治疗前后肠道菌群数量比较

三组治疗前各种肠道菌群数量比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。三组治疗后肠杆菌、肠球菌、消化链球菌数量低于三组治疗前,双歧杆菌数量高于三组治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。青霉素组和头孢组治疗后各种肠道菌群数量比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。联合组治疗后肠杆菌、肠球菌、消化链球菌数量分别低于青霉素组和头孢组治疗后,双歧杆菌数量均高于青霉素组和头孢组治疗后,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 三组肺炎患儿治疗前后炎症指标及 D-乳酸水平比较

三组治疗前炎症指标、D-乳酸水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。三组治疗后炎症指标、D-乳酸水平低于三组治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。青霉素组和头孢组治疗后炎症指标、D-乳酸水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。联合组治疗后炎症指标、D-乳酸水平分别低于青霉素组和头孢组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.3 三组患儿临床症状缓解时间比较

联合组患儿发热、咳嗽、肺部啰音缓解时间分别低于青霉素组和头孢组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。青霉素组和头孢组患儿发热、咳嗽、肺部啰音缓解时

表 2 三组肺炎患儿治疗前后肠道菌群数量比较( $\bar{x} \pm s$ , 拷贝数/g)

组别	n	肠杆菌		肠球菌		双歧杆菌		消化链球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
青霉素组	32	12.60±1.06	9.10±1.06*	9.68±0.44	7.92±1.25*	7.15±1.52	9.09±0.50*	12.61±1.25	9.90±0.45*
头孢组	32	12.59±1.10	9.09±1.05*	9.59±0.50	7.88±1.20*	7.18±1.50	9.10±0.45*	12.57±1.22	9.89±0.47*
联合组	32	12.62±1.16	8.05±0.90**	9.63±0.52	7.12±0.83**	7.20±1.55	9.63±0.78**	12.59±1.26	8.96±2.24**
F 值		0.159	6.381	1.147	4.524	0.195	4.946	0.194	3.491
P 值		0.611	0.001	0.298	0.002	0.598	0.001	0.598	0.015

注:与本组治疗前比较,\**P*<0.05;与青霉素组、头孢组治疗后比较,\*\**P*<0.05

表 3 三组肺炎患儿治疗前后炎症指标及 D-乳酸水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF-α (pmol/L)		hs-CRP (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)		D-乳酸 (μg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
青霉素组	32	10.55±2.35	9.36±1.02*	87.45±13.30	65.89±10.33*	168.75±30.62	145.58±20.12*	3.72±0.75	1.78±0.66*
头孢组	32	10.60±2.12	9.55±1.05*	87.50±13.32	65.56±10.12*	167.70±30.60	145.60±20.18*	3.70±0.77	1.75±0.64*
联合组	32	10.62±2.10	8.10±0.65**	87.42±13.35	59.70±6.56**	168.70±30.69	126.48±10.10**	3.75±0.79	0.58±0.10**
F 值		0.188	9.963	0.036	4.292	0.010	7.199	0.171	15.253
P 值		0.600	0.001	0.654	0.004	0.663	0.001	0.532	0.001

注:与本组治疗前比较,\**P*<0.05;与青霉素组、头孢组治疗后比较,\*\**P*<0.05

间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表4 三组患儿临床症状缓解时间比较( $\bar{x}\pm s, d$ )

组别	n	发热	咳嗽	肺部啰音
青霉素组	32	4.75±1.35	7.55±2.10	7.52±2.12
头孢组	32	4.70±1.38	7.50±2.06	7.48±2.10
联合组	32	2.85±0.90 <sup>#</sup>	4.18±1.20 <sup>#</sup>	5.00±1.80 <sup>#</sup>
F值		9.937	11.823	7.689
P值		0.001	0.001	0.001

注:与青霉素组、头孢组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

#### 2.4 三组患儿治疗前后 T 淋巴细胞相关指标比较

三组治疗前 T 淋巴细胞指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。三组治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平高于三组治疗前,CD8<sup>+</sup>水平低于三组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。青霉素组和头孢组治疗后 T 淋巴细胞水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。联合组治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平分别高于青霉素组和头孢组治疗后,CD8<sup>+</sup>水平分别低于青霉素组和头孢组治疗后,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

#### 2.5 三组患儿治疗效果比较

联合组患儿治愈率分别高于青霉素组和头孢组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。青霉素组和头孢组患儿治愈率、有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

表6 三组患儿治疗效果比较[n(%)]

组别	n	治愈	有效	无效
青霉素组	32	18(56.25)	14(43.75)	0(0.00)
头孢组	32	19(59.38)	13(40.62)	0(0.00)
联合组	32	27(84.38) <sup>#</sup>	5(15.62) <sup>#</sup>	0(0.00)
$\chi^2$ 值		6.844	-	-
P值		0.033	-	-

注:“-”表示无数据;与青霉素组、头孢组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

新生儿感染性肺炎在出生前、出生时及出生后均可能发生,在出生前、出生时发生感染性肺炎,被称为宫内感染,其感染主要通过人群接触发生感染,常见的病原菌有肺炎球菌、革兰阴性杆菌等<sup>[8]</sup>。目前临床中关于新生儿肺炎主要是静脉滴注治疗,世界卫生组织

指出,新生儿肺炎治疗的一线抗菌药物主要包括青霉素、氨苄西林、复方新诺明、羟氨苄青霉素四种,青霉素应用时间最长,临床应用较为广泛<sup>[9]</sup>。研究结果显示,青霉素药物在进行治疗前需要对患儿进行皮试,避免过敏反应发生<sup>[10]</sup>。在新生儿感染肺炎治疗中如果盲目采用广谱、高效的抗生素进行治疗,会诱发患儿发生再次感染,对患儿治疗效果产生不良影响,也会增加细菌的耐药性<sup>[11]</sup>。因此,在新生儿感染性肺炎治疗过程中需要合理谨慎使用抗生素。

肠道细菌在肠道免疫系统中属于一种刺激性因子,会对肠道上皮细胞完整性产生直接的影响。肠道致病菌参与宿主免疫反应过程,对正常菌群有一定的攻击性,导致正常肠道菌群功能发生紊乱,肠道黏膜屏障功能被削弱,引发炎症反应<sup>[12-13]</sup>。肠道菌群异常定植会导致肠道黏膜发生损伤,炎症反应对病原体有清除作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,青霉素联合头孢类抗生素治疗新生儿感染性肺炎会减少肠杆菌、肠球菌、消化链球菌数量,增加双歧杆菌数量,从而提高患儿肠道益生菌数量,改善肠道微生态环境,进一步提高患儿免疫能力。与钟媛等<sup>[15]</sup>研究结果保持一致。肠道黏膜一旦发生损伤,肠道菌群受巨噬细胞、淋巴细胞诱导影响,促进大量的免疫调节因子产生,参与炎症过程<sup>[16]</sup>。本研究结果指出,青霉素联合头孢类抗生素治疗新生儿感染性肺炎,会降低 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 水平,从而抑制炎症反应,进一步控制患儿病情发展。D-乳酸主要是由胃肠道细菌发酵分泌产生,正常机体对 D-乳酸不具有代谢、清除能力,当肠粘膜正常, D-乳酸不会被吸收,能有效地反应机体肠道粘膜和屏障通透性<sup>[17-18]</sup>。本研究中,青霉素联合头孢类抗生素治疗新生儿感染性肺炎能降低患儿 D-乳酸水平,维护患儿肠黏膜功能。

头孢唑肟是一种第三代头孢菌素,对大部分的 $\beta$ -内酰胺酶稳定性较高,其抗菌谱与第一代、第二代头孢菌素相比,活性更强<sup>[19]</sup>。在本研究中,青霉素联合头孢类抗生素能缩短患儿发热、咳嗽、肺部啰音缓解时间,从而改善患儿临床症状,促进患儿早日康复。患儿免疫细胞出现异常是导致感染性肺炎发生的主要

表5 三组患儿治疗前后 T 淋巴细胞相关指标比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
青霉素组	32	49.89±5.15	55.86±10.47 <sup>*</sup>	29.98±3.49	40.87±10.14 <sup>*</sup>	26.62±3.90	22.15±2.17 <sup>*</sup>
头孢组	32	50.10±5.06	55.68±10.65 <sup>*</sup>	30.10±3.50	40.46±10.22 <sup>*</sup>	25.89±3.99	22.10±2.29 <sup>*</sup>
联合组	32	50.06±5.10	65.59±10.55 <sup>#</sup>	29.89±3.62	50.65±5.12 <sup>#</sup>	26.45±3.88	15.59±2.20 <sup>#</sup>
F值		0.247	5.609	0.354	7.564	1.110	18.013
P值		0.483	0.001	0.543	0.001	0.308	0.001

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与青霉素组、头孢组治疗后比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

原因,其中T淋巴细胞亚群能有效地反应机体细胞免疫状况,敏感性较高<sup>[20]</sup>。本研究指出,青霉素联合头孢类抗生素能提高患儿免疫功能,促进患儿恢复。经本研究证实,青霉素联合头孢类抗生素能提高患儿治愈率。马晓云等<sup>[21]</sup>研究中也指出,头孢类、青霉素联合用药能提高患儿治愈率,与本研究结果一致。本研究的局限性在于采用抗生素治疗感染性肺炎,患儿常伴随腹泻发生,其主要原因是患儿肠道菌群失调,因此在治疗过程中需要控制患儿用药剂量,及时调整患儿用药。

综上所述,青霉素联合头孢类抗生素治疗感染性肺炎患儿效果显著,能改善其肠道微生态,抑制炎症反应,降低D-乳酸水平,改善患儿临床症状,提高患儿免疫功能,促进患儿早日康复,值得在临床中推广应用。

### [参考文献]

- [1] Wang SS,Zhou X,Lin XG,et al. Experience of clinical management for pregnant women and newborns with novel coronavirus pneumonia in tongji hospital,China[J]. *Curr Med Sci*,2020,40(2):285-289.
- [2] Qiu RX,Liu X,Wang JL,et al. Clinical effect of exogenous pulmonary surfactant in the treatment of severe neonatal infectious pneumonia:A multicenter prospective clinical trial[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*,2019,21(4):327-331.
- [3] 李柳青,张敏,黄翰武,等.新生儿发生宫内感染性肺炎的危险因素[J].*广西医学*,2020,42(15):1970-1972.
- [4] 刘雨琪,朱俊萍,何秋水.流感病毒与肠道菌群的相互作用对感染结局的影响[J].*医学综述*,2019,25(14):2746-2752,2758.
- [5] 徐尚,宋忠瑞,舒桂华.益生菌预防新生儿呼吸机相关性肺炎的研究进展[J].*中华临床医师杂志(电子版)*,2019,13(4):304-307.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:31.
- [7] 伏丽琼,朱斌,赵芳芳.抗生素降阶梯治疗策略在新生儿感染性肺炎中的应用[J].*贵州医科大学学报*,2018,43(4):454-457.
- [8] 李雯,罗敏,陈春燕.舒普深联合氨溴索治疗新生儿感染性肺炎的疗效及对血清sTREM-1、MCP-1水平的影响[J].*湖南师范大学学报(医学版)*,2019,16(5):58-60.
- [9] 史明杰. 抗生素降阶梯疗法对新生儿感染性肺炎的治疗效果[J].*河南医学研究*,2020,29(22):4114-4115.
- [10] 刘敏,王雪梅.抗生素在新生儿肺炎治疗中的应用及时间效应分析[J].*当代医学*,2018,24(5):70-72.
- [11] 李婧. 阿莫西林克拉维酸钾联合头孢他啶治疗新生儿肺炎的疗效及安全性评价[J].*感染、炎症、修复*,2018,19(3):161-163.
- [12] Szajewska H,Canani RB,Guarino A,et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2016,62(3):495-506.
- [13] Goldenberg JZ,Mertz D,Johnston BC. Probiotics to prevent clostridium difficile infection in patients receiving antibiotics[J]. *JAMA*,2018,320(5):499-500.
- [14] Alagawany M,Abd El-Hack ME,Farag MR,et al. The use of probiotics as eco-friendly alternatives for antibiotics in poultry nutrition[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2018,25(11):10 611-10 618.
- [15] 钟媛,俞丽华,戴耀华.两种抗生素对新生儿感染性肺炎的疗效观察及对肠道微生态影响研究[J].*中国医药导报*,2013,10(28):70-72,76.
- [16] Mingmongkolchai S,Panbangred W. Bacillus probiotics: An alternative to antibiotics for livestock production[J]. *J Appl Microbiol*,2018,124(6):1334-1346.
- [17] 彭韶,杜天华,张曼.反复肺炎患儿的肠道菌群与血清D-乳酸变化及相关性研究[J].*中国当代儿科杂志*,2016,18(2):113-116.
- [18] 毕金娥,刘巧红,韩静,等.抗生素在新生儿感染性肺炎治疗中的应用及时间效应临床分析[J].*中国医学创新*,2017,14(16):132-135.
- [19] 顾妙峰,刘海英,郑燕芬.清热化痰汤联合头孢唑肟钠治疗小儿支气管肺炎35例[J].*中国中医药科技*,2017,24(3):343-344.
- [20] 李风峰,宋元玲,吕建东,等.喜炎平注射液联合布拉氏酵母菌散剂对肺炎继发腹泻患儿肠黏膜屏障状态和免疫功能的影响[J].*河北医药*,2020,42(2):244-246,250.
- [21] 马晓云,陈芝莲.头孢类、青霉素或联合用药对新生儿感染性肺炎患儿临床治愈率、治愈时间及肠道微生态的影响[J].*解放军预防医学杂志*,2018,36(7):899-901.

(收稿日期:2020-11-05)