

新生儿抗生素研究进展

马晓霞¹, 李明霞^{2*}

¹新疆医科大学儿科学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院新生儿科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年3月7日

摘要

新生儿重症监护室(Neonatal Intensive Care Units, NICU)的抗生素治疗通常始于经验性治疗, 在不同的新生儿重症监护病房中差异很大。许多研究都记录了目前NICU不必要的和长期的抗生素治疗现状及所带来的严重副作用, 新生儿在生命早期暴露于抗生素会对患儿产生长期不良影响。因此, 了解NICU抗生素应用现状, 并采用针对性的抗生素的管理措施, 希望可以提高患儿的生存质量。

关键词

抗生素, 新生儿, 抗生素管理, 抗菌素耐药性

Progress in Neonatal Antibiotic Research

Xiaoxia Ma¹, Mingxia Li^{2*}

¹College of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Neonatology Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Feb. 29th, 2024; published: Mar. 7th, 2024

Abstract

Antibiotic therapy in the NICU (Neonatal Intensive Care Units) usually begins empirically and varies greatly from one NICU to another. Many studies have documented the current status of unnecessary and prolonged antibiotic therapy in the NICU and the serious side effects associated with it, and that exposure of newborns to antibiotics early in life can have long-term adverse effects on the child. Therefore, understanding the current status of antibiotic use in the NICU and adopting management measures that target antibiotics will hopefully improve the quality of survival of children.

*通讯作者。

文章引用: 马晓霞, 李明霞. 新生儿抗生素研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 49-54.

DOI: 10.12677/acm.2024.143664

Keywords

Antibiotic, Neonatal, Antimicrobial Stewardship, Anti-Microbial Resistance

Copyright © 2024 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. 引言

新生儿的治疗和存活, 特别是早产儿, 通常依赖于有效的抗生素。感染是婴儿期发病的主要原因, 占全球新生儿死亡的 16% [1]; 随着新生儿重症医学的发展, 极早早产儿及极低出生体重儿的救治成功率也越来越高, 由于新生儿早发型败血症(Early-Onset Sepsis, EOS)起病隐匿, 进展迅速、病死率极高, 其发病率和死亡率与胎龄(GA)和出生体重成反比[2], 因此, 临床医师常在早产儿出生后即开始经验性抗生素治疗。在早产儿中, 血培养阴性的婴儿中抗生素治疗 > 5 天与坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良(BPD)、侵袭性真菌感染的发病率均有所增加[3], 此外, 抗生素还会造成微生物组的生态失调和抗生素耐药基因和多药耐药生物体的携带增加[4] [5]。因此, 施行 NICU 抗生素管理已迫在眉睫。

2. NICU 抗生素应用现状

在我国 25 家三级新生儿重症监护室, 88.4% 婴儿接受了抗生素治疗, 每个抗生素疗程的中位持续时间为 9 天, 其中 68.7% 的抗生素使用发生在没有感染相关疾病的婴儿中, 每个疗程的中位持续时间为 8 天, 只有 22.9% 的培养阴性脓毒症发作使用抗生素治疗 7 天或更短时间, 34.7% 的脓毒症接受抗生素治疗超过 14 天。对于早期抗生素使用, 出生后 7 天内抗生素治疗的中位持续时间为 7 天。64.6% 的婴儿接受了广谱抗生素治疗, 未感染婴儿的高 AUR(抗生素使用率)、抗生素持续时间延长和过度使用广谱抗生素是中国新生儿重症监护病房抗生素使用的主要问题[6]。

2015 年 5 月, 加州儿童服务部和加州围产期优质护理合作组织报告称, 在 2013 年加州围产期优质护理合作组织 - 加州儿童服务联合数据集中, 抗生素使用率(AUR)的变化为 40 倍, 从患者天数的 2.4% 到 97.1% 不等[7]。这 40 倍的显著差异不能仅仅归因于 NICU 的临床差异, 或是阳性培养结果的发生率, 这表明相当一部分抗生素使用缺乏明确的理由; 在一些新生儿重症监护病房中, 抗生素被过度使用。点患病率调查表明, 在美国 NICU 接受抗生素治疗的住院新生儿的比例已经下降, 从 2005 年的约 46% 下降到 2017 年的 23% [8] [9]。然而, 抗生素的使用在早产儿中仍然很常见, 一项来自美国综合管理数据库的回顾性队列研究表明, 大多数早产儿早期开始抗生素治疗, 其中包括 78.6% 的 VLBW 婴儿和 87.0% 的 ELBW 婴儿, 不同中心长期使用抗生素的 VLBW 和 ELBW 婴儿比例分别为 0% 至 80.4% 和 0% 至 92.0% [10], 同样, 一项多机构研究对新生儿特异性抗菌药物管理项目和 NICU 抗生素使用率进行了结构化的自我评估, 结果显示, 在 143 个参与的医疗中心接受抗生素治疗超过 48 小时的婴儿中, 约有 75% 没有经培养证实的感染[11]。

由此可见, 全球范围的 NICU 普遍存在抗生素过度使用现象。同时不同的新生儿内科医生在新生儿重症监护室常见情况下抗生素治疗的选择和持续时间方面存在很大差异。

3. 不合理使用抗生素的危害

3.1. 增加不良结局发生的风险

一项针对加拿大新生儿网络(Canadian Newborn Network, CNN)的多中心研究显示, 2010~2016 年, 在

纳入的 14207 名极低出生体重儿中, 21% (n = 2950)、38% (n = 5401)和 41% (n = 5856)分别接受了 0 天、1~3 天和 4~7 天的抗生素治疗。抗生素暴露 4~7 天与复合结局复合(主要结局定义为死亡率或任何主要并发症包括严重神经损伤、早产儿视网膜病变、坏死性小肠结肠炎、慢性肺病或医院获得性感染)的较高几率相关(OR: 1.24, 95%CI: 1.09~1.41)。每增加一天抗生素使用, 复合结局的几率增加 4.7% (95%CI: 2.6%~6.8%), 而在无感染高危因素(通过剖宫产出生, 无分娩且无绒毛膜羊膜炎出生)的极低出生体重儿中, 复合结局的几率增加 7.3% (95%CI: 3.3%~11.4%) [12]。同时在侯珊珊等人的研究中也论证了对于没有培养证实的脓毒症或坏死性小肠结肠炎的极低出生体重儿, 抗生素过度暴露与复合原发性结局和 BPD 的风险增加有关[13], 在 EOS 风险低的极早产儿中给予早期经验性抗生素治疗与严重脑损伤和中重度 BPD 的风险较高相关[14]。

3.2. 造成 NICU 多重耐药菌的泛滥

抗菌素耐药性(Anti-Microbial Resistance, AMR)的严重程度不断增加, 对经济造成了巨大影响, 是全球公共卫生领域的一个重大问题[15]。不必要的抗生素增加了细菌的选择压力, 并导致全球多重耐药微生物(MDRO)的迅速增加, 如庆大霉素耐药革兰氏阴性菌、MRSA、超广谱 β -内酰胺酶生产者(ESBL)、碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)和耐万古霉素肠球菌(VRE) [16]。在过去 20 年中, MDRO 脓毒症的风险呈对数增加[17] [18], MDRO 定植和感染的危险因素包括住院时间延长、留置医疗器械和抗生素暴露时间延长 [17]。

在每年 68 万例与可能重度细菌感染相关的新生儿死亡中, 估计有 31%可归因于全球耐药病原体, 在印度、巴基斯坦、尼日利亚、刚果和中国的风险尤为严重[19]。在中国, 分别有 42%和 61%的病例报告大肠杆菌和克雷伯菌属引起新生儿败血症[20] [21], 而高达 31%的 LOS 病例存在碳青霉烯类耐药性[20] [22]。2022 年中国儿童细菌耐药监测组发现多重耐药菌检出率较往年变化不大, 但新生儿组和非新生儿组差异较大, 其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)和耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CR-PA)在新生儿组检出率更高[23], 以色列一项研究显示[16], 其院内菌血症与垂直菌血症相比, 对氨苄西林和头孢菌素的耐药性增加。院内细菌对哌拉西林 - 他唑巴坦的耐药性为 22.4%, 对阿米卡星的耐药性为 3.3%, 对美罗培南的耐药性为 1.8%。在中国河南一项长达 8 年的回顾性研究中, MDR 细菌中, CoNS 占比最高(47.37%), 其次是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP) (34.84%)和 MRSA (2.51%)贺小红等人发现[24], 有碳青霉烯类抗生素用药史是新生儿重症监护病房患儿发生三代头孢菌素耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素之一。因此, 对新生儿重症监护病房内的病菌进行持续监测对于防止耐多药病原体的传播至关重要, 同时需要优化抗菌药物管理(Antimicrobial Stewardship, AMS)计划以及感染预防与控制(Infection Prevention and Control, IPC)措施, 以限制 AMR 的进一步升级。

3.3. 菌群失调

在《自然医学》杂志上, Deshmukh 等人阐明了为什么围产期抗生素治疗会增加新生儿小鼠对全身细菌感染的易感性的细胞机制。新生儿的肠道菌群能够在出生后不久刺激循环中性粒细胞的增加, 这可以保护新生儿免受未来的血液传播感染, 围产期抗生素治疗改变新生儿肠道菌群会损害中性粒细胞, 使新生儿容易受到有害细菌的攻击[25]。在仔猪模型中可以证实[26], 抗生素治疗降低了肠道菌群的多样性, 并降低了大量免疫相关基因的表达, 由于 PVL、ROP 和 BPD 的发病机制与全身炎症有关[27] [28], 抗生素过度使用导致肠道菌群的破坏可能导致这些疾病的发病率和死亡率增加。新生儿抗生素暴露与长期肠道菌群紊乱有关, 它与喘息、特应性疾病和过敏性疾病、肠道炎症性疾病及儿童肥胖的增加有关[29] [30] [31], 甚至会造成男性 6 岁以前发育迟缓[32]。

4. 加强 NICU 抗生素管理

AMS 计划, 该术语是由埃默里大学医学院的两位内科医生(John McGowan 和 Dale Gerding)于 1996 年提出的。他们认为考虑抗菌药物选择、剂量和治疗持续时间对耐药性发展的长期影响应成为每个抗菌治疗决策的一部分。建议通过复杂的流行病学方法、分子生物有机体的分型和对耐药性机制的精确分析, 并对抗生素的使用进行大规模、控制良好的研究, 以预防和控制 AMR 的进展[33]。几年来, AMS 的工作重点是成年人口。直到最近几年, 观察到儿童抗生素的使用越来越多, 以及这些患者与成人和老年人相比的抗菌素耐药性模式不同, 才意识到制定适当的儿科计划的必要性。在过去的十年中, 多个组织, 如 2010 年的儿科传染病学会、2012 年的美国儿科学会和 2016 年的美国传染病学会(IDSA), 都强调了 AS 在儿科中的重要性, 并将儿科视为进一步研究和活动的优先领域[34]; 而我国新生儿重症监护病房抗生素管理的研究较少, 一个来自广东省的 NICU 的 AMS 计划: 1) 72 小时内停止使用抗生素治疗排除脓毒症, 2) 培养阴性的肺炎的治疗持续时间少于 7 天, 3) 如果培养的细菌仅对万古霉素或美罗培南敏感, 否则不使用。实施以后, 每 1000 名患者治疗日的总抗生素消耗量从 791.1 天减少到 466.3 天。多重耐药菌患病率从 67.20% 下降到 48.90%。美罗培南或万古霉素的总使用率从 7.6% 下降到 1.8% [22]; 中南大学湘雅医院新生儿重症监护室进行的单中心回顾性队列研究证实了实施抗生素管理计划, 可以安全有效地减少中国等发展中国家极低出生体重婴儿的抗生素滥用, 而且不会增加临床并发症, 该研究还表明, 对抗生素管理计划的调整是可持续的, 证实了其安全性。事实上, 在极低出生体重婴儿中更严格地使用抗生素可能会获得更好的结果[35]。一项纳入了亚洲 15 个国家的 77 项研究的 Meta 分析提示在亚洲, AMS 可减少医院和诊所环境中的抗生素消耗, 并且不会恶化临床结果。研究结果有力地支持了在亚洲的医院和诊所环境中广泛实施抗菌药物管理干预措施。

在 AMS 管理中, 各个医疗机构应充分发挥临床医师、临床药师、微生物监测、感染防控等专业团队的合作精神, 共同为患者提供最佳的抗菌药物治疗方案。以下是一些建议:

1) 临床医生应根据患者的病情、当地流行病学的病原体种类和抗菌药物药效学特点, 合理选择抗菌药物。做到个体化治疗, 减少不必要的抗生素使用; 制定早发性败血症、晚发型败血症及凝固酶阴性葡萄球菌败血症的评估和管理规范; 如果 48 h 后血培养仍为阴性, 且患儿的临床表现未提示持续感染, 则建议停用经验性抗生素[2]。每日查房重点关注抗生素使用的合理性, 提高抗生素使用的规范性。

2) 临床药师应积极参与抗菌药物的选用和调整, 监测患者的用药过程, 确保药物治疗的安全、有效。有研究显示[36], 药师参与 NICU 抗生素管理后, 新生儿抗生素使用率降低了 23%; 此外, 抗生素治疗的总持续时间也显著缩短了 15%。同时, 药师应与医生密切沟通及宣教, 科普药物药动学和药效学, 提高抗菌药物的合理使用水平。如美罗培南延长输注比短期输注在新生儿败血症中更有效更安全[37]。

3) 微生物监测团队应加强对病原体的检测和药敏试验, 为临床提供准确的微生物学数据。根据药敏试验结果, 给出级别最低的敏感抗生素, 指导临床医生选用合适的抗菌药物, 降低高级别抗生素的使用。

4) 感染防控团队要加强对手卫生、接触隔离、患者隔离、环境消杀、主动筛查、院感检测等防控措施的落实, 从源头上遏制多重耐药菌的传播。

5) 院方应加强对 AMS 管理的宣传和教育的认识, 提高医务人员对抗菌药物合理使用的认识, 形成良好的用药氛围。建立和完善 AMS 管理的规章制度, 制定抗菌药物使用考核指标, 定期对科室的 AMS 工作进行评估和反馈。

5. 总结

综上所述, 目前全球范围的 NICU 普遍存在抗生素过度使用现象, AMR 的问题亟待解决, 需制定针

对 NICU 的多学科抗生素管理计划, 帮助 NICU 进一步规范抗生素的使用, 以减少抗生素使用时间、近远期不良预后的发生及耐药菌的产生。

参考文献

- [1] Perin, J., Mulick, A., Yeung, D., *et al.* (2022) Global, Regional, and National Causes of Under-5 Mortality in 2000-19: An Updated Systematic Analysis with Implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **6**, 106-115. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)
- [2] Puopolo, K.M., Benitz, W.E., Zaoutis, T.E., *et al.* (2018) Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, **142**, e20182896.
- [3] Ting, J.Y., Synnes, A., Roberts, A., *et al.* (2016) Association between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatrics*, **170**, 1181-1187. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2132>
- [4] Esaiassen, E., Fjalstad, J.W., Juvet, L.K., *et al.* (2017) Antibiotic Exposure in Neonates and Early Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **72**, 1858-1870. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx088>
- [5] Gasparrini, A.J., Crofts, T.S., Gibson, M.K., *et al.* (2016) Antibiotic Perturbation of the Preterm Infant Gut Microbiome and Resistome. *Gut Microbes*, **7**, 443-449. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1218584>
- [6] Jiang, S., Zhang, L., Yan, W., *et al.* (2021) Antibiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in China: A Multicenter Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **239**, 136-142E4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.067>
- [7] Schulman, J., Dimand, R.J., Lee, H.C., *et al.* (2015) Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics*, **135**, 826-833. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3409>
- [8] Grohskopf, L.A., Huskins, W.C., Sinkowitz-Cochran, R.L., *et al.* (2005) Use of Antimicrobial Agents in United States Neonatal and Pediatric Intensive Care Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **24**, 766-773. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000178064.55193.1c>
- [9] Spencer, H.J.J., Dantuluri, K.L., Thurm, C., *et al.* (2022) Variation in Antibiotic Use among Neonatal Intensive Care Units in the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **43**, 1945-1947. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.379>
- [10] Flannery, D.D., Ross, R.K., Mukhopadhyay, S., *et al.* (2018) Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use among Premature Infants. *JAMA Network Open*, **1**, E180164. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0164>
- [11] Ho, T., Buus-Frank, M.E., Edwards, E.M., *et al.* (2018) Adherence of Newborn-Specific Antibiotic Stewardship Programs to CDC Recommendations. *Pediatrics*, **142**, e20174322. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4322>
- [12] Ting, J.Y., Roberts, A., Sherlock, R., *et al.* (2019) Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, **143**, e20182286. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2286>
- [13] Hou, S., Yu, Y., Wu, Y., *et al.* (2022) Association between Antibiotic Overexposure and Adverse Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Infants without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis: A Multicenter Prospective Study. *Indian Journal of Pediatrics*, **89**, 785-792. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-04023-w>
- [14] Letouzey, M., Lorthe, E., Marchand-Martin, L., *et al.* (2022) Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Very Preterm Infants at Low Risk of Early-Onset Sepsis: The EPIPAGE-2 Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **243**, 91-98E4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.11.075>
- [15] Dhingra, S., Rahman, N.A.A., Peile, E., *et al.* (2020) Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Frontiers in Public Health*, **8**, Article ID: 535668. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.535668>
- [16] Mintz, A., Mor, M., Klinger, G., *et al.* (2020) Changing Epidemiology and Resistance Patterns of Pathogens Causing Neonatal Bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **39**, 1879-1884. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03921-9>
- [17] Ramirez, C.B. and Cantey, J.B. (2019) Antibiotic Resistance in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neoreviews*, **20**, E135-E144. <https://doi.org/10.1542/neo.20-3-e135>
- [18] Folgari, L., Ellis, S.J., Bielicki, J.A., *et al.* (2017) Tackling Antimicrobial Resistance in Neonatal Sepsis. *The Lancet Global Health*, **5**, E1066-E1068. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30362-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30362-5)
- [19] Laxminarayan, R., Mouton, R.P., Pant, S., *et al.* (2016) Access to Effective Antimicrobials: A Worldwide Challenge. *The Lancet*, **387**, 168-175. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00474-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00474-2)
- [20] Li, J.Y., Chen, S.Q., Yan, Y.Y., *et al.* (2018) Identification and Antimicrobial Resistance of Pathogens in Neonatal

- Septicemia in China—A Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, **71**, 89-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.794>
- [21] Gu, S., Lai, J., Kang, W., *et al.* (2022) Drug Resistance Characteristics and Molecular Typing of *Escherichia coli* Isolates from Neonates in Class A Tertiary Hospitals: A Multicentre Study across China. *Journal of Infection*, **85**, 499-506. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.09.014>
- [22] Ren, Z., Yang, S., Han, J., *et al.* (2023) Reduction of Antibiotic Use and Multi-Drug Resistance Bacteria Infection in Neonates after Improvement of Antibiotics Use Strategy in a Level 4 Neonatal Intensive Care Unit in Southern China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **42**, 87-98. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04522-4>
- [23] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2022 年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(5): 341-348.
- [24] 贺小红, 王韶. 新生儿三代头孢菌素耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素研究[J]. 临床研究, 2024, 32(1): 1-4.
- [25] Thanabalasuriar, A. and Kubes, P. (2014) Neonates, Antibiotics and the Microbiome. *Nature Medicine*, **20**, 469-470. <https://doi.org/10.1038/nm.3558>
- [26] Schokker, D., Zhang, J., Zhang, L.L., *et al.* (2014) Early-Life Environmental Variation Affects Intestinal Microbiota and Immune Development in New-Born Piglets. *PLOS ONE*, **9**, E100040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100040>
- [27] Dolma, K., Freeman, A.E., Rezonzew, G., *et al.* (2020) Effects of Hyperoxia on Alveolar and Pulmonary Vascular Development in Germ-Free Mice. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **318**, L421-L428. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00316.2019>
- [28] Menden, H., Xia, S., Mabry, S.M., *et al.* (2019) Histone Deacetylase 6 Regulates Endothelial MyD88-Dependent Canonical TLR Signaling, Lung Inflammation, and Alveolar Remodeling in the Developing Lung. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **317**, L332-L346. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00247.2018>
- [29] Vangay, P., Ward, T., Gerber, J.S., *et al.* (2015) Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. *Cell Host & Microbe*, **17**, 553-564. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.006>
- [30] Neuman, H., Forsythe, P., Uzan, A., *et al.* (2018) Antibiotics in Early Life: Dysbiosis and the Damage Done. *FEMS Microbiology Reviews*, **42**, 489-499. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy018>
- [31] Vallianou, N., Dalamaga, M., Stratigou, T., *et al.* (2021) Do Antibiotics Cause Obesity through Long-Term Alterations in the Gut Microbiome? A Review of Current Evidence. *Current Obesity Reports*, **10**, 244-262. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00438-w>
- [32] Uzan-Yulzari, A., Turta, O., Belogolovski, A., *et al.* (2021) Neonatal Antibiotic Exposure Impairs Child Growth during the First Six Years of Life by Perturbing Intestinal Microbial Colonization. *Nature Communications*, **12**, Article No. 443. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20495-4>
- [33] McGowan, J.E. and Gerding, D.N. (1996) Does Antibiotic Restriction Prevent Resistance? *New Horizons*, **4**, 370-376.
- [34] Principi, N. and Esposito, S. (2016) Antimicrobial Stewardship in Paediatrics. *BMC Infectious Diseases*, **16**, Article No. 424. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1772-z>
- [35] Chu, M., Lin, J., Wang, M., *et al.* (2023) Restrictive Use of Empirical Antibiotics Is Associated with Improved Short Term Outcomes in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center, Retrospective Cohort Study from China. *Antibiotics (Basel)*, **12**, Article No. 741. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040741>
- [36] Lee, S.Y. and An, S.H. (2022) Impact of Pharmacist Intervention in Antibiotic Stewardship Programmes for Critically Ill Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **47**, 430-444. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13553>
- [37] Cao, G., Zhou, P., Zhang, H., *et al.* (2022) Extended Infusion of Meropenem in Neonatal Sepsis: A Historical Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*, **11**, Article No. 341. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030341>