

临床药师对1例400 g超早产儿抗感染治疗的用药分析[△]

吴小燕^{1*},文晓柯^{1#},冯彬彬²(1.湖南省妇幼保健院药学研究部,长沙 410008;2.湖南省妇幼保健院新生儿二科,长沙 410008)

中图分类号 R969.3;R722.13 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)24-3051-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.24.18

摘要 目的:优化超早产儿抗感染治疗方案,为临床救治超早产儿及开展全程药学监护提供参考。方法:湖南省妇幼保健院新生儿二科接生了1例胎龄25⁺⁵周、体质量400 g的超早产儿。该患儿并发症复杂,临床药师与相关医护人员以及医院感染科人员组成多学科治疗团队,以《新生儿败血症诊疗方案》《抗微生物治疗指南》《早产儿医学》等为依据,结合患儿各项实验室感染指标、生化指标、生命体征等进行分析,为患儿制定个体化抗感染诊疗方案。患儿入重症监护室后,首先给予注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(100 mg/kg,静脉滴注,q12 h)进行抗感染治疗;考虑到患儿有败血症可能,临床药师建议停用注射用哌拉西林钠舒巴坦钠,改用注射用美罗培南(40 mg/kg,静脉滴注,q12 h);美罗培南用药7 d后,临床药师建议加用抗真菌药氟康唑注射液(5.0 mg/kg,静脉滴注,qod);美罗培南用药11 d,为避免感染加重,根据患儿药敏结果(对注射用替卡西林钠克拉维酸钾敏感),临床药师建议加用注射用替卡西林钠克拉维酸钾(75 mg/kg,静脉滴注,q8 h)进行联合抗感染治疗,同时进行医院感染处理;在感染指标平稳后,停用所有抗菌药物;后期出现大肠埃希菌感染时,临床药师建议使用注射用哌拉西林他唑巴坦钠(75 mg/kg,静脉滴注,q8 h);在感染加重后,停用注射用哌拉西林他唑巴坦钠,改用注射用亚胺培南西司他丁钠(20 mg/kg,静脉滴注,q8 h);在感染指标下降后及时降阶梯治疗,使用注射用头孢他啶(50 mg/kg,静脉滴注,q12 h)。结果:医师采纳上述建议。患儿经治疗后,转归良好,生命体征平稳,出院时体质量已达3 000 g。结论:早产儿为特殊人群,在使用抗菌药物治疗前,临床药师应重点关注患儿的生命体征、感染指标及各项实验室检查结果,协助医师完善治疗方案,保障其用药的有效性和安全性。

关键词 超早产儿;抗感染治疗;用药分析;临床药师

Analysis of Drug Use of Anti-infective Treatment for a 400 g Super-premature Infant by Clinical Pharmacists

WU Xiaoyan¹, WEN Xiaoke¹, FENG Binbin²(1. Dept. of Pharmaceutical Research, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410008, China; 2. Second Dept. of Neonatology, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To optimize the anti-infective treatment plan for the super-premature infants and provide reference for the clinical treatment of the super-premature infants and the whole pharmaceutical care. **METHODS:** A super-premature infant with gestational age of 25⁺⁵ weeks and weight of 400 g was delivered in the second department of neonatology in Hunan Maternal and Child Health Hospital. This child suffered from complex complications. Clinical pharmacists, relevant medical staff and hospital infection department personnel formed a multidisciplinary treatment team. According to *Neonatal Sepsis Treatment Scheme*, *Antimicrobial Treatment Guide*, *Premature Medicine*, combining with the analysis of infection indicators, biochemical indicators, vital signs and other indicators, a individualized anti-infective diagnosis and treatment plan was developed for the child. After entering the NICU, this child was given Piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection (100 mg/kg, ivgtt, q12 h) for anti-infective treatment; considering the possibility of sepsis, clinical pharmacists suggested that Piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection should be stopped and Meropenem for injection (40 mg/kg, ivgtt, q12 h) should be used instead. After 7 day of meropenem treatment, clinical pharmacists suggested adding antifungal Fluconazole injection (5.0 mg/kg, ivgtt, qod). After 11 days of meropenem treatment, in order to avoid the aggravation of infection, according to the drug sensitivity results (sensitive to Ticarcillin sodium and clavulanate potassium for injection), clinical pharmacists suggested adding Ticarcillin sodium and clavulanate potassium for injection (75 mg/kg, ivgtt, q8 h) for combined anti-infective treatment, and hospital infection treatment was carried out at the same time. After the infection index was stable, all antibiotics were stopped. When *E. coli* infection occurred later, clinical pharmacists suggested that Piperacillin tazobactam sodium for injection (75 mg/kg, ivgtt, q8 h) should be used.

[△] 基金项目:湖南省出生缺陷协同防治科技重大专项(No.2019SK1010);长沙市科技计划项目(No.kq1901041)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0731-84332003。E-mail:445902280@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、个体化用药。电话:0731-84332003。E-mail:wxx19631214@sina.com

After the infection aggravated, Piperacillin tazobactam sodium for injection was stopped and Imipenem cilastatin sodium for injection (20 mg/kg, ivgtt, q8 h) was used instead. The child received ladder treatment after the decline of infection index, and Ceftazidime for injection (50 mg/kg, ivgtt, q12 h) was used. **RESULTS:** The doctors adopted the above suggestions.

After treatment, the prognosis of the child was good, the vital signs were stable, and the body weight reached 3 000 g at discharge. CONCLUSIONS: For preterm infants as special group, before using antibiotics, clinical pharmacists should focus on the vital signs, infection indicators and laboratory test results of the child, so as to help doctors improve the treatment plan and ensure the effectiveness and safety of their medication.

KEYWORDS Super-premature infant; Anti-infective treatment; Analysis of drug use; Clinical pharmacist

极低出生体质量儿(VLBW)是指出生体质量 \leq 1 500 g的早产儿,主要包括极早早产儿(VPI,28~31⁺6周出生)和超早产儿(EPI,<28周出生)^[1],其中出生体质量<1 000 g的早产儿也叫做超低出生体质量儿(ELBW)^[1]。ELBW由于身体各器官组织发育不成熟,导致其抵抗力差、易感染、并发症多,在新生儿中的死亡率较高^[2]。随着近年来围生医学的发展和新生儿重症监护室(NICU)救治水平的提高,ELBW的存活率呈逐年上升趋势^[3]。Shim JW等^[4]在2015年的研究中发现,韩国早产儿的存活率呈逐年持续上升趋势,ELBW的存活率从1959年的6.5%逐渐上升到2014年的69.6%,增长超出10倍;但国外诸多国家ELBW总生存率均高于韩国,其中日本89.4%、加拿大79.6%、澳大利亚新西兰83.3%、欧洲国家78.2%。胡勇等^[5]统计了四川大学华西第二医院2009—2015年的ELBW存活率为60.5%。由此可见,我国ELBW的存活率相对较低,因此其救治和综合管理以及出院后指导将是新生儿重症医学的重点和难点^[6-8]。

我院NICU于2020年5月24日接生1例重症ELBW(体质量仅400 g),该患儿并发症复杂,包括新生儿晚发性败血症、新生儿呼吸窘迫综合征(ARDS)、支气管肺发育不良、坏死性小肠性结肠炎、早产儿视网膜病变、动脉导管未闭、新生儿高胆红素血症、新生儿贫血、肺动脉高压等10余种。我院成立了由医师、药师、护士、医院感染科人员等组成的多学科治疗团队,以《新生儿败血症诊疗方案》《抗微生物治疗指南》《早产儿医学》等为依据,结合患儿各项实验室感染指标、生化指标、生命体征等进行分析,为该患儿制定了个体化诊疗方案,并成功救治。现将该患儿的抗感染治疗经验总结如下,旨在优化EPI抗感染治疗方案,为临床救治EPI及开展全程药学监护提供参考。

1 病例资料

患儿,女性,胎龄25⁺5周。因母体“宫腔积血”于2020年5月24日上午6:23行剖宫产娩出。术中,母体破膜,产前已完成地塞米松磷酸钠注射液(6 mg, im, q12 h×4次)促胎肺成熟治疗;母体羊水清亮,脐带无特殊,胎盘无异常。患儿出生时体质量400 g,反应及哭声欠佳,阿氏(Apgar)评分1 min 6分、5 min 8分、10 min 9分;面色欠红润,无发热、抽搐及尖叫,脉搏136次/min。患儿娩出后立即予以保暖,摆正体位,清理呼吸道,初步复苏,气管插管(PICC)+正压通气30 s,携带氧管,于当

日上午6:47由温箱转入NICU。

入室查体:体温36.0℃,呼吸63次/min,脉搏121次/min,经皮血氧饱和度(TcSO₂)76%(气管插管下),血压55/34 mmHg↓(1 mmHg=0.133 kPa,“↓”表示低于正常范围)。患儿神志清楚,外貌、反应一般,皮肤胶冻样无黄染,唇周发绀,无瘀血、无皮疹,前囟平软,2.0 cm×2.0 cm颅缝未闭,后囟未闭,无产瘤,无头颅血肿,头皮无破损;双眼瞳孔等大等圆、对光反射灵敏,双耳外耳道无分泌物,外耳无畸形,鼻翼无扇动,口腔黏膜光滑,无腭裂,咽部不充血,颈软;胸廓对称,有三凹征,双肺呼吸音低,无啰音;心前区无隆起,心尖搏动位于第4肋间左乳线外1.0 cm,无震颤,心音有力,律齐且无杂音;腹平软,脐窝干洁;肝右肋下1.0 cm可扪及,质地软;脾左肋下未扪及;肠鸣音未闻及;肛门、外生殖器无畸形;脊柱四肢无畸形、活动自如,四肢肌张力低;毛细血管再充盈时间为2 s,拥抱反射、握持反射、吸吮反射、觅食反射均未引出。

出生诊断:(1)ELBW;(2)EPI;(3)ARDS;(4)新生儿窒息(轻度);(5)失代偿性呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒;(6)低氧血症;(7)高乳酸血症;(8)新生儿高血糖症;(9)新生儿败血症?

2 治疗过程

5月24日入NICU后,予气管插管+高频机械通气,积极复温保暖并给予注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(100 mg/kg,静脉滴注,q12 h)抗感染等对症治疗,患儿有ARDS,当日7:00使用肺泡表面活性物质猪肺磷脂注射液(80 mg,气管内滴入)行替代治疗,当日16:00再次使用猪肺磷脂注射液(40 mg,气管内滴入)行替代治疗;患儿呼吸较前平稳,三凹症较前有缓解。5月25日,患儿诊断为“新生儿高血糖症”,且血糖极不稳定,血糖最高时达15 mmol/L,用胰岛素注射液[0.02 U/(kg·h),静脉滴注]进行降血糖治疗,患儿间断有血氧饱和度的下降,当日8:30时再次使用猪肺磷脂注射液(40 mg,气管内滴入)行替代治疗。患儿微量血气分析示有失代偿性呼吸性碱中毒并代谢性酸中毒;凝血因子合成不足,穿刺部位有少许渗血,存在凝血功能障碍;肠鸣音可闻及,四肢肌张力低,双下肢有水肿,气管内吸出少许淡黄色痰液,胃肠减压管内引流出少许清亮液体,中性粒细胞比率37.80%↓,白细胞 $4.22\times 10^9 L^{-1}$ ↓,血小板 $49.0\times 10^9 L^{-1}$ ↓,血红蛋白133 g/L。临床药师会诊后,考虑到该患儿存在重症感染,不排除进展为败血症的可能,建议停用注射用哌

拉西林钠舒巴坦钠,改为注射用美罗培南(40 mg/kg,静脉滴注,q12 h)抗感染,医师采纳该用药建议。5月31日,考虑到患儿免疫力低,注射用美罗培南已使用了7 d,临床药师建议加用抗真菌药氟康唑注射液(5.0 mg/kg,静脉滴注,qod),医师采纳该用药建议。用药期间,临床药师根据患儿腹部膨隆情况,及时调整奶量。

6月5日,患儿头颅彩超示“双侧脉络丛出血,侧脑室增宽”,拟动态检测头颅的彩超变化,且患儿血糖仍较高,处于不稳定状态,气管导管分泌物培养示嗜麦芽寡氧单胞菌生长,药敏结果对注射用替卡西林钠克拉维酸钾敏感,血小板 $43.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \downarrow$,注射用美罗培南已使用了11 d。为避免感染加重,临床药师会诊后,建议在原有抗感染方案基础上,加用注射用替卡西林钠克拉维酸钾(75 mg/kg,静脉滴注,q8 h)联合抗感染治疗,医师采纳该用药建议。临床药师还对房间、床四周等进行院感处理,清除耐药菌。6月6日,患儿白细胞 $14.23 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \uparrow$ (“ \uparrow ”表示高于正常范围),血小板 $31.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \downarrow$,降钙素原(PCT)1.31 ng/mL \uparrow ,C反应蛋白(CRP)10.28 mg/L \uparrow ,临床症状支持“新生儿晚发型败血症(LOS)”诊断,抗感染方案同前。6月14日,患儿在气管插管+呼吸机机械通气下, TcSO_2 88%,前囟2.5 cm \times 2.5 cm,平软,右肺呼吸音稍强,脉搏170次/min,腹稍胀,肠鸣音弱,有轻度水肿。新生儿科专家和临床药师联合会诊,鉴于患儿生命体征基本平稳,血培养阴性,血小板正常,患儿感染可控,停用注射用替卡西林钠克拉维酸钾、注射用美罗培南、氟康唑注射液。6月16日,复查气管导管及痰培养均示嗜麦芽寡氧单胞菌生长,基于患儿的临床症状,考虑为定植菌,为美罗培南筛选出的条件致病菌。

6月24日,患儿查胸片示双肺呼吸机通气音对称,双肺可闻及明显干啰音,白细胞 $7.75 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白78 g/L \downarrow ,血小板 $20.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \downarrow$,PCT 0.357 ng/mL \uparrow ,使用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(75 mg/kg,静脉滴注,q12 h)抗感染治疗。7月1日,患儿精神反应可,四肢肌张力正常,血培养阴性,感染指标正常,停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠。患儿已住院第38天,仍不能撤机,需氧浓度高,呼吸表浅急促,双肺可闻及明显干啰音,高碳酸血症,诊断“支气管肺发育不良”,予小剂量的地塞米松磷酸钠注射液[9天疗法,静脉注射:0.15 mg/(kg \cdot d) \times 3 d,q12 h;0.1 mg/(kg \cdot d) \times 3 d,q12 h;0.05 mg/(kg \cdot d) \times 3 d,q12 h]进行治疗。7月4日,气管导管、痰培养均示大肠埃希菌感染,药敏结果显示,该菌对头孢菌素类抗菌药物耐药,对美罗培南、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感,复查胸片示肺部斑点状影,临床药师建议使用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(75 mg/kg,静脉滴注,q12 h)抗感染治疗,医师采纳该用药建议。7月15日,气管分泌物示大肠埃希菌感染,患儿腹隆,未见腹壁静脉显露,可见轻度三凹症,双肺呼吸机通气音

对称,可闻及喘鸣音,血小板 $85.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \downarrow$,PCT 0.136 ng/mL \uparrow ,白细胞介素6(IL-6)7.86 ng/mL \uparrow ,示感染加重,临床药师会诊后建议停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,改用注射用亚胺培南西司他丁钠(20 mg/kg,静脉滴注,q8 h)进行治疗。7月29日,患儿感染指标基本正常,行降阶梯治疗,即停用注射用亚胺培南西司他丁钠,改用注射用头孢他啶(50 mg/kg,静脉滴注,q12 h)。

8月3日,患儿生命体征平稳,CRP正常,提示抗感染治疗有效,停注射用头孢他啶。8月10日,患儿全身皮肤颜色苍灰,可见少许花斑,面色欠红润,口唇苍白,离氧耐受差,血小板 $98.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \downarrow$,双肺可闻及湿啰音,不排除再感染可能,加用注射用头孢他啶(50 mg/kg,静脉滴注,q12 h)抗感染治疗。8月14日,痰培养示大肠埃希菌感染,对头孢噻肟、头孢吡肟、氨苄西林均耐药,对美罗培南、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感,复查痰培养阳性,根据药敏结果,改注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(75 mg/kg,静脉滴注,q12 h)抗感染。8月18日,血培养、尿培养均示无菌生长,停用所有抗菌药物。

11月10日,患儿出生后的第170天,纠正胎龄50周,体质量3 000 g,体质量平均增长速率为16.18 g/(kg \cdot d),予以出院。患儿出院时神志清楚,精神反应正常,离氧耐受良好,无激惹症及抽搐,无发热及呕吐,分次完成奶量,夜间按需抚养。主要体格检查:体温36.9 $^{\circ}\text{C}$,呼吸44次/min,脉搏135次/min,双肺未闻及喘鸣及啰音,余项生命体征平稳。该患儿为ELBW,出院时嘱咐家长予抬头、竖头、翻身等运动功能训练,促进中枢神经系统功能的恢复,训练其视听反应;待患儿肺功能成熟后尽快到小儿康复科进行系统康复治疗等。

3 用药分析

VLBW免疫系统发育不成熟,皮肤黏膜屏障易破坏,肠外营养时间和住院时间长,静脉置管等侵入性操作多,为NICU发生LOS的高危人群。ELBW败血症临床表现无特异性,生命体征不明显,最常见的临床表现为喂养困难、体温波动、嗜睡或呼吸暂停、少吃、少哭、少动、面色欠佳、四肢凉、体质量不增长或增长缓慢、花斑、股动脉搏动减弱、低血糖或高血糖、腹胀、代谢性酸中毒,黄疸、瘀斑、肝脾大等,LOS的实验室检查包括心动过速(190次/min)、低体温(35.8 $^{\circ}\text{C}$)、白细胞减少($<5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)或白细胞升高($>20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)、血小板减少($\leq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)、CRP增高($\geq 8 \text{ mg/L}$)等。此外,在VLBW中,低体温比发热更为常见;如果出现发热,则是细菌感染的强有力证据^[9]。虽然血培养阳性仍是诊断败血症的“金标准”,但由于ELBW血容量低,抽血困难,诊断困难,因此一旦怀疑败血症,应立即经验性使用抗菌药物,然后再根据血培养和药敏试验结果及其他非特异性检查结果及临床症状,对抗菌药物进行调整。

我院新生儿感染病原菌主要有大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及念珠菌属等。临床药师考虑

该患儿有长期静脉插管、气管插管、静脉高营养持续时间长、超早产、极低出生体质量、侵袭性操作、长期住院等情况,建议使用对病原菌敏感的注射用美罗培南进行抗感染治疗,给药方式为二步给药法泵入,给药的剂量按患儿日龄、体质量及临床特征适时调整。

早产儿的免疫力低下,由于碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用及各种侵入性操作,嗜麦芽寡氧单胞菌导致的院内感染逐渐增多,该菌已成为一种重要的院内条件致病菌^[10]。已有研究表明,注射用美罗培南的使用容易造成嗜麦芽寡氧单胞菌的定植,患儿若一旦感染将难以控制^[11]。所以临床上应用注射用美罗培南抗感染时,一定要按照《新生儿败血症防治指南》,严格掌握药品的适应证、用法用量及疗程,并要充分考虑到药物所导致的菌群紊乱,所以在使用该类抗菌药物时,应同时使用肠道微生态制剂(我院使用的是双歧杆菌四联活菌片),减少真菌的定植,避免继发真菌感染^[11]。

VLBW住院时间长、使用高级生命支持系统、大量使用超广谱抗菌药物、侵入性操作多,侵袭性真菌感染(IFI)的可能性大。ELBW为IFI最高危人群^[12]。据文献报道,IFI占新生儿晚发性侵袭性感染(出生72h后感染)的10%,死亡率可达25%~50%^[12-13]。相关研究表明,持续的真菌感染及局部病灶的转移可能与脑膜炎、支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变、心内膜炎及晚期神经发育障碍等相关^[14]。但由于IFI典型临床表现缺乏、与细菌感染区分困难及实验室确诊(血培养、组织病理学活检等)难度大等原因,早期诊断IFI很极为不易。为避免IFI造成的损伤,国外许多学者均推荐早期使用氟康唑注射液预防真菌感染^[15-16],且对于胎龄≤27周、体质量<1000g的患儿,预防性使用氟康唑注射液的受益最多^[9]。周钰茵^[17]的研究指出,静脉营养(全部或部分)、经外周中心静脉插管或脐静脉插管、气管插管超过72h、激素使用>3次、广谱抗菌药物使用等因素,超过3个上述因素是较为适合的氟康唑注射液预防用药指征。我院NICU的耐药菌中,念珠菌定植率高,该患儿曾连续使用注射用美罗培南21d,故临床药师建议给予氟康唑注射液预防真菌感染,取得了较好的效果。

4 结语

早产儿为特殊人群,针对临床上早产儿的类似抗感染治疗,临床药师应加强与医师、护士、医院感染科人员的合作,深入临床,掌握临床相关专业知识,熟悉各类抗菌药物的使用指南与特点,实时关注患儿生命体征、感染指标及各项实验室检查结果变化,协助医师完善个体给药方案,保障患儿用药的有效性和安全性。

参考文献

[1] 张巍,童笑梅,王丹华.早产儿医学[M].北京:人民卫生出版社,2008:19.
[2] 韦凤莲.早产低体质量新生儿24例的优质护理[J].中国临床新医学,2014,7(1):71-73.

[3] 姚丽平,蒙丹华,韦秋芬,等. ELBW住院、转归及其随访研究[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2019,15(4):444-452.
[4] SHIM JW, JIN HS, BAE CW. Changes in survival rate for very-low-birth-weight infants in Korea: comparison with other countries[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(Suppl 1): S25-S34.
[5] 胡勇,唐军,夏斌,等. 146例极低/ELBW临床资料分析[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2017,13(2):149-155.
[6] 朱恋,朱丹. 1例重症ELBW的护理[J].当代护士,2019,26(20):160-161.
[7] 王欢. 1例ELBW的护理体会[J].中国城乡企业卫生,2019,4(4):201-203.
[8] 王笑,徐艳,王军,等. 极低、超低出生体质量儿存活情况及住院并发症分析[J].现代医学,2020,48(1):82-87.
[9] 徐虹,李志平.实用临床药物治疗学:儿科疾病[M].北京:人民卫生出版社,2007:64.
[10] ADEGOKE AA, OKOH AI. Antibiogram of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from Nkonkobe Municipality, Eastern Cape Province, South Africa[J]. *Jundishapur J Microb*, 2015. DOI:10.5812/jjm.13975.
[11] 徐焱. NICU院内感染的流行病学调查和新生儿细菌定植的特点及变化规律[D].北京:中国协和医科大学,2007.
[12] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128.
[13] TESTONI D, HAYASHI M, COHEN-WOLKOWIEZ M, et al. Late-onset bloodstream infections in hospitalized term infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(9):920-923.
[14] KELLY MS, BENJAMIN DK, SMITH PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1):105-117.
[15] WARRIS A, LEHRNBECHER T, ROILIDES E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(9):1096-1113.
[16] BENJAMIN DK, HUDAK ML, DUARA S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(17):1742-1749.
[17] 周钰茵.氟康唑注射液在极低出生体质量儿侵袭性真菌感染的应用及相关不良结局分析[D].重庆:重庆医科大学,2020.

(收稿日期:2020-10-13 修回日期:2020-11-18)

(编辑:邹丽娟)