

论著·临床研究

早产儿白假丝酵母菌败血症 13例临床分析

花少栋 吴志新 黄捷婷 封志纯

(北京军区总医院附属八一儿童医院新生儿重症监护中心,北京 100700)

[摘要] **目的** 探讨早产儿白假丝酵母菌败血症的临床特点。**方法** 回顾性分析13例早产儿白假丝酵母菌败血症患儿的临床资料。患儿胎龄28~36周,体重1400~2815g。**结果** 患儿发生白假丝酵母菌感染的时间为生后 19 ± 11 d。临床表现主要为:呼吸暂停、皮肤灌注差、反应差、反复血氧下降、皮肤灰暗、皮肤黄染、安静状态心率增快、痰多、撤机困难。在白假丝酵母菌感染时患儿血小板明显下降,C反应蛋白、血小板分布宽度升高。谷丙转氨酶、肌酸激酶同工酶、总胆红素、肌酸激酶、乳酸脱氢酶在白假丝酵母菌感染时升高,抗真菌治疗两周后肌酸激酶、乳酸脱氢酶下降明显。仅3例对氟康唑耐药,换用伏立康唑治疗有效,10例治愈,放弃治疗2例,死亡1例。**结论** 早产儿白假丝酵母菌败血症临床表现非特异性,生后2~3周的早产儿并发的感染,应考虑白假丝酵母菌感染的可能。白假丝酵母菌感染时,患儿血小板下降,C反应蛋白、血小板分布宽度升高、谷丙转氨酶、肌酸激酶同工酶、总胆红素、肌酸激酶、乳酸脱氢酶升高。

[中国当代儿科杂志,2012,14(10):728-732]

[关键词] 败血症;白假丝酵母菌;临床特点;早产儿

[中图分类号] R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)10-0728-05

Clinical features of *Candida albicans* sepsis in preterm infants: an analysis of 13 cases

HUA Shao-Dong, WU Zhi-Xin, HUANG Jie-Ting, FENG Zhi-Chun. Department of NICU, Bayi Children's Hospital of The General Military Hospital of Beijing, Beijing 100700, China (Feng Z-C, Email: zhifengze@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of *Candida albicans* sepsis in preterm infants. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 13 preterm infants with *Candida albicans* sepsis, who were born at 28 to 36 weeks of gestational age and who weighed between 1400 and 2815 g. **Results** The infants were infected with *Candida albicans* at the age of 19 ± 11 d, with the main clinical manifestations being apnea, poor response, poor skin perfusion, blood oxygen concentration decrease, dark skin, yellowish skin, heart rate increase in the rest state, copious phlegm and difficulty in weaning from the ventilator. The infants showed significantly decreased platelet and increased C-reactive protein (CRP), platelet distribution width (PDW), alanine transaminase (ALT), creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB), total bilirubin (TBIL), creatine kinase (CK), and lactate dehydrogenase (LDH). CK and LDH were significantly decreased after 2 weeks of antifungal therapy. Only 3 cases developed drug resistance to fluconazole and these showed response when treated with voriconazole instead. Of the 13 cases, 10 were cured, 2 abandoned therapy and 1 died. **Conclusions** The clinical manifestations of *Candida albicans* sepsis are nonspecific in preterm infants. Infectious diseases are probably caused by *Candida albicans* in preterm infants 2-3 weeks after birth. Preterm infants show decreased platelet and increased CRP, PDW, ALT, CK-MB, TBIL, CK, and LDH when infected with *Candida albicans*.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(10):728-732]

Key words: Sepsis; *Candida albicans*; Clinical feature; Preterm infant

全世界95%念珠菌血行感染的病例是由下列5种病原所致:白色假丝酵母菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌和克柔念珠菌^[1]。白色假丝酵母菌又称白色念珠菌(*candida albicans*),是一种

最常见的条件致病性真菌,在几种假丝酵母菌中致病力也最强,在免疫力低下的患者中容易引起感染。文献报道,深部真菌感染发病率在近30年增长了约36倍^[2],白色念珠菌占念珠菌血行感染的第一

[收稿日期]2012-05-10;[修回日期]2012-06-07

[作者简介]花少栋,男,博士,副主任医师。

[通信作者]封志纯,教授。

位^[3-5],在新生儿重症监护室(NICU)中,念珠菌败血症在新生儿晚发感染中占第3位,其感染率在极低出生体重儿(VLBWI)中占2.6%~10%,在超低出生体重儿(ELBWI)中占5.5%~20%^[6],占死亡率的20%~30%^[7]。白假丝酵母菌感染已成为NICU,尤其是早产儿的一个严重问题。为进一步研究早产儿白假丝酵母菌败血症的临床特点,本研究对13例早产儿白假丝酵母菌败血症的临床资料进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008年2月至2010年2月我院早产儿病房共收治2721例早产儿,其中白假丝酵母菌败血症13例,均为医院获得性感染。13例患儿中,男9例,女4例;剖宫产出生5例;平均胎龄为 31.0 ± 2.8 周(28~36周),其中胎龄28周3例,29周2例,30周1例,31周2例,32周2例,33周1例,36周2例。平均出生体重为 1721 ± 589 g(1400~2815 g),其中<1500 g 7例,1500~2499 g 4例,2500~2815 g 2例。

患儿基础疾病:新生儿呼吸窘迫综合征9例,新生儿肺炎3例,颅内出血1例。住院天数最短6 d,最长66 d,平均 38 ± 20 d,发生真菌感染时间为生后 19 ± 11 d。

患儿母亲方面:胎膜早破8例,宫内窘迫1例,羊水污染2例,羊膜绒毛膜炎3例,妊娠高血压综合征并子痫前期2例,高血糖1例,贫血1例,双子宫1例。

1.2 诊断标准

患儿所患疾病的诊断根据文献^[8]。13例患儿同一时间不同部位两份血培养阳性结果一致均为白假丝酵母菌感染,未培养出其他致病菌。

1.3 实验室检查

常规样本留取时间为入院时、考虑真菌感染时以及抗真菌治疗2周后。采用德国罗氏公司生产的COBAS INTEGRA 400 plus全自动生化分析仪进行肝肾功能检查。

真菌培养及药敏试验:采用萨布罗培养基、科玛嘉(CHROMagar)显色培养基(广州迪景微生物科技有限公司)、API20CAUX酵母菌鉴定板条和ATBFUNGUS3真菌药敏板条(法国生物梅里埃公司)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用多因素方差分析,满足方差齐性时,用LSD法进行多

重比较,方差不齐时用Tamale's T2法进行多重比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

呼吸暂停5例,皮肤灌注差4例,反应差3例,反复血氧下降3例,皮肤灰暗3例,皮肤黄染3例,安静状态心率增快2例,痰多2例,撤机困难2例;喂养不耐受1例,发热1例(体温 38.9°C)。

2.2 辅助检查结果

2.2.1 血常规结果 白细胞、血小板、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白含量、血小板分布宽度、C反应蛋白在入院时、真菌感染时、抗真菌治疗2周后3个时间点差异有统计学意义,其中白细胞在真菌感染时与入院时比较差异无统计学意义,但在治疗2周后明显升高,与入院时及真菌感染时比较差异有统计学意义(分别 $P < 0.01$ 和 0.05);血小板在真菌感染时明显下降,同入院时及治疗2周后比较差异有统计学意义(分别 $P < 0.01$ 和 0.05);C反应蛋白在真菌感染时升高,与入院时比较差异有统计学意义($P < 0.01$),但与治疗2周后比较差异无统计学意义($P > 0.05$);平均红细胞体积和平均红细胞血红蛋白含量入院时最高,同其他两个时间点比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),但真菌感染时同治疗2周后比较差异无统计学意义($P > 0.05$);血小板分布宽度在真菌感染时升高,同入院时相比差异有统计学意义($P < 0.01$),但与治疗两周后相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。其余各项指标,如中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、杆状核细胞、红细胞、血红蛋白、红细胞比积、红细胞分布宽度、平均血小板体积在3个时间点比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2.2 肝、肾功能结果 3个时间点肝、肾功能比较,谷丙转氨酶、总胆红素、直接胆红素、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶差异有统计学意义,其中,谷丙转氨酶在真菌感染时升高,同入院时相比差异有统计学意义($P < 0.05$),但同治疗2周后相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。总胆红素、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶均在真菌感染时升高,同入院时相比差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且同治疗2周后相比差异也有统计学意义(均 $P < 0.05$)。直接胆红素在真菌感染时同入院时相比差异无统计学意义($P > 0.05$),但治疗2周后明显下降($P < 0.05$)。其余各指标如谷草转氨酶、

尿素氮、肌酐、白蛋白在3个时间点比较差异均无统计学意义。见表2。

2.2.3 血气分析结果 钙离子在入院时最低,同其他两个时间点相比,差异有统计学意义(分别 $P < 0.05$ 和 0.01),但真菌感染时和治疗2周后两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。其余各项指标,

如钾离子、钠离子、氯离子、pH、碳酸氢根、碱剩余、二氧化碳分压、氧分压、葡萄糖、乳酸在3个时间点比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.2.4 痰培养结果 肺炎链球菌2例,肺炎克雷伯杆菌1例,铜绿假单胞菌1例。

表1 3个不同时间点血常规的变化 ($n = 13, \bar{x} \pm s$)

指标	入院时	真菌感染时	抗真菌治疗2周后	F值	P值
白细胞($\times 10^9/L$)	11 ± 4	10 ± 4 ^b	17 ± 10 ^a	4.775	0.014 [#]
中性粒细胞(%)	56 ± 17	55 ± 11	51 ± 12	0.554	0.580
淋巴细胞(%)	32 ± 19	32 ± 12	32 ± 10	0.005	0.995
单核细胞(%)	5 ± 4	8 ± 4	7 ± 4	2.369	0.108
杆状核细胞(%)	7 ± 7	5 ± 7	7 ± 3	0.762	0.474
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.1 ± 0.7	3.9 ± 1.1	4.0 ± 0.6	0.273	0.762 [#]
血红蛋白(g/L)	147 ± 28	126 ± 34	127 ± 16	2.495	0.097 [#]
血小板($\times 10^9/L$)	199 ± 53	121 ± 42 ^{a,b}	272 ± 165	6.969	0.003 [#]
红细胞比积(%)	44 ± 7	39 ± 10	39 ± 4	2.224	0.123 [#]
平均红细胞体积(fl)	113 ± 11	99 ± 7 ^a	97 ± 6 ^a	14.671	<0.001
平均红细胞血红蛋白含量(pg)	37.7 ± 4.0	32.6 ± 2.4 ^a	32.0 ± 2.2 ^a	14.041	<0.001
平均红细胞血红蛋白浓度(g/L)	335 ± 14	329 ± 11	331 ± 6	0.894	0.418 [#]
红细胞分布宽度(%)	17.4 ± 1.9	17.7 ± 1.9	16.9 ± 1.3	0.784	0.464
血小板分布宽度(%)	12.6 ± 2.0	16.1 ± 3.0 ^a	15.6 ± 1.9	8.311	0.001
平均血小板体积(fl)	10.8 ± 1.0	11.7 ± 1.0	11.2 ± 1.0	2.724	0.079
C反应蛋白(mg/L)	4 ± 6	33 ± 41 ^a	16 ± 20	3.941	0.028 [#]

#方差齐性检验显示方差不齐。a: 与入院时比较, $P < 0.05$; b: 与治疗2周后比较, $P < 0.05$

表2 3个不同时间点肝肾功能的变化的变化 ($n = 13, \bar{x} \pm s$)

指标	入院时	真菌感染时	抗真菌治疗2周后	F值	P值
谷丙转氨酶(U/L)	7.2 ± 2.4	17.1 ± 9.9 ^a	23.0 ± 14.0	8.264	0.001 [#]
谷草转氨酶(U/L)	54 ± 25	72 ± 18	58 ± 24	2.523	0.094
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	84 ± 38	134 ± 77 ^{a,b}	51 ± 38	7.883	0.001
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	17 ± 5	17 ± 4 ^b	13 ± 4	3.626	0.037
肌酸激酶(nmol/L)	251 ± 139	463 ± 272 ^{a,b}	139 ± 220	7.465	0.002
肌酸激酶同工酶(nmol/L)	68 ± 73	180 ± 93 ^{a,b}	27 ± 12	17.319	<0.001 [#]
尿素氮(mmol/L)	7.6 ± 2.3	7.4 ± 0.0	7.3 ± 0.6	0.185	0.832 [#]
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	56.8 ± 14.9	55.2 ± 0.0	53.5 ± 5.9	0.402	0.672 [#]
白蛋白(g/L)	31.0 ± 3.8	32.4 ± 3.7	33.0 ± 2.2	1.225	0.306
乳酸脱氢酶($\mu\text{mol/L}$)	595 ± 136	977 ± 260 ^{a,b}	278 ± 146	44.552	<0.001

#方差齐性检验显示方差不齐。a: 与入院时比较, $P < 0.05$; b: 与治疗2周后比较, $P < 0.05$

表3 3个不同时间点血气的变化 ($n = 13, \bar{x} \pm s$)

指标	入院时	真菌感染时	抗真菌治疗2周后	F值	P值
钾(mmol/L)	4.8 ± 1.1	4.8 ± 0.3	4.6 ± 0.7	0.150	0.861 [#]
钠(mmol/L)	139.2 ± 5.5	138.3 ± 1.3	137.5 ± 1.7	0.867	0.429 [#]
氯(mmol/L)	101.1 ± 3.9	101.3 ± 0.6	100.7 ± 3.8	0.127	0.881 [#]
钙(mmol/L)	1.69 ± 0.39	1.95 ± 0.12 ^a	1.99 ± 0.15 ^a	5.020	0.012 [#]
pH	7.35 ± 0.13	7.34 ± 0.02	7.35 ± 0.00	0.017	0.983 [#]
碳酸氢根(mmol/L)	20.8 ± 3.5	21.0 ± 0.8	20.2 ± 1.8	0.473	0.627 [#]
碱剩余(mmol/L)	-6.9 ± 3.5	-5.7 ± 1.1	-5.8 ± 1.1	1.164	0.324 [#]
二氧化碳分压(mm Hg)	39.0 ± 13.8	40.4 ± 2.3	39.9 ± 0.3	0.098	0.907 [#]
氧分压(mm Hg)	111 ± 81	119 ± 16	110 ± 11	0.143	0.867 [#]
葡萄糖(mmol/L)	2.79 ± 1.15	3.26 ± 0.59	3.08 ± 0.13	1.244	0.300 [#]
乳酸(mmol/L)	2.12 ± 0.39	1.83 ± 0.39	1.87 ± 0.26	2.636	0.085

#方差齐性检验显示方差不齐。a: 与入院时比较, $P < 0.05$

2.3 治疗与愈后

根据药敏实验结果,3例氟康唑耐药,给予伏立康唑治疗,剂量为4 mg/kg,q12h,使用2周。其余患儿均用氟康唑治疗,剂量为6 mg/kg,其中胎龄30~36周,出生14 d以内者,隔日用药一次,出生14 d以上者,每日一次;胎龄 \leq 29周,出生14 d以内者,隔2日用药一次,出生14 d以上者,隔日一次。抗真菌治疗平均时间为 17 ± 11 d。患儿入院时给予抗细菌治疗:应用万古霉素3例,美罗培南2例,泰能3例,舒普深6例,8例早产儿由于痰培养阳性、反复皮肤灌注差、呼吸暂停等联合应用3种抗生素。抗菌素使用2~3周,血培养回报为真菌感染后停用抗菌素改为抗真菌治疗。3例应用了机械通气,机械通气平均天数为 12 ± 4 d,4例使用肺表面活性物质治疗;激光凝固术1例;经外周静脉置入的中心静脉导管(PICC)1例。所有患儿均使用静脉营养,平均 25 ± 7 d,另给予白蛋白、丙种球蛋白、血浆、成分输血、保肝药物、光疗、维持水电解质平衡等对症及支持治疗。

并发症:早产儿视网膜病4例,双眼真菌性视网膜脉络膜炎2例,真菌性脑炎1例。最终10例治愈出院,家属放弃治疗2例,死亡1例。

3 讨论

白色假丝酵母菌于多数新生儿都有原发定植,如口腔、上呼吸道、胃肠道和阴道黏膜。当机体免疫力降低,正常菌群失调时就可转变为优势菌种侵袭机体引起二重感染而致病,该菌在血液和导管中的定植比例居于第3位^[9],可侵犯皮肤、黏膜和内脏,大多为继发性感染,临床上常以白假丝酵母菌感染多见,主要潜在的危险因素是早产、出生体重 < 1500 g、日龄 > 3 d、抗生素治疗(特别是第三代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素)、插管术、液体疗法 > 7 d及中心静脉置管 > 7 d、入住NICU时间 > 7 d以及全胃肠道外营养 > 5 d等^[6,10]。早产和极低出生体重儿感染的发生率分别为5%~10%、7%~20%^[11]。本组患儿胎龄为28~36周,出生体重为1400~2815 g,其中VLBWI比例高(7例,54%),住院时间较长,住院天数平均为 38 ± 20 d。3例应用了机械通气治疗,机械通气平均天数为 12 ± 4 d。均使用了抗生素治疗,选用平均2~3种抗生素,平均使用2~3周,其中8例(62%)早产儿联合应用了3种抗生素。4例因呼吸窘迫综合征使用了肺表面活性物质。所有患儿均使用静脉营养。可以看出,本组患儿存在

文献^[6,10]报道的白假丝酵母菌感染的多种潜在的危险因素。

白色念珠菌有较强的粘附和穿透内皮能力,粘附于黏膜上皮细胞的白假丝酵母菌的芽管形成既快又多,产生的念珠菌毒素可抑制机体的细胞免疫功能,促进感染;产生的一些水解酶和酸性蛋白酶,如磷酸脂酶和卵磷酸脂酶等,可引起组织损伤,有利于其侵入。机体对真菌孢子出芽后的吞噬率和杀灭率均大为下降,加上白假丝酵母菌细胞壁上的甘露多糖及其分解产物可明显抑制细胞免疫功能,故其是NICU内真菌感染的最常见菌种。本组发生真菌感染时间为生后 19 ± 11 d,国内董青艺等^[12]报道新生儿入院后至出现真菌败血症平均17 d;Saimin等^[13]发现,NICU的早产儿住院时间超过7 d、超过14 d均提示有发生真菌血症的可能,而超过21 d无统计学意义,这可能主要因为早产儿在生后第2周时免疫功能水平降至最低所致。

发生白假丝酵母菌败血症的临床表现为:呼吸暂停、反应差、皮肤灌注差、皮肤灰暗、痰多、撤机困难、反复血氧下降、喂养不耐受、发热、皮肤黄染和安静状态心率增快,表现为非特异性的,有时诊断是困难的,由于这些新生儿常常与呼吸、颅内、胃肠道以及感染性疾病相重叠,难以区分^[4],所以这些因素与高的死亡率相关。国外文献报道,真菌性脑膜炎在VLBWI中发病率约为1.6%^[14]。本组仅发现1例真菌性脑炎。并发双眼真菌性视网膜脉络膜炎2例,念珠菌血症患者视网膜和脉络膜上可见白色云雾状或棉球样病灶,应常规性眼底检查。

对3个不同时间点的检查结果分析表明,白细胞在白假丝酵母菌感染时同入院时无明显差别,说明白假丝酵母菌感染时白细胞的参考价值不大,因为出生时,血液中儿茶酚胺水平高,肾上腺素动员附着于小血管壁边缘的中性粒细胞入血液,白细胞在感染后需一定时间才出现异常。新生儿正常白细胞分类及计数在生后早期正常波动范围太大,且易受胎龄、日龄等因素影响,病情严重时白细胞减少更为多见。Berger等^[15]指出50%患败血症的新生儿白细胞可在正常范围内,所以对于早期诊断新生儿败血症,白细胞计数既缺乏敏感性又缺乏特异性。血小板在白假丝酵母菌感染时明显下降,同入院时及治疗2周后比差异显著,C反应蛋白水平在白假丝酵母菌感染时升高。新生儿败血症时,血小板计数下降,血小板减少已作为严重败血症时血液系统紊乱最常用的检测标志^[16]。Torkaman等^[17]研究发现,败血症是引起血小板减少明确的危险因素,发生

率为49.1%, Sharma等^[18]发现新生儿败血症的严重性与血小板计数之间存在负相关,血小板下降程度是疾病严重性的提示因素,是预后不良的危险因素。Warris等^[19]研究认为,C反应蛋白水平明显增高和血小板水平降低可作为真菌性血行感染的标志,并且这两项指标还可以辅助评估抗真菌治疗的有效性;平均红细胞血红蛋白含量、平均红细胞体积入院时最高,同其他两组比较均有统计学意义,可能同早产儿生理性贫血或医院性失血有关;血小板分布宽度在白假丝酵母菌感染时升高,同入院相比有差异,其意义同白假丝酵母菌感染时血小板破坏增多、消耗增多以及血小板分布异常导致血栓前状态、血小板减少相符合。谷丙转氨酶在白假丝酵母菌感染时升高,同入院时相比差异有统计学意义,但仍在正常值范围内。肌酸激酶同工酶、总胆红素、肌酸激酶、乳酸脱氢酶四指标均在白假丝酵母菌感染时升高,同入院时相比有统计学意义,说明白假丝酵母菌侵入体内,可引起心肌、肝细胞、肌肉的损伤,但这种损伤是可逆的,随着抗真菌的治疗而改善。

本组患儿有5例预防性应用氟康唑,但仍发生白假丝酵母菌败血症,改为治疗量,有3例药敏试验显示对氟康唑耐药,但对伏立康唑敏感,改用伏立康唑治疗两周后,感染控制良好;余10例应用氟康唑治疗。最终10例治愈,死亡1例,家属放弃治疗2例。

总之,对白假丝酵母菌败血症的诊断无特异性,临床与原发疾病难以鉴别,甚至常认为原发感染加重而加强抗生素治疗,贻误对真菌的治疗,因此,对早产儿并发的感染,尤其生后2~3周,应考虑真菌感染的可能。

[参 考 文 献]

[1] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(3): 309-317.

[2] Long SS, Stevenson DK. Reducing Candida infections during neonatal intensive care: management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(2): 135-141.

[3] Xavier PC, Chang MR, Nunes MO, Palhares DB, Silva RA, Bonfim GF, et al. Neonatal candidemia in a public hospital in Mato Grosso do Sul[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008, 41(5): 459-463.

[4] Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Chan-

ging incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1680-1687.

[5] Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PC, Palhares DB, Taira DL, et al. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008, 50(5): 265-268.

[6] Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, Caggiano G, Montagna O, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project)[J]. *J Prev Med Hyg*, 2010, 51(3): 125-130.

[7] Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, Cheifetz IM, Moran C, Liu P, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5): 702-707.

[8] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[9] 胡娅,余加林. 新生儿假丝酵母菌血症流行病学及易患因素研究进展[J]. *中国新生儿科杂志*, 2006, 21(3): 115-117.

[10] 杨玉霞,栾斌,乔俊英,王新霞. 160例新生儿真菌性肺炎的高危因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 12(6): 705-707.

[11] Carey AJ, Saiman L, Polin RA. Hospital-acquired infections in the NICU: epidemiology for the new millennium[J]. *Clin Perinatol*, 2008, 35(1): 223-249.

[12] 董青艺,陈平洋,谢宗德,贺晓日,李雯,赵子艳. 新生儿真菌败血症22例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(5): 379-382.

[13] Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(12): 1119-1124.

[14] Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17(3): 638-680.

[15] Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia[J]. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(2): 138-144.

[16] Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2003: 497-519.

[17] Torkaman M, Afsharpaiman SH, Hoseini MJ, Moradi M, Mazraati A, Amirsalari S, et al. Platelet count and neonatal sepsis: a high prevalence of Enterobacter spp[J]. *Singapore Med J*, 2009, 50(5): 482-485.

[18] Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng RJ, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(3): 454-461.

[19] Warris A, Semmekrot BA, Voss A. Candidal and bacterial bloodstream infections in premature neonates: a case-control study[J]. *Med Mycol*, 2001, 39(1): 75-79.

(本文编辑:邓芳明)