

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2311079

论著·临床研究

宏基因组二代测序技术在抗生素使用后的早产儿败血症中的应用

娄春艳 刘玉宁 张宣 郭艳艳 张磊

(河南省人民医院/郑州大学人民医院新生儿科, 河南郑州 450003)

【摘要】目的 探讨宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 在抗生素使用后早产儿败血症病原学诊断中的价值。**方法** 回顾性分析河南省人民医院收治的45例早产儿败血症患儿的病例资料, 所有患儿均给予抗生素治疗 ≥ 3 d以上, 且均进行了血培养及血mNGS检测, 比较血培养及血mNGS检测对病原体检出率的差异。**结果** 血mNGS检出病原阳性率高于血培养阳性率 (44% vs 4%, $P<0.001$)。血mNGS检出病原体28株, 其中细菌23株, 真菌4株, 细小脉原体1株。血培养检出近平滑假丝酵母菌及肺炎克雷伯杆菌各1例。抗生素使用时长 >10 d组血mNGS阳性率高于血培养阳性率 (40% vs 3%, $P<0.001$); 抗生素使用时长 ≤ 10 d组血mNGS阳性率也高于血培养阳性率 (53% vs 7%, $P=0.020$)。有13例患儿依据血mNGS检测结果调整了治疗方案, 治疗有效率为85% (11/13)。**结论** 抗生素使用后的早产儿败血症中血mNGS检测病原阳性率高于血培养, 且不受抗生素使用时长影响, 提示当临床高度怀疑存在病原微生物感染而血培养无法检出病原时可考虑行mNGS检测以明确病原。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 456-460]

【关键词】 败血症; 宏基因组二代测序; 抗生素; 血培养; 早产儿

Application of metagenomic next-generation sequencing technology in preterm infants with sepsis following antibiotic use

LOU Chun-Yan, LIU Yu-Ning, ZHANG Xuan, GUO Yan-Yan, ZHANG Lei. Department of Neonatology, Henan Provincial People's Hospital/Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China (Zhang L, Email: happy551@126.com)

Abstract: Objective To explore the value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) technology in the etiological diagnosis of sepsis in preterm infants following antibiotic use. **Methods** A retrospective analysis of medical records for 45 preterm infants with sepsis who were treated at Henan Provincial People's Hospital. All patients received antibiotic treatment for ≥ 3 days and underwent both blood culture and mNGS testing. The detection rates of pathogens by blood culture and mNGS testing were compared. **Results** The positive detection rate of pathogens by blood mNGS was higher than that by blood culture (44% vs 4%; $P<0.001$). Blood mNGS detected 28 strains of pathogens, including 23 bacteria, 4 fungi, and 1 *Ureaplasma parvum*. Blood culture identified one case each of *Rhodotorula mucilaginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. In the group treated with antibiotics for >10 days, the positive rate of blood mNGS testing was higher than that of blood culture (40% vs 3%; $P<0.001$); similarly, in the group treated with antibiotics for ≤ 10 days, the positive rate of blood mNGS testing was also higher than that of blood culture (53% vs 7%; $P=0.020$). Treatment plans were adjusted based on blood mNGS results for 13 patients, with an effectiveness rate of 85% (11/13). **Conclusions** In preterm infants with sepsis following antibiotic use, the positive rate of pathogen detection by blood mNGS is higher than that by blood culture and is unaffected by the duration of antibiotic use. Therefore, mNGS testing can be considered for confirming pathogens when clinical suspicion of infection is high but blood culture fails to detect the pathogen.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 456-460]

Key words: Sepsis; Metagenomic next-generation sequencing technology; Antibiotic; Blood culture; Preterm infant

[收稿日期] 2023-11-16; [接受日期] 2024-03-19

[基金项目] 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ20210011)。

[作者简介] 娄春艳, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 张磊, 男, 副主任医师。Email: happy551@126.com。

新生儿败血症是新生儿时期常见且病死率较高的疾病^[1-2]，其发病率可高达2.2%，病死率可达11%~19%^[3]。高瑛等^[4]研究表明，感染是导致极低和超低出生体重儿死亡的主要原因，因此寻找更有效的检测手段早期明确病原是治疗早产儿败血症的关键。目前血培养是诊断败血症的金标准，可明确细菌或真菌感染，但在新生儿败血症中检出率低^[5]，且出结果时间慢，易受早期抗生素应用、抽血时间、抽血量及抽血方式等多种因素的影响，阳性率低，敏感度低，且早发型败血症的血培养阳性率更低^[6]。近年来宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术备受关注，血mNGS能检出多种病原体，尤其适用于急危重症和疑难感染的诊断^[7]。mNGS在新生儿感染性疾病中的临床应用专家共识指出，高度怀疑患儿存在新生儿血流感染时，若经验性治疗3 d效果不佳且常规微生物学检查送检阴性，建议调整经验性抗微生物治疗方案的同时采集血液样本送检mNGS^[8]。但临床工作中常因医院检测条件、家庭经济或认知能力等各种原因导致mNGS不能按要求时间检测，那么对抗生素使用超过3 d或更长时间的mNGS结果如何目前尚不清楚。本研究旨在探讨血mNGS在抗生素使用后早产儿败血症病原学诊断中的价值以及对临床治疗的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年4月—2021年12月我院新生儿重症监护室收治的考虑为早产儿败血症的患儿给予抗生素治疗≥3 d后效果欠佳者，且进行了血常规、C反应蛋白、降钙素原、血培养及血mNGS检测的患儿的病例资料。

(1) 纳入标准：①胎龄<37周，日龄>3 d；②根据临床症状疑似败血症；③家属同意并行血mNGS检测。

(2) 排除标准^[9]：①合并遗传代谢性疾病；②合并严重先天性畸形；③染色体异常；④合并严重心血管疾病。

1.2 标本的收集保存和处理

血mNGS样本采集均按照文献^[10]的方案进行。血培养标本至少采集1 mL血液。血mNGS检测标本需采用保护游离DNA或RNA的G管采集，至少采集2 mL血液；血标本采集后，由临床

医师同微远基因公司人员共同对血样本信息进行核对，6~35℃保存，由微远基因公司人员转运至微远基因完成后续试验。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[P_{50} (P_{25} , P_{75})]描述，组间比较采用成组 t 检验或Wilcoxon秩和检验。分类资料以例数和百分率(%)表示，组间比较采用卡方检验、配对卡方检验(McNemar检验)或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入45例患儿，其中男性23例(51%)，女性22例(49%)；中位胎龄29.6(27.3, 32.1)周；中位出生体重1.03(0.75, 1.55) kg；中位采样日龄25.0(7.5, 39.5) d。患儿经抗生素治疗≥3 d后效果欠佳时采集血标本结果如下：中位白细胞计数为9.56(5.08, 14.80) $\times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比为(43±20)%，淋巴细胞百分比为(39±20)%，中位血小板计数为160.0(79.5, 235.5) $\times 10^9/L$ ，中位降钙素原为0.27(0.18, 0.75) ng/mL；中位C反应蛋白为2.3(0.5, 12.9) mg/L。

45例患儿抗生素应用前均进行常规血培养，结果均阴性。给予常规抗感染治疗后患儿临床表现无好转且表现呈多样性，同一患儿临床表现可累及多个系统，其中出现发热10例(22%)，反应差19例(42%)，体重不增16例(36%)；累及呼吸系统30例(67%)；累及消化系统36例(80%)；累及循环系统表现为心率增快16例(36%)，脓毒性休克3例(7%)。

2.2 血宏基因和血培养病原体分布情况

45例患儿给予抗生素治疗≥3 d后效果欠佳时采血进行血培养及mNGS检查结果显示(表1)，采用血培养检测病原体的方法共检测出阳性病例2例(4%)，包括近平滑假丝酵母菌1例，肺炎克雷伯杆菌1例。经血mNGS技术明确病原共20例(44%)，共检出病原体28株，其中细菌23株，以肺炎克雷伯杆菌为主，其次为金黄色葡萄球菌，真菌4株，细小脉原体1株。依据血mNGS检测结果，13例患儿调整了治疗方案，其中11例(85%)感染得到有效控制，1例无明显改善，1例死亡。

其中病例 1 为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染，将抗生素调整为硫酸多黏菌素 B 联合磷霉素后治愈出院；病例 4 查出禾谷镰刀菌，考虑与本次感染无关。6 例原有治疗方案对培养出的病原微生物有效，继续原方案治疗。

血 mNGS 检测同时检测出多种病原体者有 7 例，在所有检测阳性患儿中占比 35% (7/20)。病例 2 培养出阿萨希毛孢子菌和表皮葡萄球菌，其中表皮葡萄球菌可能为污染所致，将抗生素调整为氟康唑后，患儿体温明显下降；病例 5 培养出肺炎克雷伯菌、盲肠肠球菌、金黄色葡萄球菌，将抗生素调整为广谱抗生素后治愈出院；病例 6 培养出肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌，将抗生素调整为美罗培南后患儿治愈；病例 9 培养出溶血葡萄球菌和近平滑念珠菌，依据检测结果将氟康唑调整为治疗量，但患儿最终死于感染性休克；病例 15 培养出尿肠球菌及近平滑假丝酵母菌，该患儿血培养提示近平滑假丝酵母菌对氟康唑耐药，调整为两性霉素 B 抗真菌治疗后患儿治愈；病例 16 培养出金黄色葡萄球菌和粪肠球菌，换用万古霉素抗感染后感染控制；病例 20 培养出鲍曼不动杆菌和尿肠球菌，给予美罗培南联合万古霉素抗感染后感染得到控制。综上，在多种病原体感染的患儿中依据检测结果均调整治疗方案，其中 6 例感染得到有效控制，1 例死于感染性休克。

2.3 mNGS 检测结果

将两种培养方法进行配对卡方检验，结果显示 mNGS 检测组病原阳性率 [44% (20/45)] 高于血培养组阳性率 [4% (2/45)]，差异有统计学意义 ($\chi^2=16.06$, $P<0.001$)，见表 2。

所有患儿均在至少使用抗生素 3 d 后采样，根据抗生素使用时间长短进行分析，其中 30 例患儿抗生素使用 >10 d，mNGS 检出病原阳性率为 40%，(12/30)，高于血培养阳性率 [3% (1/30)]，差异有统计学意义 ($\chi^2=9.09$, $P<0.001$)；15 例患儿抗生素使用 ≤10 d，mNGS 检出阳性率 [53% (8/15)] 高于血培养阳性率 [7% (1/15)]，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.14$, $P=0.020$)。抗生素使用 ≤10 d 组 mNGS 检出阳性率 [53% (8/15)] 高于抗生素使用 >10 d 组 [40% (12/30)]，但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.72$, $P=0.396$)。

表 1 血 mNGS 和血培养检测病原体情况

病例	血 mNGS 检出的病原体	序列数
1 [#]	肺炎克雷伯杆菌	2 220
2	(1) 阿萨希毛孢子菌 (2) 表皮葡萄球菌	27 3
3	肺炎克雷伯杆菌	80
4	禾谷镰刀菌	17
5	(1) 肺炎克雷伯杆菌 (2) 盲肠肠球菌 (3) 金黄色葡萄球菌	410 24 15
6	(1) 肺炎克雷伯杆菌 (2) 金黄色葡萄球菌	378 19
7	肺炎克雷伯杆菌	9 514
8	大肠埃希菌	10 496
9	(1) 溶血葡萄球菌 (2) 近平滑念珠菌	362 68
10	尿肠球菌	269
11	金黄色葡萄球菌	48
12	大肠埃希菌	448
13	肺炎克雷伯杆菌	57
14	肺炎克雷伯杆菌	2 268
15 [*]	(1) 尿肠球菌 (2) 近平滑假丝酵母菌	138 56
16	(1) 金黄色葡萄球菌 (2) 粪肠球菌	1 138 40
17	细小脉原体	20
18	产气荚膜梭菌	16
19	粪肠球菌	24
20	(1) 鲍曼不动杆菌 (2) 尿肠球菌	472 264

注：[#]血培养也检测出肺炎克雷伯杆菌；^{*}血培养检测出近平滑假丝酵母菌。[mNGS] 宏基因组二代测序。

表 2 血培养和血 mNGS 检测结果比较 (例)

血 mNGS 检测	血培养		合计
	阳性	阴性	
阳性	2	18	20
阴性	0	25	25
合计	2	43	45

注：[mNGS] 宏基因组二代测序。

2.4 血 mNGS 阴性和阳性组基本资料的比较

以血 mNGS 检测出病原体为标准，将患儿分成阳性组 (20 例) 和阴性组 (25 例)，结果显示，两组采样日龄、胎龄、出生体重、C 反应蛋白、降钙素原以及血常规中白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血小板等指标的比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)，见表 3。

表 3 宏基因组二代测序阳性组和阴性组一般资料的比较

组别	例数	采样日龄 [($\bar{x} \pm s$), d]	胎龄 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, 周]	出生体重 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, kg]	白细胞 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	中性粒细胞百分比 [($\bar{x} \pm s$), %]
阳性组	20	31 $\pm$ 22	29.8(27.4, 32.1)	1.0(0.7, 1.5)	8.4(5.5, 16.1)	40 $\pm$ 23
阴性组	25	22 $\pm$ 15	29.5(27.2, 33.8)	1.0(0.8, 2.0)	10.4(4.8, 14.1)	46 $\pm$ 16
<i>t/Z</i> 值		1.79	-0.17	-0.71	-0.23	-0.90
<i>P</i> 值		0.080	0.864	0.478	0.819	0.373

组别	例数	淋巴细胞百分比 [($\bar{x} \pm s$), %]	血小板 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	降钙素原 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	C反应蛋白 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, mg/L]
阳性组	20	42 $\pm$ 22	177.5(105.0, 325.3)	0.3(0.1, 2.3)	2.2(0.5, 23.8)
阴性组	25	37 $\pm$ 17	143.0(67.5, 215.0)	0.2(0.2, 0.5)	2.3(0.5, 9.9)
<i>t/Z</i> 值		-0.71	-1.26	-0.64	-0.70
<i>P</i> 值		0.480	0.209	0.522	0.485

3 讨论

早产儿感染后临床表现不典型，病情较为隐匿、进展迅速，因此快速明确病原对疾病的诊治及转归十分重要。早产儿败血症致病微生物比较复杂，并且在新生儿重症监护室中经验性使用抗生素较为广泛，导致传统病原微生物培养的阳性率较低。Duan 等^[11]研究发现，确诊败血症患者 mNGS 病原检出率为 88.98%，而血培养检出率仅为 15.25%。朱韵倩等^[12]研究表明，在确诊新生儿脓毒血症的患儿中，mNGS 的病原检出率为 45.8%，高于血培养的 16.7%。本研究在早产儿败血症中发现 mNGS 病原检出率为 44%，高于血培养的 4%，与朱韵倩等^[12]研究相比血 mNGS 病原检出率一致，但血培养阳性率低于该研究，可能与本研究是在使用抗生素后采样有关，使用抗生素后采样可降低血培养阳性率^[14]。而 mNGS 检测的原理是利用 PCR 技术来探测病原体裂解的片段中 DNA 或 RNA 的含量，不受抗生素使用的影响。

目前 mNGS 具有无偏倚性、覆盖广、敏感性高、用时相对较短等优点，尤其在混合感染或病毒感染方面具有优势。mNGS 在新生儿感染性疾病中的临床应用专家共识指出，当疑似存在混合感染，常规微生物检查结果不能解释临床表现的全貌或抗感染治疗的反应，经验性治疗 3 d 无效时，建议在进一步完善常规检测的基础上开展 mNGS^[8]。多项研究表明 mNGS 对败血症的检测灵敏度远高于传统培养^[15-16]。有研究表明在肺部混合感染的检测中，mNGS 的灵敏度达到 97.2%，而常规方法仅为 13.9%^[17]。本研究在血 mNGS 检测病原阳性的 20 例患儿中，包含血培养检测的 2 例病

原阳性患儿。有研究通过检测败血症患者血浆样本的细胞游离 DNA 含量，基于 mNGS 的检测结果显示有 53% 的患儿的治疗方案进行了调整^[17]。本研究中依据血 mNGS 检测结果有 65%（13/20）的患儿的治疗方案进行了调整，治疗有效率为 85%（11/13）。这提示血 mNGS 检测有助于指导败血症患儿的临床诊疗。

Grumaz 等^[17]对脓毒症患者的研究发现，在使用抗生素前后血 mNGS 病原检出阳性率无明显差异。Li 等^[18]研究表明 mNGS 在病毒感染或已应用抗菌药物治疗的细菌感染的中枢性神经系统感染病例中起重要作用。《新生儿败血症诊断及治疗专家共识（2019 年版）》指出，败血症治疗疗程为 10~14 d^[19]。本研究依据抗生素使用时长是否超过 10 d 为界进行分组分析，发现无论抗生素使用时长是否超过 10 d，血 mNGS 病原检出阳性率均高于血培养阳性率。因此，在临床工作中，在经验性应用抗菌药物效果不佳时积极推荐进行 mNGS 检测，以便及时指导临床用药。本研究将血 mNGS 阴性组和阳性组基本情况及败血症相关非特异性指标进行比较，发现两组胎龄、出生体重、采样时间及非特异性指标的比较差异均无统计学意义，说明血 mNGS 检测结果不受患儿基本情况及感染严重程度的影响，可能与 mNGS 检测的原理有关。

综上所述，本研究显示，抗生素使用后的早产儿败血症中血 mNGS 病原阳性率高于血培养，且不受抗生素使用时长的影响，在混合感染的患儿中血 mNGS 病原检出阳性率也较高。因此，当临床高度怀疑存在病原微生物感染且血培养无法明确病原时，无论抗生素使用时间长短，均可行 mNGS 检测，以明确病原。

作者贡献声明：姜春艳负责研究的构思与设计、研究实施、撰写论文；刘玉宁进行论文的修订；张宣、郭艳艳进行数据的收集与整理、统计学处理及图表的绘制；张磊负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 谢定泉. 新生儿败血症的诊疗研究进展[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(14): 2209-2211. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2021.14.030.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211. PMID: 31954465. PMCID: PMC6970225. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(3): 223-230. PMID: 29508706. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- [4] 高瑛, 张磊, 赵子艳, 等. 极低及超低出生体重儿 115 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(12): 1207-1209. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2015.12.023.
- [5] He Y, Du WX, Jiang HY, et al. Multiplex cytokine profiling identifies interleukin-27 as a novel biomarker for neonatal early onset sepsis[J]. Shock, 2017, 47(2): 140-147. PMID: 27648693. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000753.
- [6] Guerti K, Devos H, Ieven MM, et al. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? [J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 4): 446-453. PMID: 21163823. DOI: 10.1099/jmm.0.020651-0.
- [7] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 681-689. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200731-00732.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 宏基因组二代测序技术在新生儿感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(6): 516-521. PMID: 35658355. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220113-00046.
- [9] 徐旻皓, 罗益, 陈鲜威. 早产儿晚发型败血症发病的相关因素研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(7): 949-952. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2021.07.004.
- [10] 徐放, 申阿东. 宏基因组测序在儿童呼吸道感染性疾病研究中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10): 783-786. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200413-00629.
- [11] Duan LW, Qu JL, Wan J, et al. Effects of viral infection and microbial diversity on patients with sepsis: a retrospective study based on metagenomic next-generation sequencing[J]. World J Emerg Med, 2021, 12(1): 29-35. PMID: 33505547. PMCID: PMC7790710. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.01.005.
- [12] 朱韵倩, 甘明宇, 张丽梅, 等. 宏基因组二代测序技术对新生儿脓毒症的诊断意义[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.03.009.
- [13] Miao Q, Ma Y, Wang Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S231-S240. PMID: 30423048. DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [14] Blauwkamp TA, Thair S, Rosen MJ, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(4): 663-674. PMID: 30742071. DOI: 10.1038/s41564-018-0349-6.
- [15] Grumaz S, Stevens P, Grumaz C, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 73. PMID: 27368373. PMCID: PMC4930583. DOI: 10.1186/s13073-016-0326-8.
- [16] Wang J, Han Y, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 252. PMID: 31856779. PMCID: PMC6921575. DOI: 10.1186/s12890-019-1022-4.
- [17] Grumaz S, Grumaz C, Vainshtein Y, et al. Enhanced performance of next-generation sequencing diagnostics compared with standard of care microbiological diagnostics in patients suffering from septic shock[J]. Crit Care Med, 2019, 47(5): e394-e402. PMID: 30720537. PMCID: PMC6485303. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003658.
- [18] Li ZY, Dang D, Wu H. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of unexplained central nervous system infections[J]. Pediatr Neurol, 2021, 115: 10-20. PMID: 33310532. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.011.
- [19] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)