

The Progress of Diagnosis and Treatment about PICC Related Fungal Infections in NICU Neonates

Xingyu Xiong, Yangfang Li

Neonatology, Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: 15398629637@163.com

Received: Nov. 15th, 2018; accepted: Nov. 30th, 2018; published: Dec. 7th, 2018

Abstract

The incidence of fungal infection in neonatal intensive care unit is significantly higher than that in general wards due to immature development of neonates, especially premature infants, low immunity, more invasive diagnosis and treatment measures such as PICC and the use of broad-spectrum antibiotics. Fungal infection lacks specific clinical manifestations, early diagnosis is difficult, and mortality and disability are high. This article reviews the status about pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of PICC related fungal infections in NICU neonates.

Keywords

Neonatal Intensive Care Unit, Peripherally Inserted Central Catheter, Fungal Infection

NICU新生儿PICC相关的真菌感染诊治进展

熊星宇, 李杨方

昆明医科大学附属儿童医院新生儿科, 云南 昆明
Email: 15398629637@163.com

收稿日期: 2018年11月15日; 录用日期: 2018年11月30日; 发布日期: 2018年12月7日

摘要

新生儿重症监护室新生儿尤其早产儿因为发育不成熟, 免疫力低下, 再加上PICC等侵入性诊疗措施多, 广谱抗生素使用等因素并存, 真菌感染发生率明显高于普通病房。真菌感染缺乏特异的临床表现, 早期诊断困难, 病死率、致残率高。本文就NICU新生儿PICC相关的真菌感染现状、发病机制、诊断、预防及治疗做一综述。

关键词

新生儿重症监护室, 经外周静脉穿刺中心静脉置管, 真菌感染

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)因广谱抗生素的广泛使用,且各种侵入性诊疗措施较多,真菌感染发生率明显高于普通病房。真菌感染已成为 NICU 院内感染的第 3 位常见原因,极低出生体重儿真菌感染的发病率为 1.6%~9%,而超低出生体重儿则高达 10%~16%,死亡率约 20%~60% [1] [2],其中念珠菌最常见[3] [4] [5],国内研究也显示非白念珠菌为新生儿真菌感染的主要致病菌[6]。NICU 为便于各种药物及肠外营养的输注,多需要经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC),因此真菌已成为 PICC 相关性感染的主要致病菌之一。尤其早产儿 PICC 使用率更高,真菌感染概率更高,且早产儿真菌感染后临床表现多数不典型,早期诊断困难,病死率、致残率高。本文就 NICU 新生儿 PICC 相关的真菌感染诊治进展做一综述。

2. 新生儿导管相关性真菌感染的现状

在新生儿中,极低、超低出生体重儿国内曾报道死亡率介于 63%~74%之间[7],胎龄越小、体重越低,死亡率越高。早产儿,尤其是极低、超低体重儿需要长期肠外营养治疗,且静脉营养液往往需 24 h 持续输注,由于所使用的药物 pH 值和静脉营养液高渗透性会导致外周静脉出现液体渗出、化学性静脉炎、药液渗漏等并发症而拔管,外周静脉管保留时间多数在 2~3 天。PICC 是从外周静脉穿刺,通过引导针将标有刻度的导管插入并使其顶端位于上腔或下腔静脉内的中心静脉导管置入术。低、极低、超低体重儿反复静脉穿刺难度大,通过 PICC 置管避免了反复穿刺及药液渗漏对患儿造成的不良后果。在 NICU 内, PICC 主要用于需中长期肠外营养支持,以及应用高渗液体、刺激性药物的患儿。而 PICC 由于输出口在中心静脉,可长时间留置,避免多次浅静脉穿刺,减少对患儿疼痛刺激,减少局部渗出等;经 PICC 可输注较高渗透压的营养液,机体能量摄入明显高于经外周静脉途径,患儿生理体重下降持续时间短于外周静脉途径,恢复到出生体重时间缩短,后期体重增长也快于外周静脉营养途径。随着现代围生医学的发展, PICC 使用越来越广泛,已成为早产儿尤其是极低、超低出生体重儿的生命通道。但同时导管相关性感染(catheter related infection, CRI)发生率也明显升高,是 PICC 最严重的并发症。CRI 的发生即延长了住院天数,增加了患儿的痛苦,又导致患儿生存质量下降,预后不佳。

随着大量广谱抗生素、免疫抑制剂及侵入性诊疗操作在临床广泛应用,新生儿全身性真菌感染的问题日趋严重,尤其是应用 PICC 的早产儿,其真菌感染发生率明显增加[8]。国外研究显示[9] [10],出生体重正常的新生儿真菌败血症发生率约 0.3%,而出生体重小于 1000 克的新生儿真菌败血症发生率高达 20.0%。研究显示: PICC 患儿发生 CRI 的危险因素与胎龄、出生体重、穿刺时间(≥ 30 min)、穿刺次数(≥ 2 次)、导管体外端液体渗漏、置管操作地点(普通病房)、穿刺部位(腹股沟区静脉)、导管留置时间、全肠外营养时间、多种侵入性操作(气管插管等)、广谱抗生素使用、经肝素帽推药次数、手卫生和无菌技术严格程度等相关[11]。胎龄越小、出生体重越低的早产儿,发生 CRI 的机会越大,考虑与早产儿发育越不成

熟, 自身免疫力越低下, 侵入性操作多等因素有关。其中导管留置时间过长及多种侵入性操作是 CRI 的独立危险因素[12]。不同地域导管相关性感染致病菌分布也有差异[13]。

3. 新生儿导管相关性真菌感染机制与诊断

导管相关性感染包括出口感染、隧道感染、导管病原菌定植、导管相关性血流感染(catheter related bloodstream infection, CRBSI)等[14]。出口感染: 导管出口部位 2 cm 范围内出现红肿热痛, 有或无脓性分泌物或分泌物培养阳性, 可伴有其他感染症状, 伴或不伴有血培养阳性。隧道感染: 沿皮下隧道导管路径的红肿热痛, 或有脓性分泌物或病原学培养阳性, 伴或不伴有血液感染。导管病原菌定植: 导管的不同部位发现定量微生物显著生长大于 15 CFU (colony forming unit, 菌落形成单位), 部位包括导管腔内血液、导管的顶部、皮下部位培养阳性, 有细菌学证据, 但血培养阴性, 且无明显临床症状和体征者。血流感染(bloodstream infection, BSI)包括输注相关性血流感染和 CRBSI。输注相关性感染是指直接输注细菌, 输注液培养与血液培养出一致的病原菌, 且无其他确定的传染源; CRBSI 指仅限于导管感染导致的血流感染, 已排除其他部位感染, 且导管尖端培养与血培养为同一病原菌。

根据 2011 年美国《导管相关性血流感染的预防控制指南》, 2007 年中国《血管内导管相关感染的预防和治疗指南》 [14] [15] [16], CRI 确诊必须具备以下至少 1 项, 可证明导管为感染来源: 1) 有 1 次半定量导管培养阳性(每导管节段 ≥ 15 CFU)或定量导管培养阳性(每导管节段 ≥ 1000 CFU), 同时外周静脉血培养阳性并与导管节段为同一病原菌; 2) 从导管和外周静脉同时抽血做定量血培养, 两者菌落计数比(导管血: 外周血) 95:1; 3) 从中心静脉导管和外周静脉同时抽血做定性血培养。中心静脉血培养阳性出现时间比外周血培养阳性至少早 2 h; 4) 外周静脉血培养和导管出口部位脓液培养均阳性, 并为同一病原菌。临床症状: 患者出现下列症状中至少 1 种: 发热(>38) C 寒战、低血压。CRBSI 诊断标准: 带有血管内导管或者拔除血管内导管 48 h 内的患者出现菌血症或真菌血症, 并伴有发热(>38) C 寒颤等感染表现, 除血管导管外没有其他明确的感染源。实验室微生物学检查示: 外周静脉血培养细菌或真菌阳性; 或者从导管段和外周血培养出相同种类、相同药敏结果的致病菌[17]。下列两种情况均属于 CRBSI 范畴: 一、有全身临床表现(来源不肯定), 有培养的细菌学证据; 二、有临床表现(来源不肯定), 无培养的细菌学证据, 但拔除导管后退热。

PICC 等中心静脉导管植入后, 一方面, 生物膜糖蛋白如纤维蛋白原、纤维连接蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白等在导管内或导管表面形成一层可以增加细菌粘附几率的生物膜; 另一方面, 一些菌株产生外合成粘液多醣体物质, 使菌株获得一定的对抗生素产生抵抗和干扰中性粒细胞的作用。CRI 发生可能与以下四种机制相关: 1) 置管部位皮肤表面的细菌沿导管外表面向内迁移, 形成导管皮内段及至导管远端的细菌定植, 短期置管小于 10 天者, 此途径感染比较常见; 2) 导管接头处直接侵入, 由于多次使用接头, 易发生细菌从接头处侵入导管内表面并定植, 细菌生长繁殖后进入血流, 此多见于长期留置导管大于 10 天者; 3) 远处感染的血流播散, 如呼吸道、尿路感染等的细菌进入血液循环后与导管血管内段接触后, 细菌在导管上黏附定植, 作为导管内异物可诱发导管内血栓形成, 血流停滞, 局部形成一个营养丰富的培养基, 利于致病菌生长[18]; 4) 受污染的液体或药物经导管直接输注体内, 同时导致细菌在导管内定植。研究发现 PICC 后有细菌导管定植的新生儿发生 CRBSI 感染率高于无细菌导管定植的新生儿 [19]。

真菌感染缺乏特异的临床表现[20], 如喂养困难、紫绀、呼吸困难、呼吸暂停、发热、反应差、黄疸等较常见。常伴随其他严重疾病, 早期不易鉴别, 诊断困难、死亡率高。因此需要早期及时诊断, 尽早治疗, 改善预后, 降低死亡率[21] [22], 尤其是常见的念珠菌感染的预防、诊断及治疗[23] [24]。目前常用的诊断方法如下: 1) 真菌培养: 是诊断真菌感染的金标准, 但培养时间长, 少部分生长缓慢的真菌需

更长培养时间, 且低体重儿采血量少, 阳性率偏低, 不利于早期诊断, 易延误治疗; 但目前仍是新生儿真菌感染的主要诊断方法。2) 1,3- β -D 葡聚糖检测: 除接合菌属外, 1,3- β -D 葡聚糖普遍存在于真菌细胞壁内, 其是一种特征性多糖成分, 细菌、病毒及动物体液均缺乏此种多糖。人体发生深部真菌感染时, 真菌经吞噬细胞处理后, 真菌细胞壁的 1, 3- β -D 葡聚糖持续释放, 使其在血液及其他体液中含量增高, 而浅部真菌感染无此现象[25]。获取标本方便、高效、省时, 即是早期诊断新生儿真菌败血症的重要方法, 又可用于疗效、预后判断; 3) 半乳甘露聚糖检测(GM 试验): 半乳甘露聚糖是存在于曲霉菌细胞壁上的一种特异的抗原成分, 在曲霉菌菌丝生长期, 半乳甘露聚糖被释放入机体内, 一般在感染后的 5~8 天出现升高, 为血清曲霉菌抗原检测的指标。4) 真菌镜检: 是简单、实用的一种检测方法, 但阳性率低, 阴性结果仍不能排除诊断; 5) 分子生物学检测方法: 包括外周血真菌定量 PCR 检测、基于核酸序列的扩增、荧光原位杂交检测等新型手段将逐渐应用于临床。

4. 新生儿导管相关性真菌感染预防与治疗

病因预防: 由于新生儿免疫力低下, 尤其对于已使用 PICC 的早产儿, NICU 应遵守医院内感染管理规定, 强化医务人员无菌操作观念, 保持环境清洁, 尽可能避免过多的侵入性检查治疗, 减少真菌感染高危因素。首先, 建立严格的导管使用准入制度, 制定统一的操作流程和操作标准, 建立严格的人员培训制度, 不断提高医务人员置管技术水平。严格掌握留置血管内导管的适应证。置管操作前严格按六步法洗手。做好穿刺前准备是预防术后发生血流感染的重要方法, 穿刺护士应严格执行各种无菌操作, 戴帽子、口罩, 戴无菌手套, 按照要求准备各项消毒器械, 采用安尔碘进行皮肤消毒, 消毒范围应为 10 cm \times 10 cm, 铺无菌巾、洞巾等方法形成一个无菌区。尽量单次短时间内完成穿刺, 减少暴露时间, 提高一次性穿刺成功率, 降低反复穿刺所致的感染等并发症。其次, 保持环境清洁, 包括穿刺前应对室内空气进行消毒, 增加室内通风, 每日需更换新生儿蓝光箱和新生儿暖箱湿化液, 加强新生儿暖箱消毒。最后, 应尽量缩短机械通气时间, 尽早开使肠内营养, 严格掌握抗生素适应证, 避免长时间使用 H₂ 受体拮抗剂等。总之, 应从多方面采取有效措施降低新生儿真菌感染的发生率。

药物预防: 对于 PICC 后有相关研究给予抗真菌预防性治疗, 可有一定的疗效, 以下几种药物常用来预防真菌感染。1) 氟康唑, 对于 PICC 后, 且有高危易感因素的早产儿, 可预防性应用[26] [27] [28]。Burwell 等[29]从美国儿科学会成员中随机抽取 20%进行调查, 结果发现 66%的成员选择氟康唑来预防性抗真菌治疗。预防性使用氟康唑的安全性和有效目前已被国内外多项研究验证[30] [31] [32]。2) 制霉菌素: 也常用于 PICC 后主动预防治疗。3) 益生菌: 人体肠道菌群之间存在一种动态平衡, 该平衡有助于人体抵御致病菌的入侵, 如果遭到破坏, 机体就可能发生真菌感染。早产儿由于肠道正常菌群尚未完全建立, 加之抗生素的使用、肠外营养等因素, 较足月儿更易发肠道菌群紊乱, 从而导致真菌感染。益生菌富含双歧杆菌、乳杆菌等多种人体肠道内的正常菌群, 可以调节早产儿肠道菌群, 减少肠道真菌定植[33], 故可减少 PICC 真菌感染的发生。4) 肠外补充谷氨酰胺: 报道补充谷氨酰胺可调节机体免疫功能, 降低真菌感染的发生[34] [35]。

置管后管理: 穿刺结束后应妥善固定留置管, 防止滑脱, 密切观察置管处有无红、肿、热、痛和化脓等局部感染的征象及全身有无感染症状, 对于穿刺点皮肤区域采用安尔碘进行消毒, 选择无菌敷料覆盖, 并保持患儿穿刺部位清洁干燥, 做好导管接头的保护和消毒; 使用一体化输液系统, 严格接头无菌操作。接触导管前后严格洗手和手消毒, 输液前对接头进行消毒, 肝素封管液定量配置限时使用。在长时间输液和静脉高营养等情况下需使用过滤器进行过滤。更换敷料也应严格无菌操作, 透明贴膜至少每周更换 1 次, 如有潮湿、渗血需及时更换。长时间留置导管是 CRBSI 的重要因素, Arnab Sengupta 等[36]研究发现使用导管超过 35 天, 则每天发生 CRBSI 风险增加 33%, 若仍需要 PICC 治疗, 则需更换新导

管。避免不必要的长期留置静脉导管。注意生命体征监测, 密切观察患儿寒战、高热的发生规律与 PICC 内输液或冲管的时间关系, 分析伴随症状与菌血症发生的相关性, 及时发现并处理。对于原来没有发热表现的患儿, PICC 冲管或输液后短时间内出现寒战、发热症状时, 应首先考虑 CRBSI 的可能, 停止 PICC 导管内输液并封管, 同时抽取血培养标本送检。采集细菌培养标本方法要正确, 当可疑 CRBSI 时, 在开始抗生素治疗前, 分别自导管和对侧外周静脉留取血标本。拔除 PICC 导管时, 在无菌操作下留取导管尖端 5 cm 进行导管细菌学培养, 进一步确诊。发生 CRBSI 时, 多数学者主张拔除导管, 应用抗生素; 但是, 发生 CRBSI 时是否拔管, 应视患者具体情况而定。目前, 认为拔除导管的指征为真菌感染、菌血症复发、48 h 抗生素治疗后血培养仍为阳性、多种病原菌感染、多重耐药菌感染等。

抗真菌治疗: 临床应根据血培养结果选择敏感的抗真菌药物, 但是血培养及药物敏感试验结果滞后会影响临床决策。可先经验性使用抗真菌药物。念珠菌相对常见, 目前用于治疗念珠菌病的抗真菌药物有以下四类[37]: 1) 多烯类: 包括两性霉素 B 去氧胆酸盐及其三种含脂复合物, 为广谱抗真菌药物, 对念珠菌具有高效快速杀菌作用, 目前是真菌感染主要选用药物之一, 可用于新生儿侵袭性念珠菌感染的治疗, 但有明显肾毒性和输注相关不良反应, 限制了其在新生儿期的应用, 使用时应密切观察; 2) 三唑类, 包括氟康唑、伏立康唑等, 因氟康唑疗效确切, 具有在肝肾毒性方面相对安全的优势, 目前在新生儿应用较为普遍, 且在新生儿真菌感染的预防性用药方面国内外研究报道最多。其他三唑类药物在新生儿的应用研究较少; 3) 棘白菌素类包括卡泊芬净、米卡芬净等, 目前在新生儿的相关研究及应用资料极少; 4) 氟胞嘧啶, 副作用较多, 新生儿期无明确推荐。

5. 展望

随着 PICC 临床广泛应用, 医务人员对导管相关性感染逐渐认识, 对发病机制不断研究, 采取有效管理预防措施, 降低导管相关性感染发生率, 提高导管相关性感染的诊断率, 做到预防为主, 早诊断、早治疗, 尽可能降低不良后果, 改善预后。但是有些问题仍存在争论: 如置管部位选择, 导管要不要常规更换, 以及消毒剂的选择等, 有待进一步深入广泛研究明确, 寻找预防和控制 CRBSI 发生的有效措施。

参考文献

- [1] Hsieh, E., Smith, P.B., Jacqz-Aigrain, E., *et al.* (2012) Neonatal Fungal Infections: When to Treat? *Early Human Development*, **88**, S6-S10. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70004-X](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70004-X)
- [2] Chapman, R.L. and Faix, R.G. (2003) Invasive Neonatal Candidiasis: An Overview. *Seminars in Perinatology*, **27**, 352-356. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(03\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00062-4)
- [3] Xia, B., Tang, J., Xiong, Y., *et al.* (2010) Peripherally Inserted Central Catheters and the Incidence of Candidal Sepsis in VLBW and ELBW Infants: Is Sepsis Increased? *World Journal of Pediatrics*, **6**, 154-157. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0030-5>
- [4] Caggiano, G., Lovero, G., De Giglio, O., *et al.* (2017) Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID 7901763. <https://doi.org/10.1155/2017/7901763>
- [5] Pfaller, M., Neofytos, D., Diekema, D., *et al.* (2012) Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 3648 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) Registry, 2004-2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **74**, 323-331. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003>
- [6] Fu, J., Ding, Y., Wei, B., *et al.* (2017) Epidemiology of *Candida albicans* and Non-*C. albicans* of Neonatal Candidemia at a Tertiary Carehospital in Western China. *BMC Infectious Diseases*, **17**, 329. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2423-8>
- [7] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 98.
- [8] 童德军, 曹伟. 新生儿导管相关性真菌血流感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(20): 4235-4236.
- [9] Brissaud, O., Tandonnet, O. and Guichoux, J. (2011) Invasive Candidiasis in Neonatal Intensive Care Units. *Archives*

- de Pédiatrie*, **18**, S22-S32. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(11\)70937-X](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(11)70937-X)
- [10] Advani, S., Reich, N.G., Sengupta, A., *et al.* (2011) Central Line-Associated Bloodstream Infection in Hospitalized Children with Peripherally Inserted Central Venous Catheters: Extending Risk Analyses outside the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*, **52**, 1108-1115. <https://doi.org/10.1093/cid/cir145>
- [11] Jie, Q., Lin, S., Zhang, H., *et al.* (2016) Clinical Analysis of 8 Cases of Neonatal Septicemia Caused by *Candida haemulonii* in Neonatal Intensive Care Unit. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **54**, 197-200.
- [12] 陈敏, 李晓瑜, 庄思齐, 等. NICU 导管相关感染现状调查分析[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(3): 222-225.
- [13] Morkel, G., Bekker, A., Marais, B.J., *et al.* (2014) Bloodstream Infections and Antimicrobial Resistance Patterns in a South African Neonatal Intensive Care Unit. *Paediatrics and International Child Health*, **34**, 108-114. <https://doi.org/10.1179/2046905513Y.0000000082>
- [14] 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关感染的预防和治疗指南(2007) [J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(6): 413-421.
- [15] 马坚, 胡必杰. 导管相关性血流感染的预防控制指南 2011 年版本[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(12): 2648-2650.
- [16] Cantey, J.B. and Milstone, A.M. (2015) Bloodstream Infections: Epidemiology and Resistance. *Clinics in Perinatology*, **42**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.002>
- [17] Lee, J.H. (2011) Catheter-Related Bloodstream Infections in Neonatal Intensive Care Units. *Korean Journal of Pediatrics*, **54**, 363-367. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.9.363>
- [18] Baxi, S.M., Shuman, E.K., Scipione, C.A., *et al.* (2013) Impact of Postplacement Adjustment of Peripherally Inserted Central Catheters on the Risk of Bloodstream Infection and Venous Thrombus Formation. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **34**, 785-792. <https://doi.org/10.1086/671266>
- [19] 潘迎洁, 陈晓春, 贾玉双, 等. 新生儿 PICC 导管细菌定植与导管相关感染因素研究[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(24): 2284-2286.
- [20] Ma, X.L., Sun, W. and Liu, T. (2006) Clinical Characteristics of *Candida* Septicemia Seen in a Neonatal Intensive Care Unit: Analysis of 9 Cases. *Chinese Journal of Pediatrics*, **44**, 694-697.
- [21] Kelly, M.S., Benjamin, D.K. and Smith, P.B. (2015) The Epidemiology and Diagnosis of Invasive Candidiasis among Premature Infants. *Clinics in Perinatology*, **42**, 105-117. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.008>
- [22] Manzoni, P., Mostert, M. and Castagnola, E. (2015) Update on the Management of *Candida* Infections in Preterm Neonates. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, **100**, F454-F459. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303350>
- [23] Greenberg, R.G. and Benjamin, D.K. (2014) Neonatal Candidiasis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Journal of Infection*, **69**, S19-S22. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.012>
- [24] Izquierdo, G. and Santolaya, M.E. (2014) Invasive Candidiasis in Newborns: Diagnosis, Treatment and Prophylaxis. *Revista Chilena de Infectología*, **31**, 73-83.
- [25] 李军, 席丽艳. 真菌抗原成分及代谢产物在系统性真菌感染诊断方面的应用进展[J]. 国外医学: 皮肤性病学分册, 2004, 30(4): 253-255.
- [26] Bao, Y., Du, L.Z., Shi, L.P., *et al.* (2010) Clinical Significance of Oral Fluconazole Prophylaxis against Invasive Fungal Infection in Preterm Neonates with Peripherally Inserted Central Catheters. *Chinese Journal of Pediatrics*, **48**, 510-513.
- [27] Leonart, L.P., Tonin, F.S., Ferreira, V.L., *et al.* (2017) Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*, **185**, 129-135.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.039>
- [28] Che, D., Zhou, H., Li, T., *et al.* (2016) Duration and Intensity of Fluconazole for Prophylaxis in Preterm Neonates: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Infectious Diseases*, **16**, 312.
- [29] Burwell, L.A., Kaufman, D., Blakely, J., *et al.* (2006) Antifungal Prophylaxis to Prevent Neonatal Candidiasis: A Survey of Perinatal Physician Practices. *Pediatrics*, **118**, e1019-e1026. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0446>
- [30] Ericson, J.E. and Benjamin, D.K. (2014) Fluconazole Prophylaxis for Prevention of Invasive Candidiasis in Infants. *Current Opinion in Pediatrics*, **26**, 151-156. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000060>
- [31] Aziz, M., Patel, A.L., Losavio, J., *et al.* (2010) Efficacy of Fluconazole Prophylaxis for Prevention of Invasive Fungal Infection in Extremely Low Birth Weight Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **29**, 352-356.
- [32] Healy, C.M. and Baker, C.J. (2009) Fluconazole Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **28**, 49-52. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31819693ac>

- [33] Hu, H.J., Zhang, G.Q., Zhang, Q., *et al.* (2017) Probiotics Prevent Candida Colonization and Invasive Fungal Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatrics & Neonatology*, **58**, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.06.001>
- [34] Van den Berg, A., van Elburg, R.M., Twisk, J.W., *et al.* (2004) Glutamine-Enriched Enteral Nutrition in Very Low Birth Weight Infants. Design of a Double-Blind Randomised Controlled Trial. *BMC Pediatrics*, **1**, 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-4-17>
- [35] Bell, S.G. (2006) Immunomodulation. Part IV: Glutamine. *Neonatal Network*, **25**, 439-443. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.25.6.439>
- [36] Sengupta, A., Lehmann, C., Diener, M., *et al.* (2010) Catheter Duration and Risk of CLA-BSI in Neonates with PICCs. *Milestone Pediatrics*, **125**, 648-653. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2559>
- [37] 曹云. 新生儿重症监护病房真菌感染防治进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(6): 365-368.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org