头孢他啶/阿维巴坦挽救性治疗早产儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的效果及安全性病例分析

付 凯[1]，王永辉[1]，康 乐[2]，周 静[1]，孟 瑶[3*]，王晓玲[3]
（1. 驻马店市中心医院药学部，河南驻马店 463003；2. 驻马店市中心医院新生儿重症医学科，河南驻马店 463003；
3. 国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京 100045）

摘要：目的 评估头孢他啶/阿维巴坦（ceftazidime/avibactam，CAZ/AVI）挽救性治疗早产儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP）感染的效果和安全性。**方法** 回顾性纳入 2020 年 8 月至 2022 年 7 月接受 CAZ/AVI 挽救性治疗的 CRKP 感染早产儿的临床资料 12 例，根据用药时是否联合美罗培南，分为联合组（n = 5）和单药组（n = 7），记录所有患儿临床资料、用药信息、实验室检查结果及不良反应。**结果** 12 例中血流感染 5 例，肺部感染 7 例。高剂量美罗培南延时输注或联合磷霉素效果不佳时，超说明书使用 CAZ/AVI 挽救性治疗，平均治疗时间为（12.00±4.73）d，总体治愈率为 66.67%。**结论** CAZ/AVI 对于早产儿 CRKP 感染疗效及安全性较高，可作为备选治疗方案。

关键词：头孢他啶/阿维巴坦；耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌；早产儿
中图分类号：R969.3；R725.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)04-0331-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.006

Clinical analysis of efficacy and safety of ceftazidime/avibactam salvage treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in premature infants

FU Kai[1], WANG Yonghui[1], KANG Le[2], ZHOU Jing[1], MENG Yao[3*], WANG Xiaoling[3]
(*1. Department of Pharmacy, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463003, Henan Province, China;*
2. Department of Neonatal Intensive Care Unit, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463003, Henan Province, China;
3. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the effect and safety of ceftazidime/avibactam(CAZ/AVI) in the salvage treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoni*(CRKP) infection in premature infants. ***Methods*** Clinical data of 12 premature infants with CRKP infection who received salvage CAZ/AVI therapy from August 2020 to July 2022 were retrospectively analyzed. They were divided into combination group(n=5) and monotherapy group(n=7) according to whether CAZ/AVI was combined with meropenem or not. Clinical data, medication information, laboratory test results and adverse reactions of all infants were recorded. ***Results*** There were 5 cases of bloodstream infection and 7 cases of pulmonary infection. When delayed infusion of high dose meropenem or combined with fosfomycin was not effective, off-prescription CAZ/AVI salvage therapy was used, the average treatment time was（12.00±4.73）d, and the overall cure rate was 66.67%. ***Conclusion*** CAZ/AVI is effective and safe in the treatment of CRKP infection in premature infants, and can be used as an alternative treatment.

Key words: ceftazidime/avibactam; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; premature infant

收稿日期：2022-09-21
作者简介：付凯，主管药师，研究方向：小儿用药、新生儿专科用药。
通信作者：孟瑶，主管药师，研究方向：小儿用药、新生儿专科用药。

碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染已成为全球关注的一个公共卫生问题[1]。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯 菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP）是新生儿人群发生医院感染最常见的致病菌之一[2]。中国CRKP检出率从2005年的2.9%～3.0%急剧上升至2018年的25.0%～26.3%[3]，其中新生儿检出率甚至高达32.4%[4]。由于可选择的抗菌药物有限，CRKP感染成为新生儿尤其是早产儿需要面临的最重要的临床问题之一。

头孢他啶/阿维巴坦（ceftazidime/avibactam，CAZ/AVI）已被FDA批准用于3个月龄以上儿童及成人复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染、医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的治疗[5]。目前，国内CAZ/AVI治疗新生儿CRKP感染的相关报道极少[6]，而国外虽有零散报道，但样本量偏小[7—11]。现对我院12例早产儿超说明书使用CAZ/AVI挽救性治疗CRKP感染的临床资料进行回顾性分析，旨在总结CAZ/AVI的有效性和安全性数据，为临床合理用药提供依据。

1 病历资料

1.1 研究对象

回顾性收集2020年8月至2022年7月在驻马店市中心医院新生儿重症监护室（neonatal intensive care unit，NICU）住院并检测出合并CRKP感染的新生儿。纳入标准：①符合NICU住院标准。②使用CAZ/AVI≥3 d。③病原学结果提示CRKP感染。④治疗前后均已检查感染和肝肾功能相关指标。排除标准：①使用CAZ/AVI＜3 d。②病原学结果示CRKP但无感染症状，不除外定植或污染。本研究经驻马店市中心医院医学伦理委员会批准（2020-07-KY001）。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采用回顾性分析方法，根据使用CAZ/AVI时是否联合美罗培南，将所有患儿分为联合组及单药组。统计两组患儿的基本情况、治疗方案及治疗前后的感染指标，包括全血白细胞计数（white blood cell，WBC）、血小板计数（blood platelet，PLT）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）；肝功能指标：丙氨酸氨基转移酶（alanine transferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TB）、直接胆红素（direct bilirubin，DB）、总胆汁酸（total bile acid，TBA）；肾功能指标：肌酐（creatinine，Ccr）。根据患儿出院时转归情况分为治愈（包括好转）及未愈（包括病情无好转，转入上级医院）。

1.2.2 检测方法

CRKP感染检测方法：血液、肺泡灌洗液或痰液培养发现肺炎克雷伯菌，且药敏试验结果提示对任何一种碳青霉烯类抗生素耐药；宏基因检测发现肺炎克雷伯菌，同时耐药基因检测发现耐碳青霉烯基因型。痰标本采集方法：清洁口腔后，无菌操作下经气管插管以无菌吸痰管吸取下呼吸道分泌物送检。并发肺炎检测：在原有疾病上，出现呼吸增快或呼吸暂停、呼吸困难及需氧量增高等临床症状，伴或不伴肺部音，胸部X线片较前肺部阴影或斑片状影明显增多，达到临床肺炎诊断标准。发热：腋温≥37.4 ℃。

1.2.3 CAZ/AVI超说明书用药流程及方案

①基于CRKP败血症或肺炎诊断明确，且抗菌药物选择受限。②经新生儿医生、临床药师和感染科会诊，认为应用CAZ/AVI获益明显，不良反应可控，向患儿家属建议予CAZ/AVI抗感染治疗。③患儿家属接受建议，签署超说明书用药知情同意书。④CAZ/AVI（2.5 g/支，含CAZ 2 g、AVI 0.5 g，2011E1，意大利ACS Dobfar S.P.A.公司）按说明书复溶，复溶后立即使用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释，然后放置于2～8 ℃冰箱备用，24 h内使用完毕。目前，暂无关于新生儿应用CAZ/AVI推荐剂量的权威资料，参考新生儿使用CAZ/AVI个案，频次为每8 h 1次，剂量为每次62.5（50/12.5）mg/kg[7,10—11]、93.5（75/18.75）mg/kg[8]，

给药方式为静脉注射泵推注药液 2 h。

1.2.4 不良反应评估

根据药品不良反应相关性评价标准[12]，记录并评估治疗期间患儿肝肾功能及其他相关不良反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，计数资料以 n(%) 表示。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 12 例 CRKP 感染早产儿，其中男 8 例，女 4 例，平均胎龄为 (29.5±2.2) 周。出现症状后，除 1 例患儿初始方案为美罗培南单用外，其余均为美罗培南联合磷霉素，其中美罗培南剂量为每 8 h 1 次，每次 40 mg/kg，延长输注 3 h 泵入，磷霉素剂量为每 8 h 1 次，每次 100 mg/kg。

初始方案治疗后，临床症状不改善，且血炎症指标不好转或进一步升高，感染不受控。经多学科会诊，结合药敏试验结果使用 CAZ/AVI 治疗，12 例患儿使用 CAZ/AVI 的平均日龄为 23(14.0, 33.2)d，见表 1。

2.2 病原学结果

12 例患儿入院 D13.5(11，20) 均获得病原学阳性结果，标本类型：血 5 例，单纯痰 5 例，肺泡灌洗液 1 例，痰＋气管导管端 1 例；其中 10 例患儿获得药敏试验，4 例患儿获得宏基因耐药基因检测结果。药敏试验显示，全部菌株对 CAZ/AVI、多黏菌素 B、多西环素、米诺环素、替加环素和复方磺胺甲噁唑敏感，碳青霉烯类耐药；宏基因结果显示耐药基因主要为肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase，KPC) 型。

2.3 CRKP 感染治疗方案及 CAZ/AVI 不良反应

使用 CAZ/AVI 挽救性治疗后，最终 8 例患儿治愈，总体治愈率 66.67%；4 例未愈患儿全部为肺部感染，因治疗后仍不能撤离有创通气或下调呼吸机参数，其中 1 例改为多黏菌素 B 静脉联合雾化后治愈，3 例转入上级医院后，2 例治愈、1 例放弃治疗。CAZ/AVI 的平均使用疗程为 (12.00±4.73)d，见表 3。

所有患儿应用 CAZ/AVI 期间均未发生过敏反应，但 7 例 (58.3%) 出现药物相关不良反应，5 例 (41.6%) TBA 水平升高 3 ～ 9 倍，对症治疗后降至正常水平，3 例 (25%) 继发念珠菌性败血症，发生于用药后 5 ～ 23 d，无患儿因不良反应中断治疗。联合组两种不良反应发生率较单药组均较高，见表 2。

3 讨论

本研究总结了 12 例诊断明确的 CRKP 感染早产

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	总体(n=12)	联合组(n=5)	单药组(n=7)
性别(男/女)/例	8/4	2/3	6/1
出生胎龄/周	29.50±2.20	29.40±1.10	29.60±2.90
用药日龄/d	23.00(14.00，33.20)	16.00(14.00，23.00)	31.00(18.50，34.50)
体质量/kg	1.23(1.08，1.39)	1.10(1.03，1.10)	1.30(1.23，1.46)
CRKP感染部位(血流/肺部)/例	5/7	3/2	2/5
CRKP感染主要临床表/n(%)			
发热	5(41.67)	2(40)	3(42.86)
呼吸暂停	5(41.67)	2(40)	3(42.86)
呼吸困难	4(33.33)	1(20)	3(42.86)
并发肺炎	6(50)	1(20)	5(71.43)
肺炎加重且不能撤离有创通气	3(25)	2(40)	1(14.28)
全身广泛硬肿、水肿	2(16.67)	1(20)	1(14.28)

表 3 CAZ/AVI 挽救性治疗 CRKP 感染的联合用药及单药方案比较

Table 3 Comparison of combination and single drug regiments of CAZ/AVI for salvage treatment of CRKP infection

项目	总体（n=12）	联合组（n=5）	单药组（n=7）
CAZ/AVI剂量（93.75/62.5 mg/kg）/例	5/7	2/3	3/4
疗程/d	12.00±4.73	14.80±5.26	10.00±3.36
结局（治愈/未愈）/例	8/4	4/1	4/3
治疗前WBC/$10^9 \cdot L^{-1}$	14.24（8.42，18.77）	10.21（9.77，17.58）	14.49（8.06，20.43）
治疗后WBC/$10^9 \cdot L^{-1}$	186.00（38.50，300.20）	40.00（8.00，285.00）	164.00（41.00，311.50）
治疗前PLT/$10^9 \cdot L^{-1}$	27.91（4.38，36.02）	19.26（2.72，75.66）	6.57（5.62，17.02）
治疗后PLT/$10^9 \cdot L^{-1}$	7.69（5.17，9.25）	5.67（3.08，9.02）	7.48（6.76，12.44）
治疗前CRP/mg·L^{-1}	288.5.00（148.80，496.2）	194.00（180.00，234.00）	256.00（146.50，500.50）
治疗后CRP/mg·L^{-1}	1.36（0.50，0.70）	0.63（0.50，0.73）	0.5（0.50，0.65）
不良反应发生率/n（%）	7（58.33）	4（80）	3（42.86）
TBA水平升高	5（41.67）	3（60）	2（28.57）
继发真菌感染	3（25）	2（40）	1（14.28）

儿应用 CAZ/AVI 挽救性治疗的经验。结果显示，高剂量美罗培南延时输注或联合磷霉素疗效不佳，经多学科会诊后选择 CAZ/AVI 单药或联合美罗培南治疗。12 例患儿虽超 CAZ/AVI 说明书用药，但半数以上获益，且无明显不良反应，说明 CAZ/AVI 可作为早产儿 CRKP 感染挽救性治疗选择，但仍需设计严谨、大样本、多中心的临床研究进一步验证其有效性及安全性。

新生儿 CRKP 感染的治疗尚缺乏循证推荐 [13]。成人 CRKP 感染的治疗主要有以多黏菌素、替加环素或碳青霉烯类为基础用药治疗方案 [14]。我院 NICU 分离的 CRKP 菌株虽大都对替加环素、多黏菌素和复方磺胺甲噁唑敏感。但四环素类因其牙齿相关不良反应被禁用于 8 岁以下患儿 [15]；多黏菌素因肾脏毒性，且无新生儿相关药代动力学结果而应用受限 [1]；磺胺类虽因胆红素脑病不良反应被禁用于新生儿 [15]，但已有学者发现其治疗新生儿耐药肠杆菌败血症的可行性 [16]。当碳青霉烯类最低抑菌浓度≤ 8 mg/L 时，高剂量、延长输注可能有效，故基于碳青霉烯类的联合治疗仍是新生儿的主要治疗方案 [17]。磷霉素因使用较少，目前仍对 CRKP 敏感，病例报道也显示了其治疗新生儿 CRKP 感染的有效性和安全性 [18—19]。

我国 CRKP 菌株以 KPC 和新德里金属 β- 内酰胺酶（New Delhi metallic β-lactamase，NDM）型碳青霉烯酶为主 [20]，其中儿童医院分离株主要产 KPC、NDM 和苯唑西林酶（benzoxicillin enzyme，OXA）-48 型，而综合医院主要产 KPC 型 [21]。CAZ/AVI 对产 KPC 和 OXA-48 型菌株具有高度抗菌活性，但对产 NDM 型菌株无抗菌活性 [22]。我院属于综合医院，CAZ/AVI 对分离的 CRKP 全部敏感，且耐药基因显示以 KPC 型为主，故本研究选择 CAZ/AVI 用于美罗培南联合磷霉素效果不佳时的挽救治疗。

研究显示，CAZ/AVI 在 3 个月以上儿童中具有较好安全性 [23—24]，但在新生儿尤其是早产儿中的应用仍限于个案报道 [6—11]。对于产 KPC 型菌株，指南推荐 CAZ/AVI 单药治疗 [25—26]，但 CAZ/AVI 联合其他药物可进一步降低耐药菌最低抑菌浓度 [27]，联合组治愈率更高，这可能与联合组纳入血流感染病例占比较高有关，这也与 CAZ/AVI 治疗成人抗碳青霉烯肠杆菌科细菌感染的多中心研究的结论一致 [28]，即血流和泌尿系感染治愈率高，肺部感染治愈率低，可能与 CRKP 在患儿呼吸道定植有关。重症细菌感染时，血小板破坏和消耗增加 [29]，CRP 水平显著升高 [30]，故联合组较单药组 PLT 水平更低、CRP 水平更高，临床倾向于联合用药。个案报道显示，虽有

患儿使用 CAZ/AVI 后出现 DB 水平升高、低镁血症、血小板减少、尿糖及低钙血症等不良反应[6—9]，但均无法明确与 CAZ/AVI 直接相关。合并用药种类越多，不良反应发生率越高，故本研究联合组不良反应发生率较高，其中 5 例出现胆汁淤积，考虑与感染及长期肠外营养有关，3 例虽继发念珠菌性败血症，但是否与 CAZ/AVI 存在因果关系仍有待验证[31]。

本研究的局限性：①单中心回顾性研究，样本量有限。②患儿入院时未常规进行 CRKP 筛查，仅靠临床症状区分肺部感染时 CRKP 是否为定植。③仅依靠药敏试验推测和宏基因组耐药基因检测，判断 CRKP 菌株碳青霉烯酶分型。

4 结论

综上，对有明确药敏结果的新生儿 CRKP 感染，在使用高剂量碳青霉烯联合磷霉素疗效不佳者，可考虑使用 CAZ/AVI 抗感染，但需严格遵守超说明书用药相关要求，做好书面知情同意，并密切监测不良反应。

参考文献：

[1] Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(8): 943-950.

[2] Qiu Y, Lin D, Xu Y, *et al*. Invasive *Klebsiella pneumoniae* infections in community-settings and healthcare settings[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14(1): 2647-2656.

[3] Hu F, Guo Y, Yang Y, *et al*. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network(CHINET) in 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2275-2281.

[4] Qiu Y, Yang J, Chen Y, *et al*. Microbiological profiles and antimicrobial resistance patterns of pediatric bloodstream pathogens in China, 2016—2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(4): 739-749.

[5] Bassetti M, Peghin M, Mesini A, *et al*. Optimal management of complicated infections in the pediatric patient: the role and utility of ceftazidime/avibactam[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13(1): 1763-1773.

[6] 聂雪坤, 陈强, 李赟, 等. 头孢他啶阿维巴坦治疗 1 例早产儿 CRKP 的效果评价及临床监护[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(2): 2304-2305.

[7] Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, *et al*. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children< 5 years of age[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(8): 812-815.

[8] Esposito P, Sbrana F, Toro AD, *et al*. Ceftazidine-avibactam salvage therapy in newborn with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* invasive infections[J]. Minerva Anestesiologica, 2019, 85(7): 804-805.

[9] Coskun Y, Atici S. Successful treatment of pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection with ceftazidime-avibactam in a preterm infant: a case report[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(9): 854-856.

[10] Nascimento ADS, Passaro MF, Silva PSS, *et al*. Off-label use of ceftazidime-avibactam in a premature infant with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a case report[J]. J Pharm Pract, 2022, doi: 10.1177/08971900221087131.

[11] Asfour SS, Alaklobi FA, Abdelrahim A, *et al*. Intravenous ceftazidime-avibactam in extremely premature neonates with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: two case reports[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2022, 27(2): 192-197.

[12] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.

[13] 蒋思远, 曹云. 新生儿耐碳青霉烯类肠杆菌感染的防治[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(2): 92-97.

[14] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.

[15] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 20-21.

[16] 刘仕祺, 杜娟, 杨子馨, 等. 口服复方新诺明治疗新生儿耐药肠杆菌败血症 9 例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(1): 10-15.

[17] Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, *et al*. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections in children[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(3): e02183-19.

[18] Yin D, Zhang L, Wang A, *et al*. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates

in China[J]. J Hosp Infect, 2018, 100(1): 21-28.

[19] Williams PC. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(6): 864-872.

[20] Wang Q, Wang X, Wang J, *et al*. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012—2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 2): S196-S205.

[21] Han R, Shi Q, Wu S, *et al*. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10(1): 314.

[22] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 671-680.

[23] Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, *et al*. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children≥3 months to <18 years with complicated intra-abdominal infection: results from a phase 2, randomized, controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(8): 816-824.

[24] Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, *et al*. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(9): 920-928.

[25] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, *et al*. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *Aeruginosa*)[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): e169-e183.

[26] 桑德福. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 第41版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 89.

[27] Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, *et al*. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00779-19.

[28] King M, Heil E, Kuriakose S, *et al*. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(7): e00449-17.

[29] Eissa DS, EI-Farrash RA. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis[J]. Platelets, 2013, 24(2): 122-128.

[30] Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, *et al*. Extremely elevated C-reactive protein[J]. Eur J Intern Med, 2006, 17(6): 430-433.

[31] Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK Jr, *et al*. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1 500 g birth weight[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(3): 222-226.

（编辑：虞 瑛）