·综 述·

早产儿败血症诊治研究进展

刘 媛[1]，向少能[2]
（1. 简阳市妇幼保健院药剂科，四川简阳 641400；2. 简阳市中医医院临床药学科，四川简阳 641400）

摘要：早产儿免疫功能发育不完善，且住院期间常接受侵袭性操作，败血症（septicemia）发生风险较高，可根据早发性败血症（early-onset septicemia）和晚发性败血症（late-onset septicemia）的分类进行经验性治疗及明确病原体后的目标性治疗。此外，还可通过补充益生菌、乳铁蛋白及维生素 D 等预防早产儿败血症和坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis）等并发症。血培养是目前确诊败血症的金标准，但由于耗时长、假阴性率高，还需结合其他生物标志物综合判断。现就近年来早产儿败血症诊治研究进展作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：早产儿；败血症；生物标志物；抗菌药物
中图分类号：R722.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2023）03-0208-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.003

Advances in the diagnosis and treatment of septicemia in premature infants

LIU Yuan[1], XIANG Shaoneng[2]
(*1. Department of Pharmacy, Jianyang Maternal and Child Health Hospital, Jianyang 641400, Sichuan Province, China;*
2. Department of Clinical Medicine, Jianyang Chinese Medicine Hospital, Jianyang 641400, Sichuan Province, China)

Abstract: Preterm infants with underdeveloped immune function and often receive invasive procedures during hospitalization, they have a higher risk of septicemia. The treatment of septicemia can be empirical therapy according to the classification of early-onset septicemia and late-onset septicemia, and targeted therapy after identifying the pathogen. In addition, probiotics, lactoferrin and vitamin D supplements can be used to prevent complications such as septicemia and necrotizing enterocolitis in premature infants. Blood culture is currently the gold standard for the diagnosis of septicemia, but due to its long time consuming and high false negative rate, comprehensive judgment should be combined with other biomarkers. This article reviewed the research progress in the diagnosis and treatment of septicemia in premature infants in recent years, in order to provide reference for clinical.

Key words: premature infant; septicemia; biomarker; antibacterial drug

败血症（septicemia）是一种危及生命的器官功能障碍综合征，由宿主对感染的反应失调引起，病死率较高，其诊疗被指定为全球卫生优先事项[1]。早产儿皮肤屏障发育不完善，免疫力低下，故其败血症发生率较高。早产极低体质量儿（very low birth weight infant，VLBWI）败血症发生率甚至达 16.4%，住院时间久的早产儿更可高达 30%，病死率为 13% ～ 50%[2—3]，且可导致远期神经系统后遗症、支气管肺发育不良（broncho-pulmonary dysplasia）和坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis，NEC）等。

1 早产儿败血症的诊断

我国曾在 2019 年对新生儿败血症临床诊断标准进行修订[4]，简述如下。新生儿早发性败血症（early-onset septicemia，EOS）：①疑似诊断：3 d 日龄内有下列任何一项：a. 异常临床表现；b. 母亲有绒毛膜羊膜炎（chorioamnionitis）；c. 早产胎膜早破

收稿日期：2022-09-24
作者简介：刘媛，硕士，副主任药师，研究方向：临床药学。

（premature rupture of membranes，PROM）≥ 18 h。如无异常临床表现，血培养阴性，间隔 24 h 连续 2 次血液非特异性检查 2 项以下阳性，则可排除败血症。②临床诊断：有临床异常表现，同时满足下列条件中任何 1 项：a. 血液非特异性检查 2 项及以上阳性；b. 脑脊液检查为化脓性脑膜炎（purulent meningitis）改变；c. 血中检出致病菌 DNA。③确诊：有临床表现，血培养或脑脊液 / 其他无菌腔液培养阳性。新生儿晚发性败血症（late-onset septicemia，LOS）：临床诊断和确定诊断均为＞ 3 d 日龄，其余条件分别同 EOS。

早产儿器官发育、免疫功能与足月儿不同，若单纯按照目前新生儿败血症的标准来诊断早产儿败血症，可能会出现漏诊、误诊等情况。因宫颈功能不全（uterine cervical incompetence）、急性或胎儿状态不稳定引起的早产均为引发 EOS 的危险因素。EOS 及 LOS 早期症状均无特异性，一般可表现为发热或体温不升、嗜睡，严重者可出现拒哺、黄疸（jaundice）迅速加重，甚至休克（shock）症状，如皮肤花斑样改变、末梢循环差，伴出血倾向。部分患儿可仅表现出消化道症状或呼吸道症状，如呕吐、腹胀、腹泻、肝脾肿大、呼吸暂停或呼吸窘迫（respiratory distress）等，少数患儿可合并脑膜炎或关节炎（arthritis）、骨髓炎（osteomyelitis）等，但这些症状均无特异性，且往往只表现为其中 1 种，易被误诊、漏诊[5]。

当早产儿出现下列临床症状时，应警惕败血症的发生：①早产儿体温调节中枢发育不成熟，摄入不足、外界温度变化及汗腺发育差等可影响体温调节，故出现体温改变时应注意排除其他影响因素。②早产儿对炎症免疫反应调控能力欠佳，重症感染常可导致休克发生。故出现休克表现时，可高度怀疑败血症。③黄疸为常见症状，在生后 24 h 内出现黄疸且排除新生儿溶血症（hemolytic disease of the newborn）者，应怀疑败血症。当早产儿出现消化系统症状时，在排除胃食管反流（gastroesophageal reflux）、生理性腹泻（physiological diarrhea）及喂养不当等非感染性疾病的可能性后，需高度警惕败血症可能。④母亲合并感染性疾病、羊水粪染、PROM 等常造成早产儿生后肺部感染，由于缺乏肺表面活性物质且免疫力低下，局部感染扩散导致全身感染，最终发展为败血症。因此，当患儿出现上述症状时，应及时进行鉴别诊断，及早诊治，同时结合实验室检查结果进行综合判断。

2 早产儿败血症实验室检查

2.1 微生物检测

血培养是目前败血症诊断的金标准[6]，但存在间歇性菌血症（intermittent bacteremia）及采集血培养标本量不够可能会降低血培养敏感性等问题，故建议双套送检[1,7]。但对于早产儿甚至 VLBWI，多次采血极易造成医源性贫血（anemia）。另外，不正确的消毒操作可能导致皮肤寄生菌或环境微生物引起的标本污染，导致结果假阳性。故不能单纯依靠血培养进行诊断，脑脊液、膀胱穿刺液及关节腔穿刺液等无菌体液培养结果亦为确诊败血症的重要依据。因病原体鉴定和药敏试验所需时间较长，早产儿败血症病死率高，一旦怀疑需立即用药，但增加广谱抗菌药物的暴露可能导致耐药及针对性抗菌治疗的延迟[8—9]。

近年来，第二代测序技术（next-generation sequencing，NGS）发展迅速，与传统聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）技术不同，NGS 不依赖于已知核酸序列，打破了传统微生物检验的局限性。但 NGS 测序数据的解读至关重要，测序长度、数量及试剂污染均可影响病原体识别。此外，NGS 并不能提供细菌耐药性信息，且费用相对较高。

2.2 血液非特异性检查

2.2.1 全血细胞计数

生物标志物可帮助快速诊断败血症及评估治疗有效性。全血细胞计数由于易检测，常作为辅助诊断的实验室指标之一。一般以白细胞（white blood cell，WBC）＜ 5×10^9/L 或 WBC 增多（日龄 ≤ 3 d 者

WBC ≥ 30×10^9/L；日龄＞ 3 d 者 WBC ≥ 20×10^9/L）为异常。早产儿败血症 WBC 水平较足月儿明显降低，可能与严重感染时大量消耗及代偿性增生不足有关[10]。但 WBC 缺乏敏感性及特异性，早产儿患 NEC 或颅内出血（intracranial hemorrhage）等其他疾病时，也可表现为异常。在过往，诊断败血症时血小板计数常被提及，发生败血症时非免疫性破坏导致血小板减少，且血小板减少严重情况与预后不良相关，以≤ 100×10^9/L 为异常，但该项指标敏感性及特异性不高。未成熟中性粒细胞 / 中性粒细胞总数比值≥ 0.16 为异常，用于评估 EOS 风险时阴性预测值可高达 99%。

2.2.2 脐带血生物标志物

脐带血是早产儿最早的血液样本，采集方便且无创，可减少医源性失血。Ishibashi 等[11]研究显示，在新生儿败血症诊断中，脐带血中超敏 C 反应蛋白（hypersensitive C reactive protein，hs-CRP）≥ 2.25 mg/L 为阳性标准，阴性预测值及敏感性明显高于外周血常规和传统 CRP。在感染发生后，降钙素原（procalcitonin，PCT）敏感性高于 CRP，但与 CRP 一样不能单独用于 EOS 发生风险及治疗效果的评估，对 EOS 疑似病例，PCT 更多作为抗菌药物停药指征，一般连续 2 次（间隔 24 h）PCT 值正常可考虑停用抗菌药物。

2.2.3 血清可溶性细胞间黏附分子（intercelluar adhesion molecule，ICAM）-1

血清可溶性 ICAM-1 在体内广泛分布，感染时细胞因子可上调 ICAM-1 表达。研究证实，ICAM-1 ≥ 300 μg/L 为诊断败血症的临界值，感染组 ICAM-1 水平明显高于非感染组，诊断败血症的敏感性为 78%、特异性为 90%[12—13]。

2.2.4 其他免疫标记技术

白介素（interleukin，IL）-8、中性粒细胞表面分化抗原 64 对败血病诊断均表现出较高特异性，且与疾病预后有一定关联[14]，但由于检测水平限制，尚未被临床广泛应用。一项纳入 2 694 例新生儿的 meta 分析显示，可溶性白细胞分化抗原 14 亚型是新生儿 EOS 的准确生物标志物，但在早产儿临床应用中还需更多数据进行验证[15]。

2.2.5 β-D- 葡聚糖试验

采用多重串联式 PCR 联合 β-D- 葡聚糖试验检测真菌的敏感性为 90%，特异性为 79.5%[16]。鉴于败血症的复杂性，尚无生物标志物具有足够的准确性将其与其他全身炎症区分，且生物标志物只能作为临床诊断的辅助手段，以确定何时开始使用抗菌药物。

3 早产儿败血症病原菌分布

据统计，引起早产儿败血症的致病菌以革兰阴性菌为主，占 64.03%，其次为革兰阳性菌，约为 24.45%，真菌感染的可能性最低，为 11.52%。在革兰阳性菌中，以表皮葡萄球菌和肠球菌为主；在革兰阴性菌中，肺炎克雷伯菌亚种比例最高，其次是大肠埃希菌和阴沟肠杆菌[17]；真菌致病菌主要为念珠菌属，以白假丝酵母菌（43.5%）和近平滑念珠菌（33.3%）为主[18]。

早产儿 EOS 和 LOS 发病时间、诱因及病原菌存在差异。EOS 常发生于母亲分娩期间，多由定植于母体泌尿生殖道的微生物感染或母体宫内感染所致。据统计，近 70% 的 EOS 由大肠埃希菌和无乳链球菌（*Streptococcus agalactiae*，GBS）感染引起[19]。近年来，常规进行产前 GBS 筛查及围产期抗菌药物的使用可降低足月儿 GBS 败血症发病率，但对早产儿作用较小[20]。

LOS 的发生除与早产儿免疫功能不成熟有关外，住院时间长、侵入性操作多且大量应用广谱抗菌药物，均会增加医院感染（nosocomial infection，NI）的发生风险，甚至诱发真菌感染。研究显示，凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、粘质沙雷氏菌及白假丝酵母菌等感染是 LOS 死亡率高的主要原因[21—22]。

4 早产儿败血症抗菌药物治疗

4.1 抗菌药物的选择

在确诊败血症后应立即启动抗感染治疗，抗感

染治疗可分为经验性治疗及明确病原体后的目标治疗。对于免疫力低下、病死风险高的早产儿，明确病原体再行诊治的等待时间较长，往往需根据 EOS、LOS 分类及当地新生儿病原菌分布情况，选择合适的抗菌药物，进行经验性治疗待微生物培养结果出来后再进行调整。

对于早产儿 EOS 抗菌药物治疗，在得到微生物培养结果前，西方国家选择针对大肠埃希菌、GBS 和李斯特菌的氨苄西林（ampicillin）联合氨基糖苷类预防治疗 [23]。由于早产儿器官功能发育尚不完善，考虑到氨基糖苷类的耳、肾毒性，我国不推荐用于早产儿，若药物敏感试验提示病原菌仅对该类药物敏感，须取得家属知情同意方可使用。使用氨基糖苷类前还需完善耳聋基因检查，并进行药物浓度监测。因此，我国常选用氨苄西林或青霉素（penicillin）联合第三代头孢菌素进行经验性治疗。与氨苄西林联合氨基糖苷类相比，选用第三代头孢菌素可降低不良反应发生风险，但更易导致耐药菌产生、引起 NEC 及继发真菌感染 [4]。

对于早产儿 LOS 抗菌药物治疗，一般经验性选用针对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及肠杆菌科的苯唑西林（oxacillin）联合第三代头孢菌素，如有铜绿假单胞菌感染的高危因素，则选用头孢他啶（ceftazidime）。

4.2 抗细菌感染药物应用疗程

对于血培养阴性的患儿，在病情稳定的情况下可在血培养 36 ～ 72 h 后停用经验性抗菌药物；血培养阳性患儿，疗程在 10 ～ 14 d，血培养在用药 2 ～ 3 d 后应转阴，如持续阳性则需考虑更换药物；若为 GBS 或李斯特菌感染引起的脑膜炎，从脑脊液培养阴性后计算，疗程需 14 ～ 21 d；若为肠杆菌科感染引起的脑膜炎，脑脊液培养阴性后仍需继续治疗 21 d。

4.3 耐药菌抗菌药物选择

在有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染风险时，可选择万古霉素（vancomycin）或利奈唑胺（linazolamide）。考虑到万古霉素对早产儿的肾毒性，使用前需进行血药浓度监测，且广泛应用易产生耐药性问题，故应谨慎选用。

一项前瞻性、多中心流行病学研究显示，引起新生儿败血症的革兰阴性菌对头孢曲松（cefatriaxone）的耐药率高达 80% [24]。产生超广谱 β- 内酰胺酶（extended spectrum β lactamase，ESBL）的肠杆菌科感染近年有所增加，采用氨苄西林或青霉素联合第三代头孢菌素作为 EOS 一线治疗方案效果可能不佳。

4.4 耐药菌感染药物选择新进展

磷霉素（fosfomycin）、氟莫西（flumoxy）和头孢吡肟（cefepime）对于耐药菌感染均有疗效 [25]。磷霉素对大多数新生儿败血症病原体具有抗菌活性，其可限制来自其他类别抗菌药物的潜在交叉耐药。磷霉素耐药率在全球范围内较低，故其适用于抗生素耐药性流行环境下的新生儿败血症治疗 [26]。氟莫西具有广谱抗菌活性，在流行病学上具有较低的耐药率和较佳的安全性，但目前我国尚未批准上市。头孢吡肟是第四代头孢菌素，其对产 ESBL 的耐药菌具有良好的抗菌效应。为延缓细菌耐药性产生，明确病原体后应及时根据药敏试验结果调整用药方案。

4.5 抗真菌感染药物选择及疗程

早产儿真菌败血症死亡率较高，可达 1.06% ～ 2.43%，且还可能引起神经系统后遗症 [27]。有临床表现的早产儿，尤其 VLBWI 和超低出生体质量儿（extremely low birth weight infant，ELBWI），可在血培养结果出来前即进行经验性治疗，这是有效治疗早产儿真菌败血症的先决条件，能在不损害神经系统发育的情况下提高存活率 [28]。目前，治疗早产儿真菌感染首选药物为氟康唑（fluconazol），一日 1 次，每日 6 mg/kg，疗程为 4 ～ 6 周。研究显示，预防性、小剂量、间歇性给予早产儿氟康唑（3 mg/kg），在不影响耐药性的同时可减少真菌败血症的发生率 [29]。对于 ELBWI，氟康唑 6 mg/kg 的预防剂量有利于降低念珠菌病相关死亡率 [30]。脂质体两性霉素（amphotericin）B 肾毒性大，卡泊芬净（caspofungin）不易透过血脑屏障，故二者作为次选药物。

5 早产儿败血症其他治疗药物

败血症患儿低血容量可通过适当液体复苏予以纠正，当怀疑感染性休克（septic shock）时，多巴胺（dopamine）常作为一线血管活性药物被用于治疗。早期肠内营养（enteral nutrition，EN）对于维持肠道结构和功能完整有重要作用，可保护肠道黏膜屏障功能、防止细菌移位和侵袭。Dong 等[31]指出，营养性 EN 可预防 LOS 发生。对早产儿而言，乳铁蛋白具有抗菌、免疫调节及促进神经发育等作用，补充肠道乳铁蛋白可预防早产儿败血症及 NEC 的发生[32]。

研究表明，人免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）可提高疗效，降低败血症的病死率，并缩短抗菌药物疗程[33]。但也有研究显示，除中毒性休克综合征（toxic shock syndrome）患儿静脉注射 Ig 可获益外，尚无证据支持常规使用人 Ig 治疗感染性休克[34]。EOS 患儿脐带血 25- 羟维生素 D 水平较健康新生儿显著降低[35]，且孕期维生素 D 水平不足可能对 EOS 发病产生影响。因此，建议妊娠期女性摄入充足维生素 D，有助于降低新生儿 EOS 发生风险[36]。长期经验性治疗 EOS 可干扰早产儿肠道正常菌群定植，增加 LOS 发生风险[37]。研究表明，不同益生菌菌株混合物或更有效地降低早产儿的 LOS 发生风险，且只有接受母乳喂养的早产儿才能从益生菌中获益[38]。己酮可可碱（pentoxifylline）已被证明可降低血清肿瘤坏死因子 -α、IL-1 和 IL-10 水平，作为辅助治疗降低新生儿败血症发生率[39]。

6 防范措施

加强围产期保健，降低早产及低出生体质量的发生率，促进新生儿免疫功能发育完善；严格把握有创操作指征，加强动静脉置管护理，降低皮肤黏膜感染发生率，掌握置管指征及时机，落实置管后护理及缩短置管时间；合理使用抗菌药物，减少广谱抗菌药物使用时间，根据微生物培养结果调整抗菌药物；提倡母乳喂养，帮助早产儿正常肠道菌群恢复；在治疗时需加强医务人员手卫生，防止 NI 发生。

7 结语

早产儿免疫系统发育尚不完善，败血症发生风险较高，早期症状常无特异性，可能会造成误诊、漏诊。血培养是早产儿确诊败血症的金标准，除微生物学证据，还可结合有效生物标志物来综合判断。在未明确病原体时，应根据 EOS、LOS 的可能致病菌进行经验性用药，建议采用抗菌药物科学化管理；明确病原体后，应及时根据微生物学培养结果调整用药方案，进行目标治疗，以减少对肠道菌群的影响。此外，还可通过补充益生菌、乳铁蛋白等预防早产儿败血症及 NEC 等。

参考文献：

[1] Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, *et al*. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 337-350.

[2] Hao YY, Wang YL, Bi ZW, *et al*. A case of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* septicemia and meningitis in a neonate[J]. Int J Infect Dis, 2015, 35: 117-119.

[3] Conejo-Fernández AJ, García Martín FJ, Martínez de San Vicente Merino C. Primary sternal osteomyelitis and septicemia in a neonate[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(6): 704-705.

[4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 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.

[5] 梁再怡. 早产儿败血症临床特点分析[D]. 海口: 海南医学院, 2019.

[6] 岳少杰, 王铭杰, 林锦. 早产儿早发型败血症的诊断与抗生素使用建议: 湖南省新生儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 1-6.

[7] Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, *et al*. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock[J]. Inflamm Res, 2010, 59(8): 581-586.

[8] Greenberg RG, Chowdhury D, Hansen NI, *et al*. Prolonged duration of early antibiotic therapy in extremely premature infants[J]. Pediatr Res, 2019, 85(7): 994-1000.

[9] Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, *et al*. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions[J]. Arch Dis

Child Fetal Neonatal Ed, 2021, 106(5): 467-473.

[10] 成大欣, 王小娟, 芦红茹, 等. 早产儿与足月儿败血症临床特征对比研究[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(12): 1291-1294.

[11] Ishibashi M, Takemura Y, Ishida H, *et al*. C-reactive protein kinetics in newborns: application of a high sensitivity analytical method in its determination[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1103-1106.

[12] Gkentzi D, Dimitriou G. Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis: are we getting there?[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12): 4899-4902.

[13] 张岚, 王惠萍, 白铂亮, 等. 血清PCT、SICAM-1检测对新生儿败血症早期诊断治疗及病情评估的临床意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 75-76.

[14] Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, *et al*. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(7): 777-781.

[15] Poggi C, Lucenteforte E, PetriD, *et al*. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc Pediatr, 2022, 176(8): 750-758.

[16] Mc Keating C, White PL, Posso R, *et al*. Diagnostic accuracy of fungal PCR and β-d-glucan for detection of candidaemia: a preliminary evaluation[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(5): 420-424.

[17] Pokhrel B, Koirala T, Shah G, *et al*. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal[J]. Bio Med Central Pediatr, 2018, 18(1): 208.

[18] Chen J, Jiang Y, Wei B, *et al*. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2016, 16(1): 700.

[19] Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, *et al*. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention[J]. Pediatrics, 2001, 108(5): 1094-1098.

[20] Niha Peshimam, Simon Nadel. Sepsis in children: state-of-the-art treatment[J]. Ther Adv Infectious Dis, 2021, 8: 20499361211055332.

[21] 程琳. 不同病原菌所致早产儿败血症的临床特点及耐药性分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

[22] Carr JP, Burgner DP, Hardikar RS, *et al*. Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units[J]. J Paediatr Child Health, 2017, 53(7): 680-684.

[23] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 岳小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 514.

[24] Sands K, Carvalho MJ, Portal E, *et al*. Characterization of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low-and middle-income countries[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(4): 512-523.

[25] Darlow CA, Costa RM, Ellis S, *et al*. Potential antibiotics for the treatment of neonatal sepsis caused by multidrug-resistant bacteria[J]. Pediatric Drugs, 2021, 23(5): 465-484.

[26] Li G, Standing JF, Bielicki J, *et al*. The potential role of fosfomycin in neonatal sepsis caused by multidrug-resistant bacteria[J]. Drugs, 2017, 77(9): 941-950.

[27] Ting JY, Roberts A, Synnes A, *et al*. Invasive fungal infections in neonates in Canada: epidemiology and outcomes[J]. Pediatr Innfect Dis J, 2018, 37(11): 1154-1159.

[28] Greenberg RG, Benjamin DK Jr. Neonatal candidiasis: diagnosis, prevention, and treatment[J]. J Infect, 2014, 69(1): S19-S22.

[29] Patel RM. Does fluconazole prophylaxis reduce death or invasive *Candida* infection in extremely preterm infants?[J]. Acta Paediatr, 2017, 106(5): 844-845.

[30] Robati Nanarakim, Nouri-vaskeh M, Abdoli Oskoei S. Fluconazole prophylaxis against invasive candidiasis in very low and extremely low birth weight preterm neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Pediatr, 2021, 64(4): 172-179.

[31] Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3): F257-F263.

[32] Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. Cochrane Database of Syst Rev, 2017, 6(6): CD007137.

[33] Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 3: CD001239.

[34] Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, *et al*. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 9: CD001090.

[35] Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, *et al*. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal

sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(6): 809-815.

[36] Wald EL, Badke CM, Hintz LK, *et al*. Vitamin therapy in sepsis[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 328-336.

[37] Cotten CM, Taylor S, Stoll B, *et al*. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birthweight infants[J]. Pediatrics, 2009, 123(1): 58-66.

[38] Repa A, Thanhaeuser M, Endress D, *et al*. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum*) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula[J]. Pediatr Res, 2015, 77(2): 381-388.

[39] Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates[J]. Cochrane Database of Syst Rev, 2015, 3: CD004205.

（编辑：虞　瑛）

