基于循证医学方法研究儿童肺部侵袭性真菌感染的危险因素

雒晓科[1]，张旭鹏[1]，叶会丽[1]，脱鸣富[2*](1.白银市中心医院药学部，甘肃 白银 730913；2.甘肃医学院附属医院药剂科，甘肃 平凉 744000)

摘要：目的　系统分析儿童侵袭性肺部真菌感染的相关危险因素，为临床治疗和感染管理提供循证医学证据。**方法**　检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库以及维普信息资源系统(VIP)等数据库，收集儿童侵袭性真菌感染危险因素的临床对照研究，检索年限为 2000 年 1 月—2018 年 12 月，按照 NOS 标准评价纳入研究的质量，meta 分析提取数据。**结果**　纳入 8 个研究，7 203 例患者，真菌感染组 648 例，非侵袭性真菌感染组 6 555 例。Meta 分析显示，侵袭性真菌感染组的抗菌药物用药时间(*MD*=2.14，95%*CI*=1.42~2.87，*P*<0.001)和糖皮质激素用药时间(*MD*=1.60，95%*CI*=1.17~2.03，*P*<0.001)大于非真菌感染组，真菌感染组的危重病评分<70 分(*OR*=3.18，95%*CI*=2.58~3.93，*P*<0.001)、抗菌药物用药时间>14 d(*OR*=3.22，95%*CI*=2.58~4.02，*P*<0.001)、糖皮质激素用药时间>7 d(*OR*=7.81，95%*CI*=5.63~10.83，*P*<0.001)、有创机械通气(*OR*=7.28，95%*CI*=4.72~11.21，*P*<0.001)、体内留置导管(*OR*=2.55，95%*CI*=2.06~3.14，*P*<0.001)、营养不良(*OR*=4.63，95%*CI*=3.11~6.91，*P*<0.001)及腹泻(*OR*=4.37，95%*CI*=3.38~5.65，*P*<0.001)的构成比大于非侵袭性真菌感染组。**结论**　按照关联强度，儿童侵袭性肺部真菌感染的危险因素依次为糖皮质激素用药时间>7 d、有创机械通气、营养不良、腹泻、抗菌药物用药时间>14 d、危重病评分<70 分和体内留置导管。

关键词：侵袭性真菌感染；肺部感染；儿童；危险因素；meta 分析
中图分类号：R969.3　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2020)06-0703-05
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.013
引用本文：雒晓科，张旭鹏，叶会丽，等. 基于循证医学方法研究儿童肺部侵袭性真菌感染的危险因素[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 703-707.

Study on Risk Factors of Invasive Fungal Infection of Lung in Children Based on Evidence-based Medicine

LUO Xiaoke[1], ZHANG Xupeng[1], YE Huili[1], TUO Mingfu[2*](*1.Department of Pharmacy, Baiyin City Central Hospital, Baiyin 730913, China; 2.Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To evaluate the risk factors for invasive fungal infection(IFI) of lung in children, to provide evidence-based medical evidence for clinical treatment and infection management. **METHODS**　Searched databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CMB, VIP and Wanfang database, and collected the randomized controlled trial (RCT) of risk factors for IFI in children from Jan. 2000 to Sep. 2018. The quality of the literature which was enrolled into the meta-analysis evaluated by Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale(NOS), and then meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **RESULTS**　Total of 8 studies involving 7 203 patients were entered, 648 patients in IFI group and 6 555 patients in non-IFI group. Meta-analysis showed that antibiotics administration time(*MD*=2.14, 95% *CI*=1.42−2.87, *P*<0.001) and glucocorticoid administration time(*MD*=1.60, 95% *CI*=1.17−2.03, *P*<0.001) in IFI group were all significantly greater than that in the non-IFI group. The composition ratio of critical illness score <70 points(*OR*=3.18, 95%*CI*=2.58−3.93, *P*<0.001), antibiotic medication time >14 d(*OR*=3.22, 95%*CI*=2.58−4.02, *P*<0.001), glucocorticoid administration time >7 d(*OR*=7.81, 95%*CI*=5.63 10.83, *P*<0.001), invasive mechanical ventilation(*OR*=7.28, 95% *CI*=4.72−11.21, *P*<0.001), indwelling catheters (*OR*=2.55, 95% *CI*=2.06−3.14, *P*<0.001), malnutrition(*OR*=4.63, 95% *CI*=3.11−6.91, *P*<0.001) and diarrhea(*OR*=4.37, 95% *CI*=3.38−5.65, *P*<0.001) in IFI group were all significantly greater than that in the non-IFI group. **CONCLUSION**　According to the strength of association, the risk factors for invasive pulmonary fungal infection in children are glucocorticoid administration time >7 d, invasive mechanical ventilation, malnutrition, diarrhea, antibiotic medication time >14 d, critical illness score <70 points and indwelling catheters.

KEYWORDS: invasive fungal infection; lung infection; children; risk factors; meta analysis

基金项目：甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019B-198)

作者简介：雒晓科，女，主管药师　Tel: 17709438330　E-mail: luoxiaoke_lxk@163.com　***通信作者：**脱鸣富，男，硕士，主管药师　Tel: 15120420253　E-mail: 251357259@qq.com

侵袭性真菌感染(invasive fungal infection，IFI)是指侵袭深部组织和内脏以及全身的真菌感染[1]。随着儿童免疫缺陷病、恶性肿瘤病例的增加，以及广谱抗菌药物及激素类药物的不规范使用、侵袭性操作的增多，使儿童成为 IFI 的高危人群之一。肺部是儿童 IFI 感染主要部位之一，念珠菌属和曲霉菌属是最常见的真菌感染病原体，其中念珠菌属约占 90%以上[1]。由于真菌感染早期临床表现不典型，合格的标本获取不易，危重患者通常难以承受能够明确诊断的侵入性检查、继发性感染常呈双重感染或复合菌感染，同时实验室检查手段仍然有限，阳性检出率低，并有时效性，因此真菌感染诊断较困难，易造成漏诊、误诊[2]，且多数临床医师在未获得真菌感染的确凿证据之前，较少预防性应用抗真菌药物，然而在取得真菌培养的结果之前，需要长时间的等待，从而使多数患儿已经出现不可逆的严重后果，严重影响患儿的预后。关于儿童 IFI 危险因素的报道很多，但存在纳入样本量少、危险因素指标不全面等不足，临床指导意义有限。本研究对 2000 年 1 月—2018 年 12 月发表的研究进行 meta 分析，旨在筛选出导致儿童 IFI 的相关危险因素及关联强度，为预防和治疗 IFI 提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库以及维普信息资源系统(VIP)中 2000 年 1 月—2018 年 12 月发表的有关儿童发生全身性侵袭性肺部真菌感染危险因素的研究文献。IFI 诊断均采用宿主因素+临床证据+微生物学检查(合格痰标本或支气管肺泡灌洗液直接镜检发现菌丝，真菌培养阳性；胸腔积液或血液真菌培养阳性；血液标本 G 试验阳性，以上三者中的一种)[3]。中文检索词：侵袭性肺部真菌感染、儿童、全身感染、影响因素、相关因素；英文检索词：invasive fungal infection, child, children, systemic infection，risk factors。对相关内容的综述和纳入文献的参考文献进行手工检索以发现潜在的符合纳入标准的研究。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 文献纳入标准 ①文献类型为国内外公开发表的病例对照研究或横断面研究，语种设定为中文和英文；②研究对象为确诊为肺部感染的儿童，根据是否继发全身 IFI，分为真菌感染组(IFI 组)和非真菌感染组(非 IFI 组)；③相关因素指标为危重病评分、广谱抗菌药物用药时间、糖皮质激素用药时间、有创机械通气、体内留置导管、营养状况、合并腹泻等。纳入文献至少包含 1 个危险因素。

1.2.2 文献排除标准 个案报道或综述的文献；重复发表的文献；质量较差的文献；无有效数据提取的文献；仅有摘要而无法获取全文的文献；原始数据不完整且与作者联系仍未得到相应数据的文献。

1.3 有效数据提取及文献质量评价

由 2 名研究者独立按照纳入及排除标准筛选检索得到文献，并提取纳入文献的一般资料：第一作者姓名、发表时间、文献来源、纳入文献病例基本特征、真菌感染可能的危险因素和相关的数据。如有不一致的情况，双方讨论解决，仍有分歧，征求第三方意见。并采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale，NOS)[4]，通过人群选择、可比性、暴露评价 3 个方面共 8 个条目对文献质量进行评价，满分为 9 分，≥7 分认为是高质量文献，≤5 分认为文献质量较差。

1.4 统计学方法

使用 RevMan5.3 软件进行统计学分析。采用 I^2 判断纳入文献的异质性，当 P>0.1 和 I^2<50%，采用固定效应模型；否则，应用随机效应模型。计数资料采用比值比(*OR*)表示，计量资料采用均数差(*MD*)表示，结果均以 95%*CI* 表示，以 P<0.05 为差异有统计学意义。敏感性分析采用同时计算固定效应模型和随机效应模型的 *OR* 值或 *MD* 和 95%*CI*，并比较 2 组结果。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

共检索到相关文献 295 篇，剔除重复发表文献，通过阅读文题、摘要及全文后共纳入 8 篇文献。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价

纳入的 8 篇文献均为中文文献，共纳入 7 203 例患者，IFI 组 648 例，非 IFI 组 6 555 例。文献基本特征见表 1。

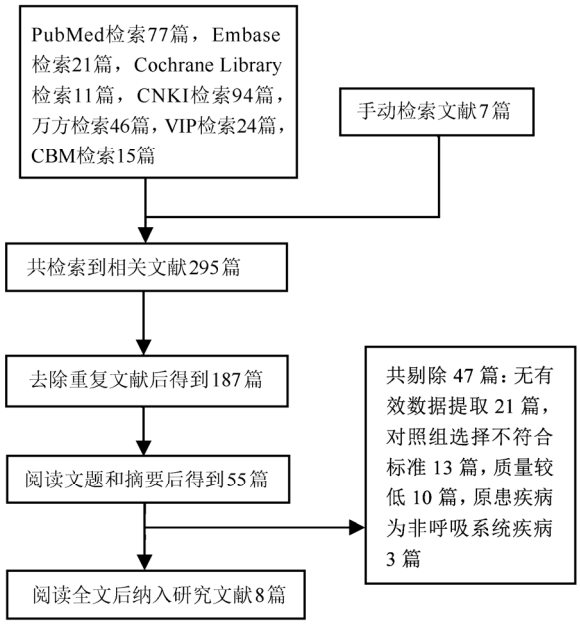


图 1 文献纳入及排除流程图

Fig. 1 Flow chart of inclusion and exclusion of literatures

表 1 纳入文献基本特征

Tab. 1 Basic information of the induced literature

第一作者	发表年份	病例数/例			相关因素
		总例数	IFI 组	非 IFI 组	
卜隆[5]	2008	55	25	30	②⑥
戎群芳[6]	2014	2 116	35	2 081	①④⑤
母发光[7]	2014	154	48	106	②③④⑤⑥⑦
郭亚琳[8]	2018	160	80	80	②③
金志鹏[9]	2012	2 013	41	1 972	①③④⑤⑥
陈晨[10]	2014	1 256	51	1 205	①②③④
陈秀奇[11]	2018	90	49	41	②③④⑤⑥
黄成姣[12]	2013	1 359	319	1 040	①②③⑤⑥⑦

注：①–危重病评分；②–抗菌药物用药时间；③–糖皮质激素用药时间；④–有创机械通气；⑤–体内留置导管；⑥–营养状况；⑦–腹泻。

Note: ①–critical illness score; ②–antibiotic medication time; ③–glucocorticoid medication time; ④–invasive mechanical ventilation; ⑤–indwelling catheter; ⑥–nutritional status; ⑦–diarrhea.

2.3 文献质量评价

纳入文献均为病例对照研究，纳入文献的病例确定均恰当合理，有明确对照组暴露因素确定方案，组间均排除可能存在的混杂因素，具有组间可比性。有 6 篇文献[6-7,9,10-12]有明确的暴露因素确定记录，3 篇文献[7,9,11]病例的代表性较好，综合评价，3 篇文献[7,9,11]质量较高，3 篇[6,10,12]质量中等，2 篇[5,8]质量较低，见表 2。

2.4 Meta 分析结果

共筛选出 7 种研究因素，各研究因素的纳入文献间均无异质性，故均采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示，导致儿童侵袭性肺部真菌感染的危险因素按照关联强度依次为糖皮质激素用药时间(>7 d)、有创机械通气、营养不良、腹泻、抗菌药物用药时间(>14 d)、疾病严重程度(危重评分<70 分)和体内留置导管。见表 3。

表 2 纳入文献质量评价

Tab. 2 Quality assessment of includes literature

第一作者	人群选择				组间可比性	暴露因素			合计
	病例确定	病例代表性	对照选择	对照确定		暴露因素确定	对照组暴露因素	无应答率	
卜隆[5]	1	0	1	0	2	0	1	0	5
戎群芳[6]	1	0	1	0	2	1	1	0	6
母发光[7]	1	1	1	0	2	1	1	0	7
郭亚琳[8]	1	0	1	0	2	0	1	0	5
金志鹏[9]	1	1	1	0	2	1	1	0	7
陈晨[10]	1	0	1	0	2	1	1	0	6
陈秀奇[11]	1	1	1	0	2	1	1	0	7
黄成姣[12]	1	0	1	0	2	1	1	0	6

2.5 敏感性分析

对纳入文献中 IFI 的 7 种危险因素同时进行固定效应模型和随机效应模型分析，结果表明，7 种因素的 *OR* 值均相差不大，证明本次研究的合并结果基本可靠，见表 4。

表 3 儿童侵袭性肺部真菌感染危险因素的 meta 分析

Tab. 3 Meta-analysis of risk factors for invasive pulmonary fungal infection in children

研究因素	纳入文献数篇	异质性检验(P，I^2)	分析模型	*OR*/*MD*，95%*CI*	*P*
疾病严重程度(危重病评分<70 分)	4	0.66，0	固定模型	3.18(2.58，3.93)	<0.001
抗菌药物用药时间	3	0.48，0	固定模型	2.14(1.42，2.87)	<0.001
抗菌药物用药时间>14 d	3	0.84，0	固定模型	3.22(2.58，4.02)	<0.001
糖皮质激素用药时间	2	1.00，0	固定模型	1.60(1.17，2.03)	<0.001
糖皮质激素用药时间>7 d	4	0.44，0	固定模型	7.81(5.63，10.83)	<0.001
有创机械通气	4	0.62，0	固定模型	7.28(4.72，11.21)	<0.001
体内留置导管	5	0.42，0	固定模型	2.55(2.06，3.14)	<0.001
营养不良	4	0.22，32%	固定模型	4.63(3.11，6.91)	<0.001
腹泻	2	0.49，0	固定模型	4.37(3.38，5.65)	<0.001

表 4 随机效应模型和固定效应模型计算结果比较

Tab. 4 Comparison of calculation results between random effect model and fixed effect model

危险因素	随机效应模型/*OR*(95%*CI*)	固定效应模型/*OR*(95%*CI*)
危重病评分<70 分	3.18(2.57，3.93)	3.18(2.58，3.93)
抗菌药物用药时间>14 d	3.22(2.58，4.02)	3.22(2.58，4.02)
糖皮质激素用药时间>7 d	7.88(5.71，10.87)	7.81(5.63，10.83)
有创机械通气	7.15(4.65，11.00)	7.28(4.72，11.21)
体内留置导管	2.56(2.08，3.16)	2.55(2.06，3.14)
营养不良	4.55(2.69，7.70)	4.63(3.11，6.91)
腹泻	4.37(3.38，5.65)	4.37(3.38，5.65)

3 讨论

近年来，由于院内深部真菌感染发生率逐渐提高，且其病死率远高于细菌感染，故已成为医院感染监测工作的重点。文献报道，未经及时治疗的肺部真菌感染患者的病死率可高达30%~80%[7]。国外调查显示，侵袭性念珠菌病的病死率为 28%~59%，侵袭性曲霉菌病的病死率为38%~80%[13]。因此，在临床治疗中，如果能预知影响深部 IFI 的危险因素，将可以更有助于作出正确的治疗决策，提高临床治疗的成功率。国外有文献报道，早期经验性抗真菌治疗能显著提高患者预后疗效和降低病死率[14]。国内文献亦报道，早期诊断以及有效治疗对于降低儿童深部真菌感染病死率非常重要[1]。文献报道，儿童 IFI 可发生于儿童各年龄段，患儿年龄越小，机体免疫功能较差，越易发生感染，引发 IFI 的危险因素较多[15-16]。目前普遍认为，广谱抗菌药物使用时间、糖皮质激素使用时间是患儿 IFI 发生的独立危险因素[1,16]。本研究也显示，儿童 IFI 患者的广谱抗菌药物和糖皮质激素用药时间均显著大于非 IFI 组。

研究共纳入 8 篇文献，7 203 例患者，IFI 组 648 例，非 IFI 组 6 555 例。通过 Meta 分析发现，糖皮质激素用药时间>7 d、有创机械通气、营养不良、腹泻、抗菌药物用药时间>14 d、危重病评分<70 分和体内留置导管是儿童 IFI 的危险因素。糖皮质激素用药时间>7 d 和有创机械通气是儿童 IFI 的主要危险因素，其相对危险度(*OR*)分别为 7.81 和 7.28。吴婷婷等[17]报道，长时间应用糖皮质激素等免疫抑制剂，可降低吞噬细胞功能，淋巴细胞功能损伤，抑制炎症反应，导致机体对于抗原抗体反应原性下降，诱发真菌感染。黄成姣等[12]报道，随着糖皮质激素和广谱抗菌药物用药时间的延长，患儿 IFI 的风险也随之增加。有创机械通气破坏了呼吸道、气道黏膜屏障等防御功能，使寄生于口腔及咽喉和空气中游离的真菌微生物进入体内。此外，予以有创机械通气的患者多伴有免疫力低下、病情严重、长期大剂量使用糖皮质激素和抗菌药物，因此真菌感染风险显著增加。有创机械通气的时间越长，真菌感染的风险也越高。本研究发现，有创机械通气>7 d 的患者 IFI 的 *OR* 值为 14.17。营养不良和腹泻的 *OR* 值为 4.63 和 4.31，位居第 3 位和 4 位。营养不良使机体免疫力下降，易感染疾病；而感染性疾病又可使营养不良，免疫力下降，使感染性疾病加重，因此营养不良增加真菌感染风险。长期使用抗菌药物或肾上腺皮质激素等可使机体和组织的抗病能力减弱或肠道菌群失调，或是某些消化道疾病如细菌性痢疾、肠梗阻等破坏肠道黏膜的完整性，从而使真菌乘虚而入，大量繁殖，侵袭组织而引起肠道真菌感染[18]。此外，腹泻可使消化吸收功能下降，导致低蛋白血症，机体免疫力下降，增加了发生真菌感染的风险[19]。抗菌药物用药时间>14 d 的 *OR* 值为 3.22，位居第 5 位。长期大剂量广谱抗菌药物的应用，使正常菌群被抑制，菌群失衡，真菌大量繁殖而导致感染。近年来在临床实践中发现，长期大剂量使用广谱抗菌药物的同时，会经验性予以益生菌制剂来调整肠道菌群，能显著降低肠道真菌感染率[20-21]。危重病评分<70 分的 *OR* 值为 3.18，位居第 6 位。小儿危重病例评分法(pediatric clinical illness score，PCIS)是为适应国内 PICU 的广泛建立和发展及其对客观、准确评估危重症患儿病情所制订的，由 10 项临床常用易测的生理指标构成，涉及生命体征、内环境、脏器功能等多个方面；每项评分，总分 100 分，分值>80 分者为非危重，71~80 分者为危重，≤70 分为极危重[22]。崔英波等[23]报道，PCIS 法能准确反映患儿病情、判断疗效和预后。体内留置导管的 *OR* 值为 2.55，位居第 7 位。本研究中纳入文献的体内留置导管主要是导尿管和胃管，消化道和泌尿道是真菌寄生的主要部位，导尿管和胃管可致尿道和胃肠道机械性损伤，减弱中性白细胞的抗菌功能，同时长期保留尿管，管内可形成壳垢阻塞导管致尿流不畅，导管周围形成膜状物均利于真菌感染。

本研究对纳入的 8 篇病例对照研究文献同时

应用固定效应模型和随机效应模型进行敏感性分析，结果发现，本研究中的所有因素 2 种模型计算的 *OR* 值均相差不大，说明本次研究的合并结果基本可靠。但本研究也存在一定的局限性：①纳入文献的 IFI 组和非 IFI 组患儿年龄、性别等采用同条件匹配原则，故本研究未对患儿年龄、性别等因素与 IFI 相关性进行 meta 分析；可能对研究的结果的全面性产生一定的影响；②本次分析纳入的文献以中文期刊为主，资料的全面性受到了一定的限制；③检索结果中回顾性研究较多，含有大量不确定混杂因素；④各影响因素的文献数普遍较少，可能导致 meta 分析存在一定偏倚，因此需要更多研究进行论证。尽管存在上述局限性，但本次分析克服了单个研究样本量小、危险因素指标单一等不足，能较为客观地反映部分危险因素与儿童 IFI 之间的真实联系。

综上所述，按照关联强度，导致儿童 IFI 危险因素的依次为糖皮质激素用药时间>7 d、有创机械通气、营养不良、腹泻、抗菌药物用药时间>14 d、危重病评分<70 分和体内留置导管。临床实践中应结合真菌感染的相关危险因素，有针对性地尽早予以抗真菌治疗，以提高临床疗效。

REFERENCES

[1] WANG L J, LIU C F. Predominant factors of fungal infection in children [J]. Chin J Pract Pediatr(中国实用儿科杂志), 2010, 25(8): 586-588.

[2] SHI Y. Progress in the diagnosis and treatment of lung fungus infection [J]. Chin J Pract Intern Med(中国实用内科杂志), 2007, 27(1): 8-11.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.

[4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyse [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[5] 卜隆. 小儿支原体肺炎继发真菌感染高危因素分析[J]. 医学临床研究, 2008, 25(9): 1712-1714.

[6] RONG Q F, ZHANG Y C, ZHU Y, et al. Risk factors for invasive fungal infection in pediatric intensive care unit [J]. Chin Pediatr Emerg Med(中国小儿急救医学), 2011, 18(12): 123-125.

[7] MU F G, HE H L, LI J. Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in children [J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2014, 16(8): 779-782.

[8] GUO Y L, YANG Y X, CHENG L L, et al. Analysis of risk factors of childhood fungal pneumonia [J]. China Foreign Med Treat(中外医疗), 2018, 37(19): 28-30.

[9] JIN Z P, CUI L D, WANG Q, et al. Analysis of risk factors of childhood fungal pneumonia [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2012, 27(10): 758-759.

[10] 陈晨, 金志鹏, 王群思, 等. 儿童肺部侵袭性真菌感染危险因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6): 383-384.

[11] CHEN X Q, TAN W H, JIANG F F, et al. A clinical analysis of children with invasive pulmonary fungal infections after biliary atresia surgery [J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2018, 20(2): 121-124.

[12] HUANG C J, ZHOU X Q, HUANG Y, et al. A clinical analysis of children with invasive pulmonary fungal infections after biliary atresia surgery [J]. Med J Wuhan Univ(武汉大学学报: 医学版), 2013, 34(5): 741-745.

[13] LASS-FLÖRL C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europel [J]. Mycoses, 2009, 52(3): 197-205.

[14] CAKIR F B, CAKIR E, BERRAK S G, et al. Invasive respiratory aspergillosis is a treatable disease with early diagnosis and aggressive therapy [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27(6): 422- 434.

[15] STEINBACH W J. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(9): 1321-1327.

[16] AI D Y, LAI X Q, CHEN J M, et al. Analysis on fungemia in different-age inpatients [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong(华中科技大学学报: 医学版), 2012, 41(1): 106-109.

[17] WU T T, TU Y, SU T F, et al. Clinical characteristics of children with invasive pulmonary fungal infections [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(22): 5239-5241.

[18] ZHU C M, XING L L. Pathogenesis of infectious diarrhea [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2010, 25(19): 1456-1457.

[19] PETER G P, CAROL A K, DAVID A, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(1): 503-535

[20] 林云, 林尧, 石霖. 口服益生菌预防早产儿真菌感染的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(15): 2187-2188.

[21] WAN J, BAO Z D, LING L, et al. Effects of early application of live combined bifidobacterium, lactobacillus and enterococcus powder on feeding and fungal infection in premature infants [J]. Shanghai Med(上海医药), 2017, 38(7): 31-33.

[22] LU W F, WANG L J . Application prospects of some severity scoring systems in Chinese children [J]. Int J Pediatr(国际儿科学杂志), 2015, 42(1): 94-97.

[23] CUI Y B, JIANG Y Y, YU Y B, et al. Clinical use of the scoring assay for high-risk cases in children [J]. J Clin Pediatr(临床儿科杂志), 2002, 20(11): 674-675.

收稿日期：2019-02-20

(本文责编：曹粤锋)