doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2601077

论著·临床研究

氟康唑预防极早产儿/极低出生体重儿晚发型侵袭性真菌感染的作用：一项基于倾向评分匹配的回顾性队列研究

黄方俊[1] 何洋[1] 张萌[1] 熊涛[1] 夏斌[2] 李明玉[2] 王华[1] 石晶[1]
张莉[1] 应俊杰[3] 李小洪[4] 唐军[1,3]

［1.四川大学华西第二医院新生儿科，四川成都 610041；2.四川省儿童医院新生儿科，四川眉山 620000；
3.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，四川成都 610041；
4.中国出生缺陷监测中心（四川大学华西第二医院），四川成都 610041］

［摘要］**目的** 评估在晚发型侵袭性真菌感染（invasive fungal infection, IFI）发生率极低的新生儿重症监护病房中，极早产儿/极低出生体重儿常规预防性使用氟康唑的必要性，为临床应用提供参考。**方法** 对2018年1月—2023年12月于四川大学华西第二医院和四川省儿童医院新生儿重症监护病房住院的、符合纳入排除标准的极早产儿/极低出生体重儿进行回顾性倾向评分匹配研究。根据是否使用氟康唑预防IFI分为氟康唑组和非氟康唑组，主要结局指标为晚发型IFI的发生率。**结果** 共纳入1 961例患儿，晚发型IFI发生率为0.25%（5/1 961）。经倾向评分匹配后，氟康唑组和非氟康唑组各纳入442例。氟康唑组与非氟康唑组的晚发型IFI发生率（0.45% vs 0.23%）、病死率（2.04% vs 0.90%）、需手术治疗的早产儿视网膜病变发生率（6.11% vs 4.98%）、≥2级脑室内出血发生率（9.28% vs 6.56%）、≥2期坏死性小肠结肠炎发生率（10.18% vs 8.14%）、支气管肺发育不良发生率（36.20% vs 36.88%）以及住院时间（48.5 d vs 50.5 d）比较，差异无统计学意义（P>0.05）。**结论** 在晚发型IFI发生率极低的新生儿重症监护病房中，不推荐极早产儿/极低出生体重儿常规使用氟康唑预防晚发型IFI。

［中国当代儿科杂志，2026，28（8）：928-934］

［关键词］侵袭性真菌感染；氟康唑；新生儿重症监护病房；极早产儿；极低出生体重儿

Efficacy of fluconazole prophylaxis for late-onset invasive fungal infection in very preterm infants/very low birth weight infants: a retrospective cohort study based on propensity score matching

HUANG Fang-Jun, HE Yang, ZHANG Meng, XIONG Tao, XIA Bin, LI Ming-Yu, WANG Hua, SHI Jing, ZHANG Li, YING Jun-Jie, LI Xiao-Hong, TANG Jun. Department of Neonatology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Tang J, Email: tj1234753@sina.com)

Abstract: Objective To evaluate the necessity of routine fluconazole prophylaxis in very preterm infants/very low birth weight (VLBW) infants in neonatal intensive care units (NICUs) with a very low incidence of late-onset invasive fungal infection (IFI), and to inform clinical practice. **Methods** A retrospective cohort study using propensity score matching was conducted including eligible very preterm infants/VLBW infants admitted to the NICUs of West China Second Hospital, Sichuan University and Sichuan Provincial Children's Hospital from January 2018 to December 2023. Infants were categorized into fluconazole and non-fluconazole groups according whether they received fluconazole prophylaxis. The primary outcome was the incidence of late-onset IFI. **Results** A total of 1 961 infants were enrolled, with an overall late-onset IFI incidence of 0.25% (5/1 961). After propensity score matching, 442 infants were included in each group. No statistically significant differences were observed between the fluconazole and non-fluconazole groups

［收稿日期］2026-01-08；［接受日期］2026-07-03
［基金项目］国家重点研发计划（2024YFC2707700）；四川省自然科学基金面上项目（2025ZNSFSC0693）。
［作者简介］黄方俊，女，硕士研究生。
［通信作者］唐军，女，主任医师。Email：tj1234753@sina.com。

in the incidence of late-onset IFI (0.45% vs 0.23%), mortality (2.04% vs 0.90%), retinopathy of prematurity requiring surgery (6.11% vs 4.98%), intraventricular hemorrhage grade ≥2 (9.28% vs 6.56%), necrotizing enterocolitis stage ≥2 (10.18% vs 8.14%), or bronchopulmonary dysplasia (36.20% vs 36.88%), nor in length of hospital stay (48.5 days vs 50.5 days) (all P>0.05). **Conclusions** In NICUs with a very low incidence of late-onset IFI, routine fluconazole prophylaxis is not recommended for very preterm infants/VLBW infants.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(8): 928-934]

Key words: Invasive fungal infection; Fluconazole; Neonatal intensive care unit; Very preterm infant; Very low birth weight infant

新生儿侵袭性真菌感染（invasive fungal infection, IFI）是指真菌侵入人体血液、组织，并在血液、组织中生长、繁殖，引起组织损伤、器官功能障碍及炎症反应等相应的病理性改变过程，常见于早产儿或低出生体重儿[1-3]。氟康唑作为常用的预防和治疗药物，其有效性已获得多项研究支持[4-7]。2016年美国念珠菌病管理指南建议，对于出生体重（birth weight, BW）<1 000 g的超低出生体重儿，尤其在IFI发生率>10%的医院，推荐常规使用氟康唑预防IFI[5]。2024年英国国家卫生与临床优化研究所推荐，对BW<1 500 g或胎龄（gestational age, GA）<30周且在抗生素治疗期间发生晚发型细菌性败血症的患儿，口服制霉菌素预防IFI，无法口服给药时改用静脉注射氟康唑[8]。然而，对于低IFI发生率（<10%）的新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit, NICU），是否应对极早产（GA<32周）或极低出生体重（BW<1 500 g）的新生儿普遍采用氟康唑预防IFI，仍缺乏明确的共识。

在此背景下，临床医生经验性使用氟康唑预防早产儿IFI的情况仍较为多见。常规预防用药可能加剧真菌耐药性，破坏病房的微生物生态平衡。研究表明，长期使用氟康唑可能与马拉色菌定植相关[9]。同时也可导致肝毒性（表现为转氨酶、胆红素轻度一过性升高及暂时性胆汁淤积）、中毒性表皮坏死松解症和Stevens-Johnson综合征等不良反应[10-12]。故本研究拟探讨在低IFI发生率的NICU中，极早产/极低出生体重儿是否有必要常规预防性使用氟康唑，以期为临床提供参考，减少非必要的药物暴露风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究，将2018年1月—2023年12月于四川大学华西第二医院（华西院区、锦江院区）、四川省儿童医院3个病区的NICU住院的极早产/极低出生体重儿纳入研究。纳入标准：（1）入院日龄<3 d；（2）BW<1 500 g或GA<32周；（3）住院时间>3 d。排除标准：（1）实验室确诊为早发型真菌败血症；（2）危重先天性心脏病；（3）病历资料不完整。根据患儿是否使用氟康唑预防晚发型IFI，分为氟康唑组和非氟康唑组。本研究已获得四川大学华西第二医院伦理委员会批准（2022-252）。研究对象筛选流程见图1。

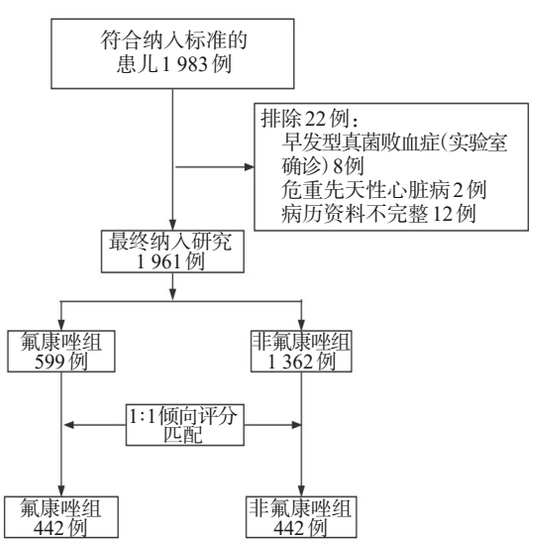


图1 研究对象筛选流程图

1.2 数据采集

从医院信息系统中采集研究对象的病例资料，包括患儿一般信息、母亲妊娠情况、患儿临床治疗及操作信息等。主要结局指标为晚发型IFI的发生率；次要结局指标包括住院时间、病死率，以及常见并发症的发生率，如支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）、需手术治疗的早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、≥2级脑室内出血（intraventricular hemorrhage, IVH）、≥2期坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）。

1.3 定义

（1）氟康唑预防用药：新生儿未发生晚发型IFI时，主管医师经验性静脉使用氟康唑预防IFI，见表1。（2）IFI：临床表现异常，血培养或脑脊液（或其他无菌腔液）培养真菌阳性[13]。（3）早发型和晚发型败血症：①早发型败血症的发病日龄≤3 d；②晚发型败血症的发病日龄>3 d[13]。（4）BPD：从出生起需辅助供氧≥28 d，直至矫正胎龄36周[14-15]。（5）NEC：根据Bell-NEC分级法进行分期[16]。（6）IVH：根据Papile分类分为4级[17]。（7）ROP：根据ROP国际分类（第3版）[18]分为3个特定区和5期。

表1 经验性静脉使用氟康唑预防的用药方案*[4-8，10-13，19-20]

项目	内容
适应证	（1）广谱抗生素长时间暴露[21]：单用第三代/四代头孢菌素、碳青霉烯类抗生素，或联用≥3种抗菌药物超过5 d。在上述暴露背景下，患儿若感染仍控制欠佳，且满足以下实验室或临床指标中的任意一项：a.非特异性炎症指标异常，表现为降钙素原、C反应蛋白、白细胞计数及血小板计数的动态变化；b.出现呼吸暂停、喂养不耐受等临床表现； （2）住院时间长且伴有创操作； （3）多部位念珠菌定植：在2个及以上的不同部位（如皮肤、呼吸道、消化道）分离出真菌； （4）存在高风险情况：如确诊NEC、消化道穿孔、需要体外膜肺氧合支持等
用药剂量	（1）预防剂量：3~6 mg/（kg·次），每周2次，静脉滴注（>30 min）或口服； （2）治疗剂量：负荷剂量12~25 mg/kg，维持剂量6~12 mg/（kg·d），静脉滴注（>30 min）或口服
计划停药标准	（1）广谱抗生素停用：已停用第三代/四代头孢菌素、碳青霉烯类抗生素，或同时使用的抗生素种类少于3种； （2）生命支持设备移除：如已脱离中心静脉导管、导尿管或体外膜肺氧合支持； （3）多部位定植清除：体表多部位（≥2处）念珠菌培养转为阴性； （4）从重症监护病房转出； （5）复杂疾病恢复期：如NEC、肠穿孔等外科疾病术后恢复良好； （6）达到预设的预防疗程：2~4周
非计划停药标准	（1）确诊IFI：一旦预防失败，确诊为IFI，应立即转为足量的抗真菌治疗剂量； （2）出现严重不良反应：如出现肝功能显著异常（转氨酶、胆红素升高等）、严重皮疹（Stevens-Johnson综合征等）或QT间期延长等，需立即停药； （3）检出耐药菌株：如检出对氟康唑耐药的念珠菌，根据临床情况调整用药

注：*本研究中的经验性用药方案系依据相关指南、专家共识及本中心临床实践综合制定，仅供参考。［NEC］坏死性小肠结肠炎；［IFI］侵袭性真菌感染。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本t检验；偏态分布计量资料以中位数（四分位数间距）［M（IQR）］表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以频数和百分比（%）表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。为控制基线不平衡，本研究采用倾向评分匹配（propensity score matching, PSM）对氟康唑组和非氟康唑组数据进行调整，以分组变量（1=氟康唑组，0=非氟康唑组）作为因变量，将GA、BW、患儿抗生素使用时长、是否胎膜早破、母亲产前1周是否发热、母亲产前1周是否使用抗生素、患儿是否发生早发型败血症以及是否接受以下治疗操作（包括机械通气、经外周静脉置入中心静脉穿刺术、脐静脉置管、脐动脉置管、糖皮质激素治疗与肠外营养）作为协变量，构建多因素logistic回归模型计算倾向评分。在此基础上，采用近邻法进行1∶1匹配，卡钳值设定为0.02。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入1 961例患儿，其中氟康唑组599例，非氟康唑组1 362例。经PSM后，每组各442例，其中包含男婴451例（51.02%）和女婴433例（48.98%），平均GA为（29.58±0.08）周，平均BW为（1 172±8）g。两组经PSM后各指标比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表2。

经PSM后，氟康唑组平均预防用药疗程为9.31 d，剂量范围为2.53~18.43 mg/（kg·次），其中低剂量［0~<3 mg/（kg·次）］77例（17.42%），中剂量［3~6 mg/（kg·次）］262例（59.28%），高剂量［>6 mg/（kg·次）］103例（23.30%）。

表2　两组PSM前后患儿的临床情况和母亲孕期情况比较

项目	PSM前					PSM后				
	总计（n=1 961）	非氟康唑组（n=1 362）	氟康唑组（n=599）	χ^2/Z值*	P值*	总计（n=884）	非氟康唑组（n=442）	氟康唑组（n=442）	χ^2/Z值*	P值*
胎龄（$\bar{x}\pm s$，周）	30.06±3.14	30.36±0.06	29.37±0.09	8.954	<0.001	29.58±0.08	29.44±0.11	29.71±0.11	−1.777	0.076
出生体重（$\bar{x}\pm s$，g）	1 235±6	1 277±7	1 141±10	11.257	<0.001	1 172±8	1 170±12	1 173±12	−0.216	0.829
母亲孕期情况[例(%)]										
产前1周发热	176(8.98)	113(8.30)	63(10.52)	2.512	0.113	91(10.29)	46(10.41)	45(10.18)	0.012	0.912
胎膜早破	601(30.65)	425(31.20)	176(29.38)	0.650	0.420	274(31.00)	140(31.67)	134(30.32)	0.190	0.663
产前1周使用抗生素	833(42.48)	569(41.78)	264(44.07)	0.898	0.343	383(43.33)	185(41.86)	198(44.80)	0.779	0.378
临床治疗										
早发型败血症[例(%)]	305(15.55)	203(14.90)	102(17.03)	1.429	0.232	153(17.31)	81(18.33)	72(16.29)	0.640	0.424
抗生素使用时间[M(IQR)，d]	9.0(9.0)	7.0(6.0)	15.0(12.0)	−21.717	<0.001	12.5(10.0)	13.0(10.0)	12.0(10.0)	0.081	0.935
机械通气[例(%)]	749(38.19)	435(31.94)	314(52.42)	73.936	<0.001	413(46.72)	202(45.70)	211(47.74)	0.368	0.544
PICC[例(%)]	1 686(85.98)	1 110(81.50)	576(96.16)	74.183	<0.001	824(93.21)	405(91.63)	419(94.80)	3.505	0.061
脐静脉置管[例(%)]	334(17.03)	198(14.54)	136(22.70)	19.637	<0.001	153(17.31)	70(15.84)	83(18.78)	1.336	0.248
脐动脉置管[例(%)]	145(7.39)	76(5.58)	69(11.52)	21.431	<0.001	72(8.14)	35(7.92)	37(8.37)	0.060	0.806
使用糖皮质激素[例(%)]	625(31.87)	307(22.54)	318(53.09)	178.798	<0.001	386(43.67)	197(44.57)	189(42.76)	0.294	0.587
肠内营养[例(%)]	1 870(95.36)	1 305(95.81)	565(94.32)	2.090	0.148	833(94.23)	417(94.34)	416(94.12)	0.021	0.885

注：［PSM］倾向评分匹配；［PICC］经外周静脉置入中心静脉导管术。*非氟康唑组与氟康唑组比较的统计学结果。

2.2　主要结局

PSM前，1 961例患儿中，共有176例（8.98%）晚发型败血症，其中有5例（0.25%）晚发型IFI（氟康唑组4例、非氟康唑组1例）。氟康唑组晚发型败血症的发生率为18.86%（113/599），非氟康唑组为4.63%（63/1 362）。

PSM后，884例患儿中，共100例（11.31%）晚发型败血症，其中有3例（0.34%）晚发型IFI（氟康唑组2例、非氟康唑组1例，均为近平滑念珠菌感染且对氟康唑敏感）。氟康唑组晚发型败血症的发生率为12.90%（57/442），晚发型IFI的发生率为0.45%（2/442）；非氟康唑组晚发型败血症的发生率为9.73%（43/442），晚发型IFI的发生率为0.23%（1/442）。两组晚发型败血症（χ^2=2.210，P=0.137）和晚发型IFI（P=1.000）的发生率比较，差异无统计学意义。PSM后，3例晚发型IFI患儿的GA分别为26.71、25.71和29.86周，其中2例为超低出生体重儿（BW<1 000 g）；3例患儿均接受了抗生素、机械通气、糖皮质激素和肠外营养支持治疗。相关并发症方面，3例患儿均诊断为BPD，其中氟康唑组有1例死亡，非氟康唑组有1例发生≥2期NEC。3例晚发型IFI患儿的药敏试验情况见表3。

2.3　次要结局

氟康唑组与非氟康唑组在住院时间、病死率，以及需手术治疗的ROP、≥2级IVH、≥2期NEC、BPD的发生率方面比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表4。

表3　3例晚发型IFI患儿的药敏试验结果

项目	非氟康唑组 (*n*=1)	氟康唑组 (*n*=2)	
	近平滑念珠菌	近平滑念珠菌（病例1）	近平滑念珠菌（病例2）
两性霉素B	敏感	敏感	敏感
氟康唑	敏感	敏感	敏感
伊曲康唑	敏感	耐药	敏感
伏立康唑	敏感	敏感	敏感
米卡芬净	敏感	敏感	敏感
特比萘芬	不适用	不适用	不适用
卡波芬净	敏感	敏感	敏感

表4　氟康唑组与非氟康唑组的住院时间、病死率和常见并发症发生率的比较

项目	总计 (*n*=884)	非氟康唑组 (*n*=442)	氟康唑组 (*n*=442)	χ^2/Z值*	*P*值*
住院时间 [*M*(*IQR*), d]	49.5(31.0)	50.5(32.0)	48.5(30.0)	–0.699	0.485
BPD [例(%)]	323(36.54)	163(36.88)	160(36.20)	0.044	0.890
≥2期NEC [例(%)]	81(9.16)	36(8.14)	45(10.18)	1.101	0.294
需手术干预的ROP [例(%)]	49(5.54)	22(4.98)	27(6.11)	0.540	0.462
≥2级IVH [例(%)]	70(7.92)	29(6.56)	41(9.28)	2.234	0.135
死亡 [例(%)]	13(1.47)	4(0.90)	9(2.04)	1.952	0.162

注：［BPD］支气管肺发育不良；［NEC］坏死性小肠结肠炎；［ROP］早产儿视网膜病变；［IVH］脑室内出血。*非氟康唑组与氟康唑组比较的统计学结果。

3　讨论

随着围产医学及新生儿重症监护水平的不断提升，极早产儿及极低出生体重儿的存活率显著提高。然而，该人群免疫系统发育尚未成熟，侵入性操作频繁，广谱抗生素暴露时间较长，使其成为晚发型IFI的高危群体[22-23]。因此，预防性使用氟康唑是部分NICU针对晚发型IFI高危早产儿的常规策略之一。本研究基于四川地区2家医疗单位3个院区NICU近6年的真实世界数据，采用PSM统计方法，评估常规使用氟康唑预防晚发型IFI的临床效果。结果显示，在IFI发生率极低（0.25%）的背景下，氟康唑预防并未显著降低晚发型IFI的发生率或病死率，也未改善BPD、IVH等主要并发症的发生情况。提示在IFI发生率极低的NICU中，常规氟康唑预防的临床获益十分有限。

目前针对启动氟康唑预防NICU中的IFI发生率阈值尚无统一标准。有指南建议，当NICU中IFI发生率>5%时，考虑常规使用氟康唑预防[5]。亦有学者提出将阈值提高至10%，以获得更合理的风险获益比[24]。既往多项随机对照研究证实，在IFI发生率较高（>5%）的NICU中，氟康唑预防可显著降低IFI的发生率[25-26]。然而，这类研究多来自真菌感染负担较重的单位，其研究结论具有明显的流行病学依赖性。欧洲临床微生物与感染性疾病学会指南建议，仅在IFI发生率≥10%的NICU中，推荐对超低出生体重儿使用氟康唑进行预防[19]。中国《新生儿败血症诊断与治疗专家共识（2024）》[20]沿用了该推荐意见，但对极早产儿或极低出生体重儿是否预防性使用氟康唑未明确说明。因此，本研究从病区低IFI发生率背景出发，强调预防策略必须建立在各单位当下的流行病学数据之上，而不宜直接套用既往研究结论。同时，广泛应用抗真菌药物可能导致病区微生物生态系统紊乱和患儿药物不良反应增加[9-13]。因此，从临床实践角度来看，本研究结果进一步强化了在IFI低流行率的NICU中“不推荐常规使用氟康唑预防”的合理性。

本研究发现，氟康唑组与非氟康唑组在住院时间、病死率，以及BPD、≥2级IVH、需手术干预的ROP、≥2期NEC的发生率等结局指标上均未见显著差异。这些结果与既往研究[27-33]相似。Silva-Rios等[34]研究所在单位的IFI总体发生率为5.25%（非氟康唑组3.72%，预防组7.10%），已接近或略高于部分文献建议的5%启动阈值，但同样未观察到主要临床结局的显著改善。本研究中的NICU近年来通过持续强化院内感染防控措施、合

理使用抗生素、减少不必要的侵入性操作等措施降低 NICU 院内感染率，这些综合措施可能是 IFI 发生率长期控制在极低水平的重要原因。在此背景下，通过常规预防性抗真菌用药进一步降低感染风险的空间十分有限。因此，本研究结果提示，在 IFI 发生率极低的 NICU 环境中，不应常规推荐氟康唑预防策略。

不推荐“常规”预防，并非完全否定预防策略的价值。对于具有多重高危因素的早产儿或低出生体重儿（如长期广谱抗生素暴露、中心静脉导管长期留置、持续肠外营养支持或存在真菌定植证据等），其个体感染风险可能显著高于整体基线水平[22-23]。在这类特定亚组中，是否实施“目标性”或“基于风险”的选择性预防仍值得进一步探索。未来可通过多中心、前瞻性研究，对高危因素进行分层分析和构建风险模型，从而明确哪些亚群能够真正从预防中获益，实现更加精准的个体化用药决策。

与现有研究相比，本研究具有样本量较大、双中心数据来源及 PSM 分析等优势，在一定程度上降低了混杂偏倚，但仍存在局限性：首先，本研究中氟康唑的预防时机、频次和疗程由主管医师根据 IFI 危险因素、非特异性临床表现和异常检查结果综合评估后经验性决定，预防方案存在异质性；其次，由于 IFI 病例数极少，统计效能有限；最后，未对真菌定植情况、耐药菌株分布及远期神经发育结局进行分析，未来仍需更多高质量的临床研究进一步验证。综上，在 IFI 低发病率的 NICU 环境中，不推荐对极早产儿或极低出生体重儿常规使用氟康唑预防晚发型 IFI，可针对高危患儿个体化使用。

作者贡献声明：黄方俊负责论文构思、调查研究、数据收集整理、数据分析和初稿写作；何洋、张萌、李明玉、李小洪负责数据审核、调查研究；熊涛、夏斌、王华、石晶、张莉、应俊杰负责病例审核、监督指导、审读与写作；唐军负责论文构思、经费获取、监督指导、审读与写作。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Weimer KED, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, et al. Invasive fungal infections in neonates: a review[J]. Pediatr Res, 2022, 91 (2): 404-412. PMID: 34880444.
DOI: 10.1038/s41390-021-01842-7.

[2] Han T, Qiu M, Niu X, et al. End-organ damage from neonatal invasive fungal infection: a 14-year retrospective study from a tertiary center in China[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 521. PMID: 38783182. PMCID: PMC11119303.
DOI: 10.1186/s12879-024-09360-7.

[3] Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, et al. Risk factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2022, 161(2): 345-355. PMID: 34673022. PMCID: PMC8941622.
DOI: 10.1016/j.chest.2021.08.081.

[4] Wang XL, Ma Y, Wang SH, et al. A meta-analysis of fluconazole for the prevention of invasive fungal infection in preterm infants [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(2): 434-447. PMID: 33594302. PMCID: PMC7868852.

[5] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50. PMID: 26679628. PMCID: PMC4725385.
DOI: 10.1093/cid/civ933.

[6] Robati Anaraki M, 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. PMID: 32683818. PMCID: PMC8024115.
DOI: 10.3345/cep.2019.01431.

[7] Benjamin DK, Hudak ML, Duara S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(17): 1742-1749. PMID: 24794367. PMCID: PMC4110724.
DOI: 10.1001/jama.2014.2624.

[8] 英国国家卫生与临床优化研究所 . 2024 更新—2021 NICE 指南: 新生儿感染的抗生素预防和治疗（NG.195）[EB/OL]. (2024-03-19) [2026-06-02]. https://www. pfizermedicalinformation. cn/clinical-guidelines/3109.

[9] Chen IT, Chen CC, Huang HC, et al. *Malassezia furfur* emergence and candidemia trends in a neonatal intensive care unit during 10 years: the experience of fluconazole prophylaxis in a single hospital[J]. Adv Neonatal Care, 2020, 20(1): E3-E8. PMID: 31306235. PMCID: PMC7004458.
DOI: 10.1097/anc.0000000000000640.

[10] Ofoma UR, Chapnick EK. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis: a case report[J]. Cases J, 2009, 2: 9071. PMID: 20062708. PMCID: PMC2803868.
DOI: 10.1186/1757-1626-2-9071.

[11] Lamba M, Sharma D, Sharma R, et al. To study the profile of *Candida* isolates and antifungal susceptibility pattern of neonatal sepsis in a tertiary care hospital of North India[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(16): 2655-2659. PMID: 31581861.
DOI: 10.1080/14767058.2019.1670799.

[12] da Silva CM, de Carvalho AMR, Macêdo DPC, et al. Candidemia in Brazilian neonatal intensive care units: risk

factors, epidemiology, and antifungal resistance[J]. Braz J Microbiol, 2023, 54(2): 817-825. PMID: 36892755. PMCID: PMC10235359. DOI: 10.1007/s42770-023-00943-1.

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

[14] Ambalavanan N, Deutsch G, Pryhuber G, et al. The evolving pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia[J]. Physiol Rev, 2026, 106(1): 197-237. PMID: 40880213. PMCID: PMC12483330. DOI: 10.1152/physrev.00042.2024.

[15] Dankhara N, Holla I, Ramarao S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis and pathophysiology[J]. J Clin Med, 2023, 12(13): 4207. PMID: 37445242. PMCID: PMC10342614. DOI: 10.3390/jcm12134207.

[16] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging [J]. Ann Surg, 1978, 187(1): 1-7. PMID: 413500. PMCID: PMC1396409. DOI: 10.1097/00000658-197801000-00001.

[17] 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科专业委员会, 中国医师协会新生儿科医师分会外科专业委员会. 早产儿脑室内出血后脑室扩张/脑积水管理专家共识（2025）[J]. 发育医学电子杂志, 2025, 13(6): 401-411.
DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2025.06.001.

[18] Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, third edition[J]. Ophthalmology, 2021, 128(10): e51-e68. PMID: 34247850. PMCID: PMC10979521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031.

[19] Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7: 1-8. PMID: 23137133. DOI: 10.1111/1469-0691.12037.

[20] 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. 新生儿败血症诊断与治疗专家共识（2024）[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 931-940. PMID: 39327959.
DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307.

[21] Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 717-22. PMID: 16882828. DOI: 10.1542/peds.2005-2677.

[22] Marshall-Clarke S, Reen D, Tasker L, et al. Neonatal immunity: how well has it grown up?[J]. Immunol Today, 2000, 21(1): 35-41. PMID: 10637557. DOI: 10.1016/s0167-5699(99)01548-0.

[23] Fortmann MI, Dirks J, Goedicke-Fritz S, et al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches[J]. Semin Immunopathol, 2022, 44 (6): 767-784. PMID: 35922638. PMCID: PMC9362650.
DOI: 10.1007/s00281-022-00957-1.

[24] Engbers AGJ, Flint RB, Voeller S, et al. Optimisation of fluconazole therapy for the treatment of invasive candidiasis in preterm infants[J]. Arch Dis Child, 2022, 107(4): 400-406. PMID: 35074829. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322560.

[25] Xie J, Zeng J, Zheng S. The efficacy and safety of fluconazole in preventing invasive fungal infection in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 51. PMID: 37106436. PMCID: PMC10142176. DOI: 10.1186/s13052-023-01460-5.

[26] 夏旭花, 林露, 华子瑜. 氟康唑预防极低出生体重儿侵袭性真菌感染疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020,22(5): 446-453. PMID: 32434639. PMCID: PMC7389408. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911012.

[27] Lee J, Kim HS, Shin SH, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: multicenter pre-post cohort study[J]. BMC Pediatr, 2016, 16: 67. PMID: 27184665. PMCID: PMC4869366.
DOI: 10.1186/s12887-016-0605-y.

[28] Reed BN, Caudle KE, Rogers PD. Fluconazole prophylaxis in high-risk neonates[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(1): 178-184. PMID: 20040701. DOI: 10.1345/aph.1M364.

[29] Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species[J]. Pediatrics, 2008, 121 (4): 703-710. PMID: 18381534. DOI: 10.1542/peds.2007-1130.

[30] Rios JFDS, Camargos PAM, Corrêa LP, et al. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review[J]. Braz J Infect Dis, 2017, 21(3): 333-338. PMID: 28286016. PMCID: PMC9428001. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.01.008.

[31] Blyth CC, Barzi F, Hale K, et al. Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: efficacy and safety of fluconazole and nystatin[J]. J Paediatr Child Health, 2012, 48(9): 846-851. PMID: 22970680.
DOI: 10.1111/j.1440-1754.2012.02543.x.

[32] Austin N, Cleminson J, Darlow BA, et al. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(10): CD003478. PMID: 26497202. PMCID: PMC7154334.
DOI: 10.1002/14651858.CD003478.pub5.

[33] Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): CD003850. PMID: 23633315. DOI: 10.1002/14651858.CD003850.pub4.

[34] Silva-Rios J, Camargos P, Correa L, et al. Prophylactic regimens with fluconazole for candidiasis in neonates under 1, 500 g: a retrospective chart review of two cohorts[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2019, 12(1): 29-36. PMID: 30958318.
DOI: 10.3233/NPM-17121.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）