

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.09.009

· 论 著 ·

早产儿真菌血症临床特点

常淑婷, 黄维清, 刘新晖, 李 强, 马金霞, 杨志明, 高喜容

(湖南省儿童医院, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 了解早产儿真菌血症患儿临床特点。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月—2015 年 12 月某儿童医院重症监护病房早产儿真菌血症的临床特点, 比较早产儿的一般情况、实验室相关指标及药敏结果。**结果** 2011 年 1 月—2015 年 12 月该院收治确诊的真菌血症早产儿 42 例, 其中白假丝酵母菌 22 例(占 52.38%), 近平滑假丝酵母菌 13 例(占 30.95%), 克柔假丝酵母菌 3 例, 其他 4 例。按感染的主要病原菌进行分组, 分为近平滑假丝酵母菌组和白假丝酵母菌组。白假丝酵母菌组母亲泌尿生殖系感染率、真菌性脑膜炎的发生率均为 27.27%, 高于近平滑假丝酵母菌组(分别为 7.69%、0.00%), 白假丝酵母菌组经外周静脉置入中心静脉导管(PICC)置管率低于近平滑假丝酵母菌组(22.73% vs 69.23%), 近平滑假丝酵母菌组血小板计数低于白假丝酵母菌组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 早产儿真菌血症感染病原菌以近平滑假丝酵母菌和白假丝酵母菌为主, 母亲孕期生殖系感染易导致白假丝酵母菌血症的发生, 白假丝酵母菌血症早产儿更易患真菌性脑膜炎; PICC 置管更易导致近平滑假丝酵母菌血症的发生, 血小板的下降更明显。

[关键词] 婴儿, 早产; 真菌血症; 白假丝酵母菌; 近平滑假丝酵母菌

[中图分类号] R379.4 R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)09-0829-04

Clinical characteristics of fungemia in premature infants

CHANG Shu-ting, HUANG Wei-qing, LIU Xin-hui, LI Qiang, MA Jin-xia, YANG Zhi-ming, GAO Xi-rong (Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective** To realize the clinical characteristics of fungemia in premature infants. **Methods** Clinical characteristics of fungemia in premature infants in the intensive care unit of a children's hospital between January 2011 and December 2015 were analyzed retrospectively, general condition of premature infants, laboratory-related indicators, and antimicrobial susceptibility testing results were compared. **Results** From January 2011 to December 2015, 42 premature infants with confirmed fungemia were treated in this hospital, 22 (52.38%) of whom were with fungemia caused by *Candida albicans* (*C. albicans*), 13 (30.95%) by *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), 3 by *Candida krusei* (*C. krusei*), and 4 by other fungi. Patients were grouped according to the main pathogens causing infection: *C. parapsilosis* group and *C. albicans* group. Maternal genitourinary tract infection rate and incidence of fungal meningitis in *C. albicans* group were both higher than *C. parapsilosis* group (27.27% vs 7.69%, 27.27% vs 0.00% respectively), peripherally inserted central catheter (PICC) rate in *C. albicans* group was lower than that in *C. parapsilosis* group (22.73% vs 69.23%), platelet count in *C. parapsilosis* group was lower than *C. albicans* group, differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** The major fungi causing fungemia in premature infants were *C. parapsilosis* and *C. albicans*, maternal reproductive system infection during pregnancy can easily lead to candidemia, premature infants with candidemia are more vulnerable to developing fungal meningitis; PICC is more likely to lead to *C. parapsilosis* fungemia, and platelet decline is more obvious.

[Key words] infant, premature; fungemia; *Candida albicans*; *Candida parapsilosis*

[Chin J Infect Control, 2017, 16(9): 829-832]

[收稿日期] 2016-07-18

[作者简介] 常淑婷(1983-), 女(汉族), 山西省临汾市人, 主治医师, 主要从事新生儿疾病的诊断及治疗研究。

[通信作者] 高喜容 E-mail: gaoxirong@126.com

随着新生儿诊治水平的提高,越来越多的早产儿得以存活。然而长期反复使用抗菌药使早产儿机体抵抗力和免疫力下降,真菌易侵入机体繁殖,引发真菌感染。真菌感染逐渐上升,尤其是假丝酵母菌,目前已成为早产儿重症监护病房中第三大菌血症常见致病菌,白假丝酵母菌及近平滑假丝酵母菌为两个最常见致病菌。对某院早产儿真菌败血症病原菌及药敏结果进行分析,以期对早产儿真菌血症的预防和治疗提供依据,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2011 年 1 月—2015 年 12 月湖南省儿童医院早产儿重症监护病房收治的确诊真菌血症 42 例,其中白假丝酵母菌 22 例(占 52.38%),近平滑假丝酵母菌 13 例(占 30.95%),克柔假丝酵母菌 3 例,皱褶假丝酵母菌、胶红酵母菌、光滑假丝酵母菌、都柏林假丝酵母菌各 1 例,均为医院获得性感染。入选标准:胎龄<37 周;依据早产儿临床表现,怀疑菌血症时抽血送血培养,同一时间不同部位 2 份血培养真菌阳性结果一致。发病时间在入院 72 h 后。按感染的主要病原菌进行分组,分为近平滑假丝酵母菌组和白假丝酵母菌组。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 收集早产儿相关资料,包括胎龄、出生体重、经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)、发生真菌感染时相关实验室指标及药敏结果等。

1.2.2 标本采集 所有早产儿在出现感染征象时,无菌条件下抽取 1.5 mL 外周静脉血接种于儿童型血液需氧培养瓶中,进行真菌鉴定和药敏试验。

1.2.3 早产儿临床资料比较 比较近平滑假丝酵

母菌组和白假丝酵母菌组早产儿基本情况和实验室相关指标的差异。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 住院早产儿真菌血症发生率 2011—2015 年住院早产儿真菌血症发生率分别为 1.03%(5/485)、1.07%(6/561)、0.50%(3/600)、1.62%(11/679)、2.59%(17/656),差异有统计学意义($\chi^2 = 11.35, P = 0.023$)。近平滑假丝酵母菌感染的发生率 2011—2015 年分别为 4.76%、2.38%、0.00%、9.52%、14.29%,经分析,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.02, P < 0.05$)。不同年份住院真菌血症早产儿分离病原菌情况见表 1。

2.2 一般情况 42 例早产儿,男性 25 例,女性 17 例。出生体重为 1 000~1 755 g,平均为(1 331.8 ± 252.4)g,胎龄 27~32 周,平均为(29.5 ± 1.7)周,住院日数 47~107 d,平均为(69.9 ± 20.8) d。其中极低出生体重儿 29 例,超低出生体重儿 4 例。白假丝酵母菌组母亲泌尿生殖系感染率、真菌性脑膜炎的发生率高于近平滑假丝酵母菌组。2011 年 PICC 置管 1 例,2012 年 PICC 置管 18 例,2013 年 PICC 置管 36 例,2014 年 PICC 置管 68 例,2015 年 PICC 置管 73 例,白假丝酵母菌组 PICC 置管率低于近平滑假丝酵母菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在性别、胎龄、出生体重、上呼吸机时间、抗真菌治疗时间、静脉营养时间、治愈好转率等方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 2011—2015 年住院真菌血症早产儿分离病原菌情况[株(%)]

Table 1 Isolation of pathogens from hospitalized premature infants with fungemia in 2011 - 2015 (No. of isolates[%])

菌名	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	合计
白假丝酵母菌	3(7.14)	3(7.14)	3(7.14)	6(14.29)	7(16.67)	22(52.38)
近平滑假丝酵母菌	2(4.76)	1(2.38)	0(0.00)	4(9.52)	6(14.29)	13(30.95)
克柔假丝酵母菌	0(0.00)	1(2.38)	0(0.00)	1(2.38)	1(2.38)	3(7.14)
皱褶假丝酵母菌	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38)	1(2.38)
胶红酵母菌	0(0.00)	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38)
光滑假丝酵母菌	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38)	1(2.38)
都柏林假丝酵母菌	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38)	1(2.38)
合计	5(11.90)	6(14.29)	3(7.14)	11(26.19)	17(40.48)	42(100.00)

表 2 两组早产儿一般情况比较

Table 2 Comparison of general condition of two groups of premature infants

一般情况	白假丝酵母菌组($n=22$)	近平滑假丝酵母菌组($n=13$)	t/χ^2	P
出生体重(g)	1 392.91 ± 371.40	1 278.46 ± 239.26	0.99	0.33
胎龄(w)	29.92 ± 2.59	29.85 ± 2.19	0.08	0.94
性别 [例(%)]				
男	12(54.55)	10(76.92)	0.36	0.55
女	10(45.45)	3(23.08)		
母亲生殖系感染[例(%)]	6(27.27)	1(7.69)	4.19	0.04
住院费用(元)	112 909.59 ± 67 471.04	97 795.54 ± 44 793.96	0.72	0.48
上呼吸机时间(d)	38.05 ± 22.02	29.77 ± 18.61	1.14	0.27
抗真菌治疗时间(d)	38.45 ± 8.01	34.15 ± 8.37	1.51	0.14
住院时间(d)	71.05 ± 23.29	64.54 ± 21.11	0.83	0.42
诊断日龄(d)	31.82 ± 11.17	26.00 ± 9.18	1.59	0.12
真菌性脑膜炎发生率[例(%)]	6(27.27)	0(0.00)	4.16	0.04
静脉营养时间(d)	55.82 ± 19.37	51.15 ± 15.59	0.74	0.47
感染前抗菌药物应用时间(d)	29.27 ± 11.72	24.62 ± 9.50	1.21	0.23
治愈好转率[例(%)]	21(95.45)	12(92.31)	0.15	0.70
PICC 使用率[例(%)]	5(22.73)	9(69.23)	7.36	0.01

2.3 两组早产儿实验室相关检查指标的比较 近平滑假丝酵母菌组血小板计数低于白假丝酵母菌组,差异具有统计学意义($P<0.05$);其余实验室相

关指标比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组早产儿实验室相关检查指标的比较

Table 3 Comparison of laboratory-related indicators in two groups of premature infants

实验室相关指标	近平滑假丝酵母菌组($n=13$)	白假丝酵母菌组($n=22$)	t	P
WBC($\times 10^9/L$)	12.76 ± 6.74	13.20 ± 7.70	0.17	0.87
中性粒细胞比值(%)	42.32 ± 20.51	40.98 ± 13.48	0.24	0.82
血小板($\times 10^9/L$)	234.50 ± 119.39	76.77 ± 56.07	4.48	0.00
CRP(mg/L)	11.67 ± 19.08	12.70 ± 11.85	0.20	0.84
杆状核/中性粒比值	0.070 ± 0.007	0.060 ± 0.009	1.19	0.24

2.4 治疗及预后 42 例中 33 例对氟康唑敏感,使用氟康唑进行治疗;4 例氟康唑耐药及中介者,根据药敏结果使用两性霉素 B 进行治疗;5 例病情危重者,2 例直接使用两性霉素 B,3 例使用伏立康唑治疗。6 例使用两性霉素 B 者有 2 例在使用 2 周后出现肝功能损伤。39 例治愈,放弃治疗 3 例,放弃后 2 例死亡。1 例(白假丝酵母菌)早产儿因病情好转不明显,家长担心后遗症及经济原因放弃治疗;1 例(近平滑假丝酵母菌)因重度慢性肺部疾病持续机械通气 70 d 后,不能拔管撤机,家长要求放弃,放弃后死亡;1 例(光滑假丝酵母菌)因出现脑白质软化,家属要求放弃,放弃后由家长抱回家。

2.5 随访 出院后 3~6 个月患儿均无真菌反复感染,肝、肾功能无异常。神经发育情况基本正常。并发真菌性脑膜炎者有 2 例,起病 2 周左右头颅 B 超提示有软化灶或液化区形成,随访至 9 个月时仍持

续存在,随访至 1 岁时,神经发育情况严重落后,脑干听觉诱发电位提示听力受损,其中 1 例患儿 3 个月时发生抽搐,后期就诊于神经内科诊断婴儿癫痫。

3 讨论

PICC 置管的患儿出现症状后,均立即拔除 PICC 导管,使用抗真菌药物抗真菌治疗。临床症状改善者继续用药至临床症状消失且连续两次复查血培养阴性后 1~2 周,并根据病情需要给予静脉营养,输注丙种球蛋白、血小板等血液制品进行对症支持治疗。予以相应护肝治疗,护肝治疗 2~3 周后肝功能转阴。真菌感染目前已成为 NICU 医院感染的常见病因之一,英国一项研究显示,新生儿真菌感染占新生儿晚发型脓毒症的 9%,发病率为 0.27%^[1]。血培养阳性率仅次于大肠埃希菌和金黄

色葡萄球菌^[2]。本组早产儿真菌血症的发生率 1.41%，其中超低出生体重早产儿占 9.52%，极低出生体重早产儿占 69.05%。

临床最常见的致病性假丝酵母菌为白假丝酵母菌，本组早产儿近平滑假丝酵母菌感染的发生率 2011—2015 年分别为 4.76%、2.38%、0.00%、9.52%、14.29%。2014、2015 年近平滑假丝酵母菌感染发生率呈上升趋势。分析其原因：近平滑假丝酵母菌对血管内的置管及肠外营养有较高的亲和力。长时间应用静脉置管、早产、低出生体重及接受侵入性治疗或仪器监测，造成表皮屏障完整性破坏，以及长期应用抗生素等，是近平滑假丝酵母菌血流感染的高危因素，卫生保健人员的手可能是主要的环境污染源。研究^[3]表明，预防性应用抗真菌药物越来越多，在早产儿中应用地塞米松和延长抗生素治疗时间也许对近平滑假丝酵母菌变迁有利。

本研究中，白假丝酵母菌组母亲患有泌尿生殖道感染的发生率高于近平滑假丝酵母菌组，提示垂直传播可能是导致白假丝酵母菌感染的原因之一。而近平滑假丝酵母菌组 PICC 置管率高于白假丝酵母菌组，提示近平滑假丝酵母菌组病原学的传播主要是水平传播。近年来，随着 PICC 置管技术及置管率的提高，早产儿真菌血症的病原学从以白假丝酵母菌为主，演变为以近平滑假丝酵母菌为主。

白假丝酵母菌血症中，真菌性脑膜炎发生率为 27.27%。因此，对于真菌性菌血症，应常规进行腰椎穿刺脑脊液检查。白假丝酵母菌是引发中枢神经系统真菌感染最常见的致病菌，近平滑假丝酵母菌则很少引发真菌性脑膜炎^[3]。白假丝酵母菌性脑膜炎多通过皮肤、黏膜、呼吸道或肠道的血性扩散，个别病例可通过各种穿刺或脑部手术的直接植入而感染，以低出生体重儿为主。本病发病可急、可缓，发热和脑膜炎症状为其突出的临床表现，如脑实质受损还可同时出现相应的脑脓肿和肉芽肿症状。脑脊液常规和生化检查，细胞分类中以单核细胞增多为主，脑脊液蛋白含量往往是轻至中度增高，而糖含量降低通常较为明显。约半数患者的脑脊液沉渣中可查到白假丝酵母菌。

两组实验室相关指标相比，近平滑假丝酵母菌组血小板降低更明显。研究^[4]表明：血小板降低受感染细菌种类的影响。近平滑假丝酵母菌黏附在塑料管上，在含有葡萄糖的溶液中能够迅速繁殖，形成生物膜及黏液，这些物质黏附于血管内皮细胞，破

坏、消耗血小板，使得血小板大量降低。早期分析血小板有助于指导早期经验治疗^[4]。

有真菌感染危险因素的早产儿均可以预防应用氟康唑^[5]。出生后最初 6 周内预防使用氟康唑可降低低出生体重早产儿白假丝酵母菌血症的发生^[6]。当血培养近平滑假丝酵母菌阳性时，即刻拔出 PICC 导管，再根据疗效结合真菌药敏结果调整用药，及时给予有效的抗真菌治疗，可提高治愈率^[7]。早期给予肠内喂养，医护人员加强手卫生，当不需要静脉置管时，应尽早拔除^[8]，可有效减少迟发性败血症的发生^[9]。

综上所述，早产儿真菌血症多见于体重 < 1 500 g 的早产儿。过去以白假丝酵母菌感染多见，近年来，近平滑假丝酵母菌感染呈上升趋势。近平滑假丝酵母菌感染时血小板下降更明显。了解上述特征，以便更好地用于临床早期诊断及治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 96(1): F9 - F14.
- [2] Arslankoylu AE, Kuyucu N, Yilmaz BS, et al. Symptomatic and asymptomatic candidiasis in a pediatric intensive care unit [J]. Ital J Pediatr, 2011, 37: 56.
- [3] 陈家慧,何振娟.早产儿真菌感染的现状与临床特点及防治措施[J].中华儿科杂志,2011,49(12):907-910.
- [4] 花少栋,王瑞娟,黄捷婷,等.早产儿假丝酵母菌败血症时血小板的变化[J].中国新生儿科杂志,2012,27(5):312-315.
- [5] Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children[J]. Early Hum Dev, 2011, 87 (Suppl 1): S75 - S76.
- [6] Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis[J]. Am J Perinatol, 2013, 30(2): 131 - 141.
- [7] 王艳玲,刘建华,张智洁,等.新生儿血液近平滑假丝酵母菌感染的临床特点及药敏分析[J].中国小儿急救医学,2013,20(2):165-168.
- [8] Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU[J]. Early Hum Dev, 2011, 87 (Suppl 1): S31 - S33.
- [9] Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes[J]. J Infect, 2014, 68 (Suppl 1): S24 - S32.