

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01032

新生儿白假丝酵母菌败血症 12 例临床分析

苏建华¹, 吕云²

1. 沈阳市儿童医院内二科, 沈阳 110031

2. 北京市海淀区妇幼保健院, 北京 100080

[关键词] 白假丝酵母菌; 败血症; 氟康唑; 新生儿

[中图分类号] R 722.131

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2013)09-1032-03

Neonatal *Candida albicans* sepsis: a report of 12 cases

SU Jian-hua¹, LÜ Yun²

1. Department of Internal Medicine II, Shenyang Children's Hospital, Shenyang 110031, Liaoning, China

2. Haidian Maternal & Child Health Hospital, Beijing 100080, China

[Key words] *Candida albicans*; septicemia; fluconazole; newborn infant

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(9): 1032-1034]

近年来,侵袭性真菌感染的发生率在全球呈明显上升趋势,白假丝酵母菌败血症已成为住院患儿最常见的侵袭性真菌病^[1]。早产和低出生体质量是新生儿白假丝酵母菌感染的主要潜在危险因素^[2]。由于症状的非特异性和临床表现的多变性,以及目前检测手段的有限性,白假丝酵母菌败血症感染的临床诊治具有一定困难,需引起临床医生的高度重视。现将我院新生儿科 2009 年 4 月至 2013 年 4 月收治的 12 例新生儿白假丝酵母菌败血症的临床资料进行回顾性分析,总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2009 年 4 月至 2013 年 4 月,我院 NICU 病房确诊白假丝酵母菌败血症的新生儿 12 例,男 8 例,女 4 例。胎龄 28~34 周,出生体质量 1 050~1 500 g,其中极低出生体质量儿(VLBWI)3 例。原发基础疾病有:新生儿窒息、宫内窘迫、羊水污染、新生儿肺炎、颅内出血及颅内感染、维生素 K 缺乏、新生儿黄疸等。其中 10 例为生后即入院治疗,2 例由外院治疗后转往我院就诊。12 例患儿均曾长期应用广谱抗生素及激素治疗,住院时间较长;12 例均长时间应用静脉营养;10 例经外周置中心静脉导管(PICC),1 例留置导尿管;3 例合并呼吸窘迫综合征,给予呼吸机辅助通气治疗。

1.2 临床表现 12 例患儿中,早期表现为低体温、溢乳、少吃少动、反应差、痰多、体质量不增、喂养不耐受、腹胀、黄疸、鹅口疮等,晚期表现为全身晦暗、皮肤发花、末梢皮肤凉、发绀、低血压、心动过速、呼吸功能低下、频繁呼吸暂停等。无明显诱因病情迅速恶化者 2 例。出现症状的时间大多是生后 1 周至 1 个月,其中生后 1 周内起病者 2 例,2 周内起病者 7 例,2 周至 1 个月起病者 2 例,超过 1 个月起病者 1 例。

1.3 辅助检查

1.3.1 实验室检查 12 例患儿中,外周血白细胞异常 10 例(83.3%),其中白细胞总数 $<5 \times 10^9/L$ 3 例;血小板减低 6 例,其中血小板计数 $<8 \times 10^9/L$ 2 例。C 反应蛋白升高 11 例,最高达 220 mg/L。晚期查 WBC 分类杆状核细胞/中性粒细胞(I/T) >0.2 者 7 例。12 例患儿弥散性血管内凝血(DIC)指标均有不同程度改变,如血小板下降、血小板分布宽度及血小板平均体积升高等。丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)升高 3 例。肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、乳酸脱氢酶(LDH)升高 6 例;清蛋白(ALB)升高考虑可能与医源性应用清蛋白等血浆制品有关。血清 1,3- β -葡萄糖检测呈阳性改变者 10 例。血气分析结果显示入院时电解质钾、钠、氯变化不大,仅钙离子稍低,真菌感染时升高,但未达到高钙血症标准。不除外早产儿维生素 A 和 D 的应用,血清清蛋白增加所致。

[收稿日期] 2013-07-10

[接受日期] 2013-08-28

[作者简介] 苏建华,副主任医师。E-mail: 1508516664@qq.com

1.3.2 影像学检查 X线胸片出现不同程度的肺纹理增强模糊及多发斑片阴影改变。

1.3.3 菌株培养 临床症状出现后(最短入院后 6 d, 最长 35 d), 同时于不同部位抽取 2 份血样送检血培养, 所有病例均提示有白假丝酵母菌生长; 所有患儿均行脑脊液生化及培养检查, 均未培养出白假丝酵母菌生长; 拔出的 PICC 导管尖端培养示阳性结果。

1.4 治疗及转归 诊断明确后均停用抗生素, 拔出 PICC 导管, 加用氟康唑治疗。负荷量为 12~25 mg/kg, 维持量为每次 6~12 mg/kg 静脉滴注。具体用法: (1) 胎龄 \leq 29 周, 生后 $<$ 14 d 者隔两日用药 1 次; \geq 14 d 者隔日用药 1 次; (2) 胎龄 30~37 周, 生后 $<$ 14 d 者隔日用药 1 次, \geq 14 d 者每日用药 1 次。用药期间监测血常规、肝功能及肾功能, 同时给予静脉营养(外周静脉途径)及丙种球蛋白、红细胞、血小板输注等支持治疗。停药时间: 临床症状及体征消失且连续 2 次复查血培养阴性者方可停药。除 1 例放弃治疗外, 其他 11 例病例予抗真菌治疗后, 体温逐渐恢复正常, 吃乳改善, 白细胞恢复正常, C 反应蛋白下降至正常, 血小板上升, 均治愈出院。

2 讨论

早产儿易发生真菌感染, 且易发生严重的中枢神经系统后遗症, 预防是最重要的策略^[3]。通过本组病例的回顾性分析结合相关文献, 考虑白假丝酵母菌败血症高危因素有以下几点: (1) 住院天数。Saiman 等^[4]发现, NICU 的早产儿住院时间超过 7 d 及 14 d 均提示有发生真菌感染的可能, 而超过 21 d 则无统计学意义。这可能主要因为早产儿在生后第 2 周时免疫功能水平降至最低, 所以住院 7~14 d 是真菌感染的高发时间。(2) 长时间使用广谱抗生素和激素。广谱抗生素易导致胃肠道菌群失调, 宿主粒细胞吞噬功能下降, 真菌大量繁殖; 激素可引起淋巴细胞减少, 大大增加真菌感染的可能^[5]。(3) 气管插管。气管插管破坏了气道的生理屏障, 降低了气道黏膜纤毛的清除率, 并可因反复的管内吸痰而将患儿上呼吸道原有定植的病原菌(如白假丝酵母菌)带入下呼吸道。另外长期使用呼吸机易造成呼吸道分泌物引流不畅, 导致肺部真菌感染机会增加。(4) 留置导尿。研究发现置管时间超过 32 d 将明显增加患儿白假丝酵母菌感染率^[6]。(5) 其他方面, 包括胃肠外营养、低出生体质量、早产、机械通气、胎膜早破、窒息、呼吸窘迫综合征及免疫功能低下等^[7]。由此可见, 医源性因素是导致早产儿发生白假丝酵母菌败

血症的重要原因, 因此应尽可能减少医源性感染的机会。早期应用微生态制剂, 保持胃肠功能, 尽早胃肠道内营养, 加强无菌观念, 严格无菌操作, 防止院内交叉感染; 尽量避免皮肤、黏膜屏障的损害; 避免长时间滥用抗生素和激素或免疫抑制剂; 同时应尽量缩短治疗时间, 加强各种留置管(胃管、气管插管、各种引流管、导尿管等)的管理。减少医源性感染是预防新生儿白假丝酵母菌败血症的重要原则。

白假丝酵母菌败血症是新生儿时期的危重症。由于早产儿基础疾病多, 表现复杂多样, 易合并其他细菌感染, 多种疾病症状及体征交织在一起, 所以真菌感染时的表现易被基础疾病所掩盖, 也无特异性, 有的甚至与细菌败血症症状相似, 给临床诊断带来一定困难。本组病例临床表现为体温低下、面色苍白、肢端发凉、皮肤花纹、心率减慢或增快、呼吸急促或频繁呼吸暂停、发绀、腹胀、少吃少动、反应差及鹅口疮等症状, 均为非特异性表现, 易被原发疾病掩盖。结合本组病例, 我们的体会是: 发病初期有明显的感染中毒症状, 病情加重不能用原有疾病解释者, 同时实验室检查提示有白细胞升高或降低、C 反应蛋白明显升高、血小板降低、血清葡萄糖升高、血常规提示白细胞及中性粒细胞减少, 或胸片提示出现新的感染病灶或原有感染灶加重等, 均应考虑真菌感染的可能, 应进行真菌培养予以确诊。

白假丝酵母菌病一旦确诊, 迅速启动有效的抗真菌治疗对结局及转归效果确切。氟康唑是目前应用较多的抗真菌药物, 本组患儿均应用氟康唑治疗, 除 1 例放弃治疗外, 其余病例均获得治愈, 同时肝肾功能未见严重损害, 证明氟康唑对白假丝酵母菌败血症显示出极高的敏感性。但近年来白假丝酵母菌对氟康唑耐药性增加, 有报道氟康唑耐药率是 5.5%^[8]。新型抗真菌药物卡泊芬净是新近抗真菌药研究的热点之一。卡泊芬净是首个被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于临床的棘白菌素类药物, 在国外, 卡泊芬净已被用于新生儿侵袭性假丝酵母菌病的治疗, 且抗真菌机制与其他抗真菌药物之间不产生交叉耐药^[9]。Sáez-Llorens 等^[10]对卡泊芬净在 18 例已确诊或高度怀疑假丝酵母菌感染的新生儿及不足 3 月龄婴儿中的药动学 and 安全性研究显示, 卡泊芬净每日 25 mg/m² 给药显示出良好的耐受性, 且可以获得与成人每日 50 mg 给药相似的血药浓度。此外, 第 3 代棘白菌素类的半合成抗真菌药阿尼芬净也可用于小儿侵袭性真菌病的治疗, 阿尼芬净是唯一一种在 III 期关键性试验中证明对假丝酵母

菌败血症治疗效果好于氟康唑的新型药物^[11]。但因其价格昂贵,治疗时间长,国内应用较少。

我国新生儿真菌感染的防治与发达国家相比,仍有明显的差距。由于 NICU 资源分配不均,救治技术参差不齐,在早产儿喂养、抗生素使用、各种侵入性操作管理方面均相对滞后。目前关于小儿白假丝酵母菌败血症的诊断和治疗方面存在一些尚待解决的问题值得儿科医生思考:(1)实验室检查方法不成熟;(2)诊断方法不明确;(3)临床医生认识不足;(4)真菌感染增长迅速,超过临床对诊断治疗等复杂问题的研究速度;(5)抗真菌药物耐药及不良反应。尚需通过进一步研究,提高临床医生对新生儿白假丝酵母菌败血症的认识,建立预防、诊断和治疗白假丝酵母菌败血症的统一标准,降低新生儿白假丝酵母菌败血症的危害。

3 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Finco G, Sanna D, Evangelista M, Mura P, Musu M. Fungal infections in pediatric intensive care units[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24 Suppl 2: 21-23.
- [2] Montagna M T, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, Caggiano G, Montagna O, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project)[J]. J Prev Med Hyg, 2010, 51: 125-130.
- [3] Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S, Franco C, Stronati M, Mostert M, et al. Antifungal prophylaxis in neonates[J]. Early Hum Dev, 2011, 87 Suppl 1: S59-S60.
- [4] Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin R T, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group [J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19: 319-324.
- [5] Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Farina D. The use of fluconazole in neonatal intensive care units[J]. Arch Dis Child, 2009, 94: 983-987.
- [6] 李晋蓉, 李作娅, 徐小敏. 小剂量氟康唑预防新生儿重症监护室真菌感染的临床观察[J]. 儿科药学杂志, 2009, 15: 20-21.
- [7] 吴婕翎, 高薇薇, 杨杰, 叶秀桢. 早产儿霉菌感染分析[J]. 国际儿科学杂志, 2009, 36: 342-344.
- [8] Altuncu E, Bilgen H, Cerikcioglu N, Ilki A, Ulger N, Baklr M, et al. Neonatal *Candida* infections and the antifungal susceptibilities of the related *Candida* species[J]. Mikrobiyol Bul, 2010, 44: 593-603.
- [9] Somer A, Törün S H, Salman N. Caspofungin therapy in immunocompromised children and neonates[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9: 347-355.
- [10] Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri H S, Chatterjee A, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53: 869-875.
- [11] Taplsz A. Anidulafungin: is it a promising option in the treatment of pediatric invasive fungal infections? [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9: 339-346.

[本文编辑] 孙岩