

• 临床检验研究 •

26 例儿童深部真菌感染的临床病例分析*

陈月生, 王红梅, 徐亚楠, 赵瑞珍, 章文, 李德发[△]

(广东省深圳市儿童医院 518026)

摘要:目的 探讨儿童深部真菌感染种类及导致感染的危险因素。方法 回顾性调查分析 2005~2010 年间 26 例已确诊为深部真菌感染的住院儿童临床资料, 分析其深部真菌感染种类及危险因素。结果 真菌感染种类: 在 26 例真菌感染患者中, 白色念珠菌 20 例, 占 76.92%; 热带念珠菌 4 例, 占 15.38%; 毛霉菌和新型隐球菌感染各 1 例, 各占 3.85%。危险因素分析: 在 26 例感染患者中, 进行过侵入性操作, 占 92.30%; 使用了 2 种及 2 种以上广谱抗生素 ≥ 4 d, 占 88.46%; 在使用了 2 种及 2 种以上广谱抗生素 ≥ 4 d 后体温在 38℃ 以上的, 占 65.38%; 手术患者, 占 50%; 应用过呼吸机, 占 50%。26 例经抗真菌治疗: 治愈 21 例, 占 80.77%; 自动出院 2 例, 占 7.7%; 死亡 3 例, 占 11.54%。结论 住院儿童深部真菌感染与各种侵入性操作、长时间使用多种抗生素、手术和使用呼吸机等多种危险因素有关。早期诊断及合理选用抗真菌药物是治愈的关键。

关键词: 儿童; 深部真菌感染; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.03.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)03-0297-02

Analysis of 26 cases of deep fungal infections in children

Chen Yuesheng, Wang Hongmei, Xu Ya'nan, Zhao Ruizhen, Zhang Wen, Li Defa[△]

(Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen Guangdong 518026, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of deep fungal infections in children. **Methods** Clinical data of 26 cases of children with deep fungal infections between 2005 and 2010 were retrospectively studied. **Results** Among the 26 cases of patients with deep fungal infections, there were 20 cases (76.92%) of *Candida albicans* infection and 4 cases (15.38%) of *Candida tropicalis* infection and each 1 case of *Cryptococcus meningitidis* and *Mucor* infection. Among related risk factors, 92.3% were with operation, 77.46% were with usage of broad-spectrum antibiotics for more than 4 days, 65.38% were with temperature more than 38℃ when broad-spectrum antibiotics were used for at least four days, 50% were with operation or usage of mechanical ventilation. All of the 26 cases of child patients accepted antifungal treatment, among whom 3 cases (11.54%) died, 2 cases (7.7%) gave up therapy and 21 cases (80.77%) were cured. **Conclusion** Several risk factors, such as long time usage of antibiotics, invasive operation, surgery and mechanical ventilation, might play important roles in deep fungal infection in children. Early diagnosis and effective management were the key factors for curing of children with deep fungal infections.

Key words: child; deep fungal infection; dangerous factor

深部真菌感染是指致病性真菌侵犯皮下组织、黏膜和内脏, 并感染器官所引起的真菌感染性疾病。深部真菌感染中侵袭性念珠菌感染最常见, 而且感染的临床特点不明显, 无特异性临床表现, 实验室检查时间长, 阳性率低, 病情严重, 死亡率高。近年来, 据国内外资料报道, 由念珠菌属所致的深部真菌感染在监护病房有逐年上升的趋势, 儿童比成年人发病率更高, 但隐匿性更强而越来越受到人们的关注, 侵袭性念珠菌感染与严重的败血症、败血性休克及多器官功能衰竭有关。据美国 2000 年的统计结果, 每 100 000 名住院患儿中有 43 例念珠菌菌血症, 而每 100 000 名成人住院患者中为 30 例念珠菌菌血症, 相比之下儿童比成人高出了 43%^[1]; 国内资料显示, 医院真菌感染率从 1993~1996 年的 13.9% 上升到了 1999~2000 年的 24.4%^[2-3]。儿童深部真菌感染已成为血液病房及重症监护室中日益突出而广泛存在的问题, 较高的发病率和极高的病死率已引起临床上越来越多的重视。对儿童深部真菌感染的早期诊断和治疗是有助于提高患儿生存率的重要条件。现对本院 2005~2010 年间通过无菌部位体液培养、鉴定和尸检已确诊的深部真菌感染患儿的病历进行回顾性调查, 分析其真菌种类及导致感染的危险因素。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 查阅本院 2005~2010 年, 经静脉血、骨髓、脑脊液、脓液、胸水、腹水及其他无菌体液标本(尿液不计在内)的培养、鉴定确诊为真菌感染的病例。回顾性地分析真菌的种类和危险因素。

1.2 诊断标准 侵袭性真菌感染的诊断标准, 按照中国侵袭性真菌感染工作组制定的《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)》^[4]: 由宿主因素、临床标准及微生物标准所组成, 诊断分 3 个级别, 即确诊、临床诊断及拟诊。通过回顾性调查方法分析本院 2005~2010 年已确诊为真菌感染病例共 26 例。其中男童 15 例, 女童 11 例, 年龄 0~10 岁, 平均 3.8 岁, 其中 3 例为新生儿。

1.3 检测方法 所有分析的临床标本中, 若为静脉血、骨髓则注入血培养瓶, 经法国梅里埃 BacT/ALERT 3D 血培养仪进行普通细菌培养和真菌培养; 胸腹水、脓液等其他标本接种血平板 35℃ 孵育, 并接种沙氏培养基 30℃ 普通孵箱培养 24~48 h 以上, 培养出的菌落经涂片染色确定并经法国梅里埃 VITEK COMPACT 全自动鉴定仪 YST 卡进行鉴定确定病例。

1.4 质控菌株 白色假丝酵母菌 ATCC90028, 近平滑假丝酵

母菌 ATCC22019, 热带假丝酵母菌 ATCC750。

2 结 果

2.1 在 26 例儿童深部真菌感染的病例中, 其中白色念珠菌感染 20 例, 占 76.92%; 热带念珠菌感染 4 例, 占 15.38%; 毛霉菌感染 1 例及新型隐球菌感染 1 例, 各占 3.85%。26 例患儿深部真菌病治愈 21 例, 占 80.77%; 2 例未愈(家长要求放弃治疗, 自动出院), 占 7.7%; 死亡 3 例, 占 11.54%。

2.2 危险因素分析 侵入性操作 24 例(包括导尿、静脉插管、机械通气、全静脉营养等); 应用 2 种或 2 种以上广谱抗菌素 ≥ 4 d 的 23 例; 应用 2 种或 2 种以上广谱抗生素 4 天后体温 ≥ 38 $^{\circ}\text{C}$ 的 17 例; 手术 13 例(包括骨髓移植); 使用呼吸机的 13 例; 创伤 7 例; 粒细胞减少、多次输血和使用免疫抑制剂各 6 例; 入住 PICU 5 例; 胃肠道疾病和血液系统肿瘤各 4 例。其危险因素构成比分析, 见表 1。

表 1 深部真菌感染危险因素构成比

危险因素种类	病例数	构成比(%)
侵入性操作	24	92.30
使用广谱抗生素 ≥ 4 d	23	88.46
抗生素治疗 4 d 后 $T \geq 38$ $^{\circ}\text{C}$	17	65.38
手术	13	50.00
应用呼吸机	13	50.00
创伤	7	26.92
粒细胞减少	6	23.07
多次输血	6	23.07
免疫抑制剂	6	23.07
入住 PICU	5	19.23
胃肠道疾病	4	15.38
血液系统肿瘤	4	15.38

3 讨 论

3.1 根据对本院 2005 年~2010 年已确诊为深部真菌感染的 26 例病例进行回顾性调查分析发现, 儿童深部真菌感染的病原菌主要为白色念珠菌感染(20/26), 占 76.92%; 其次是热带念珠菌感染(4/26), 占 15.38%; 毛霉菌和新型隐球菌感染各 1 例, 各占 3.85%。有文献曾报道了美国近年来医院血液感染的监测结果, 念珠菌属感染居第四位, 占 7.6%, 其中 53.5% 由白色念珠菌引起, 热带念珠菌占 14%, 这与念珠菌属在人体定植有关^[5]。本研究还发现, 发生深部真菌感染的患儿多数存在严重的基础疾病, 如 4 例白血病患者中就有 3 例感染了热带念珠菌, 这与相关研究结果基本一致^[6-7]。

3.2 研究数据表明, 儿童深部真菌感染的发生与多种危险因素有关。如低胎龄儿、粒细胞减少、白血病等可导致机体免疫力下降而感染; 各种侵入性操作: 如中心静脉置管、气管插管、气管切开、留置导尿管、机械通气、手术、骨髓移植等可导致机体的免疫屏障遭到破坏而感染; 还有如长期应用抗生素, 特别是第三代头孢菌素而导致肠道菌群失调都可导致儿童深部真菌感染, 而且多数为白色念珠菌。以上这些因素也是导致儿童深部真菌感染的主要危险因素。根据西班牙的一项研究发现全静脉营养、手术、多部位念珠菌定植、严重脓毒血症是发生侵袭性念珠菌感染的独立危险因素, 并有各自独立的危险因子^[8]。

3.3 儿童深部真菌感染患者, 因临床上缺乏特异性表现, 常与其他细菌感染或新生儿期的其他常见现象难以区别, 如低体温、溢乳、少哭少动、呼吸暂停、高血糖、低血压、心动过缓、腹胀、呼吸功能下降等, 甚至临床表现迅速恶化而无明显诱

因^[9-10]。另外还可能出现多器官的损害, 如肾、脑、脑膜、眼、骨及关节等。虽然真菌检测对临床诊断、调整治疗方案、预后评估有重要临床意义^[11]。但儿童深部真菌感染的早期诊断较为困难, 往往贻误治疗时间, 造成严重后果。北京协和医院 1953~1993 年共有 3 447 例尸检病例: 最终确诊为深部真菌感染的 85 例中, 而患者生前通过各种临床标本(包括血、尿、痰及伤口和口腔分泌物等)进行真菌培养和鉴定, 其阳性者仅有 15 例(17.6%); 在生前临床诊断为深部真菌感染者仅有 5 例(5.9%)。儿童由于免疫系统不完善, 更易出现侵袭性真菌感染, 但症状和体征非常不典型, 故其早期诊断比较困难。因此, 对患有某些基础疾病和严重的粒细胞缺乏, 并进行过多种侵入性操作, 同时伴有使用多种广谱抗生素治疗无效以及原因不明的持续发热, 又不能完全排除深部真菌感染的患者, 特别是对于有多种危险因素重叠出现的患者应引起高度重视。必要时可根据患者的临床表现、患者本身的基础疾、抗生素的使用情况以及各种侵入操作等危险因素同时存在时, 可采取经验性治疗方法, 以防止患儿可能出现的危险。目前伊曲康唑是唯一批准用于经验性治疗真菌感染的唑类药物。这对及时挽救患儿生命, 提高生存率有着重要意义。

参考文献

- [1] MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital[J]. Clin Infect Dis, 1998(5): 26: 642-645.
- [2] 余进, 李若瑜, 王丹, 等. 院内深部念珠菌感染的菌种类型调查及危险因素分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2000, 16(2): 211-214.
- [3] 栗芳, 王清涛, 杜小玲, 等. 医院内深部真菌感染的临床分布和药敏结果[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(3): 445-447.
- [4] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 44(7): 607-610.
- [5] De pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus Group [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [6] 孙璇, 张新友, 陈庆奇, 等. 急性白血病并发播散性热带念珠菌血症的临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(11): 1025-1027.
- [7] Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment [J]. Leuk Res, 2005, 29(5): 493-501.
- [8] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5): 730-737.
- [9] Krcmery V, Laho L, Huttova M, et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia[J]. J Med Microbiol, 2002, 51(1): 110-116.
- [10] Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93 [J]. Leukemia, 2004, 18(1): 72-77.
- [11] 董智秋, 李华, 靳松. 临床深部真菌感染分析[J]. 国际检验医学杂志, 2004, 25(5): 393-394.