

网络出版时间: 2016-10-19 13:54:51 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20161019.1354.022.html>

新生儿腹部术后并发念珠菌血症的临床特征及危险因素分析

孙静敏^{1,2}, 邓芳¹, 朱玉林¹, 金丹群²

摘要 目的 探讨新生儿腹部术后并发念珠菌血症的临床特征及危险因素。方法 回顾性分析 44 例有腹部手术史继发念珠菌血症的新生儿的临床资料, 分析其临床特征、病原学特征、高危因素及转归情况, 并应用 Logistic 回归分析相关危险因素。结果 患儿感染病原菌多见于白色念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌, 念珠菌对氟康唑耐药率为 50%。死亡组与存活组相比在氟康唑耐药方面差异无统计学意义。两组相比较, 死亡组入住 ICU 时间较长, 多并发低蛋白血症、贫血、血小板减少、肝功能损伤, 使用抗生素时间及全肠外喂养时间均较长。患儿病死率高达 36.4%。多因素 Logistic 回归分析显示, 脓毒血症、全胃肠外喂养是患儿死亡的独立危险因素, 预防性及经验性抗真菌治疗是患儿死亡的唯一保护性因素。结论 新生儿腹部术后并发念珠菌血症的患儿病情危重, 死亡率高, 结合血清学检测结果及临床危险因素可早期识别及诊断, 预防性及经验性抗真菌治疗是患儿死亡的唯一保护性因素。

关键词 真菌血症; 念珠菌病; 危险因素; 新生儿; 手术后并发症

中图分类号 R 722.13+1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)12-1817-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.12.022

随着重症医学监护技术的普及、增多、新生儿抢救水平的增高, 腹部术后危重症新生儿抢救成功率逐渐增高, 但随之而来由于广谱抗生素的使用、全胃肠外喂养、侵袭性操作等增多, 念珠菌血行感染在术后危重症新生儿的发病率逐年增加, 成为院感重要因素, 部分患儿病情进展迅速, 治疗效果不佳。因新生儿念珠菌血症临床特异性差、诊断困难、死亡率高, 该研究将腹部术后并发念珠菌血流感染的新生儿临床资料进行回顾性分析, 以期探究影响念珠菌血症病原变化的危险因素及影响预后的危险因素, 对高危患儿早期诊断、合理用药等提供依据。

2016-08-10 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1408085QH157)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院儿科, 合肥 230022

² 安徽省儿童医院儿内科, 合肥 230051

作者简介: 孙静敏, 女, 副主任医师, 硕士研究生;

邓芳, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: 149600273@qq.com

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2004 年 3 月~2015 年 9 月安徽省儿童医院重症监护室入住的腹部手术后新生儿资料, 至少 1 次真菌血培养阳性, 同时具备病原菌血流感染的临床症状及体征, 诊断为念珠菌血症的病例纳入研究。同一患者、同一住院时间内多次培养到同一菌株按 1 例计算, 多次血培养出不同念珠菌患儿以首次阳性菌为主。所有患儿病程 3 周内合并有腹部外科手术史, 医院获得性念珠菌血症的诊断标准参照卫计委《医院感染诊断标准(试行)》^[1], 共有 44 例患者入选。排除标准: 血培养念珠菌阳性但临床症状不符合考虑污染。收集 44 例患儿病历资料, 采用回顾性分析方法, 记录患儿一般情况(性别、年龄、胎龄、体重、住院时间)、基础疾病、侵入性操作(是否气管插管、留置各种引流管、中心静脉插管等)、抗生素使用情况、重要实验室检查、血培养结果、药敏试验结果、抗真菌药物使用、预后及转归。

1.2 血培养及药敏试验方法 采用 Bact/Alert 3D 全自动血培养仪及配套的 Bact/Alert 培养瓶。API 20C AUX 酵母鉴定条做念珠菌种鉴定, ATB-Fungus 药敏试剂盒行药敏试验, 均购自美国 Biomerieux 公司。结果参考美国临床实验室标准化委员会真菌药物敏感试验标准判定。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 20.0 软件进行分析, 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布资料使用独立样本 t 检验; 计数资料用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验; 危险因素分析采用 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 临床资料 本组 44 例患者中男 29 例, 女 15 例; 住院天数(16.98 ± 4.3) d, 死亡 16 例(36.4%)。胎龄 ≤ 28 周 4 例(9.1%), 28 周 < 胎龄 ≤ 32 周 16 例(36.4%), 32 周 < 胎龄 < 37 周 13 例(29.5%), 胎龄 ≥ 37 周 11 例(25%)。超低出生体重儿 4 例(9.1%), 极低出生体重儿 14 例(31.8%), 低出生体重儿 22 例(50%)。胃肠道手术 32 例(72.7%), 肝胆胰脾手术 4 例(9.1%), 泌尿道手术 1 例

(2.3%), 实体瘤 1 例(2.3%), 其他分类的腹部手术 6 例(13.6%)。存活组与死亡组患儿比较, 在年龄及入住 ICU 时间差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 患儿一般资料及基础病史

项目	存活组($n=28$)	死亡组($n=16$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女, n)	18/10	11/5	0.090	0.764
孕周(周, $\bar{x} \pm s$)	32.9 $\pm$ 4.3	33.4 $\pm$ 4.0	-0.434	0.667
出生体重($g, \bar{x} \pm s$)	1 698.2 $\pm$ 526.3	1 664.4 $\pm$ 547.8	0.202	0.841
年龄($d, \bar{x} \pm s$)	19.8 $\pm$ 3.4	23.1 $\pm$ 4.3	-2.651	0.014
现体重($g, \bar{x} \pm s$)	2 131.4 $\pm$ 478.2	2 145.0 $\pm$ 533.2	-0.087	0.931
住 PICU 天数($d, \bar{x} \pm s$)	15.9 $\pm$ 3.7	33.4 $\pm$ 4.7	-2.238	0.031

2.2 基础疾病及危险因素 基础疾病: 低蛋白血症 42 例(95.5%), 脓毒性休克 23 例(52.3%), 先天性消化道畸形 19 例(43.2%), 严重脓毒症 18 例(40.9%), 重度贫血 12 例(27.3%), 先天性心脏病 9 例(20.5%), 其他部位畸形 7 例(15.9%), 新生儿呼吸窘迫综合征 4 例(9.1%)。危险因素: 使用广谱抗生素 ≥ 10 d 20 例(45.5%); 机械通气 ≥ 7 d 9 例(11.4%); 中心静脉置管 ≥ 5 d 26 例(59.1%); 全胃肠外营养 ≥ 7 d 19 例(43.2%); 尿管留置 ≥ 3 d 5 例(11.4%); 输注血制品 ≥ 6 次 12 例(27.3%)。存活组与死亡组比较, 在脓毒症、全胃肠外喂养时间、使用广谱抗生素等方面的差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 伴随临床症状及实验室检查 本组患儿 38 例发热(86.4%); 循环灌注差 28 例(63.4%); 皮疹 8 例(18.2%); 频繁呼吸暂停 15 例(34.1%); 反应差 16 例(36.4%); 中枢神经受累 4 例(9.1%), 脑脊液

表现为脑膜炎改变; 并发急性肝功能损害 36 例(81.8%), 肝功能损害见于抗真菌治疗前 22 例, 抗真菌治疗后 14 例。

辅助检查: 白细胞计数 $< 5 \times 10^9/L$ 30 例(68.2%), 血小板下降 $< 5 \times 10^9/L$ 31 例(70.5%), 其中 11 例下降持续 ≥ 7 d。C 反应蛋白 > 50 mg/L 27 例(61.4%)。所有患儿行降钙素原(procalcitonin, PCT)、1,3- β -D 葡聚糖检测 G(glucateLL, G)试验、白介素-6 检测, 其中 33 例(75%) 患儿 PCT 升高, PCT $< 0.5 \mu g/L$ 29 例, PCT $\geq 0.5 \mu g/L$ 3 例; 43 例(97.7%) G 试验阳性; 全部患儿有不同程度白介素-6 升高。转氨酶升高 36 例(81.8%)。20 例(45.5%) 患儿合并有细菌感染, 主要病原菌为: 大肠埃希菌 9 例, 铜绿假单胞菌 4 例, 溶血葡萄球菌 2 例, 金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、肺炎链球菌各 1 例。存活组与死亡组比较, 血白蛋白、血红蛋白、白细胞、血小板的降低、肝功能损害的差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 2 医疗机构危险因素分析 [n (%)]

项目	存活组($n=28$)	死亡组($n=16$)	t/χ^2 值	P 值
抗生素使用($d, \bar{x} \pm s$)	8.2 $\pm$ 2.5	12.3 $\pm$ 2.7	-5.063	< 0.001
机械通气(≥ 7 d)	3(10.7)	6(37.5)	4.490	0.034
留置胃管(≥ 10 d)	10(35.7)	6(37.5)	0.014	0.906
导尿管(≥ 3 d)	4(14.3)	1(6.2)	0.099	0.753
中心静脉置管(≥ 5 d)	17(60.7)	9(56.2)	0.084	0.772
腹引流管(≥ 5 d)	12(42.9)	12(75.0)	4.243	0.039
输注血制品(≥ 6 次)	5(17.9)	7(43.8)	3.442	0.064
全肠外营养(≥ 7 d)	10(62.5)	10(62.5)	4.849	0.028
感染性休克	9(32.1)	13(81.2)	9.821	0.002
脓毒症	6(21.4)	11(68.8)	9.617	0.002

表 3 实验室指标及伴随临床症状

项目	存活组($n=28$)	死亡组($n=16$)	t/χ^2 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	4.2 $\pm$ 1.9	2.6 $\pm$ 1.3	3.300	0.005
血红蛋白($g/L, \bar{x} \pm s$)	105.3 $\pm$ 15.6	92.4 $\pm$ 19.1	2.442	0.019
血小板 [$\times 10^9/L, n$ (%)]	9(32.1)	13(81.2)	9.821	0.030
C 反应蛋白($mg/L, \bar{x} \pm s$)	21.7 $\pm$ 4.9	17.6 $\pm$ 2.9	3.512	0.001
血清白蛋白($g/L, \bar{x} \pm s$)	21.7 $\pm$ 4.9	17.6 $\pm$ 2.9	3.512	0.001
降钙素原($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)	0.30 $\pm$ 0.13	0.32 $\pm$ 0.14	-0.677	0.502
白介素-6($pg/ml, \bar{x} \pm s$)	25.1 $\pm$ 9.5	27.1 $\pm$ 9.9	-1.425	0.162
总胆红素($\mu mol/L, \bar{x} \pm s$)	133.64 $\pm$ 56.50	159.06 $\pm$ 57.65	-1.425	0.162
直接胆红素($\mu mol/L, \bar{x} \pm s$)	61.43 $\pm$ 27.43	71.31 $\pm$ 38.96	-0.985	0.330
谷丙转氨酶($U/L, \bar{x} \pm s$)	99.18 $\pm$ 59.47	136.94 $\pm$ 95.09	-1.624	0.112
谷草转氨酶($U/L, \bar{x} \pm s$)	92.93 $\pm$ 62.34	137.44 $\pm$ 70.32	-2.175	0.035
中枢受累 [n (%)]	1(3.6)	3(18.8)	1.299	0.254
发热 [n (%)]	25(89.3)	13(81.2)	0.084	0.771
皮疹 [n (%)]	6(21.4)	2(12.5)	0.110	0.740

2.4 病原菌构成、药敏及抗真菌治疗情况 44 例患儿菌株中,白色念珠菌 19 例(43.2%),近平滑念珠菌 10 例(22.7%),热带念珠菌 7 例(15.9%),光滑念珠菌 5 例(11.4%),克柔念珠菌 1 例(2.3%),其他非白念珠菌 2 例(4.5%)。药敏显示念珠菌对氟康唑耐药率为 50%,对伏立康唑耐药率为 52.3%,对 5-氟胞嘧啶耐药率为 50%,对两性霉素 B 耐药率为 13.6%,对伊曲康唑耐药率为 63.6%。其中各菌株对氟康唑耐药率分别为:除克柔念珠菌对氟康唑天然耐药外,其余分别为白色念珠:31.5%,光滑念珠菌:40%,热带念珠菌:57.1%,近平滑念珠菌:40%,其他非白色念珠菌:100%。死亡组与存活组比较,光滑念珠菌血症发病率增高(25.0% vs 3.6%, $\chi^2 = 4.642, P < 0.05$);对氟康唑耐药率差异无统计学意义(表 4)。共有 26 例(59.1%)的患儿进行了预防性或经验性抗真菌治疗,存活组接受相关治疗的比例高于死亡组(71.4% vs 37.5%, $\chi^2 = 4.849, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 念珠菌分布情况、耐药率及预防性抗真菌情况 [n(%)]

项目	存活组 (n=28)	死亡组 (n=16)	χ^2 值	P 值
菌株分布	-	-	-	-
白色念珠菌	14(50.0)	5(31.2)	1.459	0.227
热带念珠菌	6(21.4)	1(6.2)	1.753	0.185
光滑念珠菌	1(3.6)	4(25.0)	4.642	0.031
近平滑念珠菌	4(14.3)	6(37.5)	3.124	0.077
克柔念珠菌	1(3.6)	0(0)	-	0.636
其他	2(7.1)	0(0)	0.117	0.732
预防抗真菌	20(71.4)	6(37.5)	4.849	0.028
耐药率	-	-	-	-
氟康唑	13(46.4)	9(37.5)	0.331	0.565
伏立康唑	14(50.0)	9(56.2)	0.159	0.690
伊曲康唑	18(64.3)	10(62.5)	0.014	0.906
两性霉素 B	4(14.3)	2(12.5)	0.028	0.868
五氟胞苷	14(50.0)	8(50.0)	0.000	1.000

2.5 死亡危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析显示,脓毒血症、全肠外喂养是患儿死亡的独立危险因素,预防性及经验性抗真菌治疗是患儿死亡的唯一保护性因素,OR 值及 95% CI 分别为 8.871(1.741 ~ 45.199)、5.594(1.056 ~ 29.638)、0.141(0.025 ~ 0.784),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

侵袭性念珠菌血症是新生儿晚发型败血症的重要原因。存活者中 29% ~ 57% 有远期严重的神经系统损伤,平均神经发育要较正常儿童延缓 2 年^[8],

还可引起高达 35% 的病死率,尤其合并危险因素的患儿死亡率明显增高。本组研究病例死亡率就高达 36.4%,提示临床工作中需严密警惕念珠菌感染的发生,及早诊断、治疗。

白色念珠菌依然是新生儿导致念珠菌血症的主要病原菌。本组病例均为有腹部手术史的危重新生儿,住院期间其皮肤完整性均遭到破坏,并置入留置器械如尿管、胃管、引流管、留置针或长期气管插管,故这些因素考虑与本组研究中近平滑念珠菌感染机率增加有关。因此,建议腹部术后危重症新生儿尽量缩短留置器械的时间,减少侵入性操作的实施。

念珠菌血症缺乏特征性临床体征,可以表现为反应差等感染中毒表现。腹部术后患儿临床症状重,念珠菌血症诊断难度大,易出现诊断延迟、误诊为感染加重,导致广谱抗生素使用频率及力度加大,促使真菌血症感染扩散。早期识别危险因素,及早提示或判断真菌感染可能,可为治疗争取最佳时机。本研究显示医疗机构相关危险因素常见于:腹部手术史、中心静脉置管、入住 ICU 时间、广谱抗生素使用、机械通气、全胃肠外营养、留置各种导管等;宿主相关危险因素常见于合并脓毒血症、贫血、低蛋白、血小板减少、肝功能损伤等,与大多数报道相符^[3-4]。因此要求临床医师在临床工作中尽量避免或减少上述危险因素的出现,从而减少念珠菌血症的发生率。

由于腹部术后新生儿都会具备 1 个或多个上述危险因素,因此并不能据此准确预测念珠菌血症的发生,需联合其他方法协助诊断。本研究中大多数患儿实验室检查存在白细胞、血小板减少,C 反应蛋白、PCT 增高,这些项目异常亦可见于细菌感染导致的新生儿败血症,故不能作为确诊依据。本研究中虽 G 实验阳性率高达 100%,但目前对 G 实验阳性率的意义仍存在争议,研究^[9]显示其敏感性及其特异性为 57% ~ 97%、56% ~ 93%,不建议作为确诊依据。但 C 反应蛋白增高、血小板降低、白细胞降低、G 实验阳性可作为真菌感染的标志^[9],提示真菌感染的可能。念珠菌血症的诊断仍然依赖于血培养阳性、病史、体征及相关实验室检查,同时结合临床危险因素综合分析。

本研究中死亡组与存活组比较,光滑念珠菌血症发病率增高,这与相关报道^[7]不符,病例数较少,能否就此得出光滑念珠菌血症死亡率高于白色念珠菌血症的结论暂不能确定,有待在以后临床工作中进一步收集资料验证。本研究中合并感染性休克和

脓毒症的死亡率分别高达 81.2%、68.8%，提示上述两个危险因素是预后不良的重要标识。全肠外喂养是患儿死亡的独立危险因素，可能与全肠外喂养可加重肠道真菌易位感染及增加如中心静脉置管等危险因素的发生有关。

本研究显示预防性及经验性抗真菌治疗是患儿死亡的唯一保护性因素。氟康唑因半衰期长、蛋白结合率低等特点，成为预防用药首选。Kaufman et al^[8] 对新生儿尤其小于 1 000 g 的新生儿进行双盲对照试验，显示预防性使用氟康唑可以有效预防新生儿尤其早产、超低出生体重儿真菌血症发生率，且不增加耐药率。本研究显示腹部术后新生儿念珠菌感染的发生率为 1.4% (44/3 154)，结合国际共识^[9]，建议对非粒细胞缺乏患儿如合并中心静脉置管、静脉营养、腹部手术、抗生素使用 ≥ 14 d 等危险因素时建议使用氟康唑。对于预防性抗真菌治疗需密切结合临床，对于腹部术后新生儿体重 > 1 500 g，除非合并广谱抗生素使用、血小板减少、中心静脉置管、静脉营养的危险因素，否则不应常规给予经验性抗真菌治疗。本研究中念珠菌对氟康唑耐药率为 50%，提示对氟康唑抗真菌治疗效果不理想的患者，需密切关注药敏结果，及时调整抗真菌治疗药物。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-20.
- [2] Downey L C, Smith P B, Benjamin D K Jr, et al. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants [J]. Early Hum Dev, 2010, 86 Suppl 1: 7-12.
- [3] Feja K N, Wu F, Roberts K, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study [J]. J Pediatr, 2005, 147(2): 156-61.
- [4] Juyal D, Sharma M, Pal S, et al. Emergence of non-albicans candida species in neonatal candidemia [J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(9): 541-5.
- [5] Karageorgopoulos D E, Vouloumanou E K, Ntziora F, et al. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(6): 750-70.
- [6] Warris A, Semmekrot B A, Voss A. Candidal and bacterial bloodstream infections in premature neonates: a case-control study [J]. Med Mycol, 2001, 39(1): 75-9.
- [7] Pappas P G, Rex J H, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(5): 634-43.
- [8] Kaufman D, Fairchild K D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants [J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(3): 638-80.
- [9] Vazquez J A. Invasive fungal infections in the intensive care unit [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2010, 31(1): 79-86.

Clinical characteristics and prognostic analysis of candidemia in neonates after abdominal surgeries

Sun Jingmin^{1,2}, Deng Fang¹, Zhu Yulin¹, et al

(¹Dept of Pediatric, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Pediatric Medicine, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051)

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics and prognostic variables of candidemia in neonates after abdominal surgeries. **Methods** 44 cases of candidemic patients undergoing abdominal surgeries were retrospectively reviewed. Clinical data were collected and prognostic factors were analyzed by multivariable Logistic regression. **Results** The most common pathogens were *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*. The resistant rate to fluconazole was 50%. Compared between survival patients and death patients there was no statistical significance in the resistant rate to fluconazole. Compared with survival patients who died were comparatively of long time in ICU, hypoalbuminemia, anemia, thrombocytopenia, liver dysfunction, long time of total parenteral feeding and broad spectrum antibiotic use. By multivariable regression analysis, septicopyemia and total parenteral feeding was factors independently associated with death. Prophylactic/empirical antifungal therapy was found to be the only protective factor of death. **Conclusion** The mortality of candidemia in neonates after abdominal surgeries is high, through serological test results and clinical risk factors can early recognition and diagnosis. Prophylactic/empirical antifungal therapy is the only protective factor of death.

Key words fungemia; candidiasis; risk factors; neonate; postoperative complications