

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.001

论著 · 临床研究

儿童侵袭性肺部真菌感染危险因素分析

母发光 何海兰 李晶

(四川省医学科学院 / 四川省人民医院儿科, 四川 成都 610072)

[摘要] **目的** 分析发生侵袭性肺部真菌感染(IPFI)的危险因素,为早期防治IPFI提供理论依据。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,对2012年1月至2013年3月儿科重症监护病房住院的48例符合IPFI临床诊断的患儿和同期住院的不符合IPFI临床诊断的106例肺炎患儿的临床资料进行对照分析,应用非条件多因素logistic回归分析明确IPFI发生的主要危险因素。**结果** 真菌感染组的平均年龄、血清白蛋白水平低于非真菌感染组($P<0.01$);真菌感染组的平均住院时间、抗生素和糖皮质激素使用时间长于非真菌感染组($P<0.01$);真菌感染组的营养不良、有创机械通气、体内留置导管使用、口咽部真菌感染、并发腹泻等的比率高于非真菌感染组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示:有创机械通气、腹泻、糖皮质激素使用时间、抗生素使用时间、年龄、血清白蛋白水平是发生IPFI的独立危险因素。**结论** 临床怀疑婴幼儿IPFI而相关病原学检查困难,如果存在有创机械通气、腹泻、长时间使用广谱抗生素和糖皮质激素、低血清白蛋白血症等高危因素时,应及时考虑IPFI的可能,尽早开展经验性抗真菌治疗。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 779-782]

[关键词] 侵袭性肺部真菌感染;危险因素;儿童

Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in children

MU Fa-Guang, HE Hai-Lan, LI Jing. Department of Pediatrics, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China (Email: mufaguang@163.com)

Abstract: Objective To analyze the risk factors for invasive pulmonary fungal infection (IPFI) and to provide a theoretical basis for the early prevention and treatment of IPFI. **Methods** A retrospective case-control study was conducted on the clinical data of children hospitalized in the pediatric intensive care unit between January 2012 and March 2013. These children consisted of 48 patients with a clinical diagnosis of IPFI (IPFI group) and 106 pneumonia patients without a clinical diagnosis of IPFI (non-IPFI group). The clinical data of the two groups were compared and analyzed. The main risk factors for the development of IPFI were identified by unconditional multivariate logistic regression analysis. **Results** Compared with the non-IPFI group, the IPFI group had significantly lower mean age and serum albumin level ($P<0.01$), significantly longer mean length of hospital stay, duration of antibiotic use, and duration of corticosteroid use ($P<0.01$), and significantly higher rates of malnutrition, invasive mechanical ventilation, indwelling catheter use, oropharyngeal fungal infection, and diarrhea ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that invasive mechanical ventilation, diarrhea, long duration of corticosteroid use, long duration of antibiotic use, young age, and low serum albumin level were independent risk factors for the development of IPFI. **Conclusions** For the infants with suspected IPFI for whom pathogenic examination is difficult to perform, IPFI should be considered in cases of invasive mechanical ventilation, diarrhea, long-time uses of broad-spectrum antibiotics and corticosteroids and hypoalbuminemia, and empirical antifungal therapy should be performed as soon as possible.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 779-782]

Key words: Invasive pulmonary fungal infection; Risk factor; Child

近年来, 由于抗生素、糖皮质激素的滥用, 以及免疫抑制剂、人工呼吸机、留置导管等各种治疗手段的广泛使用, 使得深部真菌感染, 尤其是侵袭性肺部真菌感染 (invasive pulmonary fungal infection, IPFI) 呈持续增多趋势^[1-2]。对于儿科病人而言, IPFI 的预后较细菌感染差, 病死率比细菌感染更高, 早期诊断及治疗是改善预后的关键^[3]。国外经验性抗真菌治疗证明是有效的^[4], 国内对于是否采取经验性治疗尚无量化标准。本研究就符合 IPFI 临床诊断的 48 例病例进行回顾性分析, 探讨其危险因素, 为早期防治 IPFI 提供理论依据, 并指导临床合理用药和诊疗操作。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 1 月至 2013 年 3 月我院儿科重症监护病房住院患儿中符合 IPFI 临床诊断的 48 例患儿为真菌感染组, 其原发基础疾病为: 重症支气管肺炎 28 例, 支气管哮喘 3 例, 结核性脑膜炎 2 例, 急性肾功能衰竭 3 例, 急性淋巴细胞性白血病 3 例, 先天性心脏病 4 例, 急性坏死性小肠炎 2 例, 先天性胆道闭锁 2 例, 原发性腹膜炎 1 例。同期不符合 IPFI 诊断的 106 例肺炎患儿为非真菌感染组, 其原发基础疾病为: 重症支气管肺炎 72 例, 支气管哮喘 10 例, 急性肾功能衰竭 7 例, 化脓性脑膜炎 6 例, 急性淋巴细胞性白血病 4 例, 血小板减少性紫癜 3 例, 糖尿病 2 例, 烫伤术后 2 例。两组患儿男女性别分布差异无统计学意义 ($P>0.05$)。诊断标准参照中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)》^[4]。IPFI 的临床诊断标准: 宿主因素 + 临床证据 + 下列 3 种有临床诊断意义的微生物学证据之一者: (1) 合格痰标本或支气管肺泡灌洗液经直接镜检发现菌丝, 真菌培养阳性; (2) 胸腔积液或血液真菌培养阳性; (3) 血液标本 G 试验阳性。

1.2 方法

采用回顾性病例对照研究方法, 系统阅读并分析入组患儿的临床特征。纳入的 IPFI 危险因素包括: 年龄、住院时间、抗生素和糖皮质激素使用时间、血清白蛋白、血红蛋白、机械通气、体内留置导管、营养不良、口腔部真菌感染、并发症 (腹泻、心功能不全)。进行非条件多因素 logistic 回归分析, 找出导致患儿 IPFI 的主要独立危险因素。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验。对有统计学意义的变量进行非条件多因素 logistic 回归分析, 以明确 IPFI 发生的主要独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部真菌感染情况

真菌感染组 48 例患儿共检出真菌 63 株, 包括白色念珠菌 46 株 (73%), 热带念珠菌 6 株 (10%), 近平滑念珠菌 4 株 (6%), 光滑念珠菌 3 株 (5%), 克柔念珠菌 2 株 (3%), 曲霉菌 2 株 (3%)。

2.2 肺部真菌感染组与非真菌感染组的临床特征比较

真菌感染组的平均年龄、血清白蛋白水平低于非真菌感染组 ($P<0.01$); 真菌感染组的平均住院日、抗生素使用时间和糖皮质激素使用时间长于非真菌感染组 ($P<0.05$); 真菌感染组的营养不良、有创机械通气、体内保留导管使用、口腔部真菌感染、并发腹泻等的比率高于非感染组 ($P<0.05$); 两组血红蛋白和并发心功能不全的发生率相比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.3 多因素回归分析

非条件多因素 logistic 回归分析显示有创机械通气、腹泻、糖皮质激素和抗生素使用时间、年龄、白蛋白水平是 IPFI 发生的独立危险因素, 见表 2。

表 1 真菌感染组与非感染组间的临床特征比较

临床指标	非真菌感染组 (n=106)	真菌感染组 (n=48)	t(χ ²) 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	2.8 ± 1.4	1.8 ± 1.2	-4.24	<0.001
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	13 ± 4	14 ± 4	2.49	0.014
广谱抗生素使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	8.2 ± 2.8	10.0 ± 3.0	3.64	<0.001
糖皮质激素使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	3.9 ± 2.3	5.5 ± 2.3	3.84	<0.001
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	105 ± 15	101 ± 15	-1.50	0.136
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	31 ± 4	28 ± 5	-3.527	0.001
有创机械通气 [n(%)]	6(5.7)	12(25.0)	(11.97)	0.001
体内留置导管 [n(%)]	17(16.0)	15(31.2)	(4.65)	0.031
营养不良 [n(%)]	9(8.5)	11(22.9)	(6.09)	0.014
口咽真菌感染 [n(%)]	12(11.3)	15(31.2)	(9.08)	0.003
腹泻 [n(%)]	9(8.5)	17(35.4)	(17.07)	<0.001
心功能不全 [n(%)]	11(10.4)	9(18.8)	(2.05)	0.152

表 2 肺部真菌感染危险因素的 logistic 回归分析

高危因素	b	Wald χ ²	P	OR	95%CI
有创机械通气	2.025	9.14	0.009	7.580	1.675~34.292
腹泻	1.504	6.04	0.014	4.499	1.356~14.925
糖皮质激素使用时间	0.272	7.55	0.006	1.313	1.081~1.595
广谱抗生素使用时间	0.168	5.02	0.025	1.183	1.022~1.369
白蛋白	-0.116	5.38	0.022	0.891	0.807~0.983
年龄	-0.535	9.14	0.002	0.586	0.414~0.828

3 讨论

侵袭性真菌感染的发病率逐年上升,我国医院感染监控网横断面调查显示,院内真菌感染的发生率为 10.62%,占医院感染各种病原体的第 3 位,其中以 IPFI 最常见,大约占 50%~60%^[5]。IPFI 临床表现不具有特异性,利用痰或支气管灌洗液行真菌涂片及培养,易受寄生真菌污染,而且痰培养时间相对较长。病理活检为有创检查,在危重患儿中存在较大局限。因此,早期诊断困难,易造成漏诊、误诊,严重影响患儿的预后^[6]。未经及时治疗的肺部真菌感染患者的病死率可高达 30%~80%^[7]。国外资料报道,侵袭性念珠菌病的病死率为 28%~59%,侵袭性曲霉菌病病死率为 38%~80%^[8]。因此,早期经验性抗真菌治疗显得尤为重要^[9]。

IPFI 是指真菌侵入气管、支气管及肺组织引起的感染,不包括真菌寄生和过敏引起的肺部病变^[10]。其常见病原体是念珠菌,属条件致病菌,可从健康人体的胃肠道、阴道、口腔分离出来;真菌定植是发生真菌感染的主要病理生理因素,

当机体抵抗力下降时,易引起机会感染^[11]。本研究显示肺部真菌感染的主要病原体为念珠菌,主要为继发真菌感染,其中白色念珠菌占 73%,与国内有关报道相似^[12-13]。儿童呼吸道发育、免疫功能状况是 IPFI 发生的内在因素,而医源性因素是重要的外在因素。肺部真菌感染的发生是机体与真菌相互作用的结果,其最终结局取决于真菌的致病性、机体的免疫状态及环境条件对机体的影响^[14]。本研究提示发生 IPFI 的外在因素为:住院时间、抗生素使用时间、糖皮质激素使用时间、体内留置导管、有创机械通气使用率;内在因素为:年龄、低蛋白血症、口咽部真菌感染、营养不良、并发腹泻。logistic 多因素回归分析筛选出 IPFI 发生的主要危险因素为:年龄、有创机械通气、抗生素使用时间、糖皮质激素使用时间、低蛋白血症、腹泻等。其中有创机械通气(OR 值 7.580)是 IPFI 发生的最重要的外在独立危险因素。儿童机体免疫功能相对较低,黏膜屏障功能差,定植于口咽部和胃肠道的真菌很容易进入下呼吸道,加之呼吸道弹性纤维及肌肉发育不完善,纤毛清除率低,容易发生肺部感染。出现呼吸功能紊乱时,

常需要呼吸机辅助通气,人工气道的建立破坏了呼吸道的咳嗽反射、气道黏膜屏障的防御功能,使定植于口咽部的真菌通过导管与气管间隙或侵入性操作进入下呼吸道而增加 IPFI 的风险^[15]。糖皮质激素等免疫抑制剂的长时间使用,可导致吞噬细胞功能减弱,淋巴细胞功能受损,炎症反应受抑制,机体对抗原抗体反应性降低而诱发真菌感染^[16]。长期大剂量广谱抗生素的应用,使正常菌群被抑制,微生态失衡,真菌大量繁殖而导致感染^[17]。年龄越小,免疫功能相对较差,易于发生感染。感染、炎性渗出消耗白蛋白;另外腹泻使肠道菌群失调定植于消化道的真菌繁殖,发生真菌血症,也可使消化吸收功能下降,导致低蛋白血症,机体免疫力下降,增加了发生 IPFI 的机率^[18]。因此对感染患儿使用抗真菌感染的同时,还应加强免疫支持治疗,提高预防和抗感染的效果。

综上,有创机械通气、腹泻、长时间使用广谱抗生素和糖皮质激素是儿童 IPFI 发生的独立危险因素。年龄越小,越易发生 IPFI。怀疑 IPFI 而存在上述高危因素时,就应考虑 IPFI 的可能,如及时作相关病原学检查困难,应尽早进行经验性抗真菌治疗。儿童 IPFI 主要病原体为白色念珠菌,氟康唑为三唑类抗真菌药,对白色念珠菌具有较好疗效、副作用少,对疑有继发性真菌感染时可作为首选,足量口服 4~5 d 无效再换用伊曲康唑或伏立康唑^[1-2,11]。临床上还应尽量避免不必要的有创检查和操作,规范使用抗生素和糖皮质激素,以防 IPFI 的发生。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学会呼吸学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)[J].中华儿科杂志,2009,47(2):96-98.
[2] 赵顺英,江载芳.危重侵袭性肺部真菌病[J].实用儿科临床

杂志,2009,24(4):243-245.
[3] Dhillon RH, Clark J. Fungal infection in the critically ill[J]. Trends Anaesth Crit Care, 2011, 1(4): 201-218.
[4] Vallejo C, Barberán J. Empirical antifungal treatment: a valid alternative for invasive fungal infection[J]. Rev Esp Quimioter, 2011, 24(3): 117-122.
[5] 文细毛,任南,吴安华,等.2010年全国医院感染横断面调查感染病例病原分布及其耐药性[J].中国感染控制杂志,2012,11(1):1-6.
[6] Lopes MM, Barros R, Peres I, et al. Surveillance of nosocomial fungal infections in a Portuguese paediatric hospital: incidence and risk factors[J]. J Med Mycol, 2006, 16(4): 212-219.
[7] 刘正印,盛瑞媛,李旭丽,等.院内真菌感染 149 例分析[J].中华医学杂志,2003,83(5):399-402.
[8] Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe[J]. Mycoses, 2009, 52(3): 197-205.
[9] Cakir FB, Cakir E, Berrak SG, et al. Invasive respiratory aspergillosis is a treatable disease with early diagnosis and aggressive therapy[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27(6): 422-434.
[10] 中华内科学杂志编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J].中华内科学杂志,2006,45(8):697-700.
[11] 黄敬孚.侵袭性肺念珠菌病的诊治[J].中华儿科杂志,2009,47(4):318-319.
[12] 常莉,石华,周伟,等.儿童侵袭性真菌感染的临床特征及病原菌分析[J].中国当代儿科杂志,2012,14(12):933-937.
[13] 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(4):772-784.
[14] 梁穗新,陈炫炜,何少茹,等.婴儿院内肺部真菌感染的危险因素[J].实用儿科临床杂志,2011,26(13):1012-1014.
[15] 刘又宁,余丹阳,孙铁英,等.中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J].中华结核和呼吸杂志,2011,34(2):86-90.
[16] 蔡小芳,孙继民,董宗祈,等.儿童重症监护病房侵袭性真菌感染 38 例临床分析[J].中国当代儿科杂志,2013,15(8):644-648.
[17] 黄玉蓉,郭素君,吴秋英,等.呼吸重症监护病房深部真菌感染特点及其相关危险因素分析中华医院感染学杂志[J].2010,20(14):2033-2034.
[18] Peter GP, Carol AK, David A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Diseases, 2009, 48(1): 503-535.

(本文编辑:邓芳明)