

论著·临床研究

乌鲁木齐市多中心儿童侵袭性念珠菌病临床特征及其血流感染的危险因素分析

艾比白·艾尔肯¹ 马志华¹ 熊代琴³ 徐佩茹^{1,2}

(新疆医科大学第一附属医院 1. 儿科; 2. 新疆维吾尔自治区循证医学研究所;
3. 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 了解儿童侵袭性念珠菌病的临床特征, 探讨念珠菌血流感染的危险因素。**方法** 选取2010年1月至2015年12月乌鲁木齐市5家三级医院确诊或临床诊断的134例侵袭性念珠菌病患儿为研究对象。采用多中心、回顾性研究方法, 检测患儿真菌感染类型及构成比, 比较念珠菌血流感染组及非血流感染组患儿的临床资料, 并应用logistic多因素回归分析探讨念珠菌血流感染的危险因素。**结果** 134例患儿中分离出134株念珠菌菌株, 其中非白色念珠菌占53.0%。侵袭性念珠菌病在PICU及非PICU病区的发生率分别为41.8%、48.5%。血流感染为主(68例, 50.7%), 其次为尿路感染(45例, 33.6%)。念珠菌血流感染组与非血流感染组在年龄及广谱抗生素使用率、慢性肾功能不全发生率、心力衰竭发生率、留置尿管率及非白色念珠菌感染率比较中差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示, 年龄(1~24个月)($OR=6.027$)、非白色念珠菌感染($OR=1.020$)是念珠菌血流感染的独立危险因素。**结论** 侵袭性念珠菌病在儿科ICU及非ICU病区发生率基本相同; 感染菌株以非白色念珠菌为主; 血流感染为最常见的念珠菌感染形式; 年龄1~24个月及非白色念珠菌感染患儿发生念珠菌血流感染的风险增加。 **[中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 414-418]**

[关键词] 侵袭性念珠菌病; 多中心研究; 危险因素; 儿童

Clinical features of invasive candidiasis and risk factors for Candida bloodstream infection in children: a multicenter study in Urumqi, China

AI Bi Bai · AI Er Ken, MA Zhi-Hua, XIONG Dai-Qin, XU Pei-Ru. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Xu P-R, Email: xupeiuru126@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of invasive candidiasis in children and the risk factors for Candida bloodstream infection. **Methods** A retrospective study was performed on 134 children with invasive candidiasis and hospitalized in 5 tertiary hospitals in Urumqi, China, between January 2010 and December 2015. The Candida species distribution was investigated. The clinical data were compared between the patients with and without Candida bloodstream infection. The risk factors for Candida bloodstream infection were investigated using multivariate logistic regression analysis. **Results** A total of 134 Candida strains were isolated from 134 children with invasive candidiasis, and non-albicans Candida (NAC) accounted for 53.0%. The incidence of invasive candidiasis in the PICU and other pediatric wards were 41.8% and 48.5% respectively. Sixty-eight patients (50.7%) had Candida bloodstream infection, and 45 patients (33.6%) had Candida urinary tract infection. There were significant differences in age, rate of use of broad-spectrum antibiotics, and incidence rates of chronic renal insufficiency, heart failure, urinary catheterization, and NAC infection between the patients with and without Candida bloodstream infection ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that younger age (1-24 months) ($OR=6.027$) and NAC infection ($OR=1.020$) were the independent risk factors for Candida bloodstream infection. **Conclusions** The incidence of invasive candidiasis is similar between the PICU and other pediatric wards. NAC is the most common species of invasive candidiasis. Candida bloodstream infection is the most common invasive infection. Younger age (1-24 months) and NAC infection are the risk factors for Candida bloodstream infection. **[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(4): 414-418]**

Key words: Invasive candidiasis; Multicenter study; Risk factor; Child

[收稿日期] 2016-10-25; [接受日期] 2017-01-09

[作者简介] 艾比白·艾尔肯, 女, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 徐佩茹, 女, 主任医师, 教授。

侵袭性念珠菌病 (invasive candidiasis) 是由念珠菌属引起的系统性真菌感染, 包括念珠菌血症、播散性念珠菌病以及累及深部器官念珠菌病。随着儿童免疫缺陷病、恶性肿瘤病例的增加, 以及广谱抗生素的广泛应用、侵袭性操作的增多, 临床上发现儿童侵袭性念珠菌病病例增多, 病死率居高不下。国内成年人侵袭性念珠菌院内感染的病死率高达 37.7%^[1], 尚缺乏儿童侵袭性念珠菌院内感染系统的流行病学资料。本研究采用多中心回顾性调查, 收集乌鲁木齐市 5 家三级医院 2010 年 1 月至 2015 年 12 月收治的确诊或临床诊断的 134 例侵袭性念珠菌病病例, 分析侵袭性念珠菌感染的病原菌分布、临床特点、高危因素、治疗和预后, 为提高儿童侵袭性真菌感染诊疗水平及改善患儿预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 1 月至 2015 年 12 月间于新疆医科大学第一附属医院、新疆维吾尔自治区人民医院、乌鲁木齐市第一人民医院、新疆医科大学第二附属医院、新疆医科大学第五附属医院 5 家三级医院住院, 血液、正常无菌体液 (包括脑脊液、胸水、腹水、胆汁、关节腔积液等)、深部脏器组织 (包括肺、肝、脑等) 念珠菌培养或镜检阳性的病例纳入本研究。依据侵袭性真菌病诊断标准^[2-3]筛选出“确诊”及“拟诊”为侵袭性念珠菌病的病例。剔除病例资料不全及重复病例, 痰标本中分离出念珠菌菌株的病例也予以排除。根据上述入选标准, 本研究共入选侵袭性念珠菌病病例 134 例, 其中确诊 127 例, 拟诊 7 例。134 例患儿中, 男 78 例 (58.2%), 女 56 例 (41.8%), 年龄 7 d 至 14 岁, 平均年龄 4 岁 5 个月。其中新疆医科大学第一附属医院 41 例, 新疆维吾尔自治区人民医院 34 例, 乌鲁木齐市第一人民医院 32 例, 新疆医科大学第二附属医院 15 例, 新疆医科大学第五附属医院 12 例。

1.2 方法

按照设计的侵袭性念珠菌病调查表, 回顾性分析符合上述入选标准的侵袭性念珠菌病患儿的病例资料, 包括患儿年龄、性别、住院科室、基

础疾病、侵入性操作 (留置深静脉置管、留置导尿管、有创机械通气、留置体腔引流管)、胃肠外营养、是否存在微生物学检查证实的相同真菌定植及抗生素使用情况等临床资料, 并记录患儿抗真菌药物使用情况及预后。

1.3 统计学分析

统计分析采用 SPSS 19.0 软件。计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 两组间率的比较采用 χ^2 检验。对单因素分析有统计学意义的变量进行非条件多因素 logistic 回归分析, 以明确念珠菌血流感染发生的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般情况

134 例患儿中, 年龄 < 1 个月 18 例 (13.4%), 1~24 个月 68 例 (50.7%), > 24 个月 48 例 (35.9%)。血流感染 68 例 (50.7%), 尿路感染 45 例 (33.6%), 其他部位感染 21 例 (15.7%)。侵袭性念珠菌病发生前, 56 例 (41.8%) 曾入住 PICU, 13 例 (9.7%) 入住 NICU, 65 例 (48.5%) 入住儿科普通病房。机械通气治疗 59 例 (44.0%), 94.8% 患儿出现侵袭性念珠菌病之前静脉使用过抗生素治疗。50 例 (37.3%) 患儿培养结果出来之前经验性预防性使用过抗真菌药物。本组病例单用抗真菌药物治疗情况为: 氟康唑 79 例 (59.0%), 卡泊芬净 24 例 (17.9%), 两性霉素 B 20 例 (14.9%), 伏立康唑 5 例 (3.7%)。4 例 (3%) 患儿伊曲康唑无效后改联合卡泊芬净与两性霉素 B 治疗。2 例 (1.5%) 患儿联合卡泊芬净与伏立康唑治疗。30 d 内病死率为 17.2% (23 例)。

2.2 微生物学检测结果

134 例患儿各种标本中分离出 134 株念珠菌菌株, 其中白色念珠菌 63 株 (47.0%), 非白色念珠菌 71 株 (53.0%)。71 株非白色念珠菌各类型菌种分布为: 近平滑念珠菌 18 株, 热带假丝酵母菌 11 株, 光滑念珠菌 6 株, 葡萄牙假丝酵母菌 5 株, 乳酒假丝酵母菌 3 株, 高里假丝酵母菌 2 株, 克鲁斯假丝酵母菌和都柏林念珠菌各 1 株, 另 24 株归为非白色念珠菌, 但无法分类。不同感染部位、住院科室的念珠菌菌株分布见表 1。

表 1 不同感染部位及住院科室的念珠菌菌株分布 [例(%)]

分组	例数	白色念珠菌	近平滑念珠菌	热带假丝酵母菌	光滑念珠菌	葡萄牙假丝酵母菌	乳酒假丝酵母菌	高里假丝酵母菌	克鲁斯假丝酵母菌	都柏林念珠菌	未分类
感染部位											
非血流感染	66	37(56)	6(9)	5(8)	3(5)	1(2)	1(2)	2(3)	1(2)	—	10(15)
血流感染	68	26(38)	12(18)	6(9)	3(4)	4(6)	2(3)	—	—	1(1)	14(21)
住院科室											
PICU	56	26(46)	11(20)	4(7)	1(2)	3(5)	1(2)	—	—	—	10(18)
NICU	13	6(46)	2(15)	—	2(15)	—	—	1(8)	—	—	2(15)
普通病房	65	31(48)	5(8)	7(11)	3(5)	2(3)	2(3)	1(2)	1(2)	1(2)	12(18)

2.3 血流感染组与非血流感染组间临床特征的比较

念珠菌血流感染组合并慢性肾功能不全、心功能不全、使用广谱抗生素、留置尿管及非白色念珠菌感染的比例高于非血流感染组 ($P<0.05$) ; 1~24 个月患儿比例血流感染组高于非血流感染组, 而两组年龄 <1 个月及 >24 个月患儿比例差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。两组性别构成比及糖皮质激素使用率、预防性抗真菌治疗率、静脉营养率、机械通气率、留置中心静脉导管率及合并血液 / 肿瘤疾病率相比差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。见表 2。

表 2 血流感染组和非血流感染组临床特征比较

[例(%)]

临床指标	非血流感染组 (n=66)	血流感染组 (n=68)	χ^2 值	P 值
男性	39(59)	39(57)	0.04	0.83
1~24 月龄	8(12)	21(31)	9.08	0.003
合并血液 / 肿瘤疾病	13(20)	16(24)	0.29	0.59
慢性肾功能不全	19(28)	9(13)	4.90	0.027
心功能不全	12(18)	4(6)	4.82	0.028
使用广谱抗生素	59(89)	67(99)	3.48	0.026
留置中心静脉导管	38(58)	46(68)	1.45	0.22
留置尿管	45(68)	29(43)	8.83	0.003
机械通气	27(41)	31(46)	0.30	0.58
静脉营养	51(77)	39(57)	6.03	0.12
糖皮质激素治疗	13(20)	18(26)	0.86	0.35
预防性抗真菌治疗	20(30)	30(44)	2.73	0.098
非白色念珠菌感染	27(41)	44(65)	7.61	0.006

2.4 念珠菌血流感染的多因素回归分析

为控制各因素之间的相互作用和混杂, 将上述单因素分析中差异有统计学意义的变量行多因

素 logistic 回归分析, 各变量赋值见表 3。多因素分析显示, 年龄 1~24 个月 ($OR=6.027$; $95\%CI$: $2.944\sim12.744$) 、非白色念珠菌感染 ($OR=1.020$; $95\%CI$: $1.003\sim1.037$) 是发生念珠菌血流感染的独立危险因素 (表 4)。

表 3 念珠菌血流感染可能的危险因素赋值说明

因素	变量名	赋值说明
年龄	X_1	<1 个月 =1; 1~24 个月 =2; >24 个月 =3
慢性肾功能不全	X_2	是 =1; 否 =0
心功能不全	X_3	是 =1; 否 =0
使用广谱抗生素	X_4	是 =1; 否 =0
留置尿管	X_5	是 =1; 否 =0
非白色念珠菌感染	X_6	是 =1; 否 =0
是否患念珠菌血流感染	Y	是 =1; 否 =0

表 4 念珠菌血流感染危险因素的多因素回归分析

变量	b	S_b	χ^2	P	OR	95%CI
1~24 月龄	1.796	0.383	21.97	<0.01	6.027	2.944~12.744
非白色念珠菌感染	0.020	0.008	5.43	0.02	1.020	1.003~1.037
常数项	-2.54	0.654	14.34	<0.01		

3 讨论

以往研究报道 ICU 侵袭性念珠菌病的发生率远高于普通病房, 但近年的大规模调查结果显示大部分侵袭性念珠菌病病例发生于 ICU 之外的内外科普通病房^[1,3]。本研究结果显示, 侵袭性念珠菌病在 PICU 及非 PICU 病区发病率基本相近, 与国外学者 Celebi 等^[4]及 Pemán 等^[5]研究结果相近。目前对于新生儿、中性粒细胞减少、血液 / 肿瘤患

儿及PICU住院患儿发生的侵袭性念珠菌病,由于高危因素较为明确,医生容易掌握及诊断。但在非PICU及非血液/肿瘤病区患儿中,侵袭性念珠菌病的误诊率相对较高,影响了患儿的治疗及预后。造成误诊的主要原因之一是对这些患儿发生侵袭性念珠菌病的高危因素认识不足。因此,临床工作中对各病区合并不同基础疾病及有潜在危险因素的患儿均应注意预防和监测侵袭性念珠菌病的发生。

近年来随着新型抗真菌药物应用于临床,菌种对抗真菌药易感性差异以及免疫缺陷性疾病及器官移植术增多等,真菌血流感染的病原体谱也发生着变迁,非白色念珠菌比例不断升高^[6-8]。本研究中,非白色念珠菌占侵袭性念珠菌病菌种的53.0%,与文献报道结果相一致^[9]。念珠菌血流感染的病原体谱与地域、年龄、原发病、住院科室(ICU及非ICU)、抗生素使用情况及抗真菌药物使用习惯不同有关^[9-11]。

本研究多因素logistic回归分析结果显示,非白色念珠菌感染增加念珠菌血流感染的风险。本组病例中,近平滑念珠菌检出率在念珠菌血流感染患儿中达18%,仅次于白色念珠菌的检出率,成为本组病例血流感染的第二位病原菌。无论国内或国外的研究,近平滑念珠菌血液分离率都高于其他非白色念珠菌^[9-12]。从近平滑念珠菌的分离部位来源看,血液都是近平滑念珠菌最常见的感染部位,生物膜形成是近平滑念珠菌最重要的毒力因子之一。由于近平滑念珠菌在高脂营养液中具有较好生长能力和对置入性导管等医疗装置的易亲和力,临床上也常见于导管相关感染或进行静脉高营养的患者^[13]。值得注意的是,近平滑念珠菌在病人使用医疗设备前即可通过相关人员的手粘附到医疗设备上,从而形成生物膜,这与院内感染的发生有着密不可分的关系。这提示临床工作中应加强各种置管的严格无菌操作,采取合理预防措施以减少院内获得性侵袭性真菌感染的发生。

本研究单因素分析显示,应用广谱抗生素与念珠菌血流感染相关。长时间应用广谱抗生素可能破坏了肠内菌群环境,将杀死或抑制人体生态平衡菌群中的敏感菌株,导致真菌过度生长甚至恶性繁殖,继发真菌感染^[14]。与年长儿相比,年

幼儿皮肤黏膜屏障功能较差,真菌易定植,吞噬细胞和T淋巴细胞功能尚未发育成熟,对真菌的清除能力不足,这些因素造成婴幼儿发生的念珠菌血流感染机会大于年长儿。本研究多因素分析结果显示,年龄1~24个月是发生念珠菌血流感染的独立危险因素,与其他两个年龄组患儿比较,1~24月龄患儿发生念珠菌血流感染危险性约增加5倍。

本研究134例侵袭性念珠菌病患儿病死率为17.2%,明显低于文献报道的25.5%~60%^[4,6]。本组病例病死率较低的原因考虑为:本研究的研究对象不包括骨髓移植者;未局限在PICU病区及高危因素明确患儿;37.3%患儿提前暴露于氟康唑治疗。

本研究尚存在一些局限。首先,本研究存在信息量不足及选择性偏倚等所有回顾性研究都存在的固有限制。其次,本研究为多中心研究,有些中心的药敏试验结果资料不全,故无法进行药敏及耐药性分析。最后,鉴于回顾性分析危险因素,考察的指标可能不够全面。

综上所述,侵袭性念珠菌病在儿科ICU及非ICU病区发生率基本相同,因此,临床工作中对各病区合并不同基础疾病及危险因素的患儿均应注意预防和监测侵袭性念珠菌病的发生。儿童侵袭性念珠菌病的感染菌株以非白色念珠菌为主,非白念珠菌感染已经成为一个不容忽视的问题。年龄1~24个月、非白色念珠菌感染是发生念珠菌血流感染的独立危险因素。临床怀疑念珠菌血流感染且存在上述高危因素时,如及时做相关病原学检查困难,可尽早进行经验性抗真菌治疗。

志谢:本研究病例的收集得到新疆维吾尔自治区人民医院儿科罗新辉主任、乌鲁木齐市儿童医院PICU刘璐主任、新疆医科大学第二附属医院儿科李淑芬主任、新疆医科大学第五附属医院儿科陈春花主任的大力支持;本研究数据由新疆医科大学流行病学教研室培尔顿·米吉提副教授协助统计,特此感谢。

[参 考 文 献]

- [1] Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18

- (Suppl 7): 9-18.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《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.
- [3] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.
- [4] Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, et al. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study[J]. Mycoses, 2008, 51(3): 248-257.
- [5] Pemán J, Cantón E, Quindós G, et al. Epidemiology, species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey[J]. Antimicrob Chemother, 2012, 67(5): 1181-1187.
- [6] Hegazi M, Abdelkader A, Zaki M, et al. Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt[J]. J Infect Dev Ctries, 2014, 8(5): 624-634.
- [7] Wisplinghoff H, Ebberts J, Geurtz L, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(3): 78-81.
- [8] Oliveira VK, Ruiz Lda S, Oliveira NA, et al. Fungemia caused by *Candida* species in a children's public hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2014, 56(4): 301-305.
- [9] Dutta A, Palazzi DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population[J]. Pediatr Infect Dis, 2011, 30(8): 664-668.
- [10] Kuzucu C, Durmaz R, Otlu B, et al. Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of *Candida* isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at a medical center in Turkey[J]. New Microbiol, 2008, 31(3): 401-408.
- [11] 郭鹏豪, 廖康, 陈冬梅, 等. 2009-2012 年临床无菌体液标本中真菌的菌群分布及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3414-3416.
- [12] 郭靓, 康梅, 谢铁. 华西医院近年血液及脑脊液中真菌培养结果回顾分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(8): 1510-1513.
- [13] Chen CY, Sheng WH, Huang SY, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with candidaemia due to *Candida parapsilosis* sensu lato species at a medical centre in Taiwan, 2000-12[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(5): 1531-1538.
- [14] Erdem F, Tuncer Ertem G, Oral B, et al. Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by *Candida* species[J]. Mikrobiyol Bul, 2012, 46(4): 637-648.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)核心库期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月 15 日出版,向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元,全年 240 元。邮发代号:国内 42-188;国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统,免审稿费,审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部,邮编 410008

电话:0731-84327402;传真:0731-84327922;Email: ddek7402@163.com;网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)。

《中国当代儿科杂志》编辑部