

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.010

论著·临床研究

## 儿童重症监护病房侵袭性真菌感染 38 例临床分析

蔡小芳<sup>1</sup> 孙继民<sup>1</sup> 董宗祈<sup>2</sup> 李文斌<sup>3</sup>

(武汉市儿童医院 1.急救科; 2.呼吸内科, 湖北 武汉 430016;  
3.华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030)

**[摘要]** 目的 探讨儿童重症监护病房(PICU)侵袭性真菌感染(IFI)的临床特征,为其有效防治提供依据。  
**方法** 回顾性分析 38 例 IFI 患儿的临床特征及治疗转归情况。**结果** 38 例患儿中,以呼吸道感染最多见(89%);感染前均有较严重的基础疾病,且使用过多种抗生素,其中碳青霉烯类抗生素使用率高达 95%;47% 患儿曾全身激素治疗;所有患儿均有侵入性操作史,其中 47% 患儿接受过气管插管及机械通气治疗;所有患儿临床症状及体征不典型,影像学检查无特异性。真菌培养共检出致病真菌 56 株,以白色念珠菌为主(41%),其次为曲霉菌(25%)和毛霉菌(20%);所有患儿及时予以高效抗真菌药物治疗,治愈 15 例,好转 16 例,有效率为 82%,不良反应发生率为 16%。**结论** 呼吸道为最常见 IFI 感染部位;白色念珠菌为主要病原;多数患儿有严重基础疾病、广谱抗生素及糖皮质激素的使用史和侵入性操作史;早期诊断、及时使用高效抗真菌药物可改善预后。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 644-648]

**[关键词]** 儿童重症监护病房;侵袭性真菌感染;儿童

## Invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit: a clinical analysis of 38 cases

CAI Xiao-Fang, SUN Ji-Min, DONG Zong-Qi, LI Wen-Bin. Department of Emergency, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China (Li W-B, Email: lwb717299@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of invasive fungal infections (IFI) in the pediatric intensive care unit (PICU) and, to provide a basis for the effective prevention and treatment of IFI. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical features and treatment outcomes of 38 children with IFI who were admitted to the PICU of Wuhan Children's Hospital between January 2009 and August 2012. **Results** Pulmonary fungal infection (90%) was the most common among the 38 cases. Before diagnosis of IFI, all patients had severe underlying diseases and received several broad-spectrum antibiotics, including carbapenems, which were used in 95% of cases; 47% of all cases had been treated with corticosteroids systemically; all patients had received invasive operations, and 47% of them had undergone endotracheal intubation and mechanical ventilation. None of these cases had either typical clinical symptoms and signs or specific imaging findings. Fifty-six strains of fungi were isolated, with *Candida albicans* (41%), *Aspergilli* (25%), and *Mucor* (20%) being the most common ones. All patients received timely antifungal therapies, 15 cases were cured and 16 cases showed improvements, with a response rate of 82%, and the rate of adverse events was 16%. **Conclusions** In the PICU, the respiratory tract is the most common site of IFI infection, and *Candida albicans* is the leading pathogen. Severe underlying diseases, use of broad-spectrum antibiotics and corticosteroids, and invasive operations are the main risk factors for IFI in the PICU. Early diagnosis and timely treatment with high-performance antifungal drugs can improve the prognosis in children with IFI.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 644-648]

**Key words:** Intensive care unit; Invasive fungal infection; Child

近年来,随着广谱抗生素、免疫抑制剂和糖皮质激素的大量使用,以及侵入性诊疗技术的增多,侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,

IFI)逐年上升<sup>[1]</sup>,已引起广泛关注。儿童重症监护室(pediatric intensive care unit, PICU)患儿多为危重病或患有较严重的基础疾病,机体免疫功能

[收稿日期] 2012-12-21; [修回日期] 2013-01-08

[作者简介] 蔡小芳,女,硕士,主任医师。

[通信作者] 李文斌,副主任医师。

低下,加之大量广谱抗生素的应用,各种导管的介入及留置,使之成为高易感人群。由于IFI表现缺乏特异性,临床诊断困难,部分患儿常进展迅速,病死率高,因此对危重患儿具有致命的威胁。研究显示,危重患儿念珠菌感染的病死率达48.9%<sup>[2]</sup>,侵袭性曲霉菌感染的病死率可达68%~77%<sup>[3]</sup>。本文回顾性总结了2009年1月至2012年8月在我院PICU住院的38例IFI患儿的临床特征,以提高临床医师的认识,做到及时防治,提高抢救成功率。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2009年1月至2012年8月武汉市儿童医院PICU收治的38例患儿纳入本研究,其中男21例,女17例,平均年龄为 $10 \pm 8$ 个月。IFI诊断标准<sup>[4-5]</sup>:(1)拟诊:存在宿主高危因素和临床表现的需高度怀疑;(2)临床诊断:同时满足宿主高危因素、临床表现及微生物学证据3项标准;(3)确诊:在临床诊断的基础上,有组织病理学证据和(或)有确诊意义的微生物学证据。纳入本研究的38例患儿中,确诊病例4例,临床诊断病例34例,无拟诊患儿。

### 1.2 观察指标

采用回顾性研究方法,总结病例临床特征,并记录以下指标:年龄、性别、感染前药物使用情况(广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂)、侵入性操作史、导管留置情况、机械通气时间、基础疾病、混合感染、实验室资料、影像学检查、抗真菌药物的应用、不良反应的发生及临床转归等。

### 1.3 标本来源、菌种鉴定及药敏试验

送检标本包括痰液、血液、尿液、粪便、各种穿刺液和引流液等。所有标本送检微生物室后立即常规分离。采用法国生物梅里埃公司VITEK-32微生物全自动鉴定系统进行菌种鉴定,ATB Fungus 3药敏板条进行药敏试验。同一患者检出相同菌种标本,若收集时间在1周内,视为同一菌株;同期连续2次标本检测到其他病原菌视为混合感染。

### 1.4 疗效判断标准

疗效判断标准分为(1)治愈:临床症状消失,体温正常,影像学检查阴影完全吸收,微生物学检查转为阴性。(2)好转:临床症状明显改善,体温正常,影像学检查阴影大部分吸收,微生物学检查转为阴性。(3)无效:临床症状和影像学检查均无明显变化,体温有下降趋势,但未正常

或体温退后复升,微生物学检查仍为阳性。

(4)恶化:临床症状加重,体温持续不退或退后复升,影像学检查示阴影增多,微生物学检查仍为阳性,甚至死亡。治愈和好转为有效病例。

## 2 结果

### 2.1 感染部位及混合感染情况

38例IFI患儿中,呼吸道感染最多,为34例(89%),其次为泌尿道感染2例(5%)、中枢神经系统感染2例(5%)、消化道感染1例(3%);37例为单一部位感染,1例同时合并有两个部位的感染。32例(84%)存在混合细菌感染,主要以鲍曼不动杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯氏菌、大肠埃希氏菌及嗜麦芽窄食单胞菌为主;3例(8%)合并病毒感染,分别为细小病毒B19、轮状病毒和EB病毒;1例合并肺炎支原体感染。

### 2.2 基础疾病分布

所有IFI患儿均有较严重的基础疾病。其中重症肺炎29例(76%)、先天性心脏病12例(32%)、脓毒症8例(21%)、中枢神经系统感染6例(16%)、营养不良3例(8%)、噬血细胞综合征2例(5%);药物中毒、白血病、重型腹泻病、淹溺综合征、吉兰-巴雷综合征、脊髓性肌萎缩各1例,同时存在2种及以上基础疾病患儿27例(71%)。

### 2.3 感染前药物使用情况

所有患儿均有使用多种抗生素史,且均为联合用药,用药时间3~26d,平均 $10 \pm 7$ d;糖皮质激素使用时间3~15d,平均 $8 \pm 4$ d,其中甲基强的松龙冲击治疗8例(每日剂量为20mg/kg)、小剂量治疗5例(每日剂量为2mg/kg),地塞米松治疗5例(每日剂量为0.3~0.5mg/kg),普米克令舒雾化吸入36例(0.5~1mg/次,每日2~4次)。见表1。

### 2.4 侵入性操作情况

所有患儿留置鼻胃管,25例(66%)行肠外营养治疗,18例(47%)接受过气管插管及机械通气,15例(40%)行深静脉置管,3例(8%)留置导尿管。

### 2.5 临床表现

34例真菌性肺炎患儿表现为发热、咳嗽、喘息、气促和呼吸困难,双肺密集细湿罗音及哮鸣音,其中18例合并呼吸衰竭和(或)心力衰竭,5例并发胸膜炎、胸腔积液;2例真菌性脑膜炎患儿主要有发热、呕吐、抽搐、意识障碍等表现,脑膜刺激征及病理征均为阳性;2例尿道感染患儿表现

为发热、尿道口红肿；1例消化道感染患儿表现为发热、泻黄色稀水样便，偶见血丝，每天6~10次不等，伴有中度脱水及代谢性酸中毒；并发浅部真菌感染27例，其中口腔真菌感染15例（40%），真菌性皮炎12例（32%）。

## 2.6 辅助检查

2.6.1 实验室检查 16例（42%）外周血白细胞 $>10 \times 10^9/L$ ，其中1例真菌性脑炎患儿白细胞 $>40 \times 10^9/L$ ；2例（5%）伴有血小板 $(<100 \times 10^9/L)$ ；所有病例均提示贫血，红细胞压积平均为 $(28 \pm 4)\%$ ；20例（53%）伴有低蛋白血症 $(<30 g/L)$ ；4例（11%）肝功能受损；8例（21%）1,3- $\beta$ -D-葡聚糖试验（G试验）阳性；所有患儿行真菌性脑炎脑脊液检查均有异常，白细胞数为 $(89 \sim 120) \times 10^6/L$ ，均以单个核细胞为主，蛋白定量0.53~0.78 g/L，葡萄糖及氯化物均在正常范围；1例脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原阳性（华中科技大学附属同济医院检验结果）。真菌性肠炎患儿大便检出真菌菌丝，大便常规脂肪滴2+；尿道感染尿常规提示蛋白+，红细胞+~2+，白细胞4~6个/高倍镜。

2.6.2 影像学检查 34例真菌性肺炎患儿胸片显示为肺炎改变征象，可见双肺中下部为主的斑片状、条絮状影、网织状或磨玻璃样改变，其中5例见肺门影增大，5例累及胸膜，并见少量胸腔积液；15例行胸部CT检查，肺炎改变10例，团片状改变6例，空洞形成1例。2例真菌性脑炎患儿头颅MRI显示脑实质脑膜感染性病变。

表1 38例IFI患儿感染前药物使用情况

项目	例数	分布率(%)
抗生素类别		
碳青霉烯类	36	95
糖肽类	35	92
三代头孢菌素类	28	74
广谱青霉素类	25	66
二代头孢菌素类	20	53
大环内酯类	17	45
氟喹诺酮类	14	37
恶唑烷酮类	12	32
四代头孢菌素类	10	26
氨基糖甙类	6	16
磺胺类	2	5
抗生素使用种类数		
3种	9	24
4种	8	21
5种	7	18
6种	5	13
7种	5	13
$\geq 8$ 种	4	11
糖皮质激素		
全身静脉滴注	18	47
局部雾化吸入	36	95
免疫抑制剂	1	3

## 2.7 真菌培养及体外药敏试验

共检出致病真菌56株，其中以白色念珠菌检出率最高（41%），其次为曲霉菌（25%）和毛霉菌（20%）；深部痰液分离出50株，中段尿、大便及脑脊液中各分离出2株（表2）。体外药敏结果显示，真菌对临床常用抗真菌药物普遍敏感，仅检出1株光滑念珠菌对氟康唑及伊曲康唑耐药，1株毛霉菌对氟康唑耐药。

表2 真菌标本来源及菌种分布构成比

真菌	不同感染部位(株)				合计	
	深部痰液	中段尿	大便	脑脊液	菌株数	构成比(%)
白色念珠菌	18	2	2	1	23	41
曲霉菌属	14	0	0	0	14	25
毛霉菌属	11	0	0	0	11	20
光滑念珠菌	5	0	0	0	5	9
热带念珠菌	2	0	0	0	2	4
新型隐球菌	0	0	0	1	1	2
合计	50	2	2	2	56	100

## 2.8 抗真菌治疗及不良反应

10例患儿确诊前曾预防性抗真菌治疗（8例使用氟康唑，2例使用伏立康唑，治疗时间3~7d）。明确诊断后，根据病原学及药敏结果，38例患儿均接受规范抗真菌治疗，疗程9~38d，其中15例予以伏立康唑治疗（5例因使用氟康唑或伊曲康唑

无效而换用伏立康唑），14例予以两性霉素B脂质体治疗（包括全身性使用和局部雾化吸入治疗，其中6例因使用伊曲康唑或伏立康唑无效而换用两性霉素B），11例予以氟康唑治疗、7例予以伊曲康唑注射液治疗。29例以单药治疗为主，9例严重病例采用联合治疗方案（两性霉素B脂质体

和伏立康唑)。6例患儿出现不良反应,其中2例在静脉输注两性霉素B过程中出现寒颤、高热反应,4例肝功能轻度受损,予以退热、护肝等对症处理后均恢复正常。

## 2.9 转归

38例患儿中治愈15例,好转16例,有效率为82%;无效7例,其中放弃治疗4例,死亡3例;死亡病例中,1例因肺部毛霉菌感染致空洞形成,在治疗中突发肺出血而死亡;1例因胸腺小、反复肺部重症感染而诱发多脏器功能衰竭而死亡;1例因真菌性脑膜炎致中枢性呼吸衰竭而死亡。

## 3 讨论

近年来,IFI发生率呈上升趋势,在重症监护病房中愈显突出,其病死率高,已成为危重病医学主要问题之一。IFI的发生是宿主、真菌、环境与医源性因素相互作用的结果。(1)IFI多发生于有基础疾病的患者,报道多见于恶性血液系统疾病及接受免疫抑制剂、造血干细胞或实体器官移植治疗的患者。在我院PICU中,IFI除了可发生于存在免疫抑制基础疾病或接受免疫抑制治疗的患儿,更多发生在没有免疫抑制基础疾病的重症患儿(如重症肺炎、严重脓毒症等),这与危重病本身或治疗因素导致免疫麻痹/免疫功能紊乱有关,同时与婴幼儿自身免疫力尚未健全,防御功能较差有关。(2)PICU患儿往往带有多种体腔和血管内插管,进行各种有创监测和治疗,易造成皮肤和黏膜等解剖生理屏障损害,使得正常定植于体表皮肤和体腔黏膜表面的条件致病真菌,以及环境中的真菌侵入原本无菌的深部组织和血液<sup>[4]</sup>。(3)长期使用广谱抗生素及糖皮质激素为另一重要医源性因素。临床治疗原发病时,往往重点放在预防和治疗细菌感染,疗效不佳时,即频繁更换抗生素,在杀灭敏感菌同时,亦破坏了肠道内微生态平衡,给真菌生长繁殖创造条件;同时,不适当应用糖皮质激素,可抑制机体免疫力,破坏机体防卫系统,促进霉菌生长。本研究发现,确诊前,38例IFI患儿均联合使用多种抗生素,36例(95%)使用过糖皮质激素,进一步证实了此观点。(4)环境危险因素:如空调污染、接触鸽类及接触有大量真菌的环境,免疫功能正常的儿童吸入大量真菌孢子也可致病,多见肺曲霉病<sup>[6]</sup>和隐球菌感染等。

真菌感染病理改变与细菌感染并无本质区别,主要为炎性浸润及肉芽肿改变,因而其临床症状

及影像学表现与细菌感染极为相似,缺乏特异性。本研究中,34例肺部IFI均以发热、咳嗽、喘息和气促为主要表现,放射影像学主要显示肺炎改变征象。作为肺部IFI较为特征的“空洞征”、“空气新月征”和“晕轮征”等CT征象<sup>[7]</sup>在本组中出现率低,仅1例表现出“空洞征”。真菌性脑炎症状以发热、呕吐、抽搐、昏迷为主,其脑脊液及影像学改变与结核性脑膜炎相似,容易误诊,临床上应注意鉴别。婴幼儿泌尿道IFI主要表现为长期发热和尿道口红肿,因不能主动表达而缺乏尿急、尿频和尿痛等尿路刺激症状。肠道感染患儿常同时合并肺炎,以泻黄稀水样便为主,易与症状性腹泻和病毒性肠炎相混淆。

上述IFI临床特征及常规检查均无特异性,诊断非常困难。黄敬孚<sup>[8]</sup>根据我国儿科情况及临床经验体会,提出的儿科IFI分级诊断中宿主因素、临床特征和微生物学等指标,对早期发现IFI有指导意义。微生物学检查方法有传统真菌涂片、真菌培养及新近非培养诊断技术。近年来IFI血清学抗原(GM/G试验)和分子生物学诊断逐渐受到全世界高度重视,其灵敏度可达50%~90%,特异度可达70%~90%<sup>[9-10]</sup>。关于GM/G试验在儿科的应用,目前存在一些不同看法:Roilides等<sup>[11]</sup>认为该检测方法适合在儿科应用,另一研究显示,在儿科应用时其敏感性和特异性明显低于成人<sup>[12]</sup>。本院对PICU高危患儿进行G试验,仅8例阳性,其灵敏度(21%)明显低于上述报道,因此该试验在儿科中的应用有待进一步研究。

近年来,IFI真菌谱逐渐发生变化,但仍以念珠菌感染为主,特别是白色念珠菌感染,本次研究中,念珠菌感染占54%,其中白色念珠菌感染占41%。随着新一代抗真菌药的应用及预防性抗真菌治疗越来越广泛,白色念珠菌感染率有下降趋势,而其他非白色念珠菌<sup>[13]</sup>,包括毛霉菌和曲霉菌在内的其他真菌感染率在逐渐上升<sup>[14]</sup>。本研究中曲霉菌、毛霉菌感染已位居前三位。有研究认为过度的预防性使用氟康唑以及广谱抗真菌治疗,会增加毛霉菌或曲霉菌等少见真菌感染<sup>[15]</sup>。

对于IFI患儿,除积极控制原发病外,及时有效应用抗真菌药物尤为重要。目前两性霉素B仍为IFI重症患者的标准治疗药物<sup>[16]</sup>。两性霉素B为广谱抗真菌药物,对念珠菌、曲霉菌、隐球菌以及组织胞浆菌、结合菌均敏感,但存在剂量相关不良反应,主要有发热、寒战等输注反应及肾毒性和电解质紊乱。输注反应主要发生于用药初始阶段,从小剂量开始渐加至治疗剂量可使患儿容

易耐受,两性霉素B脂质体的出现也使之易于接受。另外,本研究采用两性霉素B雾化吸入治疗肺部真菌感染,既降低了其静脉应用的毒副反应,亦取得满意疗效。伏立康唑为一新型抗真菌药物,用于治疗 and 预防IFI有良好作用,对耐药念珠菌、曲霉菌、足放线病菌均有效,对结合菌属无活性。伊曲康唑对曲霉菌、念珠菌、新生隐球孢子菌、组织胞浆菌均有作用,对毛霉菌无效,本研究前期已有文献证实,伊曲康唑对儿童肺部曲霉菌感染具有良好疗效<sup>[17]</sup>。本组病例大多采用单药治疗,而对于严重或难治性IFI采用联合治疗,并取得良好疗效(有效率达82%),高于以上相关报道<sup>[23]</sup>。

综上所述,本组病例以肺部IFI为主,致病菌仍以念珠菌为主,但毛霉菌和曲霉菌属等少见真菌感染率逐渐上升。IFI临床特点不典型,常规检查亦无特异性,因此临床对于有易感因素而抗生素治疗无效者,应怀疑IFI可能,尽早行影像学检查及相关实验室检测,以期做到早期诊断,及时治疗,以挽救患儿生命。

#### [参 考 文 献]

- [1] 李丁,张鹏.念珠菌性血流感染的流行病学研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,1(1):55-57.
- [2] Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colon E, Sanchez-Revera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center[J]. PR Health Sci J, 2010, 29(1): 26-29.
- [3] Christopher B, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review[J]. Pediatrics, 2007, 119(4): 772-784.
- [4] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J].中华内科杂志,2007,46(11):960-966.
- [5] 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.
- [6] 李萍,张琦,武焱旻,汪敏,李柯,张建庭,等.伊曲康唑治疗侵袭性气道曲霉菌感染1例[J].中国实用内科杂志,2010,12(11):1152-1153.
- [7] Qin J, Meng X, Fang Y, Xu C, Zhu K, Wu B, et al. Computed tomography and clinical features of invasive pulmonary aspergillosis in liver transplant recipients[J]. J Thorac Imaging, 2012, 27(2): 107-112.
- [8] 黄敬孚.侵袭性真菌感染及治疗策略[J].中国循证儿科杂志,2007,2(3):212-219.
- [9] Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43347.
- [10] Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(2): 89-96.
- [11] Roilides E, Pana ZD. Application of diagnostic markers to invasive aspergillosis in children[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1272(1): 1-8.
- [12] Dinleyici EC. Pediatric invasive fungal infections: realities, challenges, concerns, myths and hopes[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(3): 273-274.
- [13] 常莉,石华,周伟,胡正强,母丽媛,苏敏,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.
- [14] Cuqno C, Cesaro S. Epidemiology, risk factors and therapy of candidemia in pediatric hematological patients[J]. Pediatr Rep, 2012, 4(1): e9.
- [15] Gaston-Orsorio JJ, Rivero A, Torte-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(Suppl 2): S103-S109.
- [16] Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections[J]. Drugs, 2009, 69(3): 361-392.
- [17] 孙继民,蔡小芳,董宗祈,张劲农.伊曲康唑治疗儿童肺部真菌感染临床疗效及安全性评估[J].中国小儿急救医学,2006,13(6):517-519.

( 本文编辑: 周勇 )