

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.02.008

论著·临床研究

胆道闭锁患者术后合并侵袭性肺部真菌感染的临床特点分析

陈秀奇 谭文海 蒋芳芳 陈岫

(广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021)

[摘要] **目的** 分析胆道闭锁(BA)患儿术后并发侵袭性肺部真菌感染(IPFIs)的临床特点及主要危险因素。**方法** 回顾性研究49例BA术后合并IPFIs患儿的临床、肺部影像学及病原学特点。并进行BA术后合并IPFIs的危险因素分析。**结果** BA患者术后合并IPFIs感染的病原菌依次为白色念珠菌17株(45%)、热带念珠菌7株(18%)、曲霉菌6株(16%)、克柔念珠菌3株(8%)、光滑念珠菌3株(8%)、近平滑念珠菌2株(5%)。主要表现为发热、咳嗽及气促,严重者呼吸困难,其中气促的发生率达78%,35%的患儿无明显啰音。多因素logistic回归分析显示:手术年龄、糖皮质激素使用时间、广谱抗生素累积使用时间、胆管炎反复发作是BA术后IPFIs的主要危险因素。**结论** BA患者术后合并的IPFIs前三位病原菌为白色念珠菌、热带念珠菌和曲霉菌。尽早手术、避免反复发作的胆管炎、缩短抗菌药及糖皮质激素的疗程可以减少发生IPFIs的风险。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(2): 121-124]

[关键词] 胆道闭锁; 侵袭性肺部真菌感染; 危险因素; 儿童

A clinical analysis of children with invasive pulmonary fungal infections after biliary atresia surgery

CHEN Xiu-Qi, TAN Wen-Hai, JIANG Fang-Fang, CHEN Xu. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Chen X, Email: 12623963@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of invasive pulmonary fungal infections (IPFIs) after biliary atresia (BA) surgery and related risk factors. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 49 children with IPFIs after BA surgery, including clinical features, lung imaging findings, and pathogenic features. The risk factors for IPFIs after BA surgery were also analyzed. **Results** The most common pathogens of IPFIs after BA surgery was *Candida albicans* (17 strains, 45%), followed by *Candida tropicalis* (7 strains, 18%), *Aspergillus* (6 strains, 16%), *Candida krusei* (3 strains, 8%), *Candida glabrata* (3 strains, 8%), and *Candida parapsilosis* (2 strains, 5%). Major clinical manifestations included pyrexia, cough, and shortness of breath, as well as dyspnea in severe cases; the incidence rate of shortness of breath reached 78%, and 35% of all children had no obvious rale. The multivariate logistic regression analysis showed that age at the time of surgery, time of glucocorticoid application, cumulative time of the application of broad-spectrum antibiotics, and recurrent cholangitis were major risk factors for IPFIs after BA surgery. **Conclusions** The three most common pathogens of IPFIs after BA surgery are *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Aspergillus*. It is important to perform surgery as early as possible, avoid recurrent cholangitis, and shorten the course of the treatment with broad-spectrum antibiotics and glucocorticoids for decreasing the risk of IPFIs.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(2): 121-124]

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

[收稿日期] 2017-10-29; [接受日期] 2017-12-25
[作者简介] 陈秀奇, 男, 硕士, 主治医师。
[通信作者] 陈岫, 男, 主治医师。

胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 是婴儿常见的肝胆疾病之一, 在欧美的发病率是 1/15 000~20 000, 而在中国的发病率达 1/5 000^[1-4], 表现为肝内外胆管进行性炎症反应和纤维性梗阻, 如不能及时手术治疗, 最终发展为肝硬化、腹水、门静脉高压, 甚至肝功能衰竭而死亡。BA 术后最常见的并发症是胆管炎, 发生率约 40%~93%^[5]。胆管炎的反复发作可以导致 BA 患儿预后不良, 甚至死亡。目前认为 BA 术后常规应用糖皮质激素可减轻胆管炎的炎症水肿及抑制免疫因素介导的反应, 从而改善生活质量^[6-7]。但对于 BA 术后激素治疗的远期疗效和安全性仍存在争议。国内有报道 BA 患儿术后应用地塞米松者出现皮肤及胆道的真菌感染^[8]。但对于 BA 术后的侵袭性肺部真菌感染 (invasive pulmonary fungal infections, IPFIs) 警惕性不够, 甚至错过最佳的治疗时机, 影响预后。本研究对广西医科大学第一附属医院近 10 年 BA 术后合并 IPFIs 患儿的临床资料进行分析, 旨在提高临床医师对 BA 术后 IPFIs 的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以广西医科大学第一附属医院 2007~2017 年 BA 术后合并 IPFIs 的 49 例患儿为研究对象, 进行回顾性研究。均在术后 1 周开始应用泼尼松 (每天 4 mg/kg), 疗程 6~8 周。并以同期 BA 术后合并肺炎 (非 IPFIs) 的 41 例患儿为对照。IPFIs 诊治参照《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南 (2009 版)》^[9], 包含以下有临床诊断意义的微生物学证据之一: (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) 血液曲霉半乳甘露聚糖 (GM) 实验和真菌细胞壁成分 1,3-β-D 葡聚糖抗原 (G 试验) 阳性; (3) 胸腔积液或血液真菌培养阳性。其中 IPFIs 的临床确诊包括以下之一: (1) 胸腔积液真菌培养阳性; (2) 血液真菌培养阳性。

对所有符合要求的病例收集以下临床资料: 性别、手术年龄、手术后广谱抗生素累积使用时间、术后糖皮质激素使用时间, 胆管炎发作的累积次数, 合并 IPFIs 或者肺炎时的血清白蛋白、胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶, 肺部影像学表现, 手

术后呼吸机使用时间、体内留置导管、营养不良、口咽真菌感染, 临床转归等。

1.2 IPFIs 的疗效判断标准

根据文献^[10], BA 术后 IPFIs 的疗效分以下两种: (1) 治愈或好转: 体温完全正常、肺部感染的临床症状及体征消失或好转, 肺部影像学检查显示炎症完全吸收或大部分吸收, 病原学检查转阴。(2) 无效: 体温控制不理想: 包括体温有下降趋势但未完全正常、体温退而复升, 临床症状、体征和肺部影像学检查均无明显变化甚至进一步加重恶化, 微生物学检查仍为阳性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。计数资料用率或百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。危险因素分析采用非条件多因素 logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BA 术后合并 IPFIs 患儿的临床及病原学特点

49 例 IPFIs 患儿中确诊病例 6 例, 临床诊断 43 例。49 例 IPFIs 患儿共检出真菌 38 株, 念珠菌 32 例: 白色念珠菌 17 株 (45%)、热带念珠菌 7 株 (18%)、克柔念珠菌 3 株 (8%)、光滑念珠菌 3 株 (8%)、近平滑念珠菌 2 株 (5%), 曲霉菌 6 株 (16%)。

主要表现为发热、咳嗽及气促, 严重者出现呼吸困难, 其中气促的发生率达 78%, 值得注意的是 BA 术后合并 IPFIs 的患儿高达 35% 无明显啰音。见表 1。

表 1 胆道闭锁患儿术后合并 IPFIs 的主要症状

观察指标	例数	百分比 (%)
发热	40	82
咳嗽	30	61
气促	38	78
呼吸困难	9	18
干性啰音	5	10
湿性啰音	9	18
无啰音	17	35

注: [IPFIs] 侵袭性肺部真菌感染。

2.2 BA术后合并IPFIs的肺部影像学表现

49例患儿中25例肺部影像学表现为双肺条絮状影、结节状、楔形实变影,其中8例见肺门影增大;11例表现为散在斑片影合并肺实变;5例表现为单侧或双侧团块状影;4例表现双肺磨玻璃样改变;空气新月征4例。18例累及胸膜,其中7例有少量胸腔积液。见表2。

表2 胆道闭锁患儿术后合并IPFIs的肺部影像学表现

肺部影像学特征	例数	构成比 (%)
斑片状、条索状、结节状影	25	51
散在斑片影合并肺实变	11	23
团块影	5	10
双肺磨玻璃样改变	4	8
新月征	4	8

注: [IPFIs] 侵袭性肺部真菌感染。

2.3 术后合并IPFIs患儿的抗真菌治疗及转归

49例患儿中34例(69%)考虑念珠菌属感染,首选氟康唑治疗,26例有效(76%),8例治疗无效的换用伏立康唑(克柔念珠菌3例,光滑念珠菌3例,2例病原学阴性)。15例考虑曲霉菌感染的首选伏立康唑治疗(曲霉菌培养阳性的6例,9例GM试验阳性),12例治疗有效(80%),3例治疗无效后改用卡泊芬净。IPFIs组总体疗效:治愈5例、好转35例(有效率82%),无效的9例中死亡8例(死亡率16%)、失访1例;对照组好转40例,死亡1例(死亡率2%)。两组死亡率差异有统计学意义($P=0.038$, Fisher 概率法)。

2.4 IPFIs组与对照组的临床特征比较

与对照组相比,IPFIs组的手术年龄、糖皮质激素使用时间、广谱抗生素累积使用时间、胆管炎发作的累计人次、总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶均较高,血清白蛋白较低,差异均有统计学意义($P<0.01$);营养不良、机械通气、体内留置导管、鹅口疮所占几率,以及谷丙转氨酶、血红蛋白在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 BA术后合并IPFIs危险因素分析

因胆管炎的发作与胆红素及转氨酶有一定的内在联系,结合IPFIs的易感因素,纳入手术年龄、糖皮质激素使用时间、广谱抗生素累积使用时间、胆管炎发作次数、白蛋白、血红蛋白、机械通气、

营养不良等因素进行logistic回归分析,结果显示手术年龄、糖皮质激素使用时间、广谱抗生素累积使用时间、胆管炎发作次数是BA术后IPFIs的主要危险因素。见表4。

表3 IPFIs组与对照组的临床特征比较

观察指标	对照组 (n=41)	IPFIs组 (n=49)	t值	P值
手术时年龄($\bar{x} \pm s$, 月)	2.6 ± 0.8	3.8 ± 0.8	6.86	<0.001
糖皮质激素使用时间($\bar{x} \pm s$, 周)	4.4 ± 0.8	6.0 ± 1.6	5.42	<0.001
抗生素累积使用时间($\bar{x} \pm s$, d)	11 ± 4	14 ± 4	3.11	0.003
总胆红素($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	78 ± 40	125 ± 57	4.05	<0.001
直接胆红素($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	52 ± 31	85 ± 38	4.18	<0.001
白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	42 ± 4	35 ± 4	-7.16	<0.001
谷丙转氨酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	73 ± 51	92 ± 59	1.47	0.146
谷草转氨酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	76 ± 44	101 ± 38	2.74	0.007
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	100 ± 16	95 ± 8	1.40	0.163
营养不良 [例 (%)]	28(68)	30(61)	-	0.485
机械通气 [例 (%)]	4(10)	7(14)	-	0.514
体内留置导管 [例 (%)]	34(83)	40(84)	-	0.873
鹅口疮 [例 (%)]	12(29)	21(43)	-	0.183
胆管炎 [例 (%)]	15(37)	55(72)	-	0.049

注: [IPFIs] 侵袭性肺部真菌感染。

表4 BA术后合并IPFIs患儿的危险因素logistic回归分析

高危因素	β 值	Wald	OR值	P值
手术时年龄	2.36	4.865	10.60	0.027
胆管炎	0.05	9.888	1.05	0.002
糖皮质激素使用时间	3.024	6.387	20.57	0.011
抗生素累积使用时间	2.071	4.647	7.94	0.031
白蛋白	-0.139	2.335	0.87	0.127

注: [BA] 胆道闭锁; [IPFIs] 侵袭性肺部真菌感染。

3 讨论

资料^[11]显示,IPFIs大约占儿童院内真菌感染的50%~60%。本研究对BA术后合并IPFIs患儿的临床资料进行分析,发现术后合并IPFIs患儿的前三位病原菌主要为白色念珠菌、热带念珠菌及曲霉菌属。白色念珠菌为IPFIs最常见的病原菌,这与常莉等^[10]、吴婷婷等^[12]研究一致。本研究结果显示曲霉菌的感染比例也比较高,提示IPFIs患儿侵袭性曲霉菌病感染比例有升高的趋势。曲霉菌作为条件致病菌,在长期应用抗生素或糖皮质激素以及机体免疫力低下的条件下更容易发生感

染^[13-14]。BA术后合并IPFIs的临床表现没有特异性,以发热、咳嗽、气促为主要表现,但是气促的发生率较高(78%),而35%的患儿肺部无啰音。因此,对于BA术后发热的患儿,尤其是肺部无啰音者,除了考虑可能合并胆管炎,需要特别注意是否合并IPFIs。本研究51%的IPFIs患儿肺部CT表现为斑片状、条索状、结节影;新月征及团块影共占18%。因此,肺部影像学虽不能作为IPFIs的确诊依据,仍可为诊断提供重要参考,早期出现高密度结节影、团块状阴影、空气新月征等特征性表现更具有参考意义。

文献^[15]表明,IPFIs在儿童的感染率和死亡率逐年上升。本研究BA术后IPFIs的死亡率高达16%。因此应注意从BA术后IPFIs感染的高危因素着手防治。本研究发现,手术时年龄、广谱抗菌药物使用时间、糖皮质激素使用时间、胆管炎反复发作是BA术后IPFIs的主要危险因素。BA手术时的年龄对预后具有决定性的作用。3月龄以后手术的BA患儿合并肝硬化及并发胆管炎或其他各种感染的机会增加。而抗生素的长期应用可能使肠道菌群失调,肠道生物屏障破坏,真菌大量繁殖。另外,BA术后患儿需要较长时间使用糖皮质激素预防胆管炎发生,特别是胆管炎反复发作的使用时间更长,导致机体免疫受抑,淋巴细胞及吞噬细胞功能减低,诱发或加重肺部真菌感染^[16]。

BA患儿术后常常合并胆管炎及肝功能异常,因此合并IPFIs时抗真菌药物选择有一定的局限性。因氟康唑肝毒性低^[8,17],本研究69%的念珠菌属感染首选氟康唑治疗,有效率76%;但克柔、光滑念珠菌感染者无效,改用伏立康唑后治愈。文献报道^[18-20]氟康唑对克柔、光滑念珠菌效果差,伏立康唑对氟康唑耐药的念珠菌具有较好疗效。

综上,BA术后IPFIs前三位的病原菌为白色念珠菌、热带念珠菌和曲霉菌属。而手术时的年龄、糖皮质激素的长时间使用、胆管炎的反复发作以及广谱抗生素的累积使用时间是BA术后发生IPFIs的主要危险因素。因此,BA患者应尽早手术,避免反复发作的胆管炎、缩短广谱抗菌药物及糖皮质激素的疗程,降低BA术后IPFIs发生风险。

[参 考 文 献]

- [1] Livesey E, Cortina Borja M, Sharif K, et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006)[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(6): F451-455.
- [2] Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study[J]. *Pediatrics*, 1997, 99(3): 376-382.
- [3] Lin JS, Chen SC, Lu CL, et al. Reduction of the ages at diagnosis and operation of biliary atresia in Taiwan: A 15-year population-based cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(46): 13080-13086.
- [4] Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy[J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(3): 193-200.
- [5] 张璟, 林涛, 黄柳明, 等. 胆道闭锁术后反复急性胆管炎抗感染治疗的中长期随访[J]. *临床小儿外科杂志*, 2016, 15(1): 20-22.
- [6] Tucker RM, Feldman AG, Fenner EK, et al. Regulatory T cells inhibit Th1 cell-mediated bile duct injury in murine biliary atresia[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 790-796.
- [7] Dillon PW, Owings E, Cilley R, et al. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(1): 80-85.
- [8] 刘钧澄, 李桂生, 余锦标, 等. 胆道闭锁术后真菌感染[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2007, 22(11): 820-821.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 吴婷婷, 刘艳, 苏堂枫, 等. 儿童肺部侵袭性真菌感染临床特点分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(22): 5239-5243.
- [13] 李伟然, 邓思燕, 舒敏, 等. 无基础疾病儿童侵袭性真菌病的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(8): 713-717.
- [14] 张菲菲, 郭应坤, 陶于洪. 儿童侵袭性肺曲霉病的临床分析[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2017, 13(1): 88-92.
- [15] Dinleyici EC. Pediatric invasive fungal infections: realities, challenges, concerns, myths and hopes[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(3): 273-274.
- [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] 陈贤楠. 重症真菌感染的现状和治疗对策[J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17(3): 137-139.
- [18] Saracli MA, Fothergill AW, Sutton DA, et al. Detection of triazole resistance among *Candida* species by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(7): 736-742.
- [19] Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat[J]. *Infect Drug Resist*, 2017, 10: 249-259.
- [20] Verweij PE, Zhang J, Debets AJM, et al. In-host adaptation and acquired triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a dilemma for clinical management[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(11): e251-e260.