

近平滑假丝酵母菌晚发型败血症早产儿的临床特点

张雨 曾慧慧

【摘要】目的 探讨新生儿重症监护病房(NICU)收治的近平滑假丝酵母菌晚发型败血症(CPLOS)早产儿的临床特点。**方法** 将2014年2月至2019年2月首都医科大学附属北京妇产医院NICU收治的19例确诊为CPLOS早产儿为观察对象(CPLOS组);选择胎龄、出生体重、性别相匹配的19例实验室确诊为晚发型细菌败血症(BLOS)早产儿为对照(BLOS组)。回顾性分析两组早产儿的一般资料、围生期因素、临床特征以及感染相关的实验室指标,分析CPLOS和BLOS的易感因素。**结果** CPLOS早产儿平均胎龄为 (30.21 ± 2.66) 周,出生体质量 $1\,250(1\,133, 1\,408)$ g。与BLOS组相比,CPLOS组早产儿住院时间较短 $[20(13, 29)$ d vs. $29(21, 42)$ d, $Z=-2.032$ 、 $P=0.021$],血小板减少 $(< 100 \times 10^9/L)$ 发生率较高 $[52.6\%(10/19)$ vs. $15.79\%(3/19)$, $\chi^2=5.729$ 、 $P=0.021$],合并脑炎发生率较低 $[10.53\%(2/19)$ vs. $42.11\%(8/19)$, $\chi^2=4.886$ 、 $P=0.027$],差异均有统计学意义。CPLOS组早产儿100%(19/19)对氟康唑及两性霉素B敏感;氟康唑中位治疗时间为28 d,两性霉素中位治疗时间为12 d,使用此两种抗真菌药物后均无不良反应。与BLOS组早产儿相比,CPLOS组早产儿胎膜早破发生率较高 $[47.37\%(9/19)$ vs. $0\%(0/19)$],差异有统计学意义($\chi^2=15.360$ 、 $P=0.001$);发生感染前应用头孢吡肟患儿占比较高 $[73.68\%(14/19)$ vs. $31.58\%(6/19)$],差异有统计学意义($\chi^2=6.756$ 、 $P=0.009$),应用青霉素钠天数较长 $[16(13, 22)$ d vs. $1(1, 13)$ d, $Z=-2.825$ 、 $P=0.003$];发生感染前脐静脉置管时间较长,差异有统计学意义 $[11(6, 13)$ d vs. $7(2, 11)$ d, $Z=-2.042$ 、 $P=0.042$)。 **结论** 与BLOS早产儿相比,CPLOS早产儿感染发生较早,不易发生血小板减少和合并脑炎,对氟康唑敏感。感染前长时间脐静脉置管和青霉素钠静脉滴注、使用头孢吡肟等限制类抗菌药物的早产儿相对易发生CPLOS。

【关键词】 早产儿;近平滑假丝酵母菌;晚发型败血症;临床特点;危险因素

Clinical characteristics of late-onset septicemia caused by *Candida parapsilosis* septicemia in preterm neonates Zhang Yu, Zeng Huihui. Neonatal Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Corresponding author: Zeng Huihui, Email: bjfcyyzh@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics of late-onset septicemia caused by *Candida parapsilosis* (CPLOS) in preterm neonates in NICU. **Methods** From February 2014 to February 2019, 19 preterm neonates diagnosed as CPLOS in NICU of Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, were selected as observation group, and 19 preterm neonates with laboratory diagnosis of late-onset bacterial septicemia (BLOS) and with the same gestational age, birth weight and gender were selected as control group. The clinical data of the two groups were analyzed, retrospectively, including neonatal baseline, perinatal factors, clinical manifestations and infection related indicators. CPLOS and BLOS susceptibility factors were analyzed. **Results** The mean gestational ages and birth weights of

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.05.006

基金项目:首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(No. FCYY201722);北京市医院管理局儿科学科协同发展中心儿科专项(No. TYB201815)

作者单位:100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院新生儿科

通信作者:曾慧慧, Email: bjfcyyzh@163.com

premature neonates with CPLOS were (30.21 ± 2.66) weeks and $[1\ 250\ (1\ 133,\ 1\ 408)]$ g, respectively. Compared with BLOS group, the hospitalization time of cases in CPLOS group was significantly shorter $[20\ (13,\ 29)\ \text{d}\ \text{vs.}\ 29\ (21,\ 42)\ \text{d}; Z = -2.032, P = 0.021]$, the incidence of thrombocytopenia $(< 100 \times 10^9/\text{L})$ was significantly higher $[52.63\% (10/19)\ \text{vs.}\ 15.79\% (3/19); \chi^2 = 5.729, P = 0.021]$, but the incidence of encephalitis was significantly lower $[10.53\% (2/19)\ \text{vs.}\ 42.11\% (8/19); \chi^2 = 4.886, P = 0.027]$, all with significant differences. All 19 (100%) preterm neonates were sensitive to fluconazole and amphotericin B. The median treatment time of fluconazole and amphotericin were 28 days and 12 days, respectively. There were no adverse reactions related to anti-fungal therapy. Compared with preterm neonates with BLOS, the incidence of premature rupture of membranes was significantly higher $[47.37\% (9/19)\ \text{vs.}\ 0\% (0/19); \chi^2 = 15.360, P = 0.001]$, the proportion of cefepime application was significantly higher $[73.68\% (14/19)\ \text{vs.}\ 31.58\% (6/19); \chi^2 = 6.756, P = 0.009]$, the days of penicillin sodium application was significantly longer $[16\ (13,\ 22)\ \text{d}\ \text{vs.}\ 1\ (1,\ 13)\ \text{d}; Z = -2.825, P = 0.003]$, and the catheterization time of umbilical vein was significantly longer $[11\ (6,\ 13)\ \text{d}\ \text{vs.}\ 7\ (2,\ 11)\ \text{d}; Z = -2.042, P = 0.042]$ in preterm neonates with CPLOS before infection. **Conclusions** Compared with preterm neonates with BLOS, preterm neonates with CPLOS had different clinical characteristics, including earlier infection, less incidences of thrombocytopenia and encephalitis. Preterm neonates with CPLOS were sensitive to fluconazole. Preterm neonates with long-term umbilical vein catheterization, intravenous infusion of penicillin sodium, and with application of cefepime and other restricted antibiotics before infection, were more likely to develop to CPLOS.

【Key words】 Preterm neonates; *Candida parapsilosis*; Late-onset septicemia; Clinical characteristic; Risk factor

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 是新生儿特别是极低出生体重早产儿院内感染的常见原因, 可引起晚发型败血症, 是新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 感染相关死亡的主要原因之一^[1]。超低出生体重早产儿发生IFI后病死率可达23%~66%^[2]。近年来近平滑假丝酵母菌晚发型败血症 (*Candida parapsilosis* late-onset septicemia, CPLOS) 在部分中心/地理区域的发生率已超过白假丝酵母菌败血症, 成为IFI最常见类型, 其发生率仍呈上升趋势^[3-4], 并且其临床症状不典型, 疗效欠佳, 严重危害患儿健康并增加医疗支出^[5-7]。晚发型细菌性败血症是院内感染更常见的原因, 且不同细菌所致败血症临床特点也存在差异, 研究显示革兰阴性菌晚发败血症早产儿相对于革兰阳性菌晚发败血症早产儿更易发生休克、中枢感染、腹胀等并发症^[8], 既往报道真菌性晚发败血症相对于细菌性晚发败血症 (bacterial late-onset septicemia, BLOS) 发病早期无特异临床表现^[5]。真菌感染血培养耗时较长, 侵袭性真菌感染病死率高^[1], 故进一步了解CPLOS相对于多种细菌感染所致BLOS的特点, 有益于在血培养窗口期进行鉴别诊断及早期抗感染治疗。本研究总结CPLOS患儿

的临床资料并与BLOS患儿进行比较, 探讨早产儿CPLOS的临床特点及诊疗转归, 为CPLOS新生儿行早期鉴别诊断和预防管理提供数据支持, 为提高NICU院内感染控制能力提供依据。

资料与方法

一、研究对象

将首都医科大学附属北京妇产医院NICU于2014年2月至2019年2月收治的19例确诊为CPLOS早产儿作为观察对象 (CPLOS组)。选择与其胎龄、出生体重、性别相匹配的19例实验室确诊BLOS早产儿作为对照 (BLOS组), BLOS组患儿血培养结果为金色葡萄球菌MRSA、草绿色链球菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌 (多重耐药)、阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌的患儿各1例次; 为表皮葡萄球菌的患儿9例次; 为屎肠球菌的患儿4例次。两组病例均符合新生儿败血症的诊断标准^[9], 即临床症状+2次血培养阳性。所有患儿出生后即入住NICU, 临床诊断败血症时日龄均超7 d, 均为晚发型败血症病例^[6]。本研究已获医院伦理委员会批准 (批号: 2018-KY-017-01)。

二、方法

记录观察组临床表现、治疗与转归、病原菌培养及药敏结果等;比较观察组与对照组患儿性别、胎龄、出生体质量、窒息情况、基础疾病、感染时日龄、感染相关实验室指标、脐静脉置管时长、外周中心静脉置管时长、有创机械通气时长、感染前抗菌药物使用,两组患儿母亲分娩方式、胎盘早剥、胎膜早破、孕期感染、孕期高血压等差异。

三、统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。患儿胎龄为计量资料且呈正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用成组设计 t 检验;中性粒细胞百分比(neutrophil granulocyte, GR)、血小板计数(platelet, PLT)、C-反应蛋白(C-reaction Protein, CRP)、头孢吡肟使用时长、出生体质量、感染时日龄、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、脐静脉置管时长、外周中心静脉置管时长、机械通气时长、美罗培南、拉氧头孢、青霉素钠及氟康唑的使用时长等为非正态分布的计量资料,用M(P25, P75)表示,两组比较采用秩和检验。其余资料为计数资料,用百分比表示,两组比较采用独立样本 χ^2 检验,当最小期望频数 < 5 时采用连续校正的 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、CPLOS组和BLOS组早产儿一般资料及围生期因素

CPLOS组19例患儿中,男11例、女8例,平均胎龄(30.21 ± 2.66)周,出生体质量 $1\,250$ ($1\,133, 1\,408$)g;BLOS组19例早产儿中,男8例、女11例,平均胎龄(29.74 ± 2.68)周,出生体质量、胎龄以及主要的基础疾病(呼吸窘迫综合征、低出生体重、肺炎)差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。两组患儿均未发生窒息。CPLOS组患儿发生感染时的住院天数显著低于BLOS组患儿[20 ($13, 29$) vs. 29 ($21, 42$)],差异有统计学意义($Z = -2.032, P = 0.021$),见

表1。

CPLOS组患儿母亲出现胎膜早破例数显著高于BLOS组,而感染日龄显著低于BLOS组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿母亲均未发生孕期感染,剖宫产、胎盘早剥等其他围生期因素差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

二、CPLOS组和BLOS组早产儿的临床表现和感染相关指标

CPLOS组和BLOS组早产儿的临床表现如表2所示。较CPLOS患儿,CPLOS组早产儿体重不易增加,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.948, P = 0.026$)。两组早产儿氧饱和度波动、发热、黄疸加重、口周发绀、反应差、呼吸困难、肢端凉、腹胀、频发呼吸暂停、喂养不耐受的发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

两组患儿感染相关实验室指标比较显示,WBC、GR、ANC、PCT、PLT、CRP水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。CPLOS组 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 患儿占比高于BLOS组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.729, P = 0.036$),但两组 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 患儿占比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)。本研究中两组均无 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 患儿。两组 $WBC < 5 \times 10^9/L$, $GR < 40\%$, $ANC < 1.0 \times 10^9/L$, $PCT > 0.5\text{ ng/ml}$ 患儿占比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组均无 $PCT < 0.1\text{ ng/ml}$ 患儿。CPLOS组脑脊液白细胞计数 $> 20 \times 10^6$ 个/L患儿占比显著低于BLOS组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.886, P = 0.027$),见表3。

三、CPLOS组和BLOS组早产儿治疗与转归

CPLOS组19例早产儿药敏试验结果均显示近平滑假丝酵母菌对氟康唑和两性霉素B敏感,最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)分别为1.0和0.5。1例患儿应其家长要求转至外院治疗,其余18例在院接受氟康唑抗真菌治疗,氟康唑中位治疗时间为28(22, 31)d,其中4例患儿因好转不明显,改用两性霉素B。两性霉素B治疗时间为12d。17例复查血培养阴性实现临床治愈,1例经治疗好转,但患儿家长因其他原因放弃治疗后死亡。

BLOS组19例早产儿经抗感染及对症治疗后均治愈出院。19例CPLOS早产儿合并脑膜脑炎2例,经

治疗痊愈；19例BLOS早产儿合并脑膜脑炎8例，均经治疗痊愈。

四、CPLOS和BLOS的易感因素

与BLOS患儿相比，CPLOS早产儿感染发生前住院天数较少，而脐静脉置管天数较长，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。CPLOS与BLOS患儿外周中心静脉置管和机械通气时间差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。诊断败血症前两组患儿抗菌药使用：CPLOS患儿中应用头孢吡肟比例显著

高于BLOS组（ $\chi^2 = 6.756$ 、 $P = 0.009$ ），而应用美罗培南、拉氧头孢和氟康唑的患儿比例差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）；CPLOS组患儿青霉素钠使用时间显著长于BLOS组患儿（ $Z = -2.825$ 、 $P = 0.003$ ），但美罗培南、头孢吡肟、拉氧头孢及氟康唑的使用时间差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表4。提示感染发生前较长脐静脉置管天数、应用头孢吡肟和感染前长时间使用青霉素钠均为CPLOS发生的易感因素。

表1 CPLOS组和BLOS组患儿的一般资料及围生期因素

指标	CPLOS组（19例）	BLOS组（19例）	$t/Z/\chi^2$	P 值
男/女（例）	11/8	8/11	$\chi^2 = 0.947$	0.330
胎龄（ $\bar{x} \pm s$ ，周）	30.21 ± 2.66	29.74 ± 2.68	$t = 0.547$	0.588
出生体质量 [M（P25，P75），周]	1 250（1 133，1 408）	1 250（923，1 455）	$Z = -0.234$	0.412
剖宫产 [例（%）]	11（57.89）	12（63.16）	$\chi^2 = 0.110$	0.740
胎盘早剥 [例（%）]	0（0.00）	1（5.26）	$\chi^2 = 1.027$	0.311
胎膜早破 [例（%）]	9（47.37）	0（0.00）	$\chi^2 = 15.360$	0.001
母亲孕期高血压 [例（%）]	11（57.89）	5（26.32）	$\chi^2 = 3.886$	0.049
基础疾病 [例（%）]				
呼吸窘迫综合征	14（73.68）	13（68.42）	$\chi^2 = 0.128$	0.721
低出生体重	19（100.00）	18（94.74）	$\chi^2 = 1.030$	0.311
肺炎	4（21.05）	6（31.58）	$\chi^2 = 0.540$	0.460
感染时日龄 [M（P25，P75），d]	20（13，29）	29（21，42）	$Z = -2.032$	0.021

表2 CPLOS组和BLOS组患儿的临床表现 [例（%）]

临床表现	CPLOS组（19例）	BLOS组（19例）	χ^2 值	P 值
氧饱和波动	8（42.11）	10（52.63）	0.422	0.516
体重不增	6（31.58）	0（0.00）	4.948	0.026
发热	6（31.58）	1（5.26）	2.802	0.094
黄疸加重	6（31.58）	3（15.79）	0.582	0.445
口周发绀	6（31.58）	1（5.26）	2.802	0.094
反应差	5（26.32）	1（5.26）	1.781	0.182
呼吸困难	4（21.05）	2（10.53）	0.198	0.656
肢端凉	3（15.79）	1（5.26）	0.279	0.597
腹胀	2（10.53）	6（31.58）	1.425	0.433
喂养不耐受	1（5.26）	1（5.26）	0.000	1.000
频发呼吸暂停	1（5.26）	4（21.05）	0.921	0.337

表3 CPLOS 组和 BLOS 组患儿感染相关实验室指标

实验室指标	CPLOS组 (19例)	BLOS组 (19例)	统计量	P值
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	9.55 (5.57, 15.10)	6.95 (4.28, 11.69)	$Z = 0.832$	0.209
WBC $< 5 \times 10^9/L$ [例 (%)]	5 (26.32)	6 (31.58)	$\chi^2 = 0.128$	0.721
GR [M (P25, P75), %]	32.20 (15.40, 57.70)	46.80 (27.10, 54.20)	$Z = -1.401$	0.163
GR $< 40\%$ [例 (%)]	12 (63.16)	6 (31.58)	$\chi^2 = 3.800$	0.051
ANC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	2.73 (1.33, 4.16)	2.98 (1.65, 4.97)	$Z = -0.847$	0.203
ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ [例 (%)]	2 (10.53)	0 (0.00)	$\chi^2 = 0.528$	0.468
PLT [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	121.00 (66.00, 183.00)	145 (116.00, 189.00)	$Z = -1.766$	0.080
PLT $< 30 \times 10^9/L$ [例 (%)]	0 (0.00)	0 (0.00)	—	—
PLT $< 50 \times 10^9/L$ [例 (%)]	2 (10.53)	0 (0.00)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
PLT $< 100 \times 10^9/L$ [例 (%)]	10 (52.63)	3 (15.79)	$\chi^2 = 5.729$	0.017
PCT [M (P25, P75), ng/ml]	0.64 (0.48, 1.11)	0.56 (0.35, 5.78)	$Z = -0.707$	0.247
PCT > 0.1 ng/ml [例 (%)]	13/13 (100.00)	12/12 (100.00)	—	—
PCT > 0.5 ng/ml [例 (%)]	10/13 (76.92)	6/12 (50.00)	$\chi^2 = 1.960$	0.160
CRP [M (P25, P75), mg/ml]	10.00 (3.50, 15.50)	11.00 (2.50, 23.50)	$Z = -0.242$	0.812
CRP > 10 mg/ml [例 (%)]	9/17 (41.18)	9/17 (41.18)	—	—
脑脊液WBC $> 20 \times 10^6/L$ [例 (%)]	2 (10.53)	8 (42.11)	$\chi^2 = 4.886$	0.027

表4 CPLOS 和 BLOS 的易感因素

影响因素	CPLOS组 (19例)	BLOS组 (19例)	统计量	P值
胎龄 [例 (%)]				
< 28周	3 (15.79)	5 (26.32)	$\chi^2 = 0.056$	0.812
28~31周	11 (57.89)	11 (57.89)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
32~36周	5 (26.32)	3 (15.79)	$\chi^2 = 0.158$	0.691
体重 [例 (%)]				
< 1 000 g	2 (10.53)	6 (31.58)	$\chi^2 = 1.425$	0.233
1 000~1 500 g	14 (73.68)	9 (47.37)	$\chi^2 = 2.754$	0.097
1 501~2 500 g	3 (15.79)	3 (15.79)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
> 2 500 g	0 (0.00)	1 (5.26)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
感染前住院天数 [M (P25, P75), d]	20 (13, 29)	29 (21, 42)	$Z = 2.032$	0.021
置管天数 [M (P25, P75), d]				
脐静脉置管	11 (6, 13)	7 (2, 11)	$Z = -2.042$	0.042
外周中心静脉置管	21 (11, 28)	19 (17, 34)	$Z = -0.609$	0.562
机械通气	6 (2, 18)	26 (11, 39)	$Z = -1.928$	0.057
感染前抗菌药物使用 [例 (%)]				
美罗培南	10 (52.63)	12 (63.16)	$\chi^2 = 0.432$	0.511
头孢吡肟	14 (73.68)	6 (31.58)	$\chi^2 = 6.756$	0.009
拉氧头孢	3 (15.79)	2 (10.53)	$\chi^2 = 2.815$	0.093
青霉素钠	14 (73.68)	8 (42.11)	$\chi^2 = 3.886$	0.049
氟康唑	9 (47.37)	10 (52.63)	$\chi^2 = 0.105$	0.746

续表 4

感染前使用抗菌药物天数 [M (P25, P75), d]				
美罗培南	6 (4, 12)	16 (5, 24)	Z=-1.485	0.140
头孢吡肟	15.00 (8.75, 21.50)	10.00 (5.75, 15.25)	Z=-1.280	0.207
拉氧头孢	2 (1, 9)	7 (6, 8)	Z=-0.577	0.800
青霉素钠	16 (13, 22)	1 (1, 13)	Z=-2.825	0.003
氟康唑	3 (2, 6)	5 (2, 8)	Z=-0.536	0.604

讨 论

晚发型细菌性败血症和真菌性败血症均为早产儿院内感染的常见原因。晚发型真菌性败血症新生儿和BLOS新生儿都存在非特异临床表现^[5-6], BLOS中不同细菌感染临床特点存在差异。BLOS感染病原菌中以革兰阳性菌居多, 气管插管机械通气患儿以革兰阴性菌如肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和沙雷菌等多见^[6, 8, 10]。革兰阴性菌晚发败血症早产儿较革兰阳性菌晚发败血症早产儿更易发生休克、中枢感染、腹胀等并发症^[8], 且病死率更高^[11]。晚发型真菌性败血症的病原菌常为假丝酵母菌, 包括白假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌等^[1]。新生儿侵袭性真菌感染病死率高^[1], 真菌血培养耗时较长, 收集全面的临床资料信息可为IFI及CPLOS的诊疗提供帮助。

既往报道, 新生儿中CPLOS占全部假丝酵母菌败血症的33.47%^[4], 近年来感染发病率持续升高^[12]。因早产儿免疫系统和皮肤结构均不成熟, 未能起到有效的屏障作用而更易被近平滑假丝酵母菌感染侵袭^[13-14]。Hernández-Castro等^[15]报道CPLOS发生前患儿的平均住院时间为13.6 d。本研究中19例早产儿发生CPLOS时中位住院时间为20 d, 显著早于BLOS组; 同时CPLOS早产儿更易发生体重不增加。反应差、肢端凉、氧饱和度波动、频发呼吸暂停、发热、发绀、呼吸困难、黄疸加重、腹胀、喂养不耐受等, 均为早产儿感染的非特异表现。文献报道相对于BLOS, 真菌性败血症患儿PLT减少更多见, 且程度更为严重^[5]。花少栋等^[16]、王欢等^[17]分别研究11例和9例CPLOS早产儿, 均发现患儿感染初期PLT减少, 而WBC、ANC、CRP、PCT等水平差异并不显著。本研究发现相对于BLOS早产儿, CPLOS早产儿PLT减少 ($< 100 \times 10^9/L$) 者更多

见, WBC、ANC、CRP、PCT的水平差异也不显著。CPLOS可能会侵犯皮肤、黏膜和内脏等, 但较少侵犯中枢神经系统^[17]。本研究中CPLOS早产儿真菌性脑膜脑炎发生率为10.53%, 低于BLOS组脑膜脑炎发生率(42.11%)。与其他文献报道的确诊为假丝酵母菌败血症患儿中5%~25%发生脑膜炎相一致^[18]。综上, 与早产儿BLOS相比, 早产儿CPLOS存在发生时间早、体重不增加、血小板低以及脑膜脑炎发生率低等特点, 可为CPLOS的早期临床鉴别诊断及治疗提供参考。

已报道新生儿易患真菌败血症的风险因素包括: 未成熟的免疫系统、极低出生体质量、胎龄 < 30 周、剖宫产出生、较长住院时间、侵入性操作、肠胃外静脉营养、使用广谱抗菌药物及较长时间应用3代头孢菌素、机械通气、留置中心或脐静脉导管等, 其中低出生胎龄是新生儿易患真菌败血症的独立危险因素, 且与患儿的病死率密切相关^[19-23]。本研究中两组败血症早产患儿的出生体质量、胎龄构成、分娩方式、留置中心静脉导管或机械通气的比例及时长差异均无统计学意义, 而感染发生前较长的脐静脉置管时间、较长时间应用青霉素钠及较多应用头孢吡肟均为早产儿患CPLOS的风险因素。近平滑假丝酵母菌是定植于导管的最常见真菌, 具有高黏附于导管和形成生物膜的能力, 其在富含葡萄糖和氨基酸的肠外营养液中可快速生长, 这些特性使接受侵入性操作的早产儿易发生全身感染^[24]。本研究显示CPLOS组脐静脉置管时长显著长于BLOS组, 同时显示BLOS组气管插管时间较长, 提示近平滑念珠菌可能更易黏附于脐静脉导管而引发早产儿血流感染。本研究中CPLOS早产儿围产期胎膜早破发生率高于BLOS组, 这可能由于CPLOS组患儿更多应用青霉素和头孢吡肟等抗菌药物。因样本量限制, 本研究未行多因素回归分析。以上结果提示探讨CPLOS发生的易感因素需综合考虑包括长时间

脐静脉置管及使用青霉素钠,选用头孢吡肟抗感染在内的多个影响因素。

真菌生长缓慢,往往需数天甚至数周进行血培养和病原确认^[21],药敏试验结果对进一步治疗非常重要。本研究中19例CPLOS患儿分离到的近平滑假丝酵母菌均对氟康唑和两性霉素敏感。尽管NICU新生儿感染的近平滑假丝酵母菌较不易产生耐药性,但已有国外学者从NICU环境中分离得到对氟康唑耐药的近平滑假丝酵母菌株。因此需密切监测近平滑念珠菌的耐药性^[19]。氟康唑是国内治疗新生儿侵袭性假丝酵母菌感染的首选药物,欧洲及美国指南建议新生儿侵袭性真菌感染治疗的首选药物是氟康唑、两性霉素B,耐药性出现后棘白霉素类可作为备选^[25-26]。基于两性霉素B的不良反应较多,国内首选氟康唑。本研究中77.78% (14/18) CPLOS患儿应用氟康唑疗效良好,氟康唑平均治疗时长达28 d,并未出现明显的不良反应,仅22.22% (4/18) CPLOS患儿由于临床疗效不理想而改用两性霉素B后获得良好疗效。两性霉素B治疗时长为12 d,临床观察患儿对药物耐受。报道CPLOS新生儿的病死率(16%)低于白假丝酵母菌败血症新生儿的病死率(44%),这可能与白假丝酵母菌具有相对较高的毒力有关^[27]。CPLOS早产儿不易出现急性致命性症状,本研究结果也证实及早发现和及时用药疗效较好。本研究中CPLOS早产儿,除1例患儿感染发生后应患儿家长要求转院,1例经治疗好转后家长要求放弃治疗出院以外,其余17例于本院NICU接受抗真菌药物治疗后痊愈。

综上,新生儿尤其是早产儿作为晚发型败血症及医院感染的高危人群,在长期使用青霉素钠和头孢克肟等广谱抗菌药物,长时间留置脐静脉置管等情况下更易发生CPLOS。与早产儿BLOS相比,CPLOS早产儿感染发生较早,不易发生血小板减少和合并脑炎,对氟康唑敏感且耐受。这些特点对晚发型败血症血培养时间窗口期进行鉴别诊断及经验性抗感染治疗具有一定的参考价值。但上述CPLOS的特点仅从单中心有限的样本中获得,仍需扩大样本量进一步深入研究。研究近平滑假丝酵母菌对新生儿的毒力以及定植和致病的机制,可为预防该假丝酵母菌引发的医院感染暴发事件提供进一步支持。

参 考 文 献

- [1] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. Lancet, 2017,390(10104):1770.
- [2] Le J, Tran TT, Bui I, et al. Time to initiation of antifungal therapy for neonatal candidiasis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(6): 2550-2555.
- [3] Asadzadeh M, Ahmad S, NouraAl-Sweih, et al. High-resolution fingerprinting of *Candida parapsilosis* isolates suggests persistence and transmission of infections among neonatal intensive care unit patients in Kuwait[J]. Sci Rep, 2019,9(1):1340.
- [4] 许敬平, 李婧, 戚丽华. 新生儿近平滑假丝酵母菌感染研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(2):313-316.
- [5] 陈静, 范俊杰, 朱雪萍. 新生儿真菌性败血症30例临床特点分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018,26(11):93-96.
- [6] 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019,57(4):252-257.
- [7] Singh DK, Tibor Németh, Papp A, et al. Functional characterization of secreted aspartyl proteases in *Candida parapsilosis*[J]. mSphere, 2019, 4(4):e00484-e00519.
- [8] 方广东, 陈长春, 周勤, 等. 不同种类细菌所致早产儿院内感染败血症的临床特点[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019,40(5):770-773.
- [9] 邵肖梅主编. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:340-347.
- [10] Gowda H, Norton R, White A, et al. Late onset neonatal sepsis--A 10 year review from North Queensland, Australia[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017,36(9):883-888.
- [11] Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, et al. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at <32 weeks' gestation[J]. Amer J Perinatol, 2015,32(7):675-682.
- [12] Hemedez C, Trail-Burns E, Mao Q, et al. Pathology of neonatal non-albicans Candidiasis: autopsy study and literature review[J]. Pediatr Dev Pathol, 2018,22(2):98-105.
- [13] Lihua Q, Weihong F, Xian X, et al. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* sensu stricto Fungemia in a Neonatal Intensive Care Unit in China[J]. J Hosp Infect, 2018,100(4):e246-e252.
- [14] Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000,19(4):319-324.
- [15] Hernández-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source[J]. Eur J Pediatr, 2010,169(7):783-787.
- [16] 花少栋, 吴志新, 黄捷婷. 早产儿近平滑假丝酵母菌败血症11例临床分析[J]. 中华围产医学杂志, 2013,3(16):175-179.
- [17] 王欢, 肇颖新, 金冬梅, 等. NICU 9例近平滑假丝酵母菌败血症的临床分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018,52(4):380-386.
- [18] Ting JY, Roberts A, Synnes A, et al. Invasive fungal infections in neonates in Canada: epidemiology and outcomes[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018,37(11):1154-1159.
- [19] de Paula Menezes R, de Oliveira Melo SG, Bessa MAS, et al. Candidemia by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: human and environmental reservoirs, virulence factors, and antifungal susceptibility[J]. Braz J Microbiol, 2020,51(3):851-860.
- [20] Charsizadeh A, Mirhendi H, Nikmanesh B, et al. Microbial epidemiology

- of candidemia in neonatal and pediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran[J]. *Mycoses*,2018,61(1):22-29.
- [21] Kooshki P, Rezaei-Matehkolaei A, Mahmoudabadi AZ, et al. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in Khorramabad, south west of Iran[J]. *J Mycol Med*,2018,28(2):340-344.
- [22] Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L. Risk Factors for *Candida parapsilosis* bloodstream infection in a Neonatal Intensive Care Unit: A case-control study[J]. *Ital J Pediatr*,2017,43(1):10.
- [23] Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, et al. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative *Staphylococcal* bacteremia[J]. *Pediatrics*,2000,106(4):712-718.
- [24] 花少栋, 黄捷婷, 吴志新, 等. 早产儿近平滑假丝酵母菌血症与白假丝酵母菌血症的临床对比研究[J]. *临床儿科杂志*,2012,30(9):845-849.
- [25] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR. et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*,2016,62(4):409-417.
- [26] Hope WW, Castagnola EC, Groll AH, et al. ESCMID Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp[J]. *Clin Microbiol Infect*,2012,18(Suppl 7):38-52.
- [27] Magobo RE, Naicker SD, Wadula J, et al. Detection of neonatal unit clusters of *Candida parapsilosis* fungaemia by microsatellite genotyping: Results from laboratory-based sentinel surveillance, South Africa, 2009-2010[J]. *Mycoses*,2017,60(5):320-327.
- (收稿日期: 2020-06-19)
(本文编辑: 孙荣华)

张雨, 曾慧慧. 近平滑假丝酵母菌晚发型败血症早产儿的临床特点[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2020,14(5):386-393.