

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.012

儿童重症监护病房医院感染暴发白色念珠菌血流感染 4 例分析*

赵晓玲 金丹群 许愿愿 李敏 童文佳

(复旦大学附属儿科医院安徽医院 / 安徽省儿童医院重症医学科 安徽 合肥 230022)

摘要 目的:探讨儿童重症监护病房白色念珠菌血流感染暴发的临床表现、危险因素、控制措施等,为预防和控制院内白色念珠菌血流感染暴发提供科学依据。**方法:**以 2018 年 7 月我院儿童重症监护病房发生的 4 例白色念珠菌血流感染暴发患儿为研究对象,分析患儿临床情况、临床特征、危险因素、暴发原因以及采取的预防控制措施。**结果:**4 例医院感染暴发白色念珠菌血流感染患儿均存在基础疾病、有机械通气史、存在中心静脉或动脉置管、静脉或动脉置管前后均使用碘伏消毒、曾使用广谱抗生素、输血制品,白色念珠菌血流感染后最突出的临床表现均是发热。药敏方面,医院感染暴发的 4 例白色念珠菌感染患儿对唑类及 5-氟胞嘧啶均耐药,但对两性霉素 B 均敏感。经拔除血管置管、减少或者避免广谱抗菌药的应用,根据药敏使用卡泊芬净及两性霉素 B 抗真菌等积极治疗,1 例患儿放弃治疗后死亡,3 例患儿顺利出院。通过 Fisher 确切概率法分析可知,留置中心静脉或动脉置管是儿童重症监护病房发生医院感染暴发白色念珠菌血流感染的危险因素($P<0.05$)。**结论:**留置中心静脉或动脉置管是儿童重症监护病房发生医院感染暴发白色念珠菌血流感染的危险因素,医院感染暴发白色念珠菌血流感染患儿最突出的临床表现是发热,唑类及 5-氟胞嘧啶耐药的患儿使用卡泊芬净及两性霉素 B 可能获得较好的治疗效果。

关键词:白色念珠菌血流感染;儿童重症监护病房;医院感染;处理措施

中图分类号:R725 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)11-2057-04

Analysis of 4 Cases of *Candida Albicans* Bloodstream Infection in Pediatric Intensive Care Unit*

ZHAO Xiao-ling, JIN Dan-qun, XU Yuan-yuan, LI Min, TONG Wen-jia

(Department of Critical Care, Anhui hospital, Pediatric Hospital Affiliated to Fudan University/Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230022, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical manifestations, risk factors and control measures of *Candida albicans* bloodstream infection outbreak in children's intensive care unit, so as to provide scientific basis for the prevention and control of *Candida albicans* bloodstream infection outbreak in hospital. **Methods:** 4 children with *Candida albicans* bloodstream infection outbreak in our children's intensive care unit in July 2018 were selected as the research objects. The clinical situation, clinical characteristics, risk factors, causes of the outbreak and preventive and control measures were analyzed. **Results:** The 4 children with *Candida albicans* bloodstream infection in the outbreak of nosocomial infection all had basic diseases, a history of mechanical ventilation, central vein or arterial catheterization, iodophor disinfection before and after intravenous or arterial catheterization, broad-spectrum antibiotics and blood transfusion products, the most prominent clinical manifestation of *Candida albicans* bloodstream infection was fever. In terms of drug sensitivity, 4 children infected with *Candida albicans* from the outbreak of nosocomial infection were resistant to azole and 5-fluorocytosine, but sensitive to amphotericin B. After removing vessels and placing tubes, reducing or avoiding the application of broad-spectrum antimicrobial drugs, and active treatment with antifungal drugs such as caspofungine and amphotericin B according to drug sensitivity, 1 child died after giving up treatment, and 3 children were discharged successfully. According to Fisher's exact probability method analysis, indwelling central vein or arterial catheterization was a risk factor for nosocomial infection outbreaks of *Candida albicans* bloodstream infection in pediatric intensive care units ($P<0.05$). **Conclusion:** Indwelling central venous or arterial catheterization is a risk factor for nosocomial infection outbreak of *Candida albicans* bloodstream infection in children's intensive care unit. The most prominent clinical manifestation of children with nosocomial infection outbreak of *Candida albicans* bloodstream infection is fever. The use of caspofungin and amphotericin B in children with azole and 5-fluorocytosine resistance may obtain better therapeutic effect.

Key words: *Candida albicans* bloodstream infection; Children's intensive care unit; Nosocomial infection; Treatment measures

Chinese Library Classification(CLC): R725 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)11-2057-04

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085MH228)

作者简介:赵晓玲(1984-),女,硕士,主治医师,从事儿科重症监护方向的研究,E-mail:zxlin84@163.com

(收稿日期:2021-01-07 接受日期:2021-01-30)

前言

81种假丝酵母菌属中有11种对人有致病性,这11种致病菌中最为常见的是白假丝酵母菌,别名白色念珠菌,占80%~90%,该菌常定植在健康人的胃肠道、皮肤和口腔等部位,一般情况下并不致病^[1-3]。由于抗菌药物的滥用等因素影响,导致正常菌群微生态平衡紊乱或免疫系统损伤,容易诱发疾病并发生感染^[4]。血流感染是指血液中进入了细菌、真菌等致病菌,且这些致病菌在血液中繁殖,引起机体出现相应的炎症状态,并表现出心动过速、高热等临床症状,严重影响患者健康^[5,6]。近年来,白色念珠菌从血液中被检出的比例不断增加,成为血流感染的主要病原菌之一。在医院感染病例中,白色念珠菌血流感染占比较高,且有逐年上升趋势,加之该病发病后可使患者医疗费用增加、住院时间延长、病死率升高,给患者及其家庭带来沉重负担^[7]。本文就我院儿童重症监护病房医院感染暴发的4例血流感染白色念珠菌患儿的临床资料进行分析,以探讨白色念珠菌血流感染的原因及药物的合理选择、感染后处理措施。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年7月我院儿童重症监护病房发生的4例白色念珠菌血流感染暴发患儿为研究对象。

1.2 白色念珠菌血流感染的诊断标准

白色念珠菌血流感染诊断标准:(1)发热大于38℃,或低体温小于36℃,可伴有寒战;(2)有入侵门户或迁徙病灶,或有全身中毒症状而无明显感染灶,或有皮疹、肝脾肿大、血液中粒细胞增多或伴核左移且无其他原因可以解释,或收缩压小于同年龄儿童正常低限;(3)血液培养分离出白色念珠菌。满足(1)、(2)、(3)条可诊断^[8]。

1.3 药敏实验步骤及方法

参照《全国临床检验操作规程》(第三版)^[9],按照标准化操作,将标本接种到沙氏培养基,35℃培养24~48h后,若有生长,涂片革兰染色并镜检,若无生长,继续培养。对镜检有菌丝或孢子者,挑典型单个菌落(若有不同单个菌落则分别接种)接种于科玛嘉念珠菌显色培养基,置35℃温箱培养1至2天,根据菌落的颜色和形态特征鉴定念珠菌。采用法国梅里埃 Vitek 2 Compact 及配套 YST 鉴定卡对无法鉴定的念珠菌显色培养基进行深入分析。药敏实验的鉴定采用法国梅里埃 ATB 分析仪及配套的 ATB FUNGUS 3 药敏卡上机测试,试验的操作过程严格按照说明书进行,试验过程以白色念珠菌(ATCC 90028)作为质控菌株。

1.4 统计学分析

采用 Excel 进行数据录入,采用 SPSS16.0 进行统计分析,分类变量采用构成比(%)和频数(n)进行描述,连续性变量采用四分位数间距和中位数进行描述;采用 Fisher 确切概率法分析医院感染暴发的危险因素,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 4例医院感染暴发白色念珠菌血流感染患儿临床情况

病例1:男,7岁,因"车祸伤2天"于2018年07月09日

入院,入院后诊断:创伤性脑损伤、弥漫性轴索损伤、多发性颅骨骨折、创伤性脑脊液漏、头皮血肿、肺挫伤、创伤性胰腺炎、腹腔积液、骨盆骨折、全身软组织感染、应激性溃疡、右外展神经麻痹、胆囊结石。入院后给予机械通气、腰椎穿刺、留置尿管、股静脉置管、输血制品,并给予输血、头孢曲松、万古霉素、美罗培南、利奈唑胺等治疗,患儿仍有反复发热,2018年7月21日双份血培养均提示唑类及5-氟胞嘧啶耐药的白色念珠菌感染,但对两性霉素B敏感,尽可能拔除身体留置管道,特别是股静脉置管,并改用氯己定做为患儿常规消毒使用制剂,根据药敏给予卡泊芬净联合两性霉素B抗感染治疗,并在抗真菌药物治疗至血培养阴性2周后停用抗真菌药物,2018年08月16日患儿一般情况良好出院。

病例2:女,8岁,因"反复抽搐1天余"于2018年07月13日入院,入院后诊断:肝功能衰竭、遗传代谢病、呼吸衰竭、肝肾综合征、心肌损害、支气管肺炎。入院后给予股静脉置管、机械通气、血浆置管等处理,2018年7月26日患儿出现发热,给予血培养检查提示唑类及5-氟胞嘧啶耐药的白色念珠菌,尽可能拔除身体留置管道,特别是股静脉置管,并改用氯己定做为患儿常规消毒使用制剂,给予卡泊芬净及两性霉素B抗真菌治疗,患儿体温降至正常,复查血培养阴性2周后顺利出院。

病例3:男,2月9天,因"发现右侧腹股沟包块不能还纳伴青紫8小时"于2018年7月5日入院,入院后诊断:脓毒性休克、右侧腹股沟嵌顿疝、先天性心脏病:房间隔缺损、动脉导管未闭、中毒性脑病、肺出血。入院后给予留置尿管、输血、动脉置管、右侧嵌顿疝松解还纳+剖腹探查+右疝囊高位结扎+右侧睾丸探查术、病程中患儿反复发热,2018年7月12日加用氟康唑治疗,2018年7月15日患儿家属放弃治疗后患儿死亡。2018年7月18日血培养结果为唑类及5-氟胞嘧啶耐药的白色念珠菌感染。

病例4:女,1岁7月,因"烫伤后24小时"于2018年6月6日入院,入院后诊断:全身多处烫伤、低血容量性休克、重症肺炎。入院后给予股静脉置管、动脉置管、输血、机械通气、抗感染(给予头孢曲松、万古霉素、头孢他啶、美罗培南治疗),患儿反复发热,2018年7月18日血培养提示唑类及5-氟胞嘧啶耐药的白色念珠菌阳性,尽可能拔除身体留置管道,给予两性霉素B治疗,患儿体温渐转至正常,最终顺利出院。

2.2 4例医院感染暴发白色念珠菌血流感染患儿临床特征

医院感染暴发的4例白色念珠菌血流感染患儿均存在基础疾病,有机械通气史,存在股静脉或肱动脉置管,静脉或动脉置管前后均使用碘伏消毒,曾使用广谱抗生素、输血制品。4例患儿白色念珠菌血流感染后最突出的临床表现均是发热。药敏方面,医院感染暴发的4例白色念珠菌患儿对唑类及5-氟胞嘧啶均耐药,但对两性霉素B均敏感。经拔除血管置管、减少或者避免广谱抗菌药的应用,根据药敏使用卡泊芬净及两性霉素B抗真菌等积极治疗,3例患儿顺利出院,1例患儿在药敏结果明确之前放弃治疗,最终死亡。

2.3 医院感染暴发危险因素分析

将同期非医院感染暴发白色念珠菌血流感染30例患儿作为对照组,分析其危险因素。Fisher确切概率法分析结果显示:

留置中心静脉或动脉置管是儿童重症监护病房发生医院感染暴发白色念珠菌血流感染的危险因素($P<0.05$),见表1。

表1 医院感染暴发白色念珠菌血流感染危险因素分析

Table 1 Analysis of risk factors for bloodstream infection in a nosocomial infection outbreak of *Candida albicans*

Indwelling central venous or arterial catheterization	Outbreak cases		P
	Yes	No	
Yes	4	10	0.022*
No	0	20	
Total	4	30	

Note: *Fisher's exact probability method.

2.4 暴发原因分析

医院感染暴发后,科室领导高度重视,立即上报医院感染办公室,在感染办公室协助下开展环境卫生学检测、以及流行病学调查有关的病原学检查、标本采集等工作,查找引起感染的相关因素,分析调查资料,最终多学科合作,分析原因如下:患儿发生耐唑类白色念珠菌感染事件可能与患儿自身存在基础性疾病且本身免疫力低下容易发生感染有关。予患儿动脉或静脉置管人员均有置管资质,置管操作符合操作规范。日常工作中,医务人员接触患儿前后常规使用新洁尔灭免洗手消毒剂消毒双手,患儿置管部位常规使用碘伏或者酒精消毒,但感染暴发于夏末,当时阴雨天气较多,重症监护病房环境相对潮湿、密闭,易于真菌滋生,新洁尔灭对真菌的灭菌作用差^[10,11],4例患儿中1例患儿存在肱动脉置管,3例患儿存在股静脉置管,日常工作中对血管留置管道的消毒剂为碘伏和酒精,碘伏是碘以表面活性剂为载体的不定型络合物,对革兰阳性和阴性菌、乙型肝炎病毒、绿脓杆菌、芽孢、结核杆菌、病毒、真菌等均有效,具有广谱杀菌作用,对细菌芽孢与真菌孢子作用较弱。75%的酒精,既能防止形成薄膜,又能使细菌组成的蛋白质凝固,促进酒精继续向内渗透,而使其彻底消毒杀菌,但对真菌作用较弱。故考虑白色念珠菌血流感染的患儿暴发流行除与自身免疫力相对低下有关外,还与外来因素有关。

2.5 采取的预防控制措施

医院感染暴发4例白色念珠菌血流感染后的处理措施包括:(1)将此4例患儿隔离治疗,专人看护、专人治疗,患者使用的物品单独放置、彻底消毒,限制探视,此4例患儿的医疗垃圾单独处理。(2)更换重症监护病房中潮湿发霉的天花板。(3)使用独立包装的卡瓦布(如麦瑞丽物体表面消毒湿巾,本湿巾的消毒液为麦瑞斯表面消毒剂,主要有效成分苯索氯胺含量为0.25%-0.33%,异丙醇含量为15%-18%)擦拭患儿床单元,专人专用。(4)尽量拔除或者避免患儿留置深静脉或者动脉管道。(5)对于有静脉或动脉置管的患儿置管前、置管中、置管后尽量使用0.2%醋酸氯己定消毒。(6)新增空气消毒机,保持环境干燥清洁。(7)合理使用抗生素:根据药敏,规范使用抗真菌药物,此4例白色念珠菌血流感染患儿均对唑类药物及5-氟胞嘧啶耐药,但对两性霉素-B敏感。根据药敏,在征求患儿家属理解同意后3例患儿使用了两性霉素-B抗真菌治疗,均获得了较好的治疗效果。

3 讨论

导管相关的血流感染(C-RBSI)是最常见的医院感染之一,它与高发病率和死亡率相关^[12-14]。念珠菌属是C-RBSI的第三大最常见原因,仅次于凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌^[15-17]。白色念珠菌属于条件致病菌,在正常机体中数量少,不致病^[16,17]。当机体的正常防御功能受损,如创伤、慢性消耗性疾病、长期应用糖皮质激素、广谱抗生素以及免疫功能缺陷、营养失调等,引起菌群失调或黏膜屏障功能改变,使白假丝酵母菌感染出现^[20-22]。本研究中4例医院感染暴发的白色念珠菌血流感染患儿为儿童重症监护病房的住院患儿,均存在基础疾病,使用了广谱抗生素,且3例存在股静脉置管,1例存在肱动脉置管,通过Fisher确切概率法分析可知,中心静脉或动脉置管是儿童重症监护病房发生医院感染暴发白色念珠菌血流感染的危险因素,考虑暴发白色念珠菌血流感染的原因除与患儿自身存在基础疾病、广谱抗生素使用后导致菌群失调、免疫功能相对较低有关外,还与置管前后皮肤表面存在的微生物有很大关系。在白色念珠菌血流感染医院感染暴发之前,该科室医务人员接触患儿前后常规使用新洁尔灭免洗手消毒剂,置管部位常规使用碘伏或者酒精消毒,而新洁尔灭及碘伏、酒精均对真菌的灭菌效果较差。有研究指出,置管不是发生中心静脉导管相关性血流感染的独立危险因素,无论锁骨下静脉、颈内静脉还是股静脉置管,只要操作规范、技术熟练,CRBSI的发生率并无差异^[23]。但也有报道指出,股静脉内置管与锁骨下静脉、颈内静脉内置管相比较,股静脉导管相关血流感染发生率更高^[24]。本研究中,医院感染暴发后,医院方面采取了积极有效的措施,其中包括置管前后改用氯己定擦拭、尽早拔除血管内置管。有报道^[25,26]指出,氯己定擦拭消毒可以降低重症监护病房患者中心静脉导管相关性血流感染的发生率,置管部位感染加重可能与隧道内感染有关,此时,有必要拔除导管,而延迟拔管常常为局部感染保留了感染灶。文元^[27]的研究报道指出,真菌对制霉菌素、两性霉素B有较低的耐药率,都在5%以下,而对5-氟胞嘧啶耐药率在10%左右,对唑类药物有较高的耐药性,酮康唑、益康唑、咪康唑的耐药率分别是22.7%、19.7%、16.5%。本研究中,4例白色念珠菌血流感染患儿均为多重耐药菌,对5-氟胞嘧啶及唑类抗真菌药均耐药,3例患儿在使用两性霉素B治疗后均获得了较好的治疗效果。

综上所述,避免不必要的中心静脉或动脉置管、合理选择中心静脉或动脉置管前后消毒制剂可能有效减少医院感染暴发白色念珠菌血流感染的几率,一旦发生了医院感染暴发白色

念珠菌血流感染,立即采取正确的治疗及控制措施,可能取得更好的预防及治疗效果,但本研究由于样本数量有限,数据准确性仍存在提升空间,未来将扩大样本量进行研究。

参考文献(References)

- [1] Carreira M, Pimenta J. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Candida albicans Secondary Bloodstream Co-Infection in a Patient with Tubular Oesophageal Duplication [J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2020, 7(12): 001991
- [2] Merad Y, Derrar H, Belkacemi M, et al. Candida albicans Mastitis in Breastfeeding Woman: An Under Recognized Diagnosis [J]. Cureus, 2020, 12(12): e12026
- [3] Bhatt VK, Patel M, Pataniya PM, et al. Enhanced Antifungal Activity of WS2/ZnO Nanohybrid against Candida albicans[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(11): 6069-6075
- [4] Hurtado R, Peltroche N, Mauricio F, et al. Antifungal Efficacy of Four Different Concentrations of the Essential Oil of Cinnamomum zeylanicum (Canela) against Candida albicans: An In Vitro Study[J]. J Int Soc Prev Community Dent, 2020, 10(6): 724-730
- [5] Wang Z, Wei X, Qin T, et al. Prognostic value of central venous-to-arterial carbon dioxide difference in patients with bloodstream infection[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(4): 929-935
- [6] 刘艳君, 陈远远, 唐艳君. 2016-2017年成人血流感染临床特点和病原学分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(4): 507-510
- [7] Zhong L, Zhang S, Tang K, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed Candida albicans/bacterial bloodstream infections[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 810
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320
- [9] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程(第3版)[M]. 南京:东南大学出版社, 2006: 124
- [10] 王惠芬, 孙运波, 徐振涛, 等. 外科ICU中心静脉导管相关血流感染的回顾性病例对照研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(8): 1506-1509, 1501
- [11] Levinson T, Dahan A, Novikov A, et al. Impact of tolerance to fluconazole on treatment response in Candida albicans bloodstream infection[J]. Mycoses, 2021, 64(1): 78-85
- [12] 朱其荣, 陈星, 喻雪琴, 等. 血液透析患者血管内导管相关血流感染病原菌的流行病学特征及耐药性评估分析[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(2): 201-204
- [13] 孙黎黎, 陆艳辉, 米玉红. 急诊危重症患者导管相关血流感染流行病学特征及危险因素分析 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(5): 406-409
- [14] 邵小青, 茅一萍, 谭思源, 等. 综合ICU导管相关性血流感染流行病学及病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(12): 2672-2675
- [15] Kaur M, Gupta V, Gombar S, et al. Incidence, risk factors, microbiology of venous catheter associated bloodstream infections--a prospective study from a tertiary care hospital [J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(2): 248-254
- [16] 苏青青, 顾洁, 陈延斌. 光滑念珠菌血流感染20例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 23-26
- [17] 曹云, 宋少婷, 李帅, 等. 念珠菌血流感染临床与实验室特点分析[J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(1): 7-10
- [18] Yang W, Liu K, Zou F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Candida albicans and reactivated EBV infections: A case report and review of the literature[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2021, 64(1): 192-194
- [19] Qasim MN, Valle Arevalo A, Nobile CJ, et al. The Roles of Chromatin Accessibility in Regulating the Candida albicans White-Opaque Phenotypic Switch[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(1): E37
- [20] Ke CL, Liao YT, Lin CH. MSS2 maintains mitochondrial function and is required for chitosan resistance, invasive growth, biofilm formation and virulence in Candida albicans [J]. Virulence, 2021, 12(1): 281-297
- [21] Nguyen NZN, Tran VG, Lee S, et al. CCR5-mediated Recruitment of NK Cells to the Kidney Is a Critical Step for Host Defense to Systemic Candida albicans Infection [J]. Immune Netw, 2020, 20(6): e49
- [22] 刘蓉, 乔莉, 张劲松. 念珠菌血流感染病原学及影响预后的危险因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(1): 5-8
- [23] 乔莉, 曹洋, 袁宏勋, 等. ICU中心静脉导管相关性血流感染的危险因素及病原菌分析[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1): 125-130
- [24] 敬雪明, 李铃, 古雪, 等. 恶性血液病患者导管相关血流感染的临床特点及危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 119-123
- [25] 孙建华, 刘大为, 王小亭, 等. 氯己定擦浴对预防ICU患者中心静脉导管相关性血流感染的Meta分析 [J]. 中华护理杂志, 2016, 51(2): 148-154
- [26] Marty Cooney R, Manickam N, Becherer P, et al. The use of 3.15% chlorhexidine gluconate/70% alcohol hub disinfection to prevent central line-associated bloodstream infections in dialysis patients[J]. Br J Nurs, 2020, 29(2): S24-S26
- [27] 文元. 158株真菌鉴定及药敏结果分析 [J]. 华西医学, 2004, 19(1): 93