

• 短篇论著 •

检测(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖对早产儿侵袭性真菌感染的诊断

劳庆禄, 邓文成, 刘洁芬, 邹锦添

南方医科大学附属小榄医院儿科, 广东 中山 528415

**摘要:**目的 采用D试验检测(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖含量,探讨对早产儿侵袭性真菌感染的诊断价值。方法 选择2012年1月至2014年12月在南方医科大学附属小榄医院NICU住院的早产儿以D试验检测(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖,同时进行血真菌培养,分析其含量水平及阳性率,并评价其诊断价值。结果 260例同时作血培养和(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测,送检率10.29%(260/2 525)。(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖阳性率12.31%(32/260),显著高于血培养阳性率的3.84%(10/260),差异有统计学意义( $P<0.05$ );早产儿发现感染时(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平( $258.0\pm 210.0$ )pg/mL显著高于治疗1周后水平( $37.5\pm 17.15$ )pg/mL,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论 检测血(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖,可作为有真菌感染危险因素早产儿的筛查项目,对早产儿侵袭性真菌感染具有早期诊断价值。

**关键词:**早产儿;侵袭性真菌感染;抗真菌药;(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖

**中图分类号:**R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-9727(2015)04-483-03

Value of detection of (1,3)- $\beta$ -D glucan in diagnosis of invasive fungal infection in premature infants

LAO Qing-lu, DENG Wen-cheng, LIU Jie-fen, ZOU Jin-tian.

Department of Pediatrics, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan 528415, Guangdong, P.R.China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the value of detection of (1,3)- $\beta$ -D glucan (G test) in diagnosis of invasive fungal infection (IFI) in premature infants. **Methods** The premature infants at risk of IFI in Xiaolan Hospital of Southern Medical University were enrolled from January 2012 to December 2014. The concentration of (1,3)- $\beta$ -D-glucan were detected by GKT-5MSet microbial dynamic detection system, and the blood samples were cultured for fungus. Then the results were analyzed. **Results** Blood samples from 260 neonates were both cultured and detected for the level of (1,3)- $\beta$ -D glucan with inspection rate of 10.29% (260/2 525) and the incidence rate of invasive fungal infection in 1.27% (32/2 525). The positive rate of (1,3)- $\beta$ -D glucan was statistically and significantly higher than that of blood culture [12.31% (32/260) vs. 3.84% (10/260),  $P<0.05$ ]. The level of (1,3)- $\beta$ -D glucan in premature infants was statistically significantly higher than that a week after treatment [ $(258.0\pm 210.0)$  pg/ml vs.  $(37.5\pm 17.15)$  pg/ml,  $P<0.01$ ]. **Conclusions** (1,3)- $\beta$ -D glucan assay (G test) can be used for the screening patients at high risk for invasive fungal infection and it is valuable for early diagnosis of IFI in premature infants.

**Key words:** Premature; Invasive fungal infection; Antifungal agents; (1,3)- $\beta$ -D glucan

新生儿侵袭性真菌感染(Invasive fungal infection, IFIs)是指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长繁殖,包括深部组织感染及真菌败血症,导致炎症反应和组织器官损伤的病理生理过程。因其不成熟的免疫系统及薄弱的生物屏障,且多需要侵入性的操作,更多的抗生素使用率,而成为真菌感染的高发群体。近年来,随着新生儿急救及重症监护技术的不断发展,新生儿抢救成功率不断提高,但随之而来的新生儿重症监护病房中新生儿真菌感染的发病率呈上升趋势。深部真菌感染已成为NICU院内感染的常见原因,极低出生体重儿真菌感染的发病率为1.6%~9.0%,而超低出生体重儿则高达10.0%~16.0%,病死率为20.0%~60.0%<sup>[1]</sup>。由于临床表现缺乏特异性,且进展快,病死率

高,特别容易延误诊治。因此,提高早产儿IFIs早期诊断水平及合理使用氟康唑治疗及病情疗效评估,已成为新生儿科感染领域共同关注的热点。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 将2012年1月1日至2014年12月31日在本NICU收治的早产儿2 525例中,随机抽取260例住院早产儿纳入研究对象,均未予经验性抗真菌治疗。所有纳入研究对象,均告知家属研究事项后签署知情同意书。参照新生儿侵袭性真菌感染诊断及分级标准<sup>[2]</sup>,诊断侵袭性真菌感染32例,住院期间均置外周中心静脉置管(PICC),男19例,女13例,出生时胎龄( $29.8\pm 0.41$ )周,入院时日龄( $1.55\pm 0.34$ )d,平均体重( $1 258.7\pm 20.8$ )g,发生真菌感染的时间为住院( $14.74\pm 3.71$ )d。除外需血液

基金项目:中山市卫生局科研项目(No.2013J153)

作者简介:劳庆禄(1975~),男,本科,主治医师,研究方向:小儿危重症感染性疾病。

透析、使用血浆制品以及先天畸形或遗传代谢病的新生儿。

1.2 方法

1.2.1 早产儿侵袭性真菌感染的高危因素 包括胎龄、出生体重、留置中心静脉导管、气管插管或机械通气等资料,并进行分析。

1.2.2 早产儿侵袭性真菌感染治疗 纳入研究的早产儿在入院第2d开始行真菌感染的检测(每周2次,间隔3~4d 1次),在NICU中住院治疗≤3d时、住院>4d时、发现真菌感染时、4d≤抗真菌治疗<7d时及抗真菌治疗≥第7d时分别清晨空腹抽取静脉血作真菌(G试验),同时进行细菌血培养,血培养真菌阳性给予氟康唑6mg/kg.d静脉滴注,加强免疫支持等综合治疗。

1.2.3 G试验 利用MB-80微生物动态检测系统(北京金山川科技发展公司),通过动态浊度法进行定量测定。待测血浆经处理后直接加入反应主剂中,溶解后插入GKT-5MB微生物动态检测系统中,进行反应后由标准曲线自动计算出待测血浆中(1,3)-β-D葡聚糖含量。G试验阳性定义为血浆中(1,3)-β-D葡聚糖含量≥20pg/mL。

1.2.4 观察期限 住院期间定期复查肝功能及胆红素(2周、4周),动态检查眼底及头部MRI,定期复查血培养,观察至患儿出院,随诊半年至1年。

1.3 统计学分析 采用SPSS 11.5进行统计分析,计量指标采用t检验,计数指标采用χ<sup>2</sup>检验,检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 感染基本情况 诊断IFIs 32例,联合应用三代头孢菌素或全身性广谱抗生素3d以上32例(100.0%);胎龄:≤32周27例(84.37%),32周~37周5例(18.7%);出生体重:≤1 000g4例(12.5%),1 000~1500g24例(75.0%),>1 500g4例(12.5%);留置中心静脉导管:脐静脉置管16例(50.0%),PICC32例(100.0%);气管插管和机械通气25例(78.1%);长时间输入静脉营养脂肪乳剂26例(81.3%);母亲阴道有真菌感染8例(25.0%);真菌原发定植口腔或皮肤表面3例(9.38%),住院天数均超过20d。

2.2 细菌培养结果 在NICU收治的早产儿中,260例同时进行血培养和G试验,送检率10.29%(260/2 525)。血培养真菌阳性10例,阳性率3.84%(10/260),其中白色念珠菌5例,近平滑假丝酵母菌2例,光滑念珠菌1例、热带念珠菌1例、曲霉菌1例,对氟康唑均敏感。G<sup>+</sup>阳性8例、G<sup>-</sup>阴性6例,见表1。

2.3 G试验结果 G试验检测(1,3)-β-D葡聚糖阳性32例,阳性率12.31%(32/260),与血真菌培养比较,

差异有统计学意义(χ<sup>2</sup>=5.28,P<0.05)。同时也发现感染时的患儿(1,3)-β-D葡聚糖含量高于氟康唑治疗1周后,也明显高于G<sup>+</sup>和G<sup>-</sup>感染后水平,差异均有统计学意义(t=5.920,6.352,6.210,P<0.01),见表1。

表1 260例早产儿血培养及G试验阳性的(1,3)-β-D葡聚糖结果

方法	阳性例数(%)	(1,3)-β-D葡聚糖(pg/mL)
G试验		
住院≤3d	0(0.00)	17.3±2.15
住院>4d	1(0.38)	141.5
发现感染时	32(12.31)	258.0±210.0
4d≤治疗<7d	26(10.00)	248.4±151.2
治疗≥7d	4(1.53)	37.5±17.15
血培养		
真菌	10(3.84)	256.5±210.5
革兰氏阳性菌	8(3.07)	16.5±3.2
革兰氏阴性菌	6(2.30)	17.5±2.3

2.4 转归及预后 32例患儿均采用氟康唑治疗,无耐药产生,治疗前后胆红素测定均正常。3例临床好转要求出院;27例治愈出院,治愈率84.37%;家长放弃治疗1例;死亡1例,病死率3.12%,为超低出生体重儿,伴发严重疾病(急性坏死性小肠结肠炎)。

3 讨论

近年来,随着新生儿监护技术水平的提高,早产低出生体重儿存活率明显上升,国内关于新生儿深部真菌感染报道逐渐增多,已成为NICU日益突出的问题。Chapman<sup>[3]</sup>报道NICU中真菌血症在>3d的新生儿中发病率约为1.2%,极低出生体重儿约3.1%,超低出生体重儿约5.5%,总病死率为22.9%,而未发生真菌感染的新生儿病死率为4.7%。Saiman等<sup>[4]</sup>严密系统地评估了新生儿念珠菌感染的高危因素,结果显示胎龄<32周、中心静脉留置导管、使用静脉营养和脂肪乳剂、气管插管>7d等为新生儿念珠菌感染的主要危险因素。与本研究结果基本一致。

早产儿由于独特的免疫学特点,病情易迅速恶化而无明显诱因,死亡率高,临床上容易延误诊治,早期诊断特别重要。传统的诊断方法多样,虽然目前传统的真菌培养仍是诊断侵袭性真菌感染的金标准,但培养周期长,阳性率低,影响及时的诊治。血清(1,3)-β-D葡聚糖广泛存在于除接合菌之外的真菌(包括假丝酵母菌属、曲霉、酵母菌等)细胞壁中,占真菌细胞壁成分的50%以上,而原核生物、病毒和人类细胞壁缺乏此多糖<sup>[5]</sup>。发生侵袭性真菌感染时,真菌进入人体血液或深部组织,经吞噬细胞的吞噬、消化等处理后,

(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖可从胞壁中释放出来,进入血液及其他体液中,其水平异常升高;而浅表真菌感染或真菌定植时血清葡聚糖则常不会升高。(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测快(2 h),可作为侵袭性真菌感染临床诊断的依据<sup>[5]</sup>。它不受内毒素或抗生素的影响,敏感度约90.0%,特异度100.0%<sup>[6]</sup>,但需注意血液透析及使用血浆制品的患儿其含量可以增高。本研究中血培养阳性10例,白念珠菌最多见(5例),占所有菌株的50%(5/10),与国外文献报道相似<sup>[7]</sup>。提示葡聚糖水平检测适用于早产儿早期诊断深部真菌感染。32例早产儿IFIs发生在住院第(14.74 $\pm$ 3.71)d,(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖阳性率12.31%(32/260)显著高于血培养阳性率3.84%(10/260);发现真菌感染时(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平显著高于氟康唑治疗1周后的;(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检出率与真菌培养阳性率之间具有较高的相关性,葡聚糖水平平均升高者真菌培养不一定阳性;血细菌培养结果显示G<sup>+</sup>及G<sup>-</sup>感染时(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测结果均阴性。结果均与文献报道一致<sup>[6,8-9]</sup>。氟康唑延长给药时间(一般加强再用药至少2周),未见真菌感染复发及耐药发生。提示当早产儿临床上存在真菌感染高危因素时,检测(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖变化,对早产儿侵袭性真菌感染的早期诊断、合理使用抗真菌药、监测耐药及感染复发有指导价值。

总之,对于胎龄 $\leq$ 32周和(或)出生体重 $\leq$ 1500 g的

早产儿存在高危因素时检测血(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平,以便早期发现侵袭性真菌感染,合理治疗,减少并发症及后遗症,降低病死率。

#### 参考文献

- [1] 宋逸萍. ICU中心静脉导管的相关性感染及危险因素的分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(24):3169-3171.
- [2] 张芳, 王丹. 新生儿侵袭性真菌感染的诊疗进展[J]. 医学综述, 2008, 14(13):2012-2014.
- [3] Chapman RL. Candida infections in the neonate[J]. Curr Opin Pediatr, 2003, 15(1):97-102.
- [4] Saiman L, Ludington E, Pfaller M. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis survey study group[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 9(4):319-324.
- [5] 陈学军, 尚世强. 重视儿童侵袭性真菌感染实验诊断的循证依据[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4):251-254.
- [6] 唐仕芳, 陈龙, 赵锦宁, 等. 新生儿重症监护病房侵袭性真菌感染易感因素及早期诊断探讨[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(9):810-812.
- [7] Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, et al. Neonatal Candida glabrata Sepsis: clinical and laboratory features compared with other Candida species [J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(1):39-43.
- [8] 杨军, 廖志勇. (1-3)- $\beta$ -D-葡聚糖动态监测在测新生儿深部真菌感染诊断价值的评价[J]. 吉林医学, 2013, 15(1):312-314.
- [9] 肖会霞, 毛健. 血浆(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测对早产儿侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 中国小儿急救医学杂志, 2014, 21(10):649-652.

收稿日期:2015-01-15 编辑:符式刚

## 值得注意的问题-编排规范

1、文章中不能写出患者姓名、病案号、门诊号、标本号、尸检号以及涉及具体患者的各种医院编号,可采用“患者”、“例1”等非特定代词。某些特定领域(如放射医学)的特定情况,可按国际惯例用专指性符号代表某一特定病例。

2、“°”是平面角“度”的符号,不能用以表示病变的程度。例如:Ⅲ度烧伤,不能写成“Ⅲ°烧伤”。

3、正文内应尽量少用括号。例如:显效(70%)、有效(20%)、无效(10%),最好写成:显效占70%,有效占20%,无效占10%。另:“……结果见表9”。此“见表9”在句中起叙述文的直接补语的作用,不宜加括号;反之,如仅起注明作用,则加括号。

4、一般情况下,应尽量避免使用时间概念不明确的词或时间的代名词,而应写出具体的年、月、日。例如:“随访至今病情稳定”,“至今”的“今”为何时并不明确,应改为“随访至2010年2月”;“会议于今年召开”,应改为“会议于2010年10月召开”。文稿中提及2000年以前的年代时,应说明是哪个世纪的具体年代。例如:20世纪90年代。

本刊编辑部