

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 05. 010

· 论 著 ·

氟康唑在预防早产儿真菌感染中的临床意义

陈烨 (浙江省湖州市妇幼保健院, 浙江湖州 313000)

[摘要] **目的:**探讨口服氟康唑在预防出生胎龄 ≤ 32 周和/或出生体质量 $\leq 1\,500\text{ g}$ 的早产儿真菌感染中的临床意义。**方法:**选择 2012 年 2 月至 2014 年 12 月我院新生儿重症监护室(NICU)分娩后收治的早产儿 118 例,其中未预防性给予氟康唑的早产儿(对照组)56 例,预防性给予氟康唑的早产儿(预防组)62 例,分析比较两组患儿的临床特点及真菌感染的发生情况,同时监测两组患儿的生化指标,观察氟康唑口服治疗有无肝肾损害,并记录早产儿视网膜病(ROP)、支气管肺发育不良(BPD)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、脑损伤、出院时体质量、住院时间、住院费用等相关情况。**结果:**预防组真菌感染发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.59, P<0.01$);预防组病死率、NEC 发生率低于对照组,住院时间较短、费用少,但与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组 ROP 发生率、BPD 发生率、脑损伤发生率、出院时体质量等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$);动态监测预防组患儿无明显肝肾损害。**结论:**采用氟康唑口服预防早产儿真菌感染安全、有效,值得临床推广。

[关键词] 早产儿;真菌感染;氟康唑

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0025-04

The Clinical Significance of Oral Fluconazole in Preventing Fungal Infection in Premature Infants

Chen Ye (*The Maternal and Child Health Care Center of Huzhou, Zhejiang Province, Zhejiang Huzhou 313000, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical significance of oral fluconazole in preventing fungal infection in premature infants with gestational age ≤ 32 weeks and/or birth weight $\leq 1,500$ grams. **Methods:** This study enrolled 118 premature infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) in our hospital from February 2012 to December 2014. All children were divided into control group and prophylaxis group. The control group (56 cases) did not received fluconazole prophylaxis, prophylaxis group (62 cases) received fluconazole prophylaxis. The clinical characteristics and the incidence of fungal infection between the two groups were compared. At the same time, monitored the biochemical indexes of the two groups and recorded the liver and kidney damage in the treatment of fluconazole, retinopathy of prematurity (ROP), bronchopulmonary dysplasia (BPD), neonatal enterocolitis (NEC), brain injury, body weight at discharge, the duration and cost of hospitalization and so on were observed. **Results:** The incidence of fungal infection in the prophylaxis group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 10.59, P < 0.01$), although the mortality, the incidence of NEC were lower than the control group, the duration and cost of hospitalization were less than the control group, but the difference was not statistical significant ($P > 0.05$), there were no statistical significant difference in ROP, BPD, brain injury, body weight at discharge among the two groups ($P > 0.05$). Prophylaxis group has no significant liver and kidney damage in the dynamic monitoring. **Conclusion:** Oral fluconazole is effective and safe in preventing premature infants with fungal infections, it is worthy of clinical promotion.

[Keywords] premature infants; fungal infection; fluconazole

近年来随着医疗救治水平的提高,极低、超低出生体质量儿存活率不断上升,早产儿真菌感染的发生率呈现增高趋势。NICU 医院内感染病原中真菌占 10% ~ 15%^[1],已成为 NICU 院内感染的重要病原菌。NICU 高危新生儿中早产儿真菌感染病死率较高,且神经系统后遗症发生率亦较高。引起早产儿真菌感染的危险因素目前已基本明确,大致包括:(1)早产儿自身的内在因素,如 T 淋巴细胞减少、中性粒细胞功能降低、皮肤结构不成熟、表皮屏障破损等导致其相应的免疫功能低下等^[2-3];(2)客观因素,如早产、低出生体质量、长期应用广谱抗生素尤其是第三代头孢菌素、应用激素、应用 H₂

受体阻滞剂、经外周静脉穿刺中心静脉导管(periphereally inserted central catheter, PICC)、静脉营养、机械通气、外科手术、时间住院长、真菌原始定植等^[4]。我院 NICU 对胎龄 ≤ 32 周和/或出生体质量 $\leq 1\,500\text{ g}$ 的早产儿进行了口服氟康唑预防真菌感染的观察研究,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 2 月至 2014 年 12 月在我院 NICU 分娩后收治的出生胎龄 ≤ 32 周和/或出生体质量 $\leq 1\,500\text{ g}$

的极低出生体质量儿和超低出生体质量儿 118 例,其中 2012 年 2 月至 2013 年 6 月的 56 例患儿为对照组,2013 年 7 月至 2014 年 12 月的 62 例患儿为预防组。两组患儿在性别、出生胎龄、出生体质量、5 min Apgar 评分、应用广谱抗生素、激素、H₂ 受体阻滞剂、PICC、肠外静脉营养、机械通气、留置胃管等方面比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。见表 1。已排除明显先天畸形、发育异常及遗传代谢性疾病患儿。

1.2 方法

对照组未预防性给予氟康唑,预防组均采用在生后第 7 天或 PICC 开始的第 1、3、6、9、12 天及第 15 天开始每隔 1 天口服氟康唑片(南昌弘益药业有限公司,规格:每片 0.15 g,批号:H20066938),剂量为每次 6 mg/kg,直至生后第 4 周。

表 1 两组患儿一般资料比较

一般资料	对照组($n=56$)	预防组($n=62$)	t 或 χ^2	P
性别(男/女)	24/32	26/36	0.01	>0.05
出生胎龄/周	29.70 $\pm$ 1.70	29.58 $\pm$ 1.30	0.43	>0.05
出生体质量/kg	1.23 $\pm$ 0.24	1.25 $\pm$ 0.27	0.43	>0.05
5 min Apgar 评分/分	5.50 $\pm$ 1.70	5.20 $\pm$ 2.00	0.87	>0.05
应用广谱抗生素/例	36	34	1.09	>0.05
应用激素/例	2	1	0.45	>0.05
应用 H ₂ 受体阻滞剂/例	12	9	0.96	>0.05
PICC 置管/例	10	18	2.03	>0.05
肠外静脉营养/例	49	58	1.27	>0.05
机械通气/例	14	22	1.53	>0.05
留置胃管/例	33	39	0.20	>0.05
应用肺表面活性物质/例	19	25	0.51	>0.05

本研究采用回顾性、非随机、分段比较的方法。比较两组患儿的临床特点及真菌感染的发生情况,同时每 2 周监测两组患儿的生化指标,主要包括丙氨酸氨基转移酶、直接胆红素及肌酐、尿素氮等,观察口服氟康唑治疗有无肝肾损害。真菌感染以血培养、PICC 及气管导管管端分泌物培养可见真菌生长为指标。

1.3 侵袭性真菌感染的诊断标准^[5-6]

(1) 确诊侵袭性霉菌感染:正常本应无菌的深部组织、封闭腔/器官中发现真菌感染的微生物学证据;血液真菌培养阳性,并排除污染则确诊为真菌血症;对于深静脉留置的导管行体外培养,当导管尖(长度 5 cm)半定量培养菌落计数 >15 CFU,或定量培养菌落计数 >102 CFU,且与外周血培养为同一致病菌,并除外其他部位的感染可确诊为导管相关性真菌血症。(2) 临床诊断侵袭性真菌感染:具有可能感染部位的 1 项主要临床

特征(存在相应部位感染的特殊影像学改变的证据)或 2 项次要临床特征(满足可疑感染部位的相应症状、体征、至少一项支持感染的实验室证据),并同时具备至少 1 项微生物学检查的阳性结果。(3) 拟诊侵袭性霉菌感染:具备 1 项微生物学检查的阳性结果,或者具有可能感染部位的 1 项主要或 2 项次要临床特征,使用广谱抗生素无效,而使用抗霉菌药后患儿临床症状缓解者。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher's 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组真菌感染情况及临床疗效比较

对照组中有 13 例发生真菌感染(近平滑假丝酵母菌 6 例,白假丝酵母菌 4 例,热带假丝酵母菌 1 例,季也蒙假丝酵母菌 1 例,光滑假丝酵母菌 1 例),真菌感染发生率为 23.21%;预防组中有 2 例发生真菌感染(近平滑假丝酵母菌 1 例,白假丝酵母菌 1 例),真菌感染发生率为 3.23%。预防组发生真菌感染率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=10.59$, $P<0.01$)。虽然预防组患儿病死率、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率低于对照组,且住院时间较短、花费少,但两组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);两组早产儿视网膜病(ROP)发生率、支气管肺发育不良(BPD)发生率、脑损伤发生率、出院时体质量等方面比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

表 2 两组患儿临床疗效比较

指标	对照组($n=56$)	预防组($n=62$)	t 或 χ^2	P
真菌感染/例(%)	13(23.21)	2(3.23)	10.59	<0.01
病死率/例(%)	1(1.79)	0(0)	-	>0.05
BPD/例	8	4	1.98	>0.05
ROP/例	9	12	0.22	>0.05
脑损伤/例	18	19	0.03	>0.05
NEC/例	8	3	3.11	>0.05
出院时体质量/kg	2.12 $\pm$ 0.25	2.17 $\pm$ 0.40	0.71	>0.05
住院时间/d	43.50 $\pm$ 8.20	42.10 $\pm$ 9.50	1.89	>0.05
住院费用/元	38 099.00 $\pm$ 17.55	33 066.00 $\pm$ 16.52	1.81	>0.05

2.2 不良反应

预防组早产儿对口服氟康唑胃肠道耐受性良好,未见明显恶心、呕吐、腹泻、腹胀等常见不良反应的发生,且两组患儿每 2 周监测 1 次血生化指标,第 2 周时丙氨酸氨基转移酶异常者对照组 4 例(7.1%),预防组 5 例

(8.1%) ($\chi^2=0.04, P>0.05$); 直接胆红素异常者对照组 2 例(3.6%), 预防组 3 例(4.8%) ($\chi^2=0.12, P>0.05$); 第 4 周时丙氨酸氨基转移酶异常者对照组 1 例(1.8%), 预防组 2 例(3.2%) ($\chi^2=0.24, P>0.05$); 直接胆红素异常者对照组 0 例, 预防组 1 例(1.6%) ($\chi^2=0.90, P>$

0.05); 第 2 周时血肌酐异常者对照组 1 例(1.8%), 预防组 3 例(4.8%) ($\chi^2=0.83, P>0.05$); 血尿素氮两组均无异常者, 第 4 周监测两组血肌酐、尿素氮均在正常范围。提示预防组肝肾功能指标与对照组差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 3。

表 3 两组患儿肝肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮/(mmol/L)
对照组	第 2 周	56	28.2 $\pm$ 5.80	30.5 $\pm$ 7.12	12.6 $\pm$ 5.41	44.2 $\pm$ 6.72	3.8 $\pm$ 1.35
预防组	第 2 周	62	30.1 $\pm$ 7.02	32.2 $\pm$ 7.52	13.1 $\pm$ 5.83	45.6 $\pm$ 6.82	3.5 $\pm$ 0.98
<i>t</i>			1.59	1.26	1.16	1.12	1.39
<i>P</i>			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
对照组	第 4 周	56	34.4 $\pm$ 6.32	27.4 $\pm$ 6.81	11.2 $\pm$ 4.46	48.5 $\pm$ 7.24	4.0 $\pm$ 1.12
预防组	第 4 周	62	35.6 $\pm$ 7.82	29.6 $\pm$ 5.91	12.1 $\pm$ 4.75	50.1 $\pm$ 8.15	3.8 $\pm$ 1.20
<i>t</i>			0.91	1.88	1.06	1.12	0.93
<i>P</i>			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

早产儿真菌感染目前已成为 NICU 中广泛存在而日益突出的问题,是早产儿病死率高以及住院时间长的重要原因。深部真菌感染已成为 NICU 院内感染的第 3 位常见原因,极低出生体质量儿真菌感染的发病率为 1.6%~9.0%,而超低出生体质量儿真菌感染的发病率则高达 10%~16%^[7],病死率为 20%~60%^[8]。早产儿真菌感染临床表现不典型,早期诊断困难。当患儿出现体温异常、频繁呼吸暂停及心动过缓、喂养不耐受、血压低、腹胀及无明显原因的病情迅速变化,伴血常规白细胞计数升高及血小板计数显著下降,超敏 C-反应蛋白水平升高等情况时均需考虑真菌感染可能。氟康唑为新型三唑类抗真菌药物,通过抑制麦角固醇的合成,改变真菌细胞膜的通透性,导致真菌死亡,达到治疗和预防的效果^[9]。氟康唑抗菌谱广,大部分真菌对其敏感,以白色念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌为主,隐球菌对其亦较为敏感,它能强有力且特异性地抑制真菌甾醇合成并能较好地渗入全身体液,是目前唑类药物中唯一能渗入脑脊液(CSF)者,主要以原形经肾脏排出。氟康唑的最低抑菌浓度(MIC)为 0.5 $\mu\text{g/mL}$,其血浆半衰期长,一日一次给药即可,使用方便^[10]。目前,对于氟康唑预防真菌感染的用药途径、剂量及安全性等仍有争议。我院 NICU 始终避免使用广谱抗生素,在撤离被真菌感染的器械、手消毒等方面严格规范操作,但随着近年来极低、超低出生体质量儿存活率不断升高,早产儿真菌感染的发病率仍呈现增高趋势。鲍毓等^[11]通过回顾性、非随机、非双盲、分段对比试验应用口服氟康唑预防早产儿真菌感染,证明其安全有效。2013 年 7 月起,我院

对新生儿重症监护室的极低、超低出生体质量儿采用了相似的方案给予口服氟康唑预防性应用,取得显著的预防效果。

本研究结果显示,预防组的真菌感染率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.59, P<0.01$),说明口服氟康唑预防早产儿真菌感染有效。预防组患儿病死率、NEC 发生率低于对照组,且住院时间较短,花费少,但比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与本研究样本量较小有关,需进一步加大样本量进行研究比较。在 ROP 发生率、BPD 发生率、脑损伤发生率、出院体质量等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。预防组采用口服氟康唑,剂量 6 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,显著降低了侵袭性真菌感染的发生率,且未发生耐氟康唑的念珠菌感染。治疗过程中观察口服氟康唑未见明显恶心、呕吐、腹胀、腹泻等常见不良反应的发生,且生后每 2 周监测 1 次血生化指标,未见明显肝肾损害。

综上所述,口服氟康唑对于早产儿,能有效地降低深部真菌感染的发生率,且临床应用未发现有明显的不良反应,具有一定的安全性,临床值得进一步推广应用。对于应用氟康唑产生的耐药性,仍需进一步深入讨论。

参考文献:

[1] STOLL B J, HANSEN N, FANAROFF A A, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network [J]. Pediatrics, 2002, 110 (2 Pt 1): 285-291.

[2] ALMIRANTE B, RODRIGUEZ D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations [J]. Pediatr Drugs, 2007, 9 (5):

- 311-321.
- [3] KAUFMAN D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis [J]. Semin Perinatol, 2003, 27(5): 414-424.
- [4] BAILEY J E, KLIEGMAN R M, FANAROFF A A. Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology [J]. Pediatrics, 1984, 73(2): 144-152.
- [5] 吴安华, 罗晓燕, 译. 血管内导管相关感染诊断和治疗的循证医学指南[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(11): 875-877.
- [6] 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: 960-966.
- [7] CHAPMAN R L, FAIX R G. Invasive neonatal candidiasis: an overview [J]. Semin Perinatol, 2003, 27: 352-356.
- [8] STOLL B J, GORDON T, KORONES S B, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Children Health and Human Development Neonatal Research Network [J]. J Pediatr, 1996, 129: 63-71.
- [9] 刘又宁, 方向群. 抗真菌药物及其临床应用[J]. 中华结合与呼吸杂志, 2006, 29(5): 298-299.
- [10] 林坚. 新生儿深部真菌感染与治疗[J]. 临床儿科杂志, 1998, 16(5): 348-349.
- [11] 鲍毓, 杜立中, 施丽萍, 等. 口服氟康唑预防早产儿深静脉置管时真菌感染中的临床意义[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(7): 510-513.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-09-10 修回日期:2015-10-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.011

· 论著 ·

定喘汤加减联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究

秦萍 (鞍山市长大医院, 辽宁鞍山 114000)

[摘要] 目的:探讨定喘汤加减联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效。方法:选取我院2012年1月至2014年1月收治的小儿咳嗽变异性哮喘患儿90例为研究对象,并随机分为对照组和观察组各45例。对照组采用孟鲁司特钠治疗,观察组采用孟鲁司特钠联合定喘汤加减治疗,比较两组患儿的治疗效果、控制起效时间、肺功能、中医证候积分、不良反应和复发情况。结果:观察组的治疗效果、起效时间、症状完全消失时间、复发率、肺功能指标和中医证候积分均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组不良反应发生率低于对照组。结论:定喘汤加减联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效较好,且安全性高,值得临床推广。

[关键词] 定喘汤;孟鲁司特钠;儿童;咳嗽变异性哮喘

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0028-04

The Clinical Observation of Dingchuan Decoction Combined with Montelukast Sodium in Children with Cough Variant Asthma

Qin Ping (Changda Hospital of Anshan, Liaoning Province, Liaoning Anshan 114000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effect of Dingchuan decoction combined with montelukast sodium on children with cough variant asthma. **Methods:** Children with cough variant asthma in our hospital from Jan 2012 to Jan 2014 were selected and divided into control group and observation group, 45 cases in each group. Children in the control group were treated with montelukast sodium, while children in observation group were treated with Dingchuan decoction combined with montelukast sodium. Treatment effect, control onset time, lung function, recurrence rate, symptom scores and adverse reactions of two groups were compared. **Results:** Treatment effect, control onset time, symptoms disappeared completely time, recurrence rate, lung function, symptom scores of observation group were better than those of control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And the incidence of adverse reactions in observation group was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The treatment of Dingchuan decoction combined with montelukast sodium on children with cough variant asthma is effective and safe, it is worthy of promotion.

[Keywords] Dingchuan decoction; montelukast sodium; children; cough variant asthma