

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.05.006

论著·临床研究

儿童支气管哮喘合并肺部真菌感染的 临床特征及危险因素分析

刘铮 符州 代继宏 牛超

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 /
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 / 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨儿童支气管哮喘合并肺部真菌感染的临床特征, 并分析支气管哮喘患儿继发肺部真菌感染的危险因素。**方法** 回顾性分析2015年1月至2018年6月收治的发生肺部真菌感染(真菌感染组)和未伴肺部真菌感染(对照组)的支气管哮喘患儿各75例的临床资料。记录真菌感染组病原菌分布、临床症状及体征、治疗结局等情况, 并采用多因素logistic回归分析肺部真菌感染的危险因素。**结果** 75例真菌感染组患儿中, 共检出69株病原体, 其中白色假丝酵母菌检出率最高(61%)。患儿临床症状以咳嗽(93%)、持续高热(56%)、喘息(49%)、呼吸困难(48%)为主; 体征则以干湿啰音(43%)、湿啰音(29%)居多, 部分患儿伴肝脾肿大。经抗真菌治疗后显效39例, 好转26例, 无效7例, 恶化并死亡3例。多因素logistic回归分析显示, 年龄<3岁、合并鼻窦炎和/或过敏性鼻炎、住院期间哮喘发作>3次、静脉应用糖皮质激素、不规范使用抗生素、机械通气及住院时间长均为哮喘患儿发生肺部真菌感染的独立危险因素(分别OR=4.865、3.241、2.255、3.725、3.568、1.549、3.808, $P<0.05$)。**结论** 对于支气管哮喘患儿, 若表现为咳嗽、持续高热, 有明显干湿啰音, 并合并有肝脾肿大, 需高度警惕是否继发肺部真菌感染。年龄<3岁、有鼻窦炎和/或过敏性鼻炎、住院期间哮喘发作>3次、静脉应用糖皮质激素、不规范使用抗生素、机械通气或住院时间长的支气管哮喘患儿继发真菌感染的风险较高。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 431-435]

[关键词] 支气管哮喘; 真菌感染; 危险因素; 儿童

Clinical features of children with bronchial asthma complicated by pulmonary fungal infection and risk factors for pulmonary fungal infection

LIU Zheng, FU Zhou, DAI Ji-Hong, NIU Chao. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base for Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Niu C, Email: niuchaoo1985@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of children with bronchial asthma complicated by pulmonary fungal infection and the risk factors for pulmonary fungal infection. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 150 children with bronchial asthma who were admitted from January 2015 to June 2018. Among these children, 75 had pulmonary fungal infection (fungal infection group) and 75 did not have such infection (control group). The distribution of pathogenic fungi, clinical symptoms/signs and treatment outcome were recorded for the fungal infection group. The multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for pulmonary fungal infection. **Results** A total of 69 pathogenic fungi were detected in 75 children in the fungal infection group, among which *Candida albicans* had the highest detection rate of 61%. Major clinical symptoms were cough (93%), persistent high fever (56%), wheezing (49%) and dyspnea (48%). Major signs were dry and moist rales (43%) and moist rales (29%). Parts of children had hepatosplenomegaly. Among the 75 children in the fungal infection group, 39 were markedly improved, 26 were improved, 7 had no response, and 3 experienced aggravation and then died. Age <3 years, comorbidities of nasosinusitis and/or allergic rhinitis, asthma attacks of >3 times during hospitalization, intravenous

[收稿日期] 2018-11-06; [接受日期] 2019-03-06

[作者简介] 刘铮, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 牛超, 男, 主治医师。Email: niuchaoo1985@126.com。

administration of glucocorticoids, non-rational use of antibiotics, mechanical ventilation and prolonged hospital stay were independent risk factors for pulmonary fungal infection in children with asthma ($OR=4.865, 3.241, 2.255, 3.725, 3.568, 1.549, 3.808; P<0.05$). **Conclusions** Pulmonary fungal infection should be considered for asthmatic children with cough, persistent high fever, obvious dry and moist rales and hepatosplenomegaly. The asthmatic children with an age of <3 years, comorbidities of nasosinusitis and/or allergic rhinitis, asthma attacks of >3 times during hospitalization, intravenous administration of glucocorticoids, non-rational use of antibiotics, mechanical ventilation or prolonged hospital stay have a higher risk for secondary pulmonary fungal infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(5): 431-435]

Key words: Bronchial asthma; Fungal infection; Risk factor; Child

支气管哮喘为儿童常见呼吸道疾病之一，可反复发作，严重影响患儿生长发育。且儿童气管平滑肌顺应性较小、气管清扫功能较差，在哮喘急性发作尤其是中重度发作时出现喘息、气促、胸闷、呼吸困难等症状，严重危及患儿生命健康^[1]，故及时入院治疗对患儿非常重要。然而，据国内学者研究报道，哮喘患儿在入院治疗期间，可受疾病自身特点及不恰当的治疗干预等因素影响，易出现肺部感染，造成病情进一步加重，甚至危及患儿生命^[2]。近年来，哮喘患儿合并肺部真菌感染发生率明显升高，白色念珠菌为最常见致病真菌，是导致肺部感染发生的主要原因，这与白色念珠菌的黏附特点、黏附受体状态、宿主免疫状态及呼吸道黏膜的温度和湿度等有关^[3]。而患儿在发生肺部真菌感染后，机体免疫功能进一步下降，不仅造成病情恶化，也能引起治疗效果显著降低，不利于患儿预后^[3]。但目前学术界对儿童哮喘伴肺部真菌感染的研究较少。临床上，哮喘合并真菌感染与哮喘合并真菌致敏的临床症状较相似，白色假丝酵母菌亦可引起哮喘合并真菌致敏，但两者有不同的诊断依据。其中哮喘合并真菌感染诊断标准：符合卫生部《医院感染诊断标准（试行）》中规定的诊断指标，即有相应临床表现，有免疫受损基础病，胸部X线片、CT片呈现纹理增粗，片状、斑片状或者团块状阴影，连续3次痰液涂片及培养物出现相同真菌^[4]。真菌致敏的诊断标准如下：（1）严重哮喘，符合英国胸科协会（BTS）哮喘分级治疗中的第4、5级标准；（2） $IgE<1000 IU/mL$ ；（3）真菌皮肤过敏原测试阳性或真菌的特异性IgE增高^[5]。本研究回顾性分析肺部真菌感染和未伴肺部真菌感染的各75例哮喘患儿的临床资料，以探讨哮喘患儿发生肺部真菌感染的危险因素及其临床特点，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2015年1月至2018年6月我院收治的75例肺部真菌感染（真菌感染组）和75例未伴肺部真菌感染（对照组）的哮喘患儿作为研究对象。

纳入标准：符合中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016版）》^[6]中哮喘的诊断标准；年龄 ≤ 14 岁（因目前国内临床普遍认为14岁为儿童型哮喘与成人型哮喘分界点，故以14岁为本研究年龄的上限）^[7]；临床资料完整；真菌感染组患儿均符合《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南（2009版）》^[8]中肺部真菌感染诊断标准；真菌感染组及对照组患儿呼吸道病原学检测显示均未合并常见呼吸道病毒、普通细菌、支原体、寄生虫等病原体感染。

排除标准：已明确有先天性心脏病、先天性肺部疾病（如肺隔离症、肺发育不全、肺囊性腺瘤样畸形等）或先天性遗传代谢性疾病（真菌感染组和对照组均适用）。

真菌感染组75例患儿中，男性42例，女性33例；平均年龄 2.2 ± 0.4 岁。对照组75例患儿中，男性45例，女性30例；平均年龄 2.1 ± 0.4 岁。两组患儿无性别、发病季节、城乡、居住环境、既往是否吸入激素治疗等匹配要求。

1.2 方法

记录真菌感染组病原菌分布（利用痰培养或纤维支气管镜肺泡灌洗液检测）、临床症状及体征、治疗结局等情况，并对两组性别、年龄、住院时间、合并鼻窦炎和/或过敏性鼻炎、嗜酸性粒细胞水平、住院期间哮喘发作次数、雾化吸入、静脉应用糖皮质激素、规范使用抗生素、机械通气等相关因素进行单因素和多因素logistic回归分析。

1.3 疗效评估标准

根据《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)》^[8]制定的标准分为:显效(症状及体征消失、影像学检查病灶完全吸收)、好转(症状及体征改善、影像学检查病灶大部分恢复)、无效(症状及体征无改善、影像学检查无改善)、恶化(症状及体征加重、影像学检查病灶增多)4个等级;有效率=[(痊愈+好转)/总例数]×100%。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌感染组病原菌分布情况

真菌感染组75例患儿中,检出69株病原体,其中检出白色假丝酵母菌占比最高(61%),见表1。

表1 真菌感染组患儿病原菌分布情况

| 病原体 | 株数 | 占比(%) |
|---------|----|-------|
| 白色假丝酵母菌 | 42 | 61 |
| 热带假丝酵母菌 | 18 | 26 |
| 曲霉菌 | 6 | 9 |
| 烟曲霉 | 3 | 4 |
| 合计 | 69 | 100 |

2.2 真菌感染组临床症状及体征

75例患儿中,临床症状以咳嗽(93%)、持续高热(56%)、喘息(49%)、呼吸困难(48%)为主,见表2;体征则以干湿啰音(43%)、湿啰音(29%)、肝脏肿大(20%)为主,见表3。

表2 75例真菌感染患儿的临床症状

| 临床症状 | 例数 | 占比(%) |
|------|----|-------|
| 咳嗽 | 70 | 93 |
| 喘息 | 37 | 49 |
| 呼吸困难 | 36 | 48 |
| 持续高热 | 42 | 56 |
| 间断发热 | 13 | 17 |
| 腹泻 | 8 | 11 |

表3 75例真菌感染患儿的体征

| 体征 | 例数 | 占比(%) |
|---------|----|-------|
| 干湿啰音 | 32 | 43 |
| 湿啰音 | 22 | 29 |
| 干啰音 | 4 | 5 |
| 肝脏肿大 | 15 | 20 |
| 脾脏肿大 | 8 | 11 |
| 浅表淋巴结肿大 | 7 | 9 |

2.3 真菌感染组治疗结局

75例哮喘伴肺部真菌感染患儿均给予氟康唑、伏立康唑等抗真菌治疗,治疗时间为32周。治疗后显效39例,好转26例,无效7例,恶化并死亡3例;总有效65例,总有效率为87%。

2.4 哮喘患儿发生肺部真菌感染的单因素分析

真菌感染组和对照组两组患儿性别、嗜酸性粒细胞计数、雾化吸入情况的比较差异无统计学意义($P > 0.05$);真菌感染组<3岁患儿比例明显高于对照组,抗生素规范使用率明显低于对照组($P < 0.05$),而住院时间显著长于对照组($P < 0.05$),住院期间哮喘发作>3次、合并鼻窦炎和/或过敏性鼻炎比例、静脉应用糖皮质激素比例及机械通气使用率等均高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 哮喘患儿发生肺部真菌感染的单因素分析

[n(%)或($\bar{x} \pm s$)]

| 因素 | 对照组 (n=75) | 真菌感染组 (n=75) | χ^2/t 值 | P值 |
|---------------------------|---------------|-----------------|--------------|--------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 45(60) | 42(56) | 0.246 | 0.620 |
| 女 | 30(40) | 33(44) | | |
| 年龄 | | | | |
| <1岁 | 15(20) | 21(28) | | |
| 1岁~ | 31(41) | 42(56) | 9.706 | 0.008 |
| 3~≤14岁 | 29(39) | 12(16) | | |
| 住院时间(d) | 8.3±1.6 | 10.7±2.0 | 7.825 | <0.001 |
| 鼻窦炎和/或过敏性鼻炎 | 8(11) | 21(28) | 7.224 | 0.007 |
| 嗜酸性粒细胞($\times 10^9/L$) | 296±49 | 386±51 | 1.285 | 0.201 |
| 哮喘发作>3次 | 26(35) | 43(57) | 7.756 | 0.005 |
| 雾化吸入 | 19(25) | 26(35) | 1.556 | 0.212 |
| 静脉应用糖皮质激素 | 5(7) | 18(24) | 8.679 | 0.003 |
| 规范使用抗生素 | 60(80) | 43(57) | 8.955 | 0.003 |
| 机械通气 | 3(4) | 13(17) | 6.996 | 0.008 |

2.5 哮喘患儿发生肺部真菌感染的多因素分析

将以上单因素分析显示对哮喘患儿发生肺部真菌感染有显著影响的变量纳入多因素 logistic 回归分析, 显示年龄 <3 岁、合并鼻窦炎和 / 或过敏

性鼻炎、住院期间哮喘发作 >3 次、静脉应用糖皮质激素、不规范使用抗生素、应用机械通气及住院时间长均为哮喘患儿发生肺部真菌感染的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 75 例哮喘患儿发生肺部真菌感染的多因素分析

| 因素 | B 值 | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|-----------------|-------|-------|---------------|--------|--------|-------------|
| 年龄 <3 岁 | 1.582 | 0.460 | 11.828 | 0.003 | 4.865 | 1.266~7.934 |
| 合并鼻窦炎和 / 或过敏性鼻炎 | 1.176 | 0.393 | 8.954 | 0.005 | 3.241 | 1.499~5.768 |
| 哮喘发作 >3 次 | 0.813 | 0.397 | 4.193 | 0.013 | 2.255 | 1.305~5.946 |
| 静脉应用糖皮质激素 | 1.315 | 0.388 | 11.487 | 0.003 | 3.725 | 1.191~7.438 |
| 不规范使用抗生素 | 1.272 | 0.391 | 10.583 | 0.004 | 3.568 | 1.173~7.365 |
| 应用机械通气 | 0.438 | 0.369 | 1.409 | 0.016 | 1.549 | 1.352~6.172 |
| 住院时间 (d) | 1.337 | 0.402 | 11.061 | 0.011 | 3.808 | 1.148~8.042 |
| 常量 | 3.794 | 0.543 | 48.819 | <0.001 | 44.433 | - |

3 讨论

本研究结果显示, 白色假丝酵母菌为哮喘患儿合并肺部真菌感染的主要致病菌, 与成人肺部真菌感染结果一致^[9]。可能与白色假丝酵母菌具有较强的黏附性, 且与呼吸道黏膜的温度及湿度环境相适宜, 使其在宿主免疫状态低下时大量生长繁殖而引起感染有关^[10]。本研究显示哮喘患儿肺部真菌感染的主要症状及体征为咳嗽、持续高热, 且常伴有干湿啰音, 其表现与细菌感染相似。但之所以没有把对照组设置成哮喘并发细菌感染患儿是因为本研究重点要突出真菌感染, 而真菌和细菌是两种不同的菌群, 不具备可比性, 再者, 两者症状相似, 可能会混淆研究的重点。75 例伴真菌感染患儿在经抗真菌治疗后仍有 7 例治疗无效, 且有 3 例恶化并死亡, 提示真菌感染治疗形势严峻, 给哮喘患儿带来极大的生命威胁, 尽早发现、及时治疗非常重要。这也进一步说明, 探寻哮喘患儿发生真菌感染危险因素的必要性。

本研究对影响哮喘患儿发生肺部真菌感染的因素进行分析发现, 真菌感染组住院时间显著长于对照组, 且住院时间长是肺部真菌感染发生的独立危险因素, 提示住院时间长的患儿易发生肺部真菌感染。患儿住院时间越长, 暴露于易感环境中的时间就越长, 导致感染风险增加。

本研究多因素 logistic 回归分析显示, 年龄 <3 岁、合并鼻窦炎和 / 或过敏性鼻炎、住院期间哮喘

发作 >3 次、静脉应用糖皮质激素、不规范使用抗生素及应用机械通气均为哮喘患儿继发肺部真菌感染的独立危险因素。原因分析如下: (1) 年龄越小的患儿自主排痰能力越差, 使带菌痰液不能及时排出体外, 而引起感染; (2) 合并鼻窦炎和 / 或过敏性鼻炎患儿可增加气流受限程度, 使鼻腔分泌物难以排出, 而带真菌菌株的分泌物则通过气管进入肺组织深部, 引起真菌感染; (3) 哮喘早期病变呈可逆性, 但随着哮喘发作次数增多, 患儿可出现气道上皮纤维化和气道平滑肌增厚, 导致肺顺应性下降, 不仅加重炎症反应, 也使真菌感染风险升高^[11]; (4) 静脉应用糖皮质激素则能抑制炎症, 并干扰白细胞趋化作用, 降低其吞噬能力, 亦减少淋巴细胞产生的活性因子, 造成机体免疫功能抑制, 而易受到真菌侵袭^[12]; (5) 抗生素滥用可增加真菌菌株的耐药性, 从而增加真菌感染发生率, 这一现状也受到学术界广泛关注; (6) 机械通气等机械性操作可影响气道的正常生理活动, 降低气道防御能力, 使真菌病原体进入呼吸道而造成感染。因此, 对于年龄 <3 岁、合并鼻窦炎和 / 或过敏性鼻炎、住院期间哮喘发作 >3 次及应用机械通气的哮喘患儿应严密监测其呼吸道反应, 并严格控制全身性糖皮质激素及抗生素的使用, 以防控肺部真菌感染的发生发展。而肺部真菌感染如不能良好控制, 会反过来加剧哮喘的病情程度及延长病程, 形成恶性循环, 造成不良后果。其影响哮喘恶化主要可能与以下因素有

关：(1)蛋白酶：真菌蛋白酶是真菌促进生长代谢重要的酶类，其损伤上皮细胞的收缩、脱屑功能，间质黏附能力下降^[13]。上皮层损害后，蛋白酶突破上皮层，到达上皮下层，导致支气管上皮细胞变性并致敏，产生IL-6和IL-8等细胞因子导致哮喘加重^[14]。(2)壳多糖：壳多糖是真核生物的外壳成分，Shuhui等^[15]提出，壳多糖酶可刺激哺乳动物单核细胞释放趋化蛋白1、趋化蛋白2和巨噬细胞炎性蛋白1以及嗜酸细胞活化趋化因子，刺激气道平滑肌收缩。(3)(1,3)-β-D葡聚糖：此类物质是大多数真菌胞壁的碳水化合物结构。当成人哮喘患者接触屋尘中的真菌成分(1,3)-β-D葡聚糖后，会引起支气管哮喘患者呼气流量峰值的变异率增加，哮喘症状加重，且接触(1,3)-β-D葡聚糖抗原而引起的嗜酸粒细胞数量会明显增加^[16]。澳大利亚学者研究认为，(1,3)-β-D葡聚糖抗原水平与过敏性哮喘的发病有一定的相关性^[17]。

综上所述，对于支气管哮喘患儿，表现为咳嗽、持续高热，有明显干湿啰音，且合并有肝脾肿大者，需高度警惕肺部是否伴真菌感染。年龄<3岁、合并鼻窦炎和/或过敏性鼻炎、住院期间哮喘发作>3次、静脉应用糖皮质激素、不规范使用抗生素、应用机械通气及住院时间长均为哮喘患儿发生肺部真菌感染的独立危险因素。对具备相关危险因素的患儿应予以重点观察，并保证糖皮质激素及抗生素的使用规范，且严格执行无菌操作原则，以降低患儿肺部真菌感染的发生率。

[参 考 文 献]

[1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (March 2018). <https://ginasthma.org>.
[2] 刘超,符州,罗征秀,等. 儿童支气管哮喘急性发作的病原

分布特点[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(2): 133-135.
[3] 吴萌,赖克方,黄文杰. 重度支气管哮喘硫酸镁治疗疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9): 1579-1580.
[4] 蒙建凤,李超乾. 重度支气管哮喘合并真菌感染患者32例临床分析[J]. 内科, 2014, 9(2): 190-191.
[5] Warm K, Hedman L, Lindberg A, et al. Allergic sensitization is age-dependently associated with rhinitis, but less so with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1559-1565.
[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
[7] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
[8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
[9] 陈剑,周利,张毅. 45例真菌性肺炎患者的临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(24): 3490-3492.
[10] 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.
[11] Huang J, Zhang M, Zhang X, et al. Airway hyper-responsiveness and small airway function in children with well-controlled asthma[J]. Pediatr Res, 2015, 77(6): 819-822.
[12] 王仁忠,宋斌,李恒涛. 支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平变化及其临床意义研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(5): 39-42.
[13] Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence[J]. Europ Respir J, 2006, 27(3): 615-626.
[14] Reed CE. Inflammatory effect of environmental proteases on airway mucosa[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2007, 7(5): 368-374.
[15] Shuhui L, Mok YK, Wong WSF. Role of mammalian chitinases in asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149(4): 369-377.
[16] 任丽娟,郑文亮,李智. (1,3)-β-D葡聚糖检测对不同部位真菌感染的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1888-1890.
[17] Knight DA, Lim S, Scaffidi AK, et al. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(5): 797-803.

(本文编辑: 邓芳明)