·综 述·

先天性假丝酵母菌病诊治进展

杨金钊[1]，刘凤麟[2]，魏超平[3]，赵 娜[4*]

（1. 青岛大学附属妇女儿童医院药剂科，山东青岛 266034；2. 青岛大学附属妇女儿童医院儿童内科，山东青岛 266034；
3. 青岛大学附属妇女儿童医院新生儿重症监护室，山东青岛 266034；4. 青岛大学附属妇女儿童医院临床药学科，山东青岛 266034）

摘要：先天性假丝酵母菌病（congenital candidiasis）是新生儿科的一种常见并发症，在足月儿和早产儿中均有发生。患儿可表现为皮肤感染，严重者可有全身性感染。先天性假丝酵母菌病早期诊断较困难，诊治经验多源自病例报道，易致治疗延误。治疗方案主要考虑高危因素、胎龄、出生体质量及临床表现等。现对目前先天性假丝酵母菌病的诊治进展作一综述，旨在对此类感染的早期诊治提供一定参考。

关键词：先天性假丝酵母菌病；新生儿；早产儿

中图分类号：R985 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）12-1541-04

DOI：10.13683/j.wph.2022.12.004

Progress on diagnosis and treatment of congenital candidiasis

YANG Jinzhao[1], LIU Fenglin[2], WEI Chaoping[3], ZHAO Na[4*]

（*1. Department of Pharmacy, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, Shandong Province, China;*
2. Department of Paediatric Medicine, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, Shandong Province, China;
3. Neonatal Intensive Care Unit, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, Shandong Province, China;
4. Department of Pharmaceutical, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, Shandong Province, China）

Abstract: Congenital candidiasis is a common complication in neonatal units, occurring in both term infants and premature infants. Children may present as skin infections, severe cases may have systemic infection. The early diagnosis of congenital candidiasis is difficult, and the experience of diagnosis and treatment is mostly from case reports, which is easy to delay treatment. The treatment plan mainly considers the high risk factors, gestational age, birth weight and clinical manifestations. This article reviewed the progress in diagnosis and treatment of congenital candidiasis, in order to provide some reference for the early diagnosis and treatment of such infections.

Key words: congenital candidiasis; newborn; preterm infant

1966 年，Dvorak 等[1]发表了经生物学证实的首例先天性假丝酵母菌病（congenital candidiasis）患者，后随着更多病例的报道，为此类感染的诊治提供了更多经验。先天性假丝酵母菌病可表现为皮肤感染，症状包括广泛的皮疹，最终引发广泛脱屑等。先天性假丝酵母菌病是白色假丝酵母菌在子宫内上行，导致感染[2]。多数皮肤假丝酵母菌病患儿在出生时或出生后数天内出现病变，但发病可晚至出生后 6 d[3]。此类患儿也可能出现全身性感染，症状包括呼吸窘迫和白细胞增多，伴烧伤样皮炎和侵袭性皮损等[4]。未经治疗的全身性假丝酵母菌病患儿总死亡率约为 39% ～ 94%，故早期诊治至关重要[5]。

收稿日期：2022-09-28

作者简介：杨金钊，主管药师，研究方向：儿科药学与制剂。

通信作者：赵娜，主管药师，研究方向：儿科药学与制剂。

1 先天性假丝酵母菌病的危险因素

1.1 自身因素

新生儿未成熟、受损的表皮屏障可能会导致皮肤感染，病原体易侵入皮肤深层甚至血液，导致侵袭性疾病。伴烧伤样皮炎的患儿发生全身性感染和死亡风险高，这与其表皮屏障情况相关。侵袭性假丝酵母菌病的发病亦可归因于不成熟的系统防御。新生儿中性粒细胞摄取和杀死假丝酵母菌能力与成人相似，但中性粒细胞在感染部位的招募发生延迟及数量减少[3]。新生儿 T 淋巴细胞产生干扰素 -γ 能力不足，导致巨噬细胞不能被充分激活，且新生儿调理素浓度亦较低[6]。

1.2 母体因素

白色假丝酵母菌是女性生殖道的常见病原体，其有两种不同的宫内感染途径[7]。其一，若存在于母体循环中，白色假丝酵母菌可通过胎盘到达胎儿循环。其二，来自母体生殖道的白色假丝酵母菌穿透破裂或完整的胎膜，感染羊水，胎儿出现皮肤表现，并通过吞咽和吸入感染的羊膜物质而继发感染。胎膜破裂时间过长、羊膜穿刺术、胚胎缩减术、宫内节育器及宫颈环扎术等侵入性手术，属于先天性、系统性假丝酵母菌病的危险因素[8]。胎盘或脐带的表现可辅助确诊先天性假丝酵母菌病，来自阴道、胎盘或羊水的母体培养亦可帮助我们早期识别感染[9]。

1.3 其他因素

经阴分娩、早产、出生体质量低、置管、肠内喂养、血糖升高、血小板计数低、抗菌药物使用时间长及皮炎是先天性假丝酵母菌病的促进因素[10-11]。产房内器械的使用和侵入性手术会增加侵袭性感染的发生风险[12]。Barone 等[13] 报道了 1 例假丝酵母菌脑膜炎（meningitis）患儿，该患儿出生时确诊先天性皮肤假丝酵母菌病，其母亲于产前有泼尼松（prednisone）短期使用史。泼尼松是一种皮质类固醇，而皮质类固醇是假丝酵母菌病的已知风险因素，会降低中性粒细胞功能，从而抑制患儿免疫功能，导致假丝酵母菌播散。

2 先天性假丝酵母菌病诊断进展

2.1 侵袭性假丝酵母菌病诊断

先天性假丝酵母菌病的最终诊断可通过新生儿无菌体液（血液、尿液或脑脊液等）的真菌培养和（或）假丝酵母菌孢子、假菌丝的显微镜显示来确定[14]，需尽早送检血液、脑脊液、尿液、鼻咽分泌物及支气管肺泡灌洗液等样本，以便早期确诊。若患儿出现皮肤表现，则需进行皮肤培养，并对皮疹中的真菌、细菌进行显微镜检查[3]；若患儿出现败血症（septicemia），但使用抗菌药物后症状未改善，则应考虑真菌感染的可能性，后应重复上述培养，并立即给予经验性抗真菌治疗[15]。Rowen 等[16] 的报道证明真菌感染可穿透真皮，故若腰椎穿刺通过感染的皮肤进行，则可能会将真菌引入脑脊液，其安全性有待考量。

2.2 皮肤假丝酵母菌病诊断

皮肤假丝酵母菌病的诊断可通过以下几种方法进行。无创、客观的培养是首选方法，它不依赖执行人员的经验或氢氧化钾样品制备的质量，且可获得真菌种属及抗真菌药物的药敏结果。若存在自由脱落的细胞，氢氧化钾检查是次选方法，若需从皮肤刮取样本，则应避免使用。活检花费更高，创伤更大，易导致出血及感染，通常用于培养和氢氧化钾检查结果为阴性的患者[17]。

3 先天性假丝酵母菌病治疗相关进展

3.1 母亲孕期治疗

生殖道真菌定植在孕期更常见，发生率高达 30%[18]。若症状持续或存在新生儿感染高危因素时，应进行治疗并确认清除，帮助预防新生儿假丝酵母菌病[19]。德国多数女性在妊娠晚期接受了阴道假丝酵母菌病筛查[20]。研究表明，在妊娠前 3 个月对生殖道假丝酵母菌病进行治疗可减少早产发生率[17]，羊水假丝酵母菌培养阳性的病例应在胎儿出生前开始早期治疗。Shalev 等[21] 报告了 1 例羊膜内感染白色假丝酵母菌的病例，在宫内成功使用抗真菌药物治疗，最终结果良好。

3.2 新生儿治疗

对临床表现良好的足月儿，既往病例报道有使用全身抗真菌治疗，亦有仅给予局部治疗。有学者报道了 1 例确诊先天性皮肤假丝酵母菌病的足月儿，尽管有广泛皮疹，但临床表现良好，未给予局部或全身抗真菌治疗，皮疹在 2 ～ 3 d 内消退，D4 出院，且无后遗症[3]。鉴于此类患者的良性结局，部分学者建议进行局部和口服治疗，以减少皮肤和胃肠道中的活菌数量，从而降低系统性传播的风险。对于临床表现欠佳的足月儿或低出生体质量早产儿，治疗方案是一致的，需全面的脓毒症（sepsis）筛查及全身抗真菌治疗，应作为侵袭性感染来处理[3,22]。出生体质量小于 1 000 克、胎龄小于 27 周的早产儿最易罹患与先天性假丝酵母菌病相关的全身性感染，可能表现为死产或新生儿早期宫内获得性感染[5]。

若先天性假丝酵母菌病患儿伴呼吸窘迫，或有脓毒症表现，如白细胞、中性粒细胞百分比及 C 反应蛋白升高或持续性高血糖和糖尿，应考虑全身抗真菌治疗；对表现为烧伤样皮炎和血液、尿液及脑脊液中假丝酵母菌培养呈阳性的患儿，应给予全身抗真菌治疗；若患儿有败血症表现，但使用抗菌药物后仍未改善，也应考虑真菌感染的可能[15]。及时开始抗真菌治疗可明显降低全身性感染相关死亡率[5]。在上述情况下及时进行全身抗真菌治疗，且治疗时间≥ 14 d，可减少播散性真菌感染（disseminated fungal infection）和相关死亡率[23]。

3.3 新生儿全身抗真菌治疗的推荐药物

两性霉素 B（amphotericin B，AmB）是推荐的一线治疗药物，氟胞嘧啶（flucytosine）与 AmB 联用具有协同作用；不能耐受 AmB 毒性且药敏结果提示敏感时，可考虑使用氟康唑（fluconazole）[24]。AmB 脱氧胆酸盐推荐剂量为每日 1 mg/kg，AmB 脂质体为每日 5 mg/kg，氟康唑为每日 12 mg/kg[2]。对于临床表现稳定且能耐受完全肠内喂养的足月儿，口服氟康唑可考虑作为替代方案[25]。研究表明，卡泊芬净（caspofungin）对于接受 AmB 后效果欠佳的假丝酵母菌病的新生儿疗效确切，并可能是一种补救治疗，这是 Haase 等[26]、Oberhauser 等[27] 报道的米卡芬净治疗难治性假丝酵母菌病有效的证据。

4 结语

综上所述，对于原因不明的呼吸窘迫、发热及对抗菌药物治疗反应不佳的新生儿，特别是存在如母亲有真菌感染史或孕期存在宫内异物等危险因素的情况下，应高度怀疑先天性假丝酵母菌病的可能性，同时结合患儿胎龄、出生体质量及出生时症状，评估疾病严重程度，若确诊应及时进行全身抗真菌治疗，减少并降低播散性真菌感染及相关死亡率。

参考文献：

[1] Dvorak AM, Gavaller B. Congenital systemic candidiasis. Report of a case[J]. N Engl J Med, 1966, 274(10): 540-543.

[2] Kaufman DA, Coggins SA, Zanelli SA, *et al*. Congenital cutaneous candidiasis: prompt systemic treatment is associated with improved outcomes in neonates[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(10): 1387-1395.

[3] Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines[J]. Pediatrics, 2000, 105(2): 438-444.

[4] Tieu KD, Satter EK, Zaleski L, *et al*. Congenital cutaneous candidiasis in two full-term infants[J]. Pediatr Dermatol, 2012, 29(4): 507-510.

[5] Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW. Congenital candidiasis: varied presentations[J]. J Perinatol, 1998, 18(4): 311-316.

[6] Maródi L, Káposzta R, Campbell DE, *et al*. Candidacidal mechanisms in the human neonate. Impaired IFN-γ activation of macrophages in newborn infants[J]. J Immunol, 1994, 153(12): 5643-5649.

[7] Siriratsivawong R, Pavlis M, Hymes SR, *et al*. Congenital candidiasis: an uncommon skin eruption presenting at birth[J]. Cutis, 2014, 93(5): 229-232.

[8] Horn LC, Nenoff P, Ziegert M, *et al*. Missed abortion complicated by Candida infection in a woman with rested IUD[J]. Arch Gynecol Obstet, 2001, 264(4): 215-217.

[9] Pineda C, Kaushik A, Kest H, *et al*. Maternal sepsis, chorioamnionitis, and congenital Candida kefyr infection in premature twins[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(3): 320-

322.

[10] Turcan N, Bohiltea RE, Ionita-Radu F, *et al*. Unfavorable influence of prematurity on the neonatal prognostic of small for gestational age fetuses[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2415-2422.

[11] Georgescu TA, Lisievici AC, Munteanu O, *et al*. Congenital systemic candidiasis: a comprehensive literature review and meta-analysis of 44 cases[J]. Rom J Morphol Embryol, 2020, 61(3): 673-680.

[12] Delaplane D, Wiringa KS, Shulman ST, *et al*. Congenital mucocutaneous candidiasis following diagnostic amniocentesis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1983, 147(3): 342-343.

[13] Barone SR, Krilov LR. Neonatal candidal meningitis in a full-term infant with congenital cutaneous candidiasis[J]. Clin Pediatr(Phila), 1995, 34(4): 217-219.

[14] Aliaga S, Clark RH, Laughon M, *et al*. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units[J]. Pediatrics, 2014, 133(2): 236-242.

[15] Carmo KB, Evans N, Isaacs D. Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash[J]. BMJ Case Rep, 2009, 2009: 1222.

[16] Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, *et al*. Invasive fungal dermatitis in the＜or＝1 000-gram neonate[J]. Pediatrics, 1995, 95(5): 682-687.

[17] Aslan Kayıran M, Erdemir AV, Dağdelen D, *et al*. A rare fungal infection of infants: a diffuse case of mucocutaneous candidiasis[J]. Int J Dermatol, 2020, 59(2): 259-262.

[18] Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy[J]. Curr Infect Dis Rep, 2015, 17(6): 462.

[19] Meizoso T, Rivera T, Fernández-Aceñero MJ, *et al*. Intrauterine candidiasis: report of four cases[J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 278(2): 173-176.

[20] Mendling W, Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis(2010) of the German society for gynecology and obstetrics, the working group for infections and infectimmunology in gynecology and obstetrics, the German society of dermatology, the board of German dermatologists and the German speaking mycological society[J]. Mycoses, 2012, 55(Suppl 3): 1-13.

[21] Shalev E, Battino S, Romano S, *et al*. Intraamniotic infection with *Candida albicans* successfully treated with transcervical amnioinfusion of amphotericin[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170(5 Pt 1): 1271-1272.

[22] Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis[J]. Semin Perinatol, 2003, 27(5): 406-413.

[23] Chen WY, Chen SJ, Tsai SF, *et al*. Congenital systemic fungus infection in twin prematurity-a case report and literature review[J]. AJP Rep, 2015, 5(1): e46-e50.

[24] Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. Neonatal candidiasis study group[J]. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17(11): 1007-1011.

[25] Wade KC, Benjamin DK Jr, Kaufman DA, *et al*. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(8): 717-723.

[26] Haase R, Kreft B, Foell J, *et al*. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis(harlequin baby)[J]. Pediatr Dermatol, 2009, 26(5): 575-578.

[27] Oberhauser S, Böhm S, Niederer A, *et al*. Congenital cutaneous candidiasis and candidemia in a preterm infant: a case report[J]. Case Rep Clin Pathol, 2017, 4(1): 68.

(编辑：虞 瑛)