

校正念珠菌定植指数在重症侵袭性念珠菌感染 抢先治疗中的应用

——多中心前瞻性随机对照临床研究

王东浩 高心晶 魏路清 夏睿 孙亮 李青 彭民 秦英智

【摘要】 目的 评价运用校正念珠菌定植指数(CCI)对发生侵袭性念珠菌感染(ICI)高危重症患者进行抗念珠菌抢先治疗的有效性,并获取念珠菌流行病学资料。方法 选择2008年10月1日—2009年4月30日天津市5家三级甲等医院重症监护病房(ICU)内急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分10分以上住院患者110例,随机分为CCI组(55例)和对照组(55例)对CCI进行监测。对照组依据临床医师经验对患者制定治疗方案。CCI组临床出现脓毒症且 $CCI \geq 0.4$ 者立即给予抗念珠菌治疗, $CCI < 0.4$ 者则不予抗念珠菌治疗;如临床症状加重甚至生命体征不稳定,则进行补救性抗念珠菌治疗。结果 两组患者一般资料、治疗方法、APACHEⅠ评分及脓毒症发生率、ICU停留时间等指标比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。CCI组和对照组分别有48例和50例发生脓毒症,自发生脓毒症起至临床应用抗念珠菌药物所需时间分别为 $(0.94 \pm 0.67)d$ 、 $(3.75 \pm 3.62)d$ ($P < 0.05$); $CCI \geq 0.4$ (57例)与 $CCI < 0.4$ (53例)两者间ICU内停留时间[分别为 $(15.34 \pm 6.63)d$ 、 $(7.24 \pm 3.75)d$]、不能建立肠内营养支持率(分别为64.9%、43.4%)也存在显著差异(P 均 < 0.05),而APACHEⅠ评分、需要机械通气和血液净化等脏器支持治疗者的比例差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。分析110例患者575株念珠菌多部位定植菌种分布显示,白色念珠菌仍占较大比例(59.3%),热带念珠菌占10.8%,其他依次为光滑念珠菌、罗伦特隐球菌、克柔念珠菌。结论 运用CCI可增加对ICU内ICI实施抢先治疗的准确性和时效性,同时可获得患者ICI菌种流行病学资料。

【关键词】 侵袭性念珠菌感染;重症监护病房;校正念珠菌定植指数;抢先治疗

The preemptive treatment of invasive Candida infection with reference of corrected colonization index in critically ill patients; a multicenter, prospective, randomized controlled clinical study WANG Dong-hao*, GAO Xin-jing, WEI Lu-qing, XIA Rui, SUN Liang, LI Qing, PENG Min, QIN Ying-zhi. * Intensive Care Unit, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate preemptive treatment for invasive Candida infection (ICI) with reference of corrected colonization index (CCI) in critically ill patients with high risk factors of Candida infection, and to collect the epidemiology data of Candida infection. **Methods** One hundred and ten critically ill patients with acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score > 10 were selected from intensive care units (ICUs) of 5 grade III class A hospitals in Tianjin from October 1st 2008 to April 30th 2009, and they were randomly divided into two groups: CCI group and control group (55 cases in each group). CCI was monitored in all patients. In control group the responsible intensivists ordered the treatment according to their own experience, and in CCI group, when the patient's $CCI \geq 0.4$ and with evidence of sepsis, the patients were given anti-Candida immediately. When $CCI < 0.4$, anti-Candida treatment was not given. But when the patients' condition became worse or unstable, complementary anti-Candida treatment was given. **Results** There were no significant differences in general data, treatment of diseases of the patients, APACHE I scores, incidence of sepsis and length of ICU stay (LOS) between two groups (all $P > 0.05$). There were 50 patients and 48 patients developing sepsis in control group and CCI group, respectively. In CCI group, the time between the onset of sepsis to beginning of anti-Candida treatment was significantly shorter than the control group [(0.94 ± 0.67) days vs. (3.75 ± 3.62) days, $P < 0.05$]. In the group of $CCI \geq 0.4$ (57 patients) the LOS [(15.34 ± 6.63) days] and the incidence of failure in establishing enteral nutrition (64.9%) were significantly higher than that of the group of $CCI < 0.4$ [53 patients, (7.24 ± 3.75) days, 43.4%, both $P < 0.05$]. There was no significant difference in APACHE I scores, incidence of mechanical ventilation and blood purification between two groups (all $P > 0.05$). Analysis of 575 strains of Candida colonized in 110 patients, revealed that *C. albicans* ranked first (59.3%), *C. tropicalis* ranked second (10.8%), followed by *C. glabrata*, *Cryptococcus* and *C. krusei*. **Conclusion** Application of CCI may enhance the accuracy of timely preemptive treatment for ICI, and facilitate the collection of epidemiological data of Candida in critically ill patients.

【Key words】 invasive Candida infection; intensive care unit; corrected colonization index; preemptive treatment

据文献报道,重症监护病房(ICU)内危重患者发生侵袭性念珠菌感染(ICI)归因病死率分别为38%和40%~50%,同时住院费用增加16 000英镑和4 000美元^[1-2]。当机体的屏障功能被破坏,念珠菌即会侵入体内发生侵袭性念珠菌病或念珠菌血症。ICI临床表现复杂、多样,病情发展快,具有高发率和高病死率,但同时具有低临床诊断率和低实验室诊断率,而目前国内针对ICI的临床治疗多为经验性治疗,故临床工作中难免出现治疗用药过度或延误治疗时机^[3]。本研究中运用Pittet念珠菌定植指数理论^[4]对ICU内高危脓毒症患者进行抗念珠菌抢先治疗,特报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择2008年10月1日—2009年4月30日天津市5家三级甲等医院ICU内急性生理学与慢性健康状况评分系统I(APACHE I)评分10分以上,具有发生ICI的高危宿主因素患者110例。排除标准:年龄≤18岁;粒细胞缺乏或器官移植、骨髓移植术后;APACHE I评分≤10分;ICU停留时间<5d;免疫抑制和已确诊为侵袭性真菌感染,入ICU前临床已使用抗真菌药物进行预防治疗或经验治疗,临床拟诊侵袭性曲霉菌感染。将患者按随机原则分为校正念珠菌定植指数(CCI)组和对照组,并进行CCI监测,如考虑存在细菌感染,均按目

前临床规范使用抗生素治疗。

1.2 标本采集:采集患者气道吸出物、咽拭子、胃液、尿和直肠拭子5个部位的标本进行念珠菌半定量计数。咽/便拭子念珠菌计数≥1×10² cfu;胃液、气道吸出物和尿念珠菌计数≥1×10⁸ cfu/L定义为阳性。CCI=阳性部位总数/总标本数。

1.3 临床诊疗流程(图1)

1.3.1 CCI组:所有病例获取CCI,CCI≥0.4的患者如有脓毒症表现则立即使用抗念珠菌药物抢先治疗,选用药物种类依据定植菌种决定;如无脓毒症表现则继续临床密切观察,不使用抗生素以及抗念珠菌药物,一旦出现脓毒症表现,立即加用抗念珠菌药物治疗;上述病例加用抗念珠菌治疗后如有证据确诊为ICI,则按照IDSA制定的ICI治疗指南要求规范治疗。抗念珠菌治疗5d仍未确诊为ICI,复查CCI,脓毒症得到控制,停用抗念珠菌药物,继续临床观察。脓毒症持续存在、CCI≥0.4继续抗念珠菌治疗;脓毒症持续存在、CCI<0.4则停用抗念珠菌药物,继续临床观察。

CCI<0.4的患者如无脓毒症表现则继续观察,并按照计划定期复查CCI;如果有脓毒症表现,临床上不首先考虑是ICI,而是按照临床规范使用抗生素等治疗,经治疗后如病情恢复稳定则继续临床观察,5d后复查CCI,如不使用抗念珠菌药物的患者

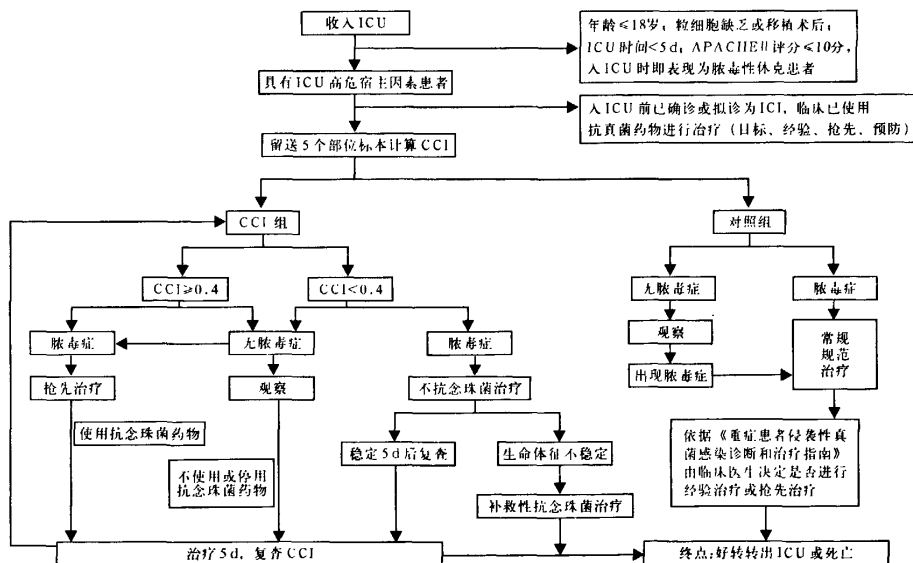


图1 重症ICI的临床诊疗流程

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.005

作者单位:300060 天津医科大学附属肿瘤医院ICU 天津市肿瘤防治重点实验室(王东浩、夏睿);天津第三中心医院ICU(高心晶、秦英智);武警医学院附属医院ICU(魏路清、孙亮);天津人民医院ICU(李青);天津医科大学附属医院SICU(彭民)

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	ICU 停留时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	广谱抗生素 治疗(例)	手术治疗(例(%))			非手术治疗 (例(%))	
		男	女					总数	头颈部	胸部		腹部
对照组	55	37	18	64.56 ± 8.46	17.49 ± 9.78	8.81 ± 9.47	50	33(60.0)	2(3.6)	10(18.2)	21(38.2)	22(40.0)
CCI 组	55	35	20	68.45 ± 9.53	19.18 ± 8.23	7.89 ± 2.51	48	37(67.3)	4(7.3)	9(16.4)	24(43.6)	18(32.7)

病情恶化出现生命体征不稳定,则立即补救性抗念珠菌治疗。由于掌握了患者念珠菌定植菌种,可依据菌种选择相应敏感的抗念珠菌药物,如氟康唑、伏立康唑或棘白菌素类药物。

1.3.2 对照组:患者也常规留取各部位标本进行 CCI 监测,但检测结果不对临床医师公布,患者接受常规规范治疗,一旦临床出现脓毒症,由临床医师依据《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南》决定是否进行经验治疗或抢先治疗。

1.3.3 治疗终点:病情好转转出 ICU 或死亡。两组病例均记录至 ICU 治疗。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 13.0 软件包进行数据分析,计量资料均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验,计数资料行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较(表 1):两组患者性别、年龄、APACHE I 评分、ICU 停留时间、是否接受广谱抗生素治疗、是否接受手术治疗以及手术部位等资料比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 疗效:CCI 组 55 例中 48 例患者发生脓毒症,其中 25 例患者依据 CCI 测定结果加用抗念珠菌药物抢先治疗,19 例显效,显效率 76.0%,未出现补救性抗念珠菌治疗病例;对照组 55 例中 50 例患者发生脓毒症,其中 23 例患者临床应用抗念珠菌药物治疗,16 例显效,显效率 69.6%,3 例患者因为常规使用抗生素治疗效果不满意并出现脓毒性休克表现而实施补救性抗念珠菌治疗。两组患者发生脓毒症后实施抗念珠菌治疗的病例数占总病例数比例及抗念珠菌治疗的显效率比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。CCI 组自发生脓毒症起至临床应用抗念珠菌药物所需时间明显短于对照组($P < 0.05$,表 2)。

CCI 组 55 例患者治疗期间均未出现血培养念珠菌阳性结果;对照组 55 例患者发现 3 例血培养念珠菌阳性,均为白色念珠菌。

对照组 CCI ≥ 0.4 者 29 例,CCI < 0.4 者 26 例,其中 23 例经验性抗念珠菌治疗后 CCI 均 ≥ 0.4 。

2.3 念珠菌多部位定植菌种分布:多数患者多个部

位定植耐念珠菌为同一菌种,575 株念珠菌中白色念珠菌 341 株(占 59.3%),热带念珠菌 62 株(占 10.8%),光滑念珠菌 33 株(占 5.7%),罗伦特隐球菌 28 株(占 4.9%),克柔念珠菌 28 株(占 4.9%)。

表 2 两组发生脓毒症患者抗念珠菌培养及治疗结果

组别	例数	血培养 阳性 (例)	抗念珠菌治疗		发生脓毒症至 抗念珠菌治疗 时间($\bar{x} \pm s$, d)
			例数	显效率 [%](例)	
对照组	50	3	23	69.6(16)	3.75 ± 3.62
CCI 组	48	0	25	76.0(19)	0.94 ± 0.67*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 CCI ≥ 0.4 与 CCI < 0.4 患者临床资料比较(表 3):CCI ≥ 0.4 组 APACHE I 评分高于 CCI < 0.4 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),ICU 内停留时间明显长于 CCI < 0.4 组($P < 0.05$),不能建立肠内营养支持而持续接受静脉营养支持者明显多于 CCI < 0.4 组($P < 0.05$),需要机械通气和血液净化等脏器支持治疗者的比例高于 CCI < 0.4 组,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表 3 CCI ≥ 0.4 与 CCI < 0.4 两组患者临床资料比较

组别	例数	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	ICU 内停留时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	
			不能建立肠内 营养(例(%))	治疗结果(例(%))
CCI ≥ 0.4 组	57	20.75 ± 6.37	15.34 ± 6.63	
CCI < 0.4 组	53	18.78 ± 8.44	7.24 ± 3.75*	
组别	例数	不能建立肠内 营养(例(%))	治疗结果(例(%))	
			机械通气	血液净化
CCI ≥ 0.4 组	57	37(64.9)	27(47.4)	15(26.3)
CCI < 0.4 组	53	23(43.4)*	18(34.0)	13(24.5)

注:与 CCI ≥ 0.4 组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

研究显示,真菌为致病菌所致的脓毒症发病率 2000 年比 1979 年增长了 3 倍,而在 ICU 内的重症患者中 ICI 占较高比例^[1]。组织病理学检查是诊断侵袭性真菌感染的“金标准”,血液或无菌体液标本培养真菌阳性亦可以确诊。上述诊断方法在临床中不可避免地存在常规开展难度较大、结果回报滞后等问题,而且文献报告最终确诊的 ICI 者血培养阳

性率也不足 50%，尤其是在危重症医学领域获得确诊资料更为困难^[5]。其他血清学指标如 β-1,3 葡聚糖测定(G 试验)或念珠菌聚合酶链反应(PCR)方法由于其敏感性、特异性或技术操作等方面的不足,尚不能作为指导临床的确诊指标,尤其是针对在 ICU 内的危重患者^[3]。念珠菌定植是发生侵袭性感染的先决条件,重症患者多部位念珠菌定植是发生 ICI 的独立危险因素^[6]。在发生 ICI 前念珠菌可从肠道逐渐播散到全身其他部位,这一理论首先是由 Solomkin 等^[7]提出。近年来研究证实,当机体免疫功能低下,屏障防御机制被破坏,定植于机体浅表部位的念珠菌即可进入深部组织发生 ICI。卢大乔等^[8]报告肾移植后行免疫抑制治疗患者发生肺炎的病原菌中有 34.9%为真菌。念珠菌定植后导致侵袭性感染的途径有破坏胃肠道黏膜屏障入血、从中心静脉导管入血、从局部感染蔓延至全身 3 种途径^[2]。

Pittet 等^[4]与 Piarroux 等^[9]运用念珠菌定植进行的临床研究发现,定植指数达到阈值比念珠菌感染发生平均提早 6 d,具有较高临床预测价值,而且在临床进行念珠菌抢先治疗使得 ICI 发生率由原来的 2.2%降到 0 且不增加耐药率。Eggimann 等^[6]为抢先治疗所下定义为对具有多个 ICI 高危因素且 CCI≥0.4 的脓毒症患者早期给予抗念珠菌治疗,同时他认为实施抢先治疗可降低外科重症患者 ICI 确诊病例的发生率和降低病死率。本研究与 Pittet 和 Piarroux 的研究结果相似。León 等^[10]最近的前瞻性临床研究观察显示,对 3 个国家 36 个 ICU 共 1 107 例非粒细胞缺乏症重症患者运用念珠菌定植指数和发生 ICI 的高危因素进行数学计算得出念珠菌评分(CS),以 3 为拐点评估预判 ICI 的发生。本研究中也证实,CCI≥0.4 的患者中 ICU 停留时间以及不能建立肠内营养的病例数要显著高于 CCI<0.4 者。国内陈德昌等^[11]的研究也证实,重症患者给予大黄和早期肠内营养支持可降低侵袭性真菌感染的发生率。

Schelenz^[2]指出,重症患者试验抗真菌治疗首先要考虑到可能的病原菌种类及其流行病学和药敏资料。2008 年亚太危重病论坛也指出,重症高危患者如同时具有高度念珠菌定植应予以抗念珠菌治疗,同时亦应考虑局部区域的真菌流行病学资料^[12]。本研究也证实,白色念珠菌和热带念珠菌在试验观察期间仍占主要地位,也为我们经验性选择抗念珠菌药物提高治疗成功率提供一定依据。

危重症患者 ICI 临床早期确诊目前仍然十分困

难,仅仅监测 CCI 不能解决所有问题,但希望能对早期筛选出高危患者,为重症患者 ICI 的临床早期诊断、早期合理治疗提供一些依据;由于本研究中收集的病例样本资料有限,尚待今后收集更大样本资料进行进一步统计学分析。

参考文献

- [1] Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med, 2006, 34(3):857-863.
- [2] Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(Suppl 1):i31-34.
- [3] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1):133-163.
- [4] Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg, 1994, 220(6):751-758.
- [5] 詹庆元, 陈文慧, 孙兵, 等. 原发性侵袭性肺曲霉病 1 例. 中国危重病急救医学, 2009, 21(4):250-251.
- [6] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis, 2003, 3(11):685-702.
- [7] Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, et al. The role of candida in intraperitoneal infections. Surgery, 1980, 88(4):524-530.
- [8] 卢大乔, 张红金, 陈德昌. 肾移植术后重症肺部真菌感染的诊治分析. 中国危重病急救医学, 2005, 17(6):377-378.
- [9] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med, 2004, 32(12):2443-2449.
- [10] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med, 2009, 37(5):1624-1633.
- [11] 陈德昌, 杨兴易, 赵良, 等. 大黄及不同营养途径对侵袭性真菌感染的影响机制研究. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3):150-152.
- [12] Hsueh PR, Graybill JR, Playford EG, et al. Consensus statement on the management of invasive candidiasis in intensive care units in the Asia-Pacific region. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(3):205-209.

(收稿日期:2009-06-09 修回日期:2009-08-10)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①深圳迈瑞:监护仪 (封二)
- ②广东天普药业:天普洛安 (插页)
- ③珠海丽珠:丽珠血液灌流器 (插页)
- ④天津生化制药:琥珀氢可 (插页)
- ⑤廊坊爱尔:炭肾 (插页)
- ⑥锐普生物:Tnl 试剂盒 (插页)
- ⑦2009 中国国际应急医学教授展览会 (插页)
- ⑧天津药物研究院:达贝 (插页)
- ⑨德尔格:Smart Care™智能化自动脱机系统 (插页)
- ⑩第一制药:克倍宁 (封三)
- ⑪天津红日药业:血必净注射液 (封底)