

• 综述 •

危重症患者侵袭性念珠菌感染临床诊治进展

王东浩(综述)

【关键词】 危重症； 念珠菌感染； 侵袭性感染； 念珠菌感染, 侵袭性

有报道由作为机会致病菌的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^[1]。念珠菌和曲霉菌所致的侵袭性感染具有较高的病死率, 曲霉菌感染主要发生在免疫抑制或肿瘤等患者, 念珠菌感染多伴发于其他感染或发生在重症患者中^[2], 而且侵袭性念珠菌感染 (ICI) 的发病率和病死率是侵袭性曲霉菌感染的 7~15 倍^[3]。英美学者最近研究发现, 重症监护病房 (ICU) 内危重患者发生 ICI 的归因病死率分别为 38% 和 40%~50%, 同时住院费用增加了 16 000 英镑和 4 000 美元^[4-5]。曾有学者提出使用氟康唑预防重症患者发生 ICI, 但发现随着氟康唑的应用, 临床逐渐筛选出耐氟康唑的近平滑念珠菌和克柔念珠菌, 更增加了治疗难度和药物选择压力^[6-8]。因此, 针对 ICU 内危重症患者合理诊治 ICI 是十分必要的, 现就该课题的最新进展情况综述如下。

1 危重症患者发生 ICI 的危险因素

同其他患者相比, ICU 内重症患者更容易发生 ICI, 如血流感染、肺炎和泌尿系感染。Cruciani 和 Serpelloni^[9]列举了如下的危险因素: ①主要相关因素, 如免疫抑制、粒细胞缺乏, 使用肾上腺皮质激素, 营养不良、营养衰竭严重基础疾病, 高急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分, 真菌定植, 低体重新生儿; ②皮肤黏膜异常或完整性被破坏, 如中心静脉导管、长期使用广谱抗生素、全胃肠外营养、血液透析、烧伤/创伤、吻合口瘘或持续腹腔渗漏、机械通气等; ③急性胰腺炎; ④多器官功能衰竭。其中尤以定植等因素较为重要。

1.1 定植:念珠菌通常定植在人体非无菌部位, 如皮肤、口腔、消化道和生殖道。在外科 ICU, 定植常发生在食道 (63%)、

尿道 (25%) 和消化道 (11%), 此外念珠菌还可在诸如尿管、伤口、引流管等医疗导管处发现^[5]。念珠菌定植是导致感染的危险因素已被许多研究证实, 定植是后期发生感染的先决条件^[8]; 在发生侵袭性感染前, 念珠菌可从肠道逐渐播散到全身其他部位, 这一理论首先由 Solomkin 等^[10]于 1980 年提出。肠道内念珠菌大量定植预示可能发生 ICI, 肿瘤患者和低体重新生儿粪中出现较多念珠菌是发生念珠菌血症的危险因素, 多部位念珠菌定植是发生侵袭性念珠菌病的独立危险因素。念珠菌定植后导致侵袭性感染的途径可能有: ①破坏胃肠道黏膜屏障入血; ②从中心静脉导管入血; ③从局部感染蔓延至全身^[11]。然而, 区分重症患者念珠菌感染和定植是十分困难的, 住院患者只有 5%~15% 在入院时即有念珠菌定植, 随着患者暴露于诸多危险因素中, 以及住院时间和在 ICU 内停留时间延长, 约有 50%~86% 的重症患者发生念珠菌定植, 而临床只有 5%~30% 发展成严重 ICI, 但是, 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进入深部组织发生 ICI。卢大乔等^[12]报告肾移植免疫抑制发生肺炎的患者有 34.9% 的病原菌为真菌。

1.2 抗生素:长期大量使用广谱抗生素是导致 ICI 的主要危险因素之一, 与应用抗生素的种类、疗程及更换抗生素种类的次数相关, 应用碳青霉烯类、糖肽类以及头孢菌素类抗生素, 尤其是抗厌氧菌类药物均可增加 ICI 的发生^[8, 13]。

1.3 血管通路:中心静脉导管是 ICU 内常规使用的血管通路, Luzzati 等^[14]报告念珠菌血症证实或可疑与导管相关的比例为 35%~80%; 此外, 全胃肠外营养也是高危因素之一^[8]。患者具备上述高危因素越多或暴露于上述高危因素时间越长, 其导致 ICI 的风险就越大。

2 危重症患者 ICI 的诊断

对于危重症患者来说, 在发病早期即能够得到准确恰当的诊断和治疗是改

善预后、降低病死率的关键。然而遗憾的是, 到目前为止 ICU 重症患者 ICI 早期准确诊断仍然是困难的^[2, 9]。因为只有病变组织病理学检查或从全血及无菌体液中培养阳性才能确诊, 而对 ICU 重症患者进行组织病理学检查十分困难, 而且检查结果回报滞后, 细菌学培养同样存在检查结果回报滞后的问题, 且文献报告最终确诊的 ICI 血培养阳性率也不足 50%^[15], 尤其是在危重症医学领域获得确诊资料更为困难^[16]。此外, 有学者测定念珠菌代谢的甘露聚糖和烯醇化酶或检测念珠菌的聚合酶链反应 (PCR) 来进行诊断, 但由于其价格昂贵且需要特殊的设备, 不适宜在临床开展^[17-18]。还有许多学者利用血清学检查测定血液或体液中念珠菌细胞壁的成分, 如用甘露聚糖、 β -(1,3)-葡聚糖和半乳甘露聚糖抗体早期诊断 ICI 的敏感性分别为 40%、98%, 特异性分别为 53% 和 94%, 两个实验结合起来敏感性和特异性分别为 80% 和 90%^[19]。 β -(1,3)-葡聚糖测定近期已通过美国食品与药物管理局 (FDA) 批准用于临床, 其敏感性范围是 69%~97%, 特异性范围是 87%~100%。虽然有较好的阴性预测值, 可作为排除诊断的依据, 但到目前为止尚未发现有文献报告 β -(1,3)-葡聚糖在 ICU 内 ICI 早期诊断的应用^[2, 20]。

ICU 临床医师为早期识别高危患者, 搜集患者临床资料, 以期早期诊断 ICI 并指导早期恰当治疗。最早提出这一观点的学者是瑞典医师 Pittet^[21], 他最早提出念珠菌定植指数 (CI) 的概念 (亦有人称之为 Pittet 指数, CI = 阳性定植标本数/监测标本总数), 即对于怀疑系统性念珠菌感染的患者, 应同时进行痰 (或其他气道分泌物)、尿、胃液、粪 (或直肠拭子)、口咽拭子 5 个部位的念珠菌定量培养。口咽和直肠拭子念珠菌只要 ≥ 1 cfu, 胃液、尿 $\geq 10^5$ cfu/L, 痰 $\geq 10^7$ cfu/L 就认为念珠菌定植阳性。

2004 年法国医师 Piarroux 等^[22]又

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003 - 0603. 2009. 12. 023
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
Email: donghaow@medmail. com. cn

提出校正真菌定植指数 (CCI) 的概念, CCI 对定植的要求更加严格, 即口咽和直肠拭子念珠菌 $\geq 10^4$ cfu, 胃液、尿、痰 $\geq 10^6$ cfu/L 才能判定念珠菌定植阳性, 如 $CI \geq 0.5$ 或 $CCI \geq 0.4$ 就认为有 ICI 的可能。另一项研究称为“EPCAN”研究^[23], 目的是寻找一种床边可操作的简单有效的指导经验性抗念珠菌治疗的方法〔即念珠菌指数 (CS)〕。这项研究由西班牙 73 个 ICU 参加, 历时 2 年, 纳入所有入住 ICU > 7 d 的 1 765 例患者。结果发现, 肠外营养支持、手术、多部位念珠菌定植、严重脓毒症是发生 ICI 的独立危险因素。将每位患者的所有危险系数相加, 就得到该患者的 CS。CS = $0.908 \times$ 肠外营养支持 + $0.997 \times$ 手术 + $1.112 \times$ CCI + $2.038 \times$ 严重脓毒症 (上述各参数临床存在为 1, 临床不存在则为 0)。研究结果显示, $CS > 2.5$ 时诊断 ICI 的敏感性为 81%, 特异性为 74%。Toya 等^[24]指出, ICU 内重症患者在念珠菌重度定植状态下 ($CI > 0.5$), 如果尿念珠菌 $> 10^7$ cfu/L, 提示发生念珠菌血症的几率明显增加。

3 危重症患者 ICI 的治疗策略

目前针对 ICU 内重症患者来说, ICI 尚缺乏满意的早期诊断方法, 所以无法早期确诊 ICI, 但如 ICI 诊断治疗延迟, 势必造成病情恶化, 增加病死率。为此, 国内外学者一致认为, 应将 ICI 治疗分为 4 个层次, 即预防性治疗、经验性治疗、抢先治疗、目标治疗^[5,9]。

3.1 预防性治疗: 是对有念珠菌感染高危因素的患者使用抗念珠菌药物, 其面对的是整个患者群, 而不考虑每位患者具体情况。该治疗策略适用于血液系统恶性肿瘤化疗后或骨髓移植后的粒细胞缺乏^[25]以及低体重新生儿^[26]等临床状态。而针对普通 ICU 重症患者常规进行抗念珠菌预防性治疗仅在个别临床试验中发现可降低 ICI 发生率^[27]。由于预防性治疗的高额药费支出和增加筛选出耐氟康唑类药物念珠菌的风险, 在 2004 年美国感染性疾病学会 (IDSA) 发布的 ICI 诊治指南中就指出不推荐常规使用抗真菌药物预防 ICI, 而是建议对重症患者进行更进一步的分级, 筛选出高危患者进行预防^[28]。

3.2 经验性治疗: 是对具有 ICI 高危因素的脓毒症患者进行抗念珠菌治疗, 而不考虑血培养和念珠菌定植的结果, 其

目的是降低延迟治疗导致的高病死率。为提高抗念珠菌治疗的准确性, 在临床获得念珠菌感染确诊的证据之前可采用抢先治疗。

3.3 抢先治疗: 是在具有 ICI 高危因素的脓毒症患者如同时存在明确念珠菌定植, 早期实施抗念珠菌治疗。Eggimann 等^[8]更明确地为抢先治疗下定义, 即对具有多个 ICI 高危因素且 $CCI \geq 0.4$ 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 确诊病例的发生和降低病死率。Pittet 等^[21]指出, CI 达到阈值比确诊 ICI 平均提早 6 d, 具有较高的临床预测价值。Piarroux 等^[22]的一项单中心前瞻性对照研究结果显示, 对所有入住 ICU > 5 d 的患者监测 CCI, 如果 $CCI \geq 0.4$ 立即开始经验性氟康唑治疗 (首次 800 mg, 以后 400 mg/d, 共 2 周)。结果显示, ICU 获得性 ICI 发生率由原来的 2.2% 降到 0, 而耐药念珠菌感染率并无增加。日本一项临床研究统计了 2000—2004 年京都大学医院 ICU 129 例患者, 对 $CCI \geq 0.4$ 和 (或) $\beta(1,3)$ -葡聚糖阳性的重症患者进行抢先治疗, 可有效降低 ICI 发生率, 但不影响总体病死率^[29]。

我们在临床中参照其他学者近期开展多中心前瞻性随机对照临床研究的经验, 以校正念珠菌定植指数为依据, 对发生 ICI 高危重症患者进行抗念珠菌抢先治疗, 证实可提高治疗 ICU 内重症 ICI 的时效性和准确性, 同时也可获得患者 ICI 菌种流行病学资料, 为抗念珠菌治疗的药物选择提供一些依据^[30]。

3.4 确诊后的目标治疗: 是指在获得血液及无菌体液培养阳性结果后或组织学检查证实为 ICI 后实施抗真菌治疗。此类患者多数病情已十分危重, 具有较高的病死率^[9,28]。

3.5 其他: 国内学者运用中西医结合的方法治疗 ICI 也获得进展。陈德昌等^[31]报告, 经肠道给予中药大黄并结合早期肠内营养支持可显著降低危重症患者 ICI 发生率 (大黄组 3.0% 比无大黄组 11.5%, $P < 0.05$), 提示大黄及肠内营养通过胃肠道机制对侵袭性真菌感染有一定的防治作用, 其机制可能与中药大黄以及适时肠内营养支持治疗保护胃肠道黏膜屏障, 减少肠道菌群移位有关。

在目前还没有更好诊断方法的前提下, 我们使用定植指数推测 ICI 诊断只

是一种“可能性”诊断。这就要求 ICU 医师要更加密切、仔细地动态监测患者的病情变化, 对于可能发生 ICI 的高危患者实施动态监测, 一旦病情变化应及时给予抢先治疗, 既要防止发生进一步的 ICI, 降低病死率, 又要避免不必要的抗真菌药物临床应用, 以降低患者医疗费用和抗生素附加损害。

参考文献

- [1] Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, et al. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(8): 541-547.
- [2] Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care*, 2008, 12(1): 204.
- [3] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1): 133-163.
- [4] Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2006, 34(3): 857-863.
- [5] Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(Suppl 1): i31-34.
- [6] Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses*, 2003, 46(9-10): 390-396.
- [7] Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. *Arch Surg*, 2000, 135(2): 160-165.
- [8] 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.
- [9] Cruciani M, Serpelloni G. Management of Candida infections in the adult intensive care unit. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(2): 175-191.
- [10] Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, et al. The role of Candida in intraperitoneal infections. *Surgery*, 1980, 88(4): 524-530.
- [11] Lipsett PA. Surgical critical care: fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med*, 2006, 34(9 Suppl): S215-224.
- [12] 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.
- [13] Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients; a prospective study. *Intensive Care Med*, 2005, 31(3): 393-400.
- [14] Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19(8): 602-607.
- [15] Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*, 1998, 24(3): 206-216.
- [16] 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.
- [17] Yeo SF, Wong B. Current status of non-culture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15(3): 465-484.
- [18] Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, et al. Endolase antigen, mannan antigen, *Cand-Tec* antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol*, 1996, 34(8): 1918-1921.
- [19] Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies; useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(5): 1510-1517.
- [20] Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 654-659.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*, 2006, 34(3): 730-737.
- [24] Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepis GE. Candiduria in intensive care units; association with heavy colonization and candidaemia. *J Hosp Infect*, 2007, 66(3): 201-206.
- [25] Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*, 2002, 94(12): 3230-3246.
- [26] Manzoni P, Stolfi I, Pugini L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2483-2495.
- [27] Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients; a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*, 2006, 12(5): 850-858.
- [28] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(2): 161-189.
- [29] Tauruta R, Mizuno H, Kaneko T, et al. Preemptive therapy in nonneutropenic patients with *Candida* infection using the Japanese guidelines. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(7): 1137-1143.
- [30] 王东浩, 高心晶, 魏路清, 等. 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. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(9): 525-528.
- [31] 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.

(收稿日期: 2009-07-10)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

脂肪性表皮生长因子-8 能够减轻缺血/再灌注损伤导致的急性肺损伤

缺血/再灌注损伤(I/R)时常会出现严重炎症、细胞凋亡和急性肺损伤(ALI)等器官损伤。包括脾、肺在内的免疫活性器官中单核细胞能够分泌脂肪性表皮生长因子-8(MFG-E8), MFG-E8 可以促进体内凋亡细胞的清除, 从而减轻包括 ALI 在内的急慢性炎症病情。美国学者最近对肠 I/R 后 MFG-E8 是否能减轻肠和肺的炎症反应进行了研究。将野生型(WT)和 MFG-E8 阴性小鼠肠系膜上动脉夹闭 90 min 后持续再灌注 4 h, WT 小鼠开始再灌注时以 0.4 ng/20 g 的剂量给予重组鼠 MFG-E8 (rmMFG-E8), 再灌注结束时, 测定 MFG-E8、细胞因子、髓过氧化物酶(MPO)、细胞凋亡水平, 并进行组织病理检查; 对给予 rmMFG-E8 和安慰剂的 WT 小鼠观察 24 h 生存率。结果发现, 肠 I/R 小鼠肠和肺出现炎症反应, 机体损伤较重; 脾和肺的 MFG-E8 下降了 50%~60%, 凋亡细胞的清除速度减缓; rmMFG-E8 组小鼠炎症反应(TNF- α , IL-6, IL-1 β , MPO)以及肺、肝、肾的损伤明显减轻。MFG-E8 缺乏可增加发生炎症的机会, 恶化 ALI; 但给予 rmMFG-E8 使 WT 小鼠的生存率明显提高。科研人员认为, MFG-E8 能减轻肠 I/R 后的炎症反应和 ALI, 可能成为一种新的临床治疗药物。

杨明星, 编译自《Am J Respir Crit Car Med》, 2009-11-05(电子版); 胡森, 审核

大量失血时肝细胞凋亡随年龄增加且能被过氧化物酶活化受体 γ 抑制

针对重症患者的一项临床观察显示, 青少年创伤患者发生多器官衰竭的几率要小于成人, 但其分子机制仍未阐明。研究显示细胞核过氧化物酶活化受体- γ (PPAR γ)可以调节炎症过程, 美国学者对 PPAR γ 能否保护大量失血时的肝脏损伤进行了探讨。麻醉幼鼠(3~5 月龄)和成年大鼠(11~13 月龄)制作失血性休克模型, 抽血至平均动脉压维持在 50 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)水平 3 h, 然后自体血快速回输进行复苏, 复苏 3 h 后处死全部动物。结果显示, 与幼鼠相比, 成年鼠的肝脏损伤更严重, 肝细胞凋亡、红细胞渗出和白细胞聚集都更明显, 肝细胞中凋亡蛋白酶天冬氨酸转氨酶 3(caspase-3)的水平较高, 但抗凋亡蛋白 Bcl-2 和凋亡前体蛋白 Bax 却较低。两组中血浆丙氨酸转氨酶水平未见明显差异。成年大鼠体内 PPAR γ DNA 表达的显著减少可能与肝细胞凋亡的增强有关, 给予 PPAR γ 的配体环格列酮可以显著降低成年鼠的肝细胞凋亡。研究人员认为, 重度失血后肝脏损伤程度随年龄递增, 而 PPAR γ 此时对肝脏发挥着重要的保护作用。

杨明星, 编译自《Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol》, 2009-11-25(电子版); 胡森, 审核