

· 论 著 ·

重症监护病房呼吸机相关真菌肺炎的临床调查与分析*

骆雪萍, 施善阳, 黄巍

(广西桂林医学院附属医院 ICU 541001)

摘要:目的 调查重症监护病房(ICU)呼吸机相关真菌肺炎(VAFP)的临床特征。方法 回顾性调查 2006 年 1 月至 2007 年 12 月 VAFP 病原菌分布、耐药等情况,与同期呼吸机相关非真菌肺炎(VANFP)组比较年龄、SAPS II 评分、机械通气(MV)时间及病死率。结果 VAFP 占呼吸机相关肺炎(VAP)33.64%(36/107),其年龄、SAPS II 评分及病死率较 VANFP 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。病原菌分布白色假丝酵母菌占 55.56%(20/36),光滑假丝酵母菌占 22.22%(8/36),热带假丝酵母菌占 13.89%(5/36)。非白色假丝酵母菌对氟康唑敏感率 53.33%(8/15)。结论 VAFP 是 ICU 院内感染的主要来源之一,其发生与年龄、疾病的严重程度相关,预后极差。应合理选择抗真菌药物,避免合并多重耐药细菌感染。

关键词:呼吸机相关真菌肺炎;病原菌;非白色假丝酵母菌;耐药

中图分类号:R563.19;R379.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2009)23-2968-03

Clinical survey and analysis of ventilator associated fungal pneumonia in intensive care unit *

LUO Xue-ping, SHI Shan-yang, HUANG Wei

(Intensive Care Unit, Hospital Affiliated to Guilin Medical College, Guilin 541001, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of ventilator associated fungal pneumonia (VAFP) in ICU. **Methods** The clinical data of patients with VAFP between January 2006 and December 2007 were retrospectively analyzed, including fungal species distribution, drug resistance, etc. The patients with VAFP were compared with those with ventilator associated non-fungal pneumonia (VANFP) in ages, SAPS II, duration of mechanical ventilation (MV) and mortality. **Results** VAFP occurred in 36 cases, accounting for 33.64% of all 107 patients with VAP. The differences in ages, SAPS II and mortality between the two groups of the patients with VAFP and VANFP were significant ($P < 0.05$). The VAFP fungal species distribution was as follows: *Candida albicans* accounted for 55.56% (20/36), *Candida glabrata* 22.22% (8/36), *Candida tropicalis* 13.89% (5/36). The susceptibility rates of non-*albicans* *Candida* to fluconazole was 53.33% (8/15). **Conclusion** VAFP is one of the main sources of nosocomial infections in ICU. VAFP is related to the age of patients and severity of the diseases and the prognosis of VAFP is very poor. It would be strengthened to use antifungal drugs reasonably and avoid the infection of multidrug-resistant bacteria.

Key words: ventilator associated fungal pneumonia; pathogen; non-*albicans* *Candida*; drug-resistance

由于重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者病情危重、侵入性操作多、免疫力低下、广谱抗菌药物的广泛使用等诸多危险因素的存在, ICU 已成为院内感染以及侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)发生的主要部门之一。呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)则是 ICU 院内感染的主要形式,其中呼吸机相关真菌肺炎(ventilator associated fungal pneumonia, VAFP)是院内 IFI 在肺部的重要表现,由于其临床表现不典型,早期诊断困难,在等待培养结果期间,病情往往迅速恶化,丧失了有效的治疗机会,严重影响患者的预后,增加病死率。作者旨在探讨 ICU VAFP 发生发展的规律,以期达到早期预防、早期诊断、抢先治疗的目的。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为 2006 年 1 月至 2007 年 12 月在 ICU 进行有创机械通气(mechanical ventilation, MV) 48h 以上、年龄 16 岁以上发生 VAP 的患者,将其分为 VAFP 组及呼吸机相关非真菌肺炎(ventilator associated non-fungal pneumonia, VANFP)组(对照组)。比较两组年龄、SAPS II 评分(simplified acute physiology score II)、MV 时间及预后。统计 VAFP 组病原菌分布、药物敏感等资料。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 VAP 诊断依照蔡少华^[1]标准。VAFP 诊断要求既符合 VAP 诊断,又符合重症患者 IFI 的诊断标准^[2]。

1.2.2 病原菌分离及药物敏感试验方法 用连接灭菌密闭容器的无菌吸痰管经气管插管或气管切开处吸取有创 MV 患者的下呼吸道分泌物,送细菌室做病原菌培养鉴定及药敏试验。MV 后连续 4d 取下呼吸道分泌物进行病原菌培养及药敏试验,之后根据病情每 1~3 d 重复以上操作。结果按 2001 年美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)的标准判断。凡连续 2 次及 2 次以上培养出同种真菌或细菌方确定为病原菌,否则剔除。不重复计入同一患者分离到的相同菌株。

1.2.3 质量控制 使用白色假丝酵母菌 ATCC90028、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 及金黄色葡萄球菌 ATCC25923 进行药敏质控。

1.3 统计学方法 所有数据使用 SPSS13.0 统计软件处理,计数资料分析用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用成组 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2006 年 1 月至 2007 年 12 月在 ICU 符合研究标准的患者共 288 例,发生 VAP 107 例,发生率 37.15%(107/288),其中 VAFP 36 例、VANFP 71 例。VAFP 占 VAP 比例 33.64%

* 基金项目:广西卫生厅自然科学基金资助项目(Z2005167)

(36/107)。

2.2 VAFP 组与 VANFP 组对比分析 两组各项指标的对比,见表 1。

表 1 VAFP 组与 VANFP 组各项指标比较

分组	年龄(岁)	SAPSII评分	MV时间(d)	病死率(%)
VAFP	71.00±14.18	55.67±14.08	21.34±16.56	63.89
VANFP	63.23±15.73 ^{△*}	49.18±12.02 ^{△*}	19.41±14.28 ^{△#}	35.21 ^{▲*}

[△]t 检验。[▲]χ² 检验,与 VAFP 组相比,* :P<0.05; # P>0.05。

VAFP 组患者年龄 32~94 岁,SAPS II 评分 32~80 分, MV 时间 4~115d,死亡 23 例,病死率 63.89%(23/36)。VANFP 组年龄 18~89 岁,SAPS II 评分 30~80 分,MV 时间 3~93d,死亡 25 例,病死率 35.20%(25/71)。

2.3 VAFP 病原菌分布 见表 2。病原菌以白色假丝酵母菌最常见,占 55.56%(20/36),其余为非白色假丝酵母菌占 44.44%(16/36),其中光滑假丝酵母菌占 22.22%(8/36),热带假丝酵母菌占 13.89%(5/36),其他 8.33%。

表 2 VAFP 病原菌分布

病原菌	2006 年	2007 年	合计
白色假丝酵母菌	5	15	20
光滑假丝酵母菌	5	3	8
热带假丝酵母菌	0	5	5
克柔假丝酵母菌	1	0	1
葡萄牙假丝酵母菌	0	1	1
青霉菌	0	1	1
合计	11	25	36

2.4 5 种抗真菌药物敏感试验结果 见表 3。白色假丝酵母菌对 5 种抗真菌药物均敏感,非白色假丝酵母菌对 5-氟宝咪唑、两性霉素 B 高度敏感,对其余抗真菌药物均有不同程度的耐药,其中对氟康唑敏感率仅 53.33%(8/15)。

表 3 5 种抗真菌药物敏感试验结果

真菌种类(n)	伏立康唑敏感例数	5-氟宝咪唑敏感例数	两性霉素 B 敏感例数	氟康唑敏感例数	伊曲康唑敏感例数
白色假丝酵母菌(20)	20	20	20	20	20
光滑假丝酵母菌(8)	8	8	8	4	8
热带假丝酵母菌(5)	5	5	5	4	5
克柔假丝酵母菌(1)	0	1	1	0	0
葡萄牙假丝酵母菌(1)	0	1	1	0	0
青霉菌(1)	0	1	1	0	1

表 4 MV 时间与发生 VAFP 例数及比例[n(%)]

MV 时间(d)	发生 VAFP
3	1(2.8)
4	2(5.6)
5	2(5.6)
6	4(11.1)
7	5(13.9)
8	6(16.7)
9	6(16.7)
10	3(8.3)
11	2(5.6)
20	1(2.8)
30	1(2.8)
31	1(2.8)
34	1(2.8)
40	1(2.8)
合计	36(100.0)

2.5 MV 时间与发生 VAFP 例数及比例 见表 4。36 例 MV 后第 3~40 天内罹患 VAFP,平均时间为(10.81±8.79)d,其中 24 例(66.67%)在 MV 后第 6~10 天发生。单一真菌感染 7 例,混合细菌感染 29 例,混合感染率 80.56%。混合感染的细菌为鲍曼不动杆菌 9 例,铜绿假单胞菌及嗜麦芽芽孢杆菌各 5 例,肺炎克雷伯菌 3 例,大肠埃希菌、脑膜败血黄杆菌及洋

葱伯克霍尔德菌各 2 例,产吡啶黄杆菌 1 例。

3 讨 论

近年来,细菌所致的 VAP 已经受到了广泛的关注及深入的研究。但是,有关重症患者 VAFP 的文献报道却远远不及 VAP。由于 ICU 患者具有 IFI 的诸多高危因素,当各种侵入性监测与治疗手段介入时,正常的解剖生理屏障受到破坏,定植于体表和体腔的条件致病真菌易于侵入到深部组织及血液。因此,ICU 患者已经成为 IFI 的高发人群,发病率不断增加。有资料统计,从 1979 年到 2000 年,真菌感染率上升了 207%^[3],而医院内深部真菌感染 43.64%发生在呼吸道^[4]。另有报道^[5] 63.78%的 VAP 合并真菌感染。作者的研究显示 ICU 中 VAP 发生率是 37.15%,其中 VAFP 占 VAP 的 1/3,且 2007 年 VAFP 发生的例数较 2006 年明显增加。因此,VAFP 在 ICU 院内感染中占有不可忽视的重要地位,对此应有清醒的认识。

VAFP 组与 VANFP 组比较,前者的发生与患者的年龄、疾病的严重程度密切相关。年龄愈大、原发病愈重,愈容易发生真菌感染。而二者的发生与 MV 持续的时间无关,说明 MV 本身就是发生 VAP 的危险因素之一^[6]。VAFP 组的病死率显著高于 VANFP 组,表明 VAFP 是严重影响预后、增加病死率的主要因素。本组 VAFP 病死率为 63.89%(23/36),较国内相关报道^[5] VAFP 的病死率为 82.72%要低。国外报道 IFI 的病死率为 50%^[7],而且高龄具有高的病死率^[8]。

本组 VAFP 病原菌分布以假丝酵母菌为主,其所占比例

排序与陆军等^[9]报道的排序相同,但其白色假丝酵母菌所占比例(34.1%)较本组低,而光滑假丝酵母菌(26.8%)和热带假丝酵母菌所占比例(18.7%)较本组要高。另有报道^[10]非白色假丝酵母菌所占比例则更高,达 64.5%,其中热带假丝酵母菌居第 1 位,占 45.2%。在美国及加拿大白色假丝酵母菌占 49%,其次是近平滑假丝酵母菌占 18%^[11]。可见真菌的分布具有地域性,甚至同一地区不同医疗单位之间都存在差异。因此,掌握本医疗单位真菌的分布规律具有重要的临床意义,可为针对性的预防及治疗 VAFP 提供依据。

氟康唑作为三唑类抗真菌药物的经典代表,已被常规作为预防或经验性治疗 VAFP 的首选。但正因为如此,侵袭性致病真菌的流行已发生了改变,使非白色假丝酵母菌逐渐增加,成为主要的流行菌,并导致大部分非白色假丝酵母菌对常规使用的氟康唑产生耐药^[12],其中热带假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌对氟康唑敏感率分别为 88.5%和 56.5%,同时,白色假丝酵母菌对氟康唑也出现耐药,其敏感率仅为 90.10%^[9]。

本组 VAFP 病原菌分布中非白色假丝酵母菌比例较低,未超过 50%,可能是因为本院 ICU 基本未进行预防性使用氟康唑抗真菌治疗的结果。本组白色假丝酵母菌对氟康唑 100%敏感,但非白色假丝酵母菌对氟康唑敏感率仅为 53.33%(8/15),其中光滑假丝酵母菌对氟康唑敏感率为 50%(4/8),而且克柔假丝酵母菌、葡萄牙假丝酵母菌及青霉菌不仅对氟康唑耐药,还具有对其他抗真菌药物的多重耐药。因此,随着非白色假丝酵母菌感染比例的增加以及其对氟康唑敏感率低下,有人提倡 ICU 应减少不加选择的预防性或经验性应用氟康唑^[13]。也就是说选择氟康唑作为 ICU 经验性抗真菌药物治疗遇到了挑战,继续常规经验性选择氟康唑治疗就有可能失败或疗效不好。在没有或不能明确病原菌时,作者认为应选择能覆盖非白色假丝酵母菌的抗真菌药物可能更好。

本组 66.67%(24/36)的 VAFP 发生在 MV 后的第 6~10 天内,平均时间为 10.8d。因此,MV 后的第 6~10 天应视为多数危重患者真菌感染的高发期,应该警惕真菌感染的发生并加强预防,甚至进行抢先治疗,同时要积极治疗原发病。有报道^[10] 77.4% VAFP 发生在 MV 后的第 6~8 天,认为 MV 约一周是 VAFP 的易感期。其发生 VAFP 时的 MV 时间较本组稍早,VAFP 的发生也更集中。此差异可能与原发病的严重程度不同有关。

本研究显示,大部分 VAFP 伴有细菌感染,混合感染率达 80.56%(29/36)。致病菌几乎全是 ICU 常见的条件致病菌,如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌等。由于这些条件致病菌具有极高的耐药率及多重耐药的特点,常常使患者病情更趋恶化和复杂化,治疗十分棘手。因此在抗真菌治疗的同时要避免合并多重耐药细菌的感染,合理抗细菌治疗。

参考文献:

- [1] 蔡少华.呼吸机相关肺炎的诊断研究进展[J].中国危重病急救医学杂志,2000,12(9):566.
- [2] 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(11):960.
- [3] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1546.
- [4] 汤桂丽,彭燕,刘利,等.326例医院内深部真菌感染临床分析[J].重庆医学,2008,37(20):2331.
- [5] 李鸣,陈壮桂,张常然,等.呼吸机相关性肺部真菌感染的危险因素及预后分析[J].南方医科大学学报,2008,28(3):463.
- [6] Mukhopadhyay C, Bhargava A, Ayyagari A. Role of mechanical ventilation & development of multidrug resistant organisms in hospital acquired pneumonia [J]. Indian J Med Res, 2003, 118: 229.
- [7] Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 (Suppl 1): S3.
- [8] DiNubile MJ, Strohmaier KM, Lupinacci RJ, et al. Efficacy and safety of caspofungin therapy in elderly patients with proven or suspected invasive fungal infections [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27: 663.
- [9] 陆军,祝进,徐礼锋,等.重症监护病房深部真菌感染回顾性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(2):284.
- [10] 孙进堂,李文英,王琪,等.通气机相关真菌性肺炎的流行病学研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(12):1350.
- [11] Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, et al. Global distribution and outcomes for candida species causing invasive candidiasis: results from an International Randomized Double-Blind Study of Caspofungin Versus Amphotericin B for the Treatment of Invasive Candidiasis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22: 470.
- [12] Lai CC, Tan CK, Huang YT, et al. Current challenges in the management of invasive fungal infections [J]. J Infect Chemother, 2008, 14: 77.
- [13] 陈亚红,姚婉贞,王建丽.重症监护病房肺部真菌感染的诊断与治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2004,27(3):197.

(收稿日期:2009-04-21 修回日期:2009-06-19)

启事

《重庆医学》拟开设博士生专栏,此专栏专为各院(校)博士生服务,本刊将开设绿色通道。欢迎全国医学院校博士生投稿。本刊收稿网址: <http://cqyx.journalserv.com>, 投稿后注明:博士生专栏文章。

《重庆医学》编辑部