

- [5] Cardot V, Chardon K, Tourneux P, et al. Ventilatory response to a hyperoxic test is related to the frequency of short apneic episodes in late preterm neonates[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(5):591.
- [6] Khan A, Mansour Q, Kim K, et al. Measurement of the CO₂ apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(4):1171.
- [7] 何腊树, 李树军. 早产儿反复呼吸暂停预后分析[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(24):30.
- [8] St-Hilaire M, Samson N, Duvareille C, et al. Laryngeal stimulation by an acid solution in the preterm lamb[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 605:154.
- [9] DiFiore JM, Arko M, Whitehouse M, et al. Apnea is not prolonged by acid gastro- esophageal reflux in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2005, 116:1059.
- [10] Martin RJ, Wilson CG, Abu-Shaweesh JM, et al. Role of inhibitory neurotransmitter interactions in the pathogenesis of neonatal apnea: implications for management[J]. *Semin Perinatol*, 2004, 28(4):273.
- [11] Tyzio R, Holmes GL, Ben-Ari Y, et al. Timing of the developmental switch in GABA(A) mediated signaling from excitation to inhibition in CA3 rat hippocampus using gramicidin perforated patch and extracellular recordings[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 5:96.
- [12] Wilson CG, Martin RJ, Jaber M, et al. Adenosine A2A receptors interact with GABAergic pathways to modulate respiration in neonatal piglets[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 141(2):201.
- [13] Zaidi SI, Jafri A, Martin RJ, et al. Adenosine A2A receptors are expressed by GABAergic neurons of medulla oblongata in developing rat[J]. *Brain Res*, 2006, 1071(1):42.
- [14] Abu-Shaweesh JM. Activation of central adenosine A2A receptors enhances superior laryngeal nerve stimulation-induced apnea in piglets via a GABAergic pathway[J]. *J Appl Physiol*, 2007, 103(4):1205.
- [15] Back SA, Craig A, Luo NL, et al. Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(6):696.
- [16] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19):1893.
- [17] Young JK, Dreshaj IA, Wilson CG, et al. An astrocyte toxin influences the pattern of breathing and the ventilatory response to hypercapnia in neonatal rats[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2005, 147(1):19.
- [18] Gaultier C, Amiel J, Dager S, et al. Genetics and early disturbances of breathing control[J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(5):729.

(收稿日期:2009-11-26 修回日期:2010-03-04)

• 综 述 •

重症监护病房侵袭性真菌感染特点及诊断

骆雪萍 综述, 梅铭惠 审校

(广西桂林医学院附属医院 ICU, 桂林 541001)

关键词:重症监护病房;侵袭性真菌感染;特点;诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.065

中图分类号:R519.04

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2389-03

重症监护病房(intensive care unit, ICU)侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)呈逐年增多趋势,因 IFI 临床上无特异性症状和体征,早期诊断十分困难,常导致诊断延迟、抗真菌治疗延误,使治疗往往终止于 IFI,严重影响患者的预后,增加病死率。因此,IFI 的早期临床诊断已成为危重症感染研究领域的热点和难点问题。本文就近年 ICU IFI 特点及诊断综述如下。

1 ICU IFI 的流行病学

近年来 IFI 的发病率呈明显上升趋势。有资料统计从 1979 年到 2000 年,真菌感染率上升了 207%^[1]。由于 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 IFI 发生的主要部门之一。在过去的几十年中 ICU 患者 IFI 的发病率不断升高,Alberti 等^[2]报道 ICU 院内真菌感染率在 1980~1990 年增加了 1 倍。

与此同时,ICU 院内获得性真菌感染的主要病原菌念珠菌

属的分布也发生了变迁,即白色念珠菌的检出率有所下降,而非白色念珠菌感染所占比例有明显上升趋势,国内文献报道 ICU 呼吸机相关真菌肺炎(ventilator associated fungal pneumonia, VAFP)病原菌的分布以热带念珠菌居首位,达 45.2%,白色念珠菌仅占 33.3%^[3]。陆军等^[4]报道在 ICU 检出的 123 株深部感染真菌中,光滑念珠菌及热带念珠菌占 45.5%,而白色念珠菌检出率为 34.1%。国外文献报道在 ICU 送检的 345 例血液标本中,有 33 例感染念珠菌,其中非白色念珠菌占 51.5%^[5]。顾军等^[6]报道外科 ICU 真菌败血症病原菌以热带念珠菌最多,白色念珠菌仅占 27.66%。

2 ICU IFI 的特点

在 ICU 中,IFI 除了可发生于存在免疫抑制基础疾病或接受免疫抑制治疗的患者外,更多的则是发生于之前无免疫抑制基础疾病的重症患者。与其他科室的患者相比,ICU 患者最突出的特点是其解剖生理屏障完整性的破坏,带有多种体腔和血管内的插管,消化道难以正常利用,故使得正常定植于体表皮

肤和体腔黏膜表面的条件致病真菌以及环境中的真菌易于侵入原本无菌的深部组织与血液。入住 ICU 的患者绝大部分需进行机械通气 (mechanical ventilation, MV) 治疗, 呼吸机相关肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 是 ICU 最常见的院内感染。ICU 发生深部真菌感染的主要部位在下呼吸道^[4], 63.78% 的 VAP 合并真菌感染^[7], VAFP 占 VAP 的 1/3^[8]。有研究统计 MV 组 36.5% 的患者发生 VAFP。由于 VAFP 的临床表现不典型, 其发生发展隐匿, 常常被原发病掩盖, 造成早期临床诊断困难^[3]。

ICU 患者另一重要的 IFI 是血源真菌感染, 其发生绝大部分与中心静脉导管的置入相关。Nakamura 和 Takahashi^[9] 统计在 125 例血源真菌感染病例中, 93.6% 的患者有中心静脉导管的置入。因此认为持续保留中心静脉导管以及初始使用不恰当的氟康唑治疗增加死亡率, 建议选择最优化的初始抗真菌治疗, 早期拔出中心静脉导管可改善预后^[10]。

由于 IFI 临床表现多缺乏特异性, 这使得临床医生很大程度上依靠危险因素做出经验性的治疗。氟康唑往往作为预防性及经验性抗真菌治疗的首选药物得到了广泛的应用, 在其选择性压力下非白色念珠菌感染增加, 其中光滑念珠菌和克柔念珠菌对氟康唑相对耐药, 少部分白色念珠菌也出现对氟康唑耐药, 对氟康唑的敏感率仅为 90.1%^[4]。另有研究认为 ICU 感染非白色念珠菌及潜在耐氟康唑念珠菌 (光滑念珠菌、克柔念珠菌) 的患者与其先前的胃肠道手术及全身的抗真菌暴露相关^[11]。

ICU 患者 IFI 的病死率很高, 达 30%~75%^[9,12], 不同的念珠菌感染病死率也不同, 其中光滑念珠菌和热带念珠菌感染的病死率明显高于白色念珠菌等其他念珠菌, 侵袭性曲霉感染病死率更高。

3 重症患者 IFI 的诊断

重症患者 IFI 的诊断一般由危险 (宿主) 因素、临床特征、微生物学检查、组织病理学四部分组成。组织病理学是诊断的金标准^[13]。

3.1 危险 (宿主) 因素 ICU 患者普遍存在着 IFI 的危险 (宿主) 因素, 如病情危重且复杂; 各种侵入性监测与治疗手段的广泛应用 (机械通气、留置血管内导管、留置尿管等); 应用广谱抗菌药物; 常合并糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤等基础疾病; 糖皮质激素与免疫抑制剂在临床上的广泛应用等。

3.2 肺部 IFI 影像学表现 由于 IFI 早期临床上无特异性症状, 往往发展隐匿, 常被原发病掩盖, IFI 早期的 X 线和 CT 影像学表现也缺乏特异性。真菌性肺炎 X 线胸片可表现为^[14]: 肺纹理增粗兼有小斑点影; 局限性小片状影; 大片状融合模糊影或棉团样密度增高, 边缘不清影; 空洞形成, 空洞类钟垂样影像是曲霉病的特征之一。真菌性肺炎 CT 呈现多样性的特点^[15-16], 为斑点或斑片状影、弥漫性小结节影、胸腔积液等非特异性征象。晕轮征、空气新月征是侵袭性肺曲霉感染较为特异的征象, 需要与肺结核、肺出血和白血病浸润等鉴别。需要强调的是, ICU 内大部分无免疫功能抑制的患者可无上述典型的影像学表现^[17]。

3.3 IFI 的实验室诊断

3.3.1 常规微生物法 包括直接涂片染色镜检、培养、菌种鉴定和药敏试验。通过对各种体液如痰、粪便、分泌物、胸腔积液、血液、脑脊液、脓液等进行涂片、培养、找到真菌孢子和 (或) 菌丝, 是诊断真菌感染的证据, 但其灵敏度差, 阴性结果不能排除诊断。

3.3.2 血清学抗原检测和分子生物学诊断 近年, IFI 的血清学抗原检测和分子生物学诊断逐渐受到全世界的高度重视。(1) 半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验), 是一种通过酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中曲霉属半乳甘露聚糖 (GM) 抗原以协助诊断 IFI 的方法。GM 是一种曲霉属真菌细胞壁的特异性多糖, 曲霉菌在生长过程中释放入血, 检测患者血清中的 GM 抗原, 有助于侵袭性曲霉病的诊断。在临床症状或影像学征象出现前即可出现 GM 试验阳性, 但其判断阳性结果的诊断阈值划定尚未统一, 多倾向于 0.5~1.0。欧美判断折点为 0.8 或两次大于 0.5。但有人认为应大于 1.5, 也有人认为定于 1.0 可在保持特异性的基础上提高敏感性。GM 试验灵敏度为 50%~90%, 特异度为 80%~90%。2003 年美国食品和药品管理局 (FDA) 已批准该试验可用于造血干细胞移植受者和白血病患者中侵袭性曲霉病 (IA) 的诊断。但本试验用于临床时应鉴别假阳性和假阴性结果, 假阳性结果常与使用细胞毒性药物、肠黏膜破坏、未成熟肠黏膜进入、服用真菌源性药物等有关; 假阴性结果可能是由于曲霉菌 GM 低水平释放、GM 进入血管内的量较少、预防性使用抗真菌药物等^[18]。由于假阴性结果的存在, 对于高危 IFI 患者 GM 抗原检测不能替代其他诊断方法, 如 CT。除血清外, 其他样本的 GM ELISA 检测方法也已建立, 如检测支气管肺泡灌洗液中 GM 抗原的敏感性优于血清。脑脊液中 GM 数值增加表明是神经系统 IA 感染, 而尿液 ELISA 检测法仍需进一步确证。但 GM 试验在实体器官移植受者及儿童患者中的诊断价值未确立, 其与侵袭性曲霉病预后的关系也尚未建立。(2) (1,3)- β -D-葡聚糖试验 (G 试验), 则是通过显色法对可以产生 (1,3)- β -D-葡聚糖的真菌感染进行早期诊断的方法, 其灵敏度、特异度均为 70%~90%, 可用于念珠菌、曲霉菌及镰刀菌属的检测。因接合菌类和新型隐球菌不含 (1,3)- β -D-葡聚糖, G 试验不能用于接合菌类和新型隐球菌的检测。G 试验不能区分真菌的种属, 而应同时进行其他确证试验及真菌鉴定。

至今 GM/G 试验在国外已进行了 10 余年的研究, 已有美国 FDA 批准的试剂盒问世。但这些试验在中国人群的诊断价值仍无系统评估, 许多单位也尚未常规开展^[19]。

分子生物学诊断方法是较前沿的研究领域, 近年来国际上已开展了多种聚合酶链反应 (PCR) 检测方法作为 IFI 诊断试验的研究, 如巢式 PCR、荧光 PCR、实时定量 PCR 以及基因芯片等^[18]。真菌 PCR 检测不仅可以诊断患者是否存在 IFI, 而且同时可以对致病真菌进行种属的鉴定, 从而更有效的选择药物进行治疗。

3.4 组织病理学检查 为进一步明确 IFI 的诊断, 还可以通过组织病理学检查方法, 但在活体进行有创操作仅适用于少数患者, 对于 ICU 的绝大部分危重患者是不适用的。

4 IFI 新的临床研究

近年国外有研究探索侵袭性念珠菌病的早期诊断和早期经验性治疗, 其中念珠菌定植指数 (CI) 和念珠菌校正定植指数 (CCI) 概念的引入就是一种新的尝试^[20-21]。CI 的定义: 对于怀疑系统性念珠菌感染的患者, 同时进行痰 (或其他气道分泌物)、尿、胃液、便 (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大于或等于 1 cfu (菌落计数单位), 胃液、尿大于或等于 10^2 cfu/mL, 痰大于或等于 10^4 cfu/mL 就认为念珠菌定植阳性。CI = 阳性定植标本数 / 监测标本总数。CCI 则对定植的要求更加严格: 口咽和直肠拭子念珠菌必须大于或等于 10^2 cfu, 胃液、尿、痰必须大于或等于

10^5 cfu/mL 才能判定念珠菌定植阳性,如 $CI \geq 0.5$ 或 $CCI \geq 0.4$ 就认为有侵袭性念珠菌感染的可能。

2005 年 Maertens 等^[22]对血液恶性肿瘤化疗后粒细胞缺乏持续 10 d 以上和异基因造血干细胞移植后的患者进行了一项基于血清 GM 检测、肺部高分辨 CT 的抢先检查的前瞻性研究。研究者定义开始抢先治疗的标准为 GM 试验连续 2 次阳性(界值为 0.5),同时肺部 CT 有特征性改变或肺泡支气管灌洗液(BALF)培养阳性。最终确诊曲霉菌感染(包括尸检结果)的患者均在接受抗真菌治疗范围内,同时也明显减少了经验性治疗所带来的药物毒性和治疗费用。

综上所述,ICU IFI 发病率不断升高,病原菌流行发生变化,白色念珠菌有下降趋势,非白色念珠菌有所增加。IFI 早期缺乏特异性临床特征,使早期诊断困难,治疗延误,病死率高。即使之前无免疫抑制基础疾病的重症患者,入 ICU 后也普遍存在着 IFI 的危险(宿主)因素。ICU 主要的 IFI 是 VAFP 和血源真菌感染。针对曲霉菌感染的血清学 GM 抗原检测对其他真菌感染的诊断有一定的局限性;G 试验不能区分真菌的种属,不能用于接合菌类和新型隐球菌的检测;分子生物学诊断在临床上未能普及规范开展;组织病理活检不能适用于绝大部分危重患者,而在等待标本真菌培养结果期间,患者病情往往迅速恶化,丧失了有效的治疗时机。因此,进一步探索危重患者 IFI 的发生发展规律,对 IFI 早期临床诊断、抢先治疗及降低病死率具有重要意义。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study [J]. *Intens Care Med*, 2002, 28(2): 525.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Passos XS, Costa CR, Araujo CR, et al. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* spp. bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital [J]. *Mycopathologia*, 2007, 163: 145.
- [6] 顾军,任建安,李维勤,等. 普通外科患者真菌败血症的临床研究 [J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(2): 141.
- [7] 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.
- [8] 骆雪萍,施善阳,黄巍. 重症监护病房呼吸机相关真菌肺炎的临床调查与分析 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(23): 2968.
- [9] Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of Can-

did infections in blood; susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia [J]. *J Infect Chemother*, 2006, 12(3): 132.

- [10] Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, et al. Treatment related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2967.
- [11] Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans *Candida* spp [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2034.
- [12] 李湘燕,赵彩芸. 真菌败血症 17 例回顾性临床分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(11): 1241.
- [13] 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.
- [14] Kojima R, Tateishi U, Kami M, et al. Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11: 506.
- [15] Schuener G, Matzek W, Kalhs P, et al. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography [J]. *Eur J Radiol*, 2005, 53: 489.
- [16] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案) [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(7): 554.
- [17] 于凯江,刘大为. 重视重症患者侵袭性真菌感染的诊断与治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11): 891.
- [18] Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15: 465.
- [19] 黄晓军. 重视侵袭性真菌感染的实验诊断提高治疗水平 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(7): 534.
- [20] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2443.
- [21] Leon 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 [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34: 730.
- [22] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 1242.

(收稿日期:2009-11-08 修回日期:2010-02-12)