文章编号:1000-5404(2009)02-0179-02

经验交流

临床诊断侵袭性肺曲霉菌病相关危险因素分析

李志强,邱 方 (华北煤炭医学院附属医院ICU,河北 唐山 063000)

侵袭性肺曲霉菌病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是曲霉菌侵入肺组织引起的深部真菌感染性疾病,主要发生在免疫抑制人群,ICU患者是感染的高危群体。近年来,IPA的发病率呈上升趋势,病死率高达56% ~88.1%[1]。本研究拟通过对临床诊断IPA危险因素分析,为IPA的早期诊断、预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 对象

通过我院微生物实验室数据库,查阅2006年3月至2008年3月入住我院综合ICU患者痰液涂片或培养结果,记录曲霉菌阳性结果患者的病历号并调取其病历资料,纳入51例。排除入住ICU前曾出现痰液标本曲霉菌分离阳性的患者。

1.2 分组

临床诊断IPA组21例:存在宿主危险因素,症状及X线特征性改变及细菌学、培养、血清学(GM实验)三者之一阳性;曲霉菌定植组30例:存在宿主高危因素,痰中发现曲霉菌菌丝或孢子存在[2]。

1.3 观察指标

制作调查表,记录患者性别、年龄、入住ICU时APACHEⅡ评分、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)史、糖尿病史、恶性血液系统疾病史、实体肿瘤史、中性粒细胞减少、HIV感染、其他基础疾病(包括肝硬化、肾功能不全、营养不良、严重创伤、胃肠功能减退)、药物治疗(包括长期应用糖皮质激素或广谱抗生素、接受过或正在接受免疫抑制剂治疗)、高危腹部外科手术、放疗、各种侵入性操作(包括机械通气>48 h、留置血管内导管、留置尿管、血液净化治疗)、曲霉菌分离阳性前ICU住院时间和总住院时间。因我院不具备开展器官移植条件,所以骨髓移植和实体器官移植未列为观察指标。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件。①单因素分析:计量资料根据是否为正态分布,以t检验或非参数统计方法检验比较组间差异。计数资料以χ^2检验比较组间差异。②多因素分析:将单因素分析中有意义的变量引入多元Logistic回归方程,用最大似然估计法求多元回归系数,再从Logistic回归系数求得比值比(OR)。

作者简介:李志强,男,河北省唐山市人,硕士研究生,主治医师,主要从事危重病循证医学方面的研究。E-mail: lzq671@sina.com

收稿日期:2008-04-01;修回日期:2008-05-22

2 结果

2.1 临床资料

51例患者痰标本分离出曲霉菌,其中临床诊断IPA组21例(41.2%),曲霉菌定植组30例(58.8%)。在观察指标中,未发现HIV感染和长期应用免疫抑制剂患者。

2.2 临床诊断组和定植组患者计量资料的比较

2组患者曲霉菌分离阳性结果前ICU住院时间有统计学差异($P<0.05$),见表1。

表1 临床诊断组和定植组患者计量资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	APACHEⅡ评分	曲霉菌分离阳性结果前	
				ICU住院时间(d)	总住院时间(d)
临床诊断组	21	65.25±12.99	17.43±5.42	9.48±5.76	12.81±5.23
定植组	30	66.70±11.72	15.23±5.62	4.87±4.67	10.53±4.27
P值		0.956	0.176	0.003	0.094

2.3 临床诊断组和定植组患者计数资料的比较

2组患者COPD史、长期应用激素、长期应用抗生素和机械通气>48 h有统计学差异($P<0.05$),见表2。

表2 临床诊断组和定植组患者计数资料的比较(例)

因素	临床诊断组(n=21)	定植组(n=30)	P值
性别(男)	10	8	0.123
COPD史	14	10	0.019
恶性血液病史	6	8	0.881
实体肿瘤史	3	7	0.423
糖尿病史	5	8	0.818
中性粒细胞减少	2	3	0.368
其他基础病史	7	8	0.607
长期应用激素	11	6	0.016
长期应用抗生素	19	15	0.003
放疗	4	7	0.714
高危腹外科手术	5	6	0.745
机械通气>48 h	16	14	0.035
留置中心静脉导管	15	21	0.912

2.4 多因素Logistic回归分析

将17项变量行单因素分析结果显示,COPD史、长期应用

激素、长期应用抗生素、机械通气大于48 h、曲霉菌分离阳性结果前ICU住院时间5项因素有统计学意义($P<0.05$)。将这5项因素进行多因素Logistic分析后,COPD史、长期应用广谱抗生素和曲霉菌分离阳性结果前ICU住院时间3项因素具有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

表3 临床诊断IPA危险因素多因素Logistic回归分析结果

因素	*OR*值	95% *CI*	*P*值
COPD史	5.80	1.24~27.21	0.026
长期使用广谱抗生素	3.73	1.03~16.41	0.047
曲霉菌分离阳性结果前ICU住院时间	1.22	1.10~1.52	0.038

3 讨论

曲霉菌在周围环境中无处不在,具有很强的产生孢子的能力,孢子直径很小(2~3 μm),通过空气传播可沉积在肺的远端,适当条件下孢子生芽形成菌丝,破坏组织而致病。阻止曲霉菌进入机体的第一道屏障是支气管上皮纤毛的规律运动,其次是机体的嗜菌系统[3],其中包括肺泡巨噬细胞(AM)破坏曲霉菌的次生孢子,中性粒细胞阻止曲霉菌菌丝的形成,并杀灭菌丝,以及其他免疫细胞,如自然杀伤淋巴细胞的作用[4,5]。

本研究多因素分析结果显示,COPD史是IPA的独立危险因素,同时单因素分析显示长期应用糖皮质激素和机械通气大于48 h与IPA发生相关。分析其原因可能包括:①COPD患者由于长期吸烟、反复气道感染,或需要长期气管插管、机械通气,损伤了气道纤毛上皮细胞及其廓清能力,破坏了机体自然防御机制,失去了天然屏障保护作用,增加了曲霉菌进入下呼吸道的机会,可以容易的侵入支气管黏膜,粘附在肺实质,甚至侵入血液导致肺外器官感染。②糖皮质激素是治疗COPD患者的常用药物,而糖皮质激素可以通过降低AM的抗菌活性,促进曲霉菌(特别是烟曲霉)的生长。糖皮质激素还可以压制Th1型细胞因子、增加Th2型细胞因子的产生而降低机体对曲霉菌的抵抗能力。有学者调查了每日糖皮质激素用量和曲霉菌病的关系。在肾移植个体中,强的松用量≥1.25 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$是继发曲霉菌感染的最强预测因子[6]。在输血或骨髓移植治疗的血液病患者,强的松≥1 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$应用超过21 d显著增加曲霉菌感染的概率[7]。不仅仅是口服激素,文献[8-10]报道长期大剂量吸入激素亦有潜在的全身影响,可以抑制肾上腺皮质功能,增加COPD患者IPA的发生。因此对于COPD患者,尤其是激素依赖型COPD患者,要警惕曲霉菌感染的可能性,即使发现气道定植菌,也要采取积极的预防措施。

本研究显示长期使用广谱抗生素是IPA发生的独立危险因素。长期使用广谱抗生素,可以改变患者正常的微生态环境,导致致病菌大量繁殖。而ICU患者病情重、免疫功能常常下降或抑制,不能有效清除过度繁殖的致病菌,使IPA发生机会增加。因此我们认为,应依据病原学结果有针对性合理选择抗菌药物,避免多种广谱抗生素的滥用,以降低细菌耐药性的产生,降低药物的副作用。

ICU中各种各样的因素可以影响患者的免疫系统。除机械通气、广谱抗生素的应用外,留置中心静脉导管、鼻胃管、导尿管和进行外科手术等有创性操作可以破坏机体正常的解剖屏障,为病原菌入侵提供门户。此外,危重患者的基础疾病、营养不良、长期使用激素等情况也进一步削弱了患者的免疫功能,使曲霉菌容易定植于气道,甚至进展为IPA。本研究结果显示ICU住院时间是曲霉菌感染的危险因素,可能是以上因素综合作用的结果。

文献[11]报道,中性粒细胞减少、使用免疫抑制剂、骨髓移植、实体器官移植和恶性血液病是IPA的高危因素。然而,由于本研究是单中心研究,且入选样本数量偏少,并没有发现上述因素的临床意义,尚有待进一步的前瞻性研究证实。

关键词:曲霉菌病;肺部疾病
中图法分类号:R519.01 **文献标识码**:B

参考文献:

[1] Williamson E C, Leeming J P, Palmer H M, *et al*. Diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients by polymerase chain reaction[J]. Br J Haematol, 2000, 108(1): 132-139.

[2] 钱红玉, 刘昌起. 侵袭性肺曲霉菌病的诊治[J]. 中国全科医学, 2007, 10(8): 607-609.

[3] Shoham S, Levitz S M. The immune response to fungal infections[J]. Br J Haematol, 2005, 129(5): 569-582.

[4] Balloy V, Huerre M, Latge J P, *et al*. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis[J]. Infect Immun, 2005, 73(1): 494-503.

[5] Morrison B E, Park S J, Mooney J M, *et al*. Chemokine-mediated recruitment of NK cells is a critical host defense mechanism in invasive aspergillosis[J], J Clin Invest, 2003, 112(12): 1862-1870.

[6] Gustafson T L, Schaffner W, Lavely G B, *et al*. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy [J]. J Infect Dis, 1983, 148(2): 230-238.

[7] Grow W B, Moreb J S, Roque D, *et al*. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital [J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 29(1): 15-19.

[8] Leav B A, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone[J]. N Engl J Med, 2000, 343(8): 586.

[9] Chow L, Brown N E, Kunimoto D. An unusual case of pulmonary invasive aspergillosis and aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis[J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(9): e106-e110.

[10] Barouky R, Badet M, Denis M S, *et al*. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis [J]. Eur J Intern Med, 2003, 14(6): 380-382.

[11] Horvath J A, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis[J]. Am J Med, 1996, 100(2): 171-178.

(编辑 吴培红)