临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.022

呼吸机相关性肺炎继发肺真菌感染的危险因素分析

黄玉晖，谭　辉，朱大庆，李炽观，何炳文
（湖南省郴州市第一人民医院呼吸内科，郴州　423000）

【摘　要】目的：探讨呼吸机相关性肺炎（Ventilator associated pneumonia，VAP）继发真菌感染的有关危险因素，为临床早期诊断及治疗提供参考依据。方法：回顾性收集本院呼吸内科 2005 年 6 月-2010 年 6 月期间经临床确诊为 VAP 的 126 例患者的临床资料，根据是否继发肺真菌感染分为真菌感染组（56 例）和非真菌感染组（70 例），分别对性别、年龄、合并基础疾病、血糖、低蛋白血症、气管切开、深静脉置管、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分等 13 项危险因素进行单因素分析，并对显著相关性危险因素进行 *Logistic* 回归分析。结果：单因素分析显示年龄、合并基础疾病、血糖、低蛋白血症、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分呈显著相关性；*Logistic* 回归分析提示年龄、血糖、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分与继发肺部真菌感染呈显著相关性。结论：VAP 真菌感染受多种因素影响，临床治疗时应具体分析，对于高龄、机械通气时间长、血糖控制差、联合使用抗生素及时间长、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分等提示存在继发真菌敏感危险因素的，应重视这些危险因素的预测价值。

【关键词】呼吸机相关性肺炎；真菌感染；危险因素
【中国图书分类法分类号】R563.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-08-25

Risk factors analysis of secondary pulmonary fungal infections related to ventilator associated pneumonia

HUANG Yu-hui, TAN Hui, ZHU Da-qing, LI Zhi-guan, HE Bing-wen
(*Department of Respiratory Internal Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou in Hunan Province*)

【Abstract】*Objective*: To explore the risk factors for secondary pulmonary fungal infections related to ventilator associated pneumonia (VAP) in order to provide the reference for clinical diagnosis and treatment. *Methods*: The clinical data of 126 patients with pulmonary fungal infections related to VAP from June 2005 to June 2010 were retrospectively collected. The patients were divided into fungal infection group (56 patients) and non-fungal infection group (70 patients). The risk factors including gender, age, complicated basic diseases, blood sugar, hypoalbuminemia, trachea incision, deep venipuncture, mechanical ventilation time, radiation or chemotherapy, time of using antibiotics, combined use of antibiotics, glucocorticosteroid (immunodepressant), and APACHE Ⅱ score were

作者介绍：黄玉晖（1970-），男，副主任医师，
研究方向：呼吸系统疾病。

[10] 李秀均，钱荣立.胰岛素抵抗及其临床意义[J].中国糖尿病杂志，1999，3(2)：163.
[11] Niskanen L，Laakso M.Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type Ⅱ diabetes[J].Metabolism，1993，42(6)：1541.
[12] Festa A D，Agostino R J，Howard G，et al.Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome：the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)[J].Circulation，2000，102：42-47.
[13] De Mutsert R，Snijder M B，van der Sman-de Beer F，et al.Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up[J].J Am Soc Nephrol，2007，18：967-974.
[14] Mc Garry J D.Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J].Diabetes，2001，50(S2)：6.
[15] Larkings R G，Dunlop M E.The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy[J].Diabetolohia，1992，35：499.
[16] Rocco M V，Dwyer J T，Larive B，et al.The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients：results of the HEMO Study[J].Kidney Int，2004，65(4)：2321-2334.
[17] 蔡　砺，刘惠兰，吴　华，等.高通量血液透析可以有效地清除β2 微球蛋白和改善维持性血液透析患者的慢性炎症状态[J].中国血液净化，2010，9(1)：25-28.
[18] 宋大伟，徐世文，程绪荣，等.高通量透析对糖尿病性肾衰竭患者血糖与血脂 IL-6 及 PTH 的影响[J].中国中西医结合肾病杂志，2009，10(4)：153-154.

（责任编辑：关蕴良）

analyzed using the single factor analysis and logistic regression. *Results*: The single factor analysis showed that age, complicated basic diseases, blood sugar, hypoalbuminemia, mechanical ventilation time, radiation and chemotherapy, time of using antibiotics, combined use of antibiotics, glucocorticosteroid (immunodepressant), and APACHE Ⅱ score were significantly correlated. *Logistic* regression analysis suggested blood sugar, mechanical ventilation time, time of using antibiotics, combined use of antibiotics, glucocorticosteroid (immunodepressant), and APACHE Ⅱ score were significantly correlated. *Conclusion*: Multiple factors affect pulmonary fungus infection, and clinical treatment should be specificly analysed as to the risk factors of older age, mechanical ventilation time, blood sugar, time of using antibiotics, combined of antibiotics, glucocorticosteroid (immunodepressant), and high APACHE Ⅱ score.

【Key words】ventilator associated pneumonia; fungal infection; risk factors

呼吸机相关性肺炎（Ventilator associated pneumonia，VAP）是实施呼吸机械通气时的常见并发症之一，也是影响患者预后的一个重要因素，常规病原菌感染所致的 VAP 治疗已经比较棘手，如果合并有肺部真菌感染，可使病情进一步加重甚至致命，给临床治疗造成极大的困难[1,2]。近年来，随着广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂应用及 AIDS 感染、器官移植等因素影响真菌感染逐渐增多，特别 VAP 合并真菌感染后的高死亡率，越来越受到临床医师的关注[3,4]。本文通过回顾性我院 2005 年 6 月-2010 年 6 月期间经诊断为 VAP 患者 126 例，对机械通气患者继发肺部真菌感染的危险因素进行探讨，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

参照《医院感染诊断标准》和《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则（草案）》[5]，回顾性收集我科 2005 年 6 月-2010 年 6 月期间经确诊为 126 例 VAP 患者为研究对象，入选病例要求机械通气 48 h 以上，肺部新出现浸润放射学阴影，连续两次或两次以上痰培养同一真菌病原。机械通气 48 h 内死亡或出院及机械通气前已发生肺部真菌感染均予以剔除。入选病例中男 60 例，女 66 例，年龄 16~86 岁，平均（48.26 ± 10.28）岁，其中青年组（年龄<40 岁）33 例，中年组（60≥年龄≥40 岁）52 例，老年组（年龄>60 岁）41 例。原发病：糖尿病并发肺真菌感染患者 18 例；各种癌症术后放、化疗后并发肺真菌感染患者 25 例；慢性阻塞性肺病继发肺真菌感染 12 例；急性心肌梗死后并发肺真菌感染患者 9 例；合并 AIDS 肺真菌感染 5 例。患病经过均较缓慢，其发病至确诊为肺部真菌感染时间 8~36 d，平均（18.04 ± 6.15）d，住院时间 15~98 d，平均（39.04 ± 10.64）d。

1.2 方法

所有入选患者均在入院后 3 d 内登记一般临床资料，包括：性别、年龄、血压等。并进行相关检查，记录性别、年龄、合并基础疾病、血糖、低蛋白血症、气管切开、深静脉置管、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ 评分等等 13 项指标分析。按是否继发肺部真菌感染为真菌感染组（56 例）和非真菌感染组（70 例），并对这些分类变量进行单因素分析，对单因素分析显示有显著相关性的危险因素再进行 *Logistic* 回归分析。

1.3 统计学方法

应用统计软件 SPSS13.0 进行统计分析，$P<0.05$ 表示有统计学意义；单因素分析采用卡方检验，多因素分析采用多因素非条件 *Logistic* 回归分析，模型筛选采用逐步回归法（Stepwise 法）。

2 结 果

2.1 真菌感染组和非真菌感染组影响因素的单因素分析

126 例患者分为真菌感染组和非真菌感染组，分别对分类变量进行检验。单因素分析显示年龄、是否合并基础疾病、血糖、低蛋白血症、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间>2 周、联合应用抗生素、激素（免疫抑制剂）≥7 d、APACHE Ⅱ 评分 10 个指标呈显著相关性（见表 1）。

2.2 真菌感染组和非真菌感染组影响因素的多因素分析

以患者是否患有真菌感染为应变量（$y_{感染}=1$，$y_{未感染}=0$），将单因素分析有意义的 10 个指标纳入进行多因素非条件 *Logistic* 回归模型，模型筛选应用 Stepwis 法。模型检验（$\chi^2=110.366$，$P<0.01$），说明所建立的回归模型具有统计学意义。最后纳入模型的因素包括血糖、机械通气时间、抗生素使用时间、联合抗生素、激素、APACHE Ⅱ 评分这 6 个变量与 VAP 继发肺真菌感染具有密切相关性（见表 2）。

3 讨 论

VAP 是指应用机械通气治疗 48 h 后和停用机械通气后 48 h 内发生的肺组织的感染性炎症。国外文献报道[6,7]，VAP 的发病率大致在 15%~70%，死亡率在 38%~69%，国内文献统计报道[8-10]，发生率多在 30%~80%，死亡率约为 50%，在多耐药和侵袭性病原体感染中甚至超过 70%[4,11]。本组初步统计病例 350 例，经确诊为 VAP 的患者 126 例，发生率 36.00%（126/350），确诊后死亡 35.71%（45/126），可见 VAP 发病率及死亡率相当高。有相当部分病例在未发生真菌感染已经死

表 1 VAP 继发肺真菌感染危险因素单因素分析结果

因素	n	真菌感染组（%）（n=56）	非真菌感染组（%）（n=70）	χ^2	P
性别					
男	60	24（40.0）	36（60.0）	0.916	0.338
女	66	32（48.5）	34（51.5）		
年龄					
<40 岁	33	10（30.3）	23（69.7）	7.558	0.023
40～60 岁	52	21（40.4）	31（59.6）		
>60 岁	41	25（61.0）	16（39.0）		
合并基础疾病					
有	49	29（59.2）	20（40.8）	7.055	0.008
无	77	27（35.1）	50（64.9）		
血糖>11.1 mmol/L					
是	56	37（66.1）	19（33.9）	19.094	0.000
否	70	19（27.1）	51（72.9）		
低蛋白血症					
≤25 g	40	23（57.5）	17（42.5）	4.064	0.044
>25 g	86	33（38.4）	53（61.6）		
气管切开					
是	73	30（41.1）	43（58.9）	0.788	0.375
否	53	26（49.1）	27（50.9）		
深静脉血管					
是	62	27（43.5）	35（56.5）	0.040	0.842
否	64	29（45.3）			
机械通气时间					
≤2 周	57	18（31.6）	39（68.4）	6.978	0.008
>2 周	69	38（55.1）	31（44.9）		
放疗或化疗					
是	45	27（60.0）	18（40.0）	6.860	0.009
否	81	29（35.8）	52（64.2）		
抗生素使用时间					
≤2 周	66	22（33.3）	44（66.7）	6.930	0.008
>2 周	60	34（56.7）	26（43.3）		
联合抗生素					
1 联	46	13（28.3）	33（71.7）	14.485	0.001
2 联	58	26（44.8）	32（55.2）		
3 联或以上	22	17（77.3）	5（22.7）		
激素≥7 d					
是	58	32（55.2）	26（44.8）	5.009	0.025
否	68	24（35.3）	44（64.7）		
APACHEⅡ评分					
≤8	67	37（55.2）	30（44.8）	6.733	0.009
>8	59	19（32.2）	40（67.8）		

亡，感染真菌后进一步加重了 VAP 的死亡率[10]，文献统计尽管经过积极抗真菌治疗后 VAP 死亡率仍在 20%以上，且死亡率随着患者平均通气时间和住院时间均延长而增长。国内外文献统计的发病率趋势均显示 VAP 及 VAP 继发真菌感染的发病率和死亡率呈逐年上升趋势[8,11~14]。这可能与广谱抗生素、免疫抑制剂、器官移植及肠外营养的应用有关系。发生 VAP 后，临床医师多会采用广谱高效抗生素，并且多联应用，造成人体内一些正常寄生菌群被杀灭，菌群失调，部分条件性致病真菌增殖造成二次真菌感染。再者，鼻咽腔黏膜失去生理屏障作用，气管插管破坏机体自然防御机制，外界真菌可沿人工气道逆行繁殖传播。医源性感染也是下呼吸道真菌感染的重要诱因，有学者从医护人员的手上及口鼻罩上取得的标本与 VAP 患者呼吸道分泌物中培养出真菌菌株的质粒谱相同，证实为医源性真菌感染[14]。因此，可以认为患者自身的条件致病性真菌或外界真菌在人体免疫力低下时传播增殖导致 VAP 继发真菌感染。

单因素分析及多因素 *Logistic* 回归分析显示：年龄、机械通气时间、血糖、激素（或免疫抑制剂）、抗生素使用时间、联合使用抗生素种数、APACHEⅡ评分 6 个变量是 VAP 继发真菌感染的显著相关危险因素。分析年龄对 VAP 继发真菌感染影响是，我们把年龄分为：低龄组、中龄组、高龄组。3 组比较分析提示年龄与 VAP 继发真菌感染有显著相关性，这可能与老年人黏膜屏障作用减弱、免疫功能降低、抗真菌感染能力下降有关，因此，高龄 VAP 患者尤需注意防真菌感染。人工气道留置时间长、气道引流不畅、时间延长增加局部真菌定植和感染的机会。血糖控制不佳影响白细胞游走和吞噬能力，机体免疫力低下，使用激素在降低机体免疫力的同时，也干扰了机体正常水电解质及能量代谢，加重真菌感染机率，有文献报道电解质紊乱与真菌感染显著相关[15]。强力广谱抗生素或抗生素联合应用与其造成菌群失调，非敏感的真菌增殖引起真菌感染，频繁地更换提示存在多种细菌混合感染或感染难以控制等复杂的问题。也有报道认为可能与应用广谱抗生素后中性粒细胞释放过氧化物减少，不能有效的破坏真菌菌株细胞壁及 DNA 有关[16,17]。APACHEⅡ评分在本研究中也提示为独立危险因素，大部分文献也支持 APACHEⅡ评分 VAP真菌感染的显著相关因素[17,18]，但APACHEⅡ评分作为一个对急性生理及慢性健康状况评分综合评估指标，混杂因素较多，对 VAP 继发真菌感染有一定预测价值，但作为 VAP 继发真菌感染的独立危险因素，似有不妥，仍值得商榷。

真菌感染按致病机理可分为 3 类：原发性真菌感染，如组织孢浆菌和双相性真菌孢子菌，多感染正常健康者；机会性真菌感染，如念珠菌和隐球菌，多属人体正常寄生菌，发生于免疫力或合并基础疾病时；第三类为真菌及代谢产物的过敏反应，如曲霉菌，属过敏性真菌病。按感染部位可分为浅部真菌感染和深部真菌感染，肺属深部真菌感染，占深部器官真菌感染首位，目前的统计数据表明 VAP 继发真菌感染大部分属于机会性真菌感染[14,19]。本研究初步统计，主要感染源是属于机会性致病菌的念珠菌属，占前三位的致病菌分别为：白色念珠菌 35.71%(45/126)，热带念珠菌 24.60%(31/126)，光滑念珠菌 19.84%(25/126)，其它占 19.84%(25/126)，包括隐球菌、曲霉菌、组织胞浆菌等。可见，机会性真菌感染占了 VAP 继发肺真菌感染 80%以上，致病性真菌感染本组病例中是组织胞浆菌，发生率为 3.17%(4/126)，所占比例很小，这与

表 2 VAP 继发肺真菌感染危险因素的多因素 *Logistic* 回归分析结果

指标	B	S.E.	*Wald*	*P*	*OR*	95.0% *CI.OR*	
						Lower	Upper
血糖	1.208	0.529	11.067	0.001	3.347	2.310	4.384
机械通气时间	2.025	1.853	6.192	0.013	7.576	3.944	11.208
抗生素使用时间	1.162	0.705	4.824	0.028	3.196	1.815	4.578
联合抗生素	1.010	0.691	9.116	0.003	2.746	1.391	4.100
激素≥7 d	2.250	1.190	4.093	0.043	9.488	7.155	11.820
APACHEⅡ 评分 ≤8	1.133	0.584	7.695	0.006	3.105	1.960	4.250
Constant	-6.392	0.639	49.027	0.000			

注：-，没有数据

国内外文献报道一致[19,20]。因此，临床上应特别重视 VAP 继发机会性真菌感染的防治。

本研究回顾性探讨了 VAP 继发肺部真菌感染的危险因素，论述了危险因素在 VAP 继发肺部真菌感染中的危险度评估。虽然本研究提示年龄、机械通气时间、血糖、激素（免疫抑制剂）、抗生素使用时间、合并使用抗生素种类为 VAP继发肺真菌感染的独立危险因素，但影响的危险因素肯定不只是这些，医务人员应提高临床诊疗敏感性，重视这些危险因素在 VAP 继发真菌感染的预测价值，发现这些危险因素及早做出相应的处理，选择正确的抗真菌药物，进行合理抗真菌治疗，对降低 VAP 患者的死亡率，减少医疗费用，具有重要的临床意义。

参 考 文 献

[1] Koenig S M, Truwit J D. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment and prevention[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(4): 637-657.

[2] Kriengkauykiat J, Ito J I, Dadwal S S. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections[J]. Clin Epidemiol, 2011, 19(3): 175-191.

[3] 连宁芳，朱 蕾. 机械通气的并发症[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2004，3(3)：144-146.

[4] Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo M I, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia[J]. J Crit Care, 2006, 21(1): 56-65.

[5] 中国侵袭性肺部真菌感染工作组. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则（草案）[J]. 中国实用内科杂志，2006，26(21)：1748-1751.

[6] Gadani H, Vyas A, Kar A K. A study of ventilator-associated pneumonia: incidence, outcome, risk factors and measures to be taken for prevention[J]. Indian J Anaesth, 2010, 54(6): 535-540.

[7] Hastre J, Fagon J Y. Ventilator-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(7): 867-903.

[8] 黄小红. 机械通气相关性肺炎的研究现状[J]. 中华医院感染学杂志，2003，13(9)：895-897.

[9] 汪春明，余建华，田建国. 呼吸机相关性肺炎的病原菌及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志，2003，13(7)：696-698.

[10] 郭胤仕，傅小芳，顾 琦，等. 呼吸机相关性肺炎病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志，2007，17(10)：1302-1304.

[11] Rello J, Ollendorf D A, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database[J]. CHEST, 2002, 122(6): 2115-2121.

[12] 李伟铭，马厚勋. 103 例肺部真菌感染临床分析[J]. 重庆医科大学学报，2009，34(8)：1112-1115.

[13] American Thoracic Society. Infectious diseases society of america. guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.

[14] 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)：1350-1352.

[15] 张九进，陈显源，黄捷敏，等. 电解质紊乱与慢性阻塞性肺疾病患者院内下呼吸道真菌感染的相关性[J]. 微量元素与健康研究，2007，24(3)：11-13.

[16] Bonten M J. Healthcare epidemiology: ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(1): 115-121.

[17] 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)：463-466.

[18] Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia[J]. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(2): 96-101.

[19] 徐劲松，蔡绍曦，黄国明，等. 肺部真菌感染的临床特征和危险因素分析[J]. 临床肺科杂志，2006，11(4)：441-442.

[20] Chen K Y, Ko S C, HSuch P R, et al. Pulmonary fungal infection emphasis on microbiological spectra patient outcome, and prognostic factor[J]. Chest, 2001, 120(1): 177-184.

（责任编辑：关蕴良）