临床研究 文章编号:0253-3626(2010)08-1285-03

重症监护病房肺部真菌感染的临床分析

常为民
(重庆市第九人民医院 ICU,重庆 400070)

【摘 要】目的:探讨重症监护病房(Intersive care unit,ICU)患者肺部真菌感染危险因素及防治对策。方法:回顾性分析我院 ICU 2005 年 7 月 ~2009 年 7 月 34 例肺部真菌感的防治与转归。结果:34 例患者均有长期使用广谱抗生素和糖皮质激素史,平均住院时间长(45.6 d)。其临床症状及体征不典型,影像学检查无特异性。病原以白色念珠菌 48 株居首(73.8%)。治愈 33 例(97%),死亡 1 例(3%)。结论:长期使用广谱抗生素及糖皮质激素是 ICU 患者肺部真菌感染主要危险因素。合理应用抗生素和糖皮质激素,减少不必要侵入性操作,加强微生态免疫营养支持,及时用高效抗真菌药物,有助于降低肺部真菌感染的发生。

【关键词】肺部感染,真菌感染;重症监护病房
【中国图书分类法分类号】R515 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-03-26

Clinical analysis of pulmonary fungal infection in intensive care unit

CHANG Wei-min
(*Department of ICU, the Ninth Hospital of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the risk factors of pulmonary fungal infection in intensive care unit (ICU), and discuss the strategy of prevention and treatment. *Methods*: Thirty-four patients with pulmonary fungal infection in ICU of our Hospital from Jan. 2004 to Jan. 2009 were analyzed retrospectively, including primarily diseases, application of antibiotics, adrenal cortical hormone and virulence opera-tion, therapy and turnover. *Results*: All patients were accepted the therapies of broad spectrum antibiotics and glucocorticoids for long time before definite diagnosis of pulmonary fungal infection. Theire average time that the patients staying in hospital was 45.6 d. The clinical symptoms and imaging examinations were untypica.l Blastomyces albicans was the main pathogen. After the antifungal agents and supportive treatment used in time, 33cases (97%) were cured and 1cases (3%) died. *Conclusion*: The major risk factors of children pulmonary fungal infection are long-time use of broad spectrum antibiotics and glucocorticoids. The pulmonary fungal infection can decrease by rationaluse of broad spectrum antibiotics and glucocorticoids, decreasing the unnecessary invasive operations, strengthening the supportive therapies ofmicro-ecosystem, and applying the antifungal agents in time.

【Key words】Pulmonary infection; Fungal infection; Intensive care unit

随着危重症医学的迅速发展,重症监护病房(Intersive care unit,ICU)患者接受各种侵袭性操作增多,长期大量应用超广谱抗生素、糖皮质类激素,肺部真菌感染呈逐年增多趋势[1],病死率显著上升。重视对真菌感染的及时诊断及防治,降低 ICU 患者肺部真菌感染患者的发生率和病死率迫在眉睫。现就我院综合性 ICU 病房自 2005 年 7 月 ~2009 年 7 月在救治过程中发生了侵袭性肺部真菌感染的 34 例患者情况进行总结,探讨其危险因素、诊断及防治策略。

1 临床资料

1.1 一般资料

以 2005 年 7 月 ~2009 年 7 月我院 ICU 34 例肺部真菌感染患者为研究对象,男 38 例,女 18 例,年龄 16~86 岁,平均 52.6 岁。原发病:糖尿病并发肺部感染患者 8 例;各种癌症术后患者 12 例(食管癌根治术后吻合口瘘患者 7 例;胃癌根治术后患者 4 例,结肠癌术后患者 1 例);贲门癌放、化疗后并发肺部感染患者 5 例;肺癌放、化疗后并发肺部感染患者 4 例;急性心肌梗死后并发肺部感染患者 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 12~56 d,平均 31.4 d,住院时间 15~98 d,平均 45.6 d。

1.2 诊断标准

真菌感染的诊断标准:参照血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准[1]。定义由宿主因素、临床标准及微生物标准组成。诊断分 3 个级别,确诊、临床诊断及拟诊[1]。本组均为确诊病例。

确诊病例符合以下条件:①临床主要表现为在原发病的诊疗过程中,出现持续性发热、咳嗽、胸痛、全身不适及体重减轻,严重时可出现呼吸困难,在应用广谱抗生素治疗的

作者介绍:常为民(1966-),男,副主任医师,
研究方向:急危重症的诊治。

同时也可发热,发热常常被激素所掩盖;②放射学检查(伴或不伴):肺部 X 线、CT 检查示局灶或双肺浸润性改变,和(或)出现任何以下新的浸润性变化:晕轮征、空气新月征和实变区出现空洞;多发斑片或结节影,伴或不伴局部胸膜增厚;③痰液标本连续≥2 次培养出同一真菌或多次涂片镜检找到真菌孢子及菌丝;④有较长时间使用广谱抗生素和(或)肾上腺皮质激素史者 30 例,占 88.2%;⑤根据细菌学检查或抗生素治疗反应可排除其他致病菌感染。

存在相关危险因素:①长期应用广谱抗生素,尤其是三代、四代头孢等的大量使用,其中二联用药者 14 例(41.2%)、三联用药者 10 例(29.4%)、四联用药者 10 例(29.4%),用药时间 7~40 d,平均 30.5 d。使用最多为第三代头孢(头孢哌酮/舒巴坦,头孢他啶)、四代头孢(马斯平)、泰能等,含本组危险因素患者共 34 例,占 100%;②免疫功能低下:化疗、放疗后 9 例,恶性肿瘤患者切除术后 12 例,急性心肌梗后 5 例,含本组危险因素患者共 26 例,占 76.5%;③体内留置导管:器官切开 13 例(38.2%),气管插管 10 例(29.4%),留置胃管 30 例(88.2%),留置尿管 9 例(26.5%),静脉插管 24 例(70.6%)。④食管、胃肠道手术后患者 12 例(35.3%):由于念珠菌是正常人体胃肠道和咽部的正常菌群,一旦手术破坏胃肠道粘膜屏障,使真菌容易侵入血循环系统和组织器官;⑤糖尿病患者 8 例(23.5%)。⑥老年患者(≥60 岁)26 例,占 76.5%。⑦住院时间长(≥30 d)者 26 例,占 76.5%。

1.3 实验室检查

行真菌培养、涂片染色找菌丝、孢子及痰液细菌等检查,必要时行肺泡灌洗术取肺泡灌洗液行细菌、真菌培养,及经纤维支气管镜取肺活体组织行 HE、高碘酸 - 希夫染色寻找霉菌团块。

病原菌检查:共检出真菌 65 株,其中白色念珠菌 48 株(73.8%),烟曲霉菌 12 株(18.5%),光滑念珠菌 4 株(6.1%),季也蒙念珠菌 1 株(1.5%)。5 例为混合真菌感染,20 例合并细菌感染,分离出细菌 48 株,主要为革兰阴性杆菌(80%),检出细菌依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等。

放射检查:7 例肺部晕轮征、空气新月征和实变区出现空洞;10 例多发斑片或结节影,双肺野小片或大片状阴影,并累及多个肺段或肺叶,病灶以双肺中下叶居多,其中 3 例伴局部胸膜增厚,8 例波及肺门及胸膜,有胸腔积液和(或)胸膜增厚等表现。

1.4 治疗方法

早期、反复行痰液真菌培养,注意临床表现变化,一旦确诊立即停用广谱抗生素或改用窄谱抗生素,停用肾上腺皮质激素。患者均行全身性抗真菌治疗,其中 32 例接受伊曲康唑注射液治疗,2 例予症状较轻患者行氟康唑针治疗。

伊曲康唑静脉注射液给药方法:第 1~2 d:予 200 mg,1 次/12 h,60 min 输注完毕;第 3~14 d:1 次/d,剂量 200 mg。本组 32 例中 28 例应用伊曲康唑静脉注射液 7 d,4 例应用 10~14 d,然后口服伊曲康唑序贯治疗 2~4 周,200 mg,2 次/d。为达到最大吸收效果,伊曲康唑胶囊应与脂肪餐同服;鼻饲患者,可用牛奶溶解。口服液应空腹给药。本组伊曲康唑胶囊序贯 3 例,口服液序贯 1 例。

1.5 疗效评价

分为临床疗效评价、真菌学疗效评价和综合疗效评价评定[3]。

临床疗效评价 观察患者体温、痰量、呼吸困难程度、肺部罗音以及 X 线胸片的变化。按痊愈、显效、进步、无效 4 级标准评价。痊愈病例与显效病例合计为有效病例,计算出有效率。痊愈:临床症状和体征完全消失;显效:临床症状和体征好转;进步:临床症状和体征略有好转;无效为临床症状和体征无变化或恶化。

真菌学疗效评价 按消除、部分消除、未消除、替换、再感染 5 级评价。真菌消除为原培养真菌转阴;部分消除为原有 2 种以上致病菌中有 1 种真菌培养已转阴;未消除为原有真菌培养仍阳性;替换为治疗期间或治疗结束后,原致病真菌转阴后,又培养出新的致病真菌,但无感染症状和体征,无需治疗;再感染为治疗结束后原致病真菌已转阴,但培养出新的致病真菌,并有感染症状和体征,需要治疗。

综合疗效评价 按痊愈、显效、进步、无效 4 级标准评价。痊愈:临床症状和体征完全消失,真菌镜检和培养均阴性;显效:临床症状和体征好转,真菌镜检和培养均阴性;进步:临床症状和体征略有好转,真菌镜检和培养均阳性;无效为临床症状和体征无变化或恶化,真菌镜检和培养均阳性。痊愈病例与显效病例合计为有效病例,计算出有效率。

2 结 果

临床疗效 结果痊愈 25 例(73.5%),显效 8 例(23.5%),无效 1 例(3.0%),其中无效 1 例患者因其基础疾病重、未及时确诊致肺部感染重、诱发多器官衰竭死亡。有效率为 97%(痊愈率 + 显效率/总例数 =25+8/34)。

真菌学疗效 真菌学清除率 97%,其中 2 例为再感染,再次用药后真菌得到了清除。真菌清除天数,3 d 4 例,4 d 6 例,6 d 10 例,8 d 8 例,20 d 2 例,平均清除天数 7.5 d。

综合疗效评价 患者 28 d 生存率 97%(33/34)。

3 讨 论

引起深部真菌感染的真菌包括致病性真菌及条件致病性真菌。致病性真菌在南、北美洲多见,多呈地区性流行;而深部真菌多系条件致病菌。据美国 NNIS 报道,院内真菌感染发病率在 1980~1990 年期间增加了 1 倍。据欧洲 ICU 感染研究报道,肺炎和下呼吸道感染率分别为 47%和 18%,真菌感染占第 5 位(17.1%)。我国深部真菌感染也呈明显上升趋势,居院内感染的第 3 位。有尸解资料显示,1973~1993 年深部真菌感染率较 1953~1973 年明显上升,分别为 5.60%和 1.54%[4]。念珠菌及隐球菌共占 15%,霉菌占 85%。牛常明等[5]的调查结果显示,白色念珠菌是 ICU 真菌感染的主要病原菌,与本研究结果相符。

早期诊断的困难和初期诊断的延误是预后差的主要因素。肺部真菌感染误诊率高的原因:缺乏特异性临床表现、影像学上缺乏特异性、病原学上难以区分是寄生菌还是致病菌。尽管给予相对于细菌性肺炎的充足的抗生素治疗仍没有改善。由于真菌感染症状的非特异性和临床表现的多变性,给诊断带来巨大困难,目前还没有明确的诊断标准,并缺乏

标准的血清学诊断方法，因此，认识真菌感染的危险因素具有重要意义。目前诊治方面面临的挑战：①实验室方法不成熟；②诊断标准不明确；③临床医生认识不足；④抗真菌药物的耐药及不良反应；⑤真菌感染增长迅速，超过临床对诊断治疗等复杂问题的研究速度。有学者认为[6]出现以下表现者应警惕继发真菌感染：①原发疾病迁延不愈或恢复期中出现寒战、发热，体温呈稽留热或不规则热型。②出现尿频，尿急，白色絮状物沉淀。③出现腹泻水样、泡沫样大便。④咳嗽，咯痰，痰呈白色或胶冻样黏稠。⑤口腔溃疡或者白斑[4]。对这类病例应及时行尿，粪，痰液，血液涂片检查或真菌培养，早期诊断，早期给予抗真菌药物治疗。ICU 病房患者，如原发疾病控制后又出现原因不明的畏寒、发热，其原有疾病不能解释，或者出现相应部位感染的症状时，均应考虑真菌感染的可能性，应及时进行真菌学检查，寻找真菌感染的部位。肺部真菌感染时应及时行气道灌洗或纤维支气管镜吸痰。导管相关性感染时，应及时去除相关装置（深部静脉导管、T 管引流、导尿管等）。输注人丙种球蛋白或白蛋白、血浆等免疫增强剂，以提高老年患者自身免疫能力。

国外侵袭性念珠菌的临床诊断标准包括：①正常无菌部位培养出念珠菌属，或机械通气时气管吸收物中念珠菌生长（+++）；②临床上存在分离出念珠菌部位感染的征象；③缺乏其他致病菌或广谱抗生素治疗超过 3 d 无效；④应用抗真菌药物治疗有效。

国内资料表明，呼吸道真菌感染的诊断标准为：①在原发病的诊疗过程中，出现呼吸系统症状、体征，发热、白细胞增加；②X 线出现不能解释的片状或团块状阴影；③影像学提示有肺部病变，在应用抗生素治疗过程中，病情恶化，有一般细菌感染但不能解释；④痰涂片、培养检查真菌阳性，支气管镜检查可提高可靠性，多次痰培养为同一种真菌；⑤血、尿、便培养为相同真菌。

可疑真菌感染的诊断标准为：①存在真菌感染的危险因素；②发热、咳痰、肺部啰音；③鹅口疮，真菌感染性往往从口腔开始，口腔是人体最复杂的微生态区，是反应人体免疫变化的最敏感区域；④肺部浸润影；⑤抗菌药物治疗无效。念珠菌器官感染的诊断金标准为：受累组织病理学存在念珠菌菌丝，并有脓肿，培养发现念珠菌生长。

系统性念珠菌感染的危险因素包括：多种抗生素应用时间较长、中心静脉插管、全胃肠外营养、念珠菌属的定植、腹部手术、ICU 住院时间延长、免疫功能受损等。首要危险因素为长期使用广谱抗生素及糖皮质激素。有报道显示[6]：3 代头孢菌素及 3 代喹诺酮联合应用更易引起真菌感染。再加上糖皮质激素的应用易掩盖病情致使误、漏诊。糖皮质激素不仅能加快真菌生长也同时能改变巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞的吞噬功能干扰其杀死孢子和菌丝的功能，因此，对于 ICU 患者接受抗生素和糖皮质激素治疗时出现呼吸困难加重和临床状况差，尤其出现肺侵润影和痰中检到曲霉菌时应高度怀疑考虑强有力的治疗。其次，各种有创性监测和治疗（如中心静脉置管、气管插管或气管切开、呼吸机、留置导尿管等）。本组实施侵入性操作器官切开 13 例（38.2%），气管插管 10 例（29.4%），留置胃管 30 例（88.2%），留置尿管 9 例（26.5%），静脉插管 24 例（70.6%），由于机械性损害及外源性污染，易引起念珠菌感染，且静脉高营养疗法所用溶液多为高渗性，pH 酸性，是真菌生长的适宜条件，长期 TPN 可导致胃肠黏膜萎缩，促进肠道细菌、真菌易位，也是深部真菌感染的重要因素之一。

本组主要使用伊曲康唑注射液治疗，伊曲康唑为脂溶性物质，其助溶剂羟丙基－β 环糊精为环状糊精葡萄糖基转移酶作用于淀粉而生成的 7 个葡萄糖，以 α－1. 4－糖苷键结合的环状低聚糖分子量 1 135，可通过肾小球过滤排泄，正常肾功能的人，对人体没有危害，肾功能衰竭患者清除率降低。严重肾功能受损（肌酐清除率≤30 ml/min 的患者显示出血浆羟丙基－β 环糊精的浓度显著增加，清除率减少，应禁用。间歇透析能够清除羟丙基－β 环糊精[5]，但 CRRT 能否清除尚未见报道。序贯治疗应用伊曲康唑口服液，最后除 1 例患者外，余均治疗有效出院。老年危重病患者真菌感染的特点：因机体自身免疫力低，往往常见细菌、真菌感染同时存在，体内同时可能发生 2 种或 2 种以上的真菌感染，因此抗真菌治疗抗菌谱要广，剂量要足，疗程要够。伊曲康唑注射液有较好的药代动力学和药效学特点，抗菌谱广，毒副作用小，本组资料也显示可用于危重患者侵袭性真菌感染。但临床应用伊曲康唑注射液时应注意药物不良反应及与其他药物的相互作用，应根据患者病情增减剂量，充分发挥有利的相互增效作用，避免或减少不利的相互作用。

肺部真菌感染危害严重，病死率较高，且缺乏特异性治疗手段，因此，预防其感染显得尤其重要。措施应包括：①合理使用抗生素、激素及免疫抑制剂，严格掌握应用指征。凡广谱抗生素使用超过 1 周，同时出现不明原因发热、寒战、口腔溃疡伴白膜、腹泻、咳胶冻样痰，应考虑深部真菌感染可能，及时取样行真菌培养；②加强无菌操作规程，尽量减少不必要的侵入性操作，注意各种置管的种类、数量和时间；③尽早应用胃肠内营养，减少 TPN 时间，促进胃肠功能的恢复；④适当应用免疫增强剂，补充清蛋白、血浆及各种维生素，提高机体免疫力。注意补充肠道正常菌群如乳酸杆菌、双歧杆菌等，加强微生态免疫营养支持。

预防 ICU 深部真菌感染至关重要，其防治措施包括：改善 ICU 病房布局，加强无菌观念；做好消毒隔离，避免交叉感染。严格无菌操作制度，避免或减少有创性穿刺；提高插管一次性成功率，减少不必要的机械损伤。合理使用抗生素和免疫抑制剂，同时加强营养支持治疗，增强患者的免疫力，防治二重感染。

参 考 文 献

[1] 高东田，董海新，孙卓祥，等. 360 例深部真菌感染患者医院感染的调查[J].中华医院感染学杂志，2006，16(2)：146-148.

[2] 《中华内科杂志》编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则（草案）[J].中华内科杂志，2006，45(8)：697-700.

[3] 高 平，陈正贤，黄 禹.伊曲康唑注射液治疗真菌感染 17 例临床分析[J].中国实用内科杂志，2007，27(3)：239-240.

[4] 杜 斌，张海涛，陈德昌，等.3 447 例尸检病例的深部真菌感染分析[J].中华医学杂志，1996，76：352-354.

[5] 牛常明，孙伏喜，赵水娣.重症监护病房内真菌感染调查[J].中国医药导报，2007，4(33)：91-92.

[6] 王永慧，林 琳，曹 平.12 例肺部侵袭性真菌感染临床分析[J].中国医药指南，2008，10(6)：199-200.

（责任编辑：冉明会）