

重症颅脑损伤患者气管切开术后继发肺部真菌感染的危险因素分析^Δ

熊丽^{1*}, 张莹², 刘斌^{3a}, 陈胜利¹, 李玉娟^{4b} (1.鄂州市中心医院检验科, 湖北鄂州 436000; 2.鄂州市中心医院重症医学科, 湖北鄂州 436000; 3.鄂州市中心医院脑外科, 湖北鄂州 436000; 4.鄂东医疗集团黄石市中心医院感染管理办公室, 湖北黄石 435000)

中图分类号 R619.3; R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1073-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.15

摘要 目的:探讨重症颅脑损伤患者气管切开术后继发肺部真菌感染的危险因素,为临床预防和治疗提供参考。方法:采用回顾性研究方法,选择2014年1月—2017年6月鄂州市中心医院(以下简称“我院”)收治的气管切开术后继发肺部真菌感染的重症颅脑损伤患者87例,作为观察组;选择同期住院且术后未继发肺部真菌感染的重症颅脑损伤患者87例,作为对照组。分析观察组患者感染真菌的分布及耐药情况,采用 χ^2 检验和二分Logistic分析对重症颅脑损伤患者气管切开术后继发肺部真菌感染的危险因素进行探讨。结果:我院观察组患者送检临床标本174份,检出真菌7种共87株,检出率较高的菌种为白色假丝酵母菌(41株,47.13%)和光滑假丝酵母菌(23株,26.44%)。白色假丝酵母菌和热带假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶等常用抗真菌药的耐药率低于20%;光滑假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶的耐药率超过25%,对两性霉素B和制霉菌素的耐药率低于20%。 χ^2 检验和二分Logistic分析结果显示,低蛋白血症、入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)(<8 分)、入院时肌酐清除率(<30 mL/min)、气管切开辅助通气时间(≥ 7 d)、抗菌药物使用时间(≥ 14 d)、抗菌药物联合应用、使用碳青霉烯类药物、使用全身糖皮质激素均为继发肺部真菌感染的独立危险因素[比值比分别为3.02、2.98、2.21、2.05、2.48、2.35、4.74、5.97,95%置信区间分别为

- 酶基因分布[J]. 检验医学, 2015, 30(7):691-693.
- [8] 莫基浩, 李少侠, 任伟宏, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶及AmpC酶阴沟肠杆菌的检测与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(9):1945-1947.
- [9] LIN KH, CHUANG YC, LEE SH, et al. In vitro synergic antimicrobial effect of imipenem and colistin against an isolate of multidrug-resistant *Enterobacter cloacae*[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010, 43(4):317-322.
- [10] AHMAD TA, HAROUN M, HUSSEIN AA, et al. Development of a new trend conjugate vaccine for the prevention of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Dis Rep*, 2012. DOI: 10.4081/idr.2012.e33.
- [11] OUEDRAOGO AS, SANOU M, KISSOU A, et al. High prevalence of extended spectrum β -lactamase producing enterobacteriaceae among clinical isolates in Burkina Faso [J]. *BMC Infect Dis*, 2016. DOI: 10.1186/s12879-016-1655-1663.
- [12] THOMSON KS. Extended spectrum β -lactamase, AmpC and Carbapenemase issues[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(4):1019-1025.
- [13] 谢朝云, 孙静, 熊芸, 等. ICU与非ICU产AmpC酶阴沟肠杆菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(15):3643-3649, 3652.
- [14] LIVERMORE DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens[J]. *Korean J Intern Med*, 2012, 27(2):128-142.
- [15] NEDBALCOVA K, NECHVATALOVA K, POKLUDOVA L, et al. Resistance to selected beta-lactam antibiotics[J]. *Vet Microbiol*, 2014, 171(3/4): 328-336.
- [16] DOI Y, PATERSON DL. Detection of plasmid-mediated class C beta-lactamases[J]. *Int J Infect Dis*, 2007, 11(3): 191-197.
- [17] KUMAR V, SUN P, VAMATHEVAN J, et al. Comparative genomics of *Klebsiella pneumoniae* strains with different antibiotic resistance profiles[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(9): 4267-4276.
- [18] MATHERS AJ, PEIRANO G, PITOUT JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3): 565-591.
- [19] 余建洪, 曾章锐, 刘恋, 等. 头孢吡肟敏感性低于头孢他啶阴沟肠杆菌的耐药基因研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12):2058-2061.
- [20] 曹兰芳, 邓德耀, 袁文丽, 等. 停用头孢吡肟降低革兰阴性菌耐药率的效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(5):973-975.

^Δ基金项目:湖北省预防医学会“消毒领域科研创新”项目(鄂预医学[2015]26号-XKC2015-10)

* 主管护师。研究方向:感染病原菌学。电话:0711-3382596。E-mail: xiongmmli@163.com

通信作者a:副主任医师。研究方向:脑血管疾病、急重症颅脑损伤。电话:0711-3892625。E-mail: 2217463260@qq.com

通信作者b:副主任护师。研究方向:医院感染管理和预防。电话:0714-6289923。E-mail: liyajuan9966@163.com

(收稿日期:2017-11-03 修回日期:2017-12-30)
(编辑:张元媛)

(1.59, 5.74)、(1.58, 5.63)、(1.18, 4.41)、(1.11, 3.78)、(1.34, 4.59)、(1.27, 4.34)、(2.49, 8.35)、(3.08, 11.49), $P < 0.05$]。结论: 我院重症颅脑损伤患者气管切开后继发肺部感染的真菌以白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌为主, 对常用抗真菌药普遍较为敏感。低蛋白血症、入院时 GCS 评分、入院时肌酐清除率、气管切开辅助通气时间、抗菌药物联合应用、使用碳青霉烯类药物、使用全身糖皮质激素是重症颅脑患者气管切开后继发肺部真菌感染的独立危险因素。临床应重视上述危险因素的预测价值, 提高诊疗的敏感性和特异性, 并根据药敏试验结果合理选用抗真菌药; 同时, 对于存在上述因素的高危患者, 临床应及时给予早期预防性或经验性抗真菌治疗。

关键词 重症颅脑损伤; 气管切开术; 继发肺部真菌感染; 危险因素

Analysis of Risk Factors for Secondary Pulmonary Fungal Infection in Patients with Severe Craniocerebral Trauma after Tracheotomy

XIONG Li¹, ZHANG Ying², LIU Bin³, CHEN Shengli¹, LI Yujuan⁴ (1. Dept. of Clinical Laboratory, Ezhou Municipal Central Hospital, Hubei Ezhou 436000, China; 2. Dept. of Intensive Medicine, Ezhou Municipal Central Hospital, Hubei Ezhou 436000, China; 3. Dept. of Cerebral Surgery, Ezhou Municipal Central Hospital, Hubei Ezhou 436000, China; 4. Hospital Infection Management Office, Huangshi Municipal Central Hospital, Edong Medical Group, Hubei Huangshi 435000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the risk factors for secondary pulmonary fungal infection in patients with severe craniocerebral trauma after tracheotomy, and to provide reference for clinical prevention and treatment. **METHODS:** In retrospective study, 87 severe craniocerebral trauma patients with secondary pulmonary fungal infection after tracheotomy were selected from Ezhou Municipal Central Hospital (called "our hospital" for short) during Jan. 2014-Jun. 2017 as observation group; 87 severe craniocerebral trauma inpatients without secondary pulmonary fungal infection after tracheotomy were selected as control group. The distribution and drug resistance of infected fungal in observation group were analyzed. χ^2 test and binary Logistic analysis were adopted to investigate risk factors of secondary pulmonary fungal infection in patients with severe craniocerebral trauma after tracheotomy. **RESULTS:** Totally 174 clinical specimens were detected in observation group of our hospital; 7 kinds of fungus were detected and isolated from 87 strains, and the fungi with high detection rate were *Candida albicans* (41 strains, 47.13%) and *Candida glabrata* (23 strains, 26.44%). The resistance rates of *C. albicans* and *Candida tropicalis* to commonly used antifungal agents as fluconazole, itraconazole and flucytosine were lower than 20%; resistance rates of *C. glabrata* to fluconazole, itraconazole and flucytosine were more than 25%, to amphotericin B and nystatin were lower than 20%. χ^2 test and binary Logistic analysis showed that independent risk factors of secondary pulmonary fungal infection included hypoproteinemia, Glasgow coma score (GCS, <8 points) at admission, serum creatinine clearance (<30 mL/min) at admission, tracheal incision ventilation time (≥ 7 days), the time of antibiotics use (≥ 14 days), combined use of antibiotics, the use of carbapenems and systemic glucocorticoid [odd ratios were 3.02, 2.98, 2.21, 2.05, 2.48, 2.35, 4.74, 5.97; 95%CI were (1.59, 5.74), (1.58, 5.63), (1.18, 4.41), (1.11, 3.78), (1.34, 4.59), (1.27, 4.34), (2.49, 8.35), (3.08, 11.49), $P < 0.05$]. **CONCLUSIONS:** The fungus of secondary pulmonary fungal infection in patients with severe craniocerebral trauma after tracheotomy in our hospital are mainly *C. albicans* and *C. glabrata*, which are sensitive to commonly used antifungal agents. Hypoproteinemia, GCS at admission, serum creatinine clearance rate at admission, tracheal incision ventilation time, the time of antibiotics use, combined use of antibiotics, the use of carbapenems and systemic glucocorticoid are independent risk factors of secondary fungal infection in patients with severe craniocerebral trauma after tracheotomy. It is necessary to pay attention to predictive value of above risk factors, improve sensitivity and specificity of diagnosis and treatment. Antifungal agent should be selected rationally according to the results of drug sensitivity test. At the same time, early prophylactic or empirical antifungal treatment should be given in time for high risk patients with above factors.

KEYWORDS Severe craniocerebral trauma; Tracheotomy; Secondary pulmonary fungal infection; Risk factors

重症颅脑损伤患者行气管切开后常伴有意识障碍, 多采取气管插管和机械通气等侵入性操作治疗, 且治疗时间较长、营养状况较差、免疫力低下, 因此肺部感染是其常见并发症; 加之长期大剂量使用广谱抗菌药物, 使肺部真菌感染率上升, 成为医院抗感染治疗的难

点^[1]。相关文献报道, 真菌占重症颅脑损伤继发肺部感染病原菌的 4.98%~10.53%^[2-3]。重症颅脑损伤患者行气管切开后, 其肺部真菌感染的主要表现包括痰量增多、黏稠, 咳嗽, 呼吸困难加重, 呼吸音改变等, 常被误诊为肺部细菌感染加重; 此外, 真菌感染的治疗难度大、疗

程长、费用昂贵,极大地影响了患者的生存率和生活质量^[1]。因此,避免和减少医院肺部真菌感染的发生成为预防重症颅脑损伤患者气管切开后肺部感染的关键。本研究以鄂州市中心医院(以下简称“我院”)气管切开后继发肺部真菌感染的重症颅脑损伤患者作为研究对象,对其感染真菌的分布及耐药情况进行分析,并采用病例对照的方法,探讨真菌感染的危险因素,为预防和治疗重症颅脑损伤患者气管切开后继发肺部真菌感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月—2017年6月入住我院重症医学科(Intensive care unit, ICU)和脑外科行气管切开术且术后继发肺部真菌感染的重症颅脑损伤患者87例,作为观察组。纳入标准:①符合《肺真菌病诊断和治疗专家共识》中肺部真菌感染的诊断标准^[4];②新出现肺部浸润放射学阴影,且连续2次或以上痰培养(采用无菌吸痰管采集气管插管或气管切开负压吸入的深部痰液)或气管插管灌洗液标本培养检出同一真菌。排除住院期间死亡、气管切开前已经发生肺部真菌感染或多次真菌培养检出不同菌种的患者。按照人员1:1配比原则^[5],选择同期住院且气管切开后未继发肺部真菌感染的重症颅脑损伤患者87例,作为对照组。纳入标准:确诊为重症颅脑损伤,且气管切开后未继发肺部真菌感染。排除仅痰培养1次检出真菌,入院前已存在真菌感染或数据不完整的患者。两组患者的年龄、性别、混合细菌感染种类等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 资料收集

采用回顾性研究方法,收集两组患者的年龄、性别、糖尿病史、呼吸系统疾病史、低蛋白血症(白蛋白水平)、入院时格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、住院时间、肝功能异常[丙氨酸转氨酶(ALT) > 120 U/L]、入院时肌酐清除率、气管切开辅助通气时间、抗菌药物使用时间以及是否联合应用抗菌药物、是否使用碳青霉烯类药物、是否使用全身糖皮质激素等相关信息。

1.3 病原菌培养、鉴定及药敏试验

观察组患者病原菌的培养与鉴定参照《全国临床检验操作规程》(第4版)^[6]进行。采用显色培养基(法国科马嘉公司)和VITEK-32型全自动微生物鉴定系统(法国生物梅里埃公司)进行真菌鉴定,采用配套真菌药敏鉴定板条进行药敏试验,结果判定参照美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)2010年的标准^[7]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,组间比较(单因素分析)采用 χ^2 检验;多因素分析采用二分类Logistic分析,计算比值比(Odds rate, OR)及95%置信区间(Confidential interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌的分布情况

观察组患者共送检临床标本174份,包括气管插管灌洗液标本106份和痰液标本68份。所有标本均检出真菌,合计7种共87株。其中,白色假丝酵母菌检出最多,有41株(占47.13%);其次为光滑假丝酵母菌,有23株(占26.44%);再次为热带假丝酵母菌,有12株(占13.79%),详见表1。

表1 气管切开后继发肺部感染重症颅脑损伤患者感染真菌的分布情况

Tab 1 Fungus distribution of severe craniocerebral trauma patients with secondary pulmonary infection after tracheotomy

真菌	株数	构成比, %
白色假丝酵母菌	41	47.13
光滑假丝酵母菌	23	26.44
热带假丝酵母菌	12	13.79
曲霉属	5	5.75
近平滑假丝酵母菌	3	3.45
毛霉属	2	2.30
新型隐球菌	1	1.15
总计	87	100

2.2 主要真菌的耐药情况

白色假丝酵母菌和热带假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶、两性霉素B和制霉菌素的耐药率较低(耐药率 < 20%);光滑假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑和氟胞嘧啶的耐药性较高(耐药率 > 25%),但对两性霉素B和制霉菌素相对敏感(耐药率 < 20%),详见表2。

表2 主要真菌对常用抗真菌药的耐药情况

Tab 2 Drug resistance of main fungus to commonly used antifungal agents

抗真菌药	白假丝酵母菌(n=41)		光滑假丝酵母菌(n=23)		热带假丝酵母菌(n=12)	
	耐药菌株数	耐药率, %	耐药菌株数	耐药率, %	耐药菌株数	耐药率, %
氟康唑	8	19.51	9	39.13	2	16.67
伊曲康唑	6	14.63	10	43.48	1	8.33
氟胞嘧啶	5	12.20	6	26.09	1	8.33
两性霉素B	1	2.44	1	4.35	0	0
制霉菌素	3	7.32	4	17.39	2	16.67

2.3 继发肺部真菌感染的危险因素分析

2.3.1 单因素分析 对12个气管切开后继发肺部真菌感染的疑似危险因素进行单因素分析。结果显示,糖尿病史、呼吸系统疾病史、住院时间(>21 d)、肝功能异常(ALT > 120 U/L)与重症颅脑损伤患者气管切开后继发肺部真菌感染无关($P > 0.05$);低蛋白血症、入院时

GCS评分(<8分)、入院时肌酐清除率(<30 mL/min)、气管切开辅助通气时间(≥ 7 d)、抗菌药物使用时间(≥ 14 d)、抗菌药物联合应用、使用碳青霉烯类药物、使用全身糖皮质激素等8个因素与重症颅脑损伤患者气管切开后继发肺部真菌感染有关($P < 0.05$),详见表3。

表3 继发肺部真菌感染危险因素的单因素分析[例(%)]
Tab 3 Univariate analysis of risk factors for secondary pulmonary fungal infection[case(%)]

危险因素	观察组(n=87)	对照组(n=87)	χ^2	P
糖尿病史			1.011	0.307
是	17(19.54)	12(13.79)		
否	70(80.46)	75(86.21)		
呼吸系统疾病史			1.118	0.262
是	21(24.14)	15(17.24)		
否	66(75.86)	72(82.76)		
低蛋白血症			3.382	0.001
是	44(50.57)	22(25.59)		
否	43(49.43)	65(74.71)		
入院时GCS评分,分			3.247	<0.001
≥ 8	23(26.44)	45(51.72)		
<8	64(73.56)	42(48.28)		
住院时间,d			0.768	0.441
>21	38(43.68)	33(37.93)		
≤ 21	49(56.32)	54(62.07)		
肝功能异常(ALT>120 U/L)			0.652	0.521
是	14(16.09)	11(12.64)		
否	73(83.91)	76(87.36)		
入院时肌酐清除率,mL/min			2.478	0.001
≥ 30	46(52.87)	62(71.26)		
<30	41(47.13)	25(28.74)		
气管切开辅助通气时间,d			2.291	0.022
≥ 7	44(50.57)	29(33.33)		
<7	43(49.43)	58(66.67)		
抗菌药物使用时间,d			2.678	0.008
≥ 14	47(54.02)	29(33.33)		
<14	40(45.98)	58(66.67)		
抗菌药物联合应用			2.733	0.006
是	38(66.67)	40(45.98)		
否	29(33.33)	47(54.02)		
使用碳青霉烯类药物			4.427	<0.001
是	56(64.37)	24(27.59)		
否	31(35.63)	63(72.41)		
使用全身糖皮质激素			5.297	<0.001
是	57(65.52)	21(24.14)		
否	30(34.48)	66(75.86)		

2.3.2 多因素分析 将上述8个危险因素进行二分类Logistic分析。结果显示,低蛋白血症、入院时GCS评分(<8分)、入院时肌酐清除率(<30 mL/min)、气管切开辅助通气时间(≥ 7 d)、抗菌药物使用时间(≥ 14 d)、抗菌药物联合应用、使用碳青霉烯类药物、使用全身糖皮质激素均为重症颅脑损伤患者气管切开后继发肺部真菌感染的独立危险因素[OR分别为3.02、2.98、2.21、2.05、2.48、2.35、4.74、5.97,95%CI分别为(1.59, 5.74)、(1.58, 5.63)、(1.18, 4.41)、(1.11, 3.78)、(1.34, 4.59)、(1.27, 4.34)、(2.49, 8.35)、(3.08, 11.49), $P < 0.05$],详见

表4。

表4 继发肺部真菌感染危险因素的二分类Logistic分析
Tab 4 Binary Logistic analysis of risk factors for secondary pulmonary fungal infection

危险因素	β	OR	95%CI	P
低蛋白血症	1.37	3.02	1.59, 5.74	<0.001
入院时GCS评分(<8分)	1.46	2.98	1.58, 5.63	<0.001
入院时肌酐清除率(<30 mL/min)	1.48	2.21	1.18, 4.41	0.010
气管切开辅助通气时间(≥ 7 d)	1.72	2.05	1.11, 3.78	0.022
抗菌药物用药时间(≥ 14 d)	1.43	2.48	1.34, 4.59	0.008
抗菌药物联合应用	1.40	2.35	1.27, 4.34	0.001
使用碳青霉烯类药物	1.25	4.74	2.49, 8.35	<0.001
使用全身糖皮质激素	1.17	5.97	3.08, 11.49	<0.001

3 讨论

本研究结果显示,重症颅脑损伤患者气管切开后继发肺部真菌感染以白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌等为主。易有峰等^[1]报道,颅脑损伤患者肺部真菌感染以白色假丝酵母菌为主,约占67.8%;其次为光滑假丝酵母菌,约占14.8%。这类真菌多寄生于正常人体口腔、上呼吸道、肠道等器官/组织中;当患者免疫力低下或者接受有创性诊疗操作时,可导致正常菌群相互制约作用失调,使得白色假丝酵母菌等真菌入侵组织,从而引发感染^[2]。药敏试验结果显示,白色假丝酵母菌和热带假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶、两性霉素B和制霉菌素的耐药率低于20%,而光滑假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑和氟胞嘧啶的耐药率超过25%,但对两性霉素B和制霉菌素相对敏感。沈勇等^[9]报道,临床常见真菌对氟康唑和伊曲康唑的敏感率为75%左右,对氟胞嘧啶、两性霉素B、伏立康唑等的敏感率均在95%以上,与本研究结果不一致。笔者认为药敏试验结果存在差异可能与以下因素有关:(1)不同地区、不同时间的药敏试验结果存在差异;(2)病原菌对某种药物的耐药性与该药物在本医疗机构的使用量有关^[10]。结合本研究结果及相关文献提示,临床一般经验性抗真菌治疗可首选氟康唑,对某些难治性和罕见性真菌感染可根据药敏结果选择抗真菌药^[11]。目前研究认为,真菌耐药性的机制主要包括:(1)真菌细胞内药物累积减少;(2)药物靶酶产生增多或靶酶结构改变;(3)靶酶的缺失导致真菌细胞代谢途径的改变;(4)生物被膜形成;(5)真菌细胞壁合成障碍;(6)细胞应激反应等^[12]。

侵袭性肺部真菌感染常伴随细菌引起的混合感染,因为缺乏特异性临床表现及诊断方法,使患者难以得到及时的诊断和治疗,是导致其治疗失败和死亡率升高的主要原因之一^[13]。重症颅脑损伤患者大多处于昏迷状态,咳嗽吞咽反射消失,致使痰液蓄积,易引起呼吸道阻塞、呼吸功能障碍。气管切开是抢救重症颅脑损伤患者的急救措施,该术可改善患者呼吸功能,但气管切开后

直接与外界相通,易使细菌等微生物入侵,导致患者免疫功能下降,并引发各种并发症^[14]。真菌预防和经验性治疗在重症颅脑损伤患者继发肺部真菌感染治疗中占有重要地位,盲目预防性给予抗真菌药不但给患者带来额外的经济负担和肝肾功能损害,还可能会增加真菌对常用药物的耐药性^[15]。因此,分析重症颅脑损伤患者气管切开术后继发肺部真菌感染的流行病学特点,筛选出其独立危险因素,可为有针对性地制订真菌防治策略提供客观依据;同时,了解真菌种类及药敏试验结果,合理选择抗真菌药也是经验性治疗的关键。

查阅文献可知,患者的血糖水平、低蛋白血症(白蛋白水平 $<35\text{ g/L}$)、广谱抗菌药物使用时间($>14\text{ d}$)、抗菌药物联合应用以及是否使用糖皮质激素和机械通气等是内科肺部真菌感染的高危因素^[16-17],患者的年龄($>60\text{ 岁}$)、住院时间($>21\text{ d}$)、抗菌药物使用时间($\geq 14\text{ d}$)、机械通气时间($>7\text{ d}$)以及是否使用糖皮质激素、是否罹患糖尿病等是外科术后继发真菌感染的高危因素^[18]。牟娜等^[5]的研究显示,入院时GCS评分($<8\text{ 分}$)是重症颅脑损伤患者肺部鲍曼不动杆菌感染的危险因素。鉴于上述文献,本研究以术后未继发肺部真菌感染的重症颅脑损伤患者为对照,对继发肺部真菌感染的危险因素进行了初步探讨(两组患者的一般资料无显著性差异,故本研究暂不考虑年龄、性别对继发肺部真菌感染的影响)。单因素及多因素分析结果显示,低蛋白血症、入院时GCS评分($<8\text{ 分}$)、入院时肌酐清除率($<30\text{ mL/min}$)、气管切开辅助通气时间($\geq 7\text{ d}$)、抗菌药物使用时间($\geq 14\text{ d}$)、抗菌药物联合应用、使用碳青霉烯类药物、使用全身糖皮质激素均为重症颅脑损伤患者气管切开术后继发肺部真菌感染的独立危险因素。

血清白蛋白水平是反应机体蛋白水平及营养状况的重要指标。当患者发生低蛋白血症时,其体内营养水平不足以维持正常生理需要,患者抵抗力明显下降,同时也提示临床治疗效果不佳或抗感染治疗失败^[19]。GCS评分是临床广泛应用的昏迷程度评价指标,总分15分。其中,8分以下为重度昏迷,此时患者免疫力下降,营养状况和营养支持欠佳,呼吸功能不畅,故GCS评分 $<8\text{ 分}$ 的患者易发生细菌或真菌感染^[5]。姚洁等^[19]报道,肾功能不全患者卧床时间长,且营养状况不佳,一旦滥用抗菌药物、进行侵入性操作或给予激素时,均易诱发真菌感染。肌酐清除率是肾功能评价指标之一,当肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$,提示患者中度肾功能不全。气管切开会破坏机体自然防御屏障,使呼吸道分泌物不能及时排出,导致外界真菌极易进入下呼吸道定植,并诱发感染;且气管切开时间越长,下呼吸道暴露于外界的时间也越长,增加了相关感染发生的概率^[1]。长期使用广谱

抗菌药物或联合用药,可杀灭或抑制体内正常菌群,增加机会菌的恶性繁殖,导致真菌二重感染的发生^[13]。碳青霉烯类药物对体内绝大部分细菌均有抑制作用,长期使用该类物质在杀灭敏感细菌的同时,也破坏了体内的微生态平衡及胃肠道的生物屏障,导致真菌感染^[20]。肾上腺糖皮质激素可减轻患者炎症反应,缓解气道痉挛,但该类物质可抑制活性氧中间体(Reactive oxygen intermediates, ROI)的产生,减弱肺泡巨噬细胞对真菌孢子的吞噬作用,抑制中性粒细胞对真菌菌丝和芽孢的杀灭作用,从而导致真菌感染^[21]。本研究并未发现患者糖尿病史、呼吸系统疾病史、住院时间、肝功能异常等因素与其继发肺部真菌感染有关,可能是由于纳入研究的样本量较小、研究时间较短等。

综上,重症颅脑损伤患者气管切开术后继发肺部感染的真菌以白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌为主,对常用抗真菌药普遍较为敏感。低蛋白血症、入院时GCS评分、入院时的肌酐清除率、气管切开辅助通气时间、抗菌药物使用时间、抗菌药物联合应用以及是否使用碳青霉烯类药物、全身糖皮质激素是重症颅脑损伤患者气管切开术后继发真菌感染的独立危险因素。临床应重视上述危险因素在重症颅脑损伤患者气管切开术后继发真菌感染中的预测价值,提高诊疗的敏感性和特异性,并根据药敏试验结果合理选用抗真菌药;同时,对于存在上述因素的高危患者,临床应及时给予早期预防性或经验性抗真菌治疗。本研究也存在一些不足,如未对患者的年龄、性别等因素进行探讨,且仅纳入单一医院的相关数据,故仍有待大样本、多中心研究予以进一步验证。

(感谢我院检验科同仁龚国富老师的指导!)

参考文献

- [1] 易有峰,王晓娟.重症颅脑损伤患者肺部真菌感染的耐药性分析[J].现代预防医学,2015,42(5):942-944.
- [2] 高果,魏伟,江红,等.470例重型颅脑损伤患者气管切开后并发肺部感染的病原菌分析[J].中华全科医学,2015,13(12):1952-1954.
- [3] 王莉,曲鑫,王春亭,等.重型颅脑损伤患者气管切开后肺部感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(20):4725-4727.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-834.
- [5] 牟娜,孙巨勇,陈赫军,等.重型颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌危险因素分析[J].中国现代应用药学杂志,2017,34(5):740-743.
- [6] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015:568-583.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance

EMIT法检测环孢素血药浓度的动态飘逸校正系数研究

周清武*(绵阳市中心医院药学部,四川 绵阳 621000)

中图分类号 R917;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1078-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.16

摘要 目的:探讨酶放大免疫测定技术(EMIT)检测环孢素血药浓度的动态飘逸校正系数。方法:针对EMIT法检测环孢素药物浓度的动态飘逸现象,以质量浓度为100 ng/mL的环孢素定标液为待测样品,选择其第58、101次检测结果来进行动态飘逸相关系数的推拟;分别以上述系数对第1、20、45、77、106、115次检测结果进行校正,考察校正质量浓度与真实质量浓度的差异。结果:推拟得动态飘逸系数 $k=(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n$,动态飘逸校正系数 $k'=1/[(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n]$ 。各次检测结果经校正后,其校正质量浓度与真实质量浓度的相对误差在 $\pm 4\%$ 之内。结论:推拟所得的动态飘逸校正系数可用于环孢素质控样品浓度的动态校正,有助于环孢素血药浓度的准确检测。

关键词 酶放大免疫测定技术;环孢素;血药浓度;动态飘逸;校正系数

Study on Dynamic Upward State Correction Coefficient of Cyclosporine Blood Concentration Determined by EMIT

ZHOU Qingwu(Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the dynamic upward state correction coefficient of cyclosporine blood concentration determined by EMIT. METHODS: The dynamic upward state of cyclosporine concentration was determined by EMIT. The cyclosporine calibration reagents with concentration of 100 ng/mL was used as the sample to be measured, the 58th and 101st test results were selected to simulate the dynamic upward state related coefficients, and the 1st, 20th, 45th, 77th, 106th, 115th test results were corrected by above coefficients. The difference of correction quality concentration with real quality concentration was investigated. RESULTS: The dynamic upward state coefficient $[k=(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n]$ and dynamic upward state correction coefficient $\{k'=1/[(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n]\}$ were obtained. After determination results were corrected, relative error of corrected

- standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S18[S]. 2010-01-30.
- [8] 王蔚莎,侯铁英,刘素玲,等.心脏手术后真菌感染病原学特征与危险因素分析[J].中国实验诊断学,2017,21(7):1137-1140.
- [9] 沈勇,刘宝,翁云龙,等.ICU患者肺部感染真菌分析与耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(4):775-777.
- [10] 蒋建清,饶媚,陈东风,等.我院抗菌药物用量与常见革兰氏阴性菌耐药相关性分析[J].海峡药学,2016,28(2):117-121.
- [11] 张静,何礼贤.侵袭性肺真菌病诊治指南解读[J].中国药物应用与监测,2011,8(5):261-265.
- [12] 杨芳,申元英.抗真菌药物耐药机制的研究进展[J].中华医院感染学杂志,2015,25(18):4317-4320.
- [13] 葛泉丽,曲永娟,赵泉,等.我院2011年抗菌药物诱发真菌感染的危险因素调查分析[J].中国药房,2013,24(2):113-115.
- [14] 杨欣刚,安海龙,马修尧,等.重型颅脑损伤患者气管切开术后肺部感染特点与危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(2):323-326.
- [15] 郑志鹏,周杰,张国伟,等.肝移植术后早期深部真菌感染的危险因素分析及预防[J].中国普通外科杂志,2010,19(1):8-12.
- [16] 高云,高金莹,李晓轅,等.老年间质性肺疾病肺部真菌感染原因及危险因素[J].中国老年学杂志,2014,34(5):1395-1396.
- [17] 黄玉晖,谭辉,朱大庆,等.呼吸机相关性肺炎继发肺真菌感染的危险因素分析[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):1488-1491.
- [18] 周秀娟,李冉,张楠.外科手术后真菌感染的易患因素分析及防治对策[J].实用预防医学,2013,20(2):214-217.
- [19] 姚洁,诸伟红,葛玉英,等.慢性肾功能衰竭血液透析患者医院感染病原菌分布与临床特征分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2210-2212.
- [20] 吴学玲,李学军,陈虹,等.重庆市呼吸病房侵袭性真菌感染危险因素的多中心回顾性分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(6):544-546.
- [21] BULPA P, DIVE A, SIBILLE Y. Invasive pulmonary aspergilliosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2007,30(4):782-800.

* 副主任药师。研究方向:体内药物分析。电话:0816-2234278。E-mail:798951932@qq.com

(收稿日期:2017-08-01 修回日期:2018-01-17)

(编辑:张元媛)