

氟康唑预防重症急性胰腺炎真菌感染32例

汤可立, 石承先

■背景资料

重症急性胰腺炎(SAP)并发真菌感染占全部SAP感染患者的40%-70%,病死率高达20%-53.1%。大多数学者主张在临床明确真菌感染的依据后才开始抗真菌治疗,但疗效不甚满意,死亡率仍然很高。从本课题组的动物实验中观察到,急性胰腺炎大鼠在抗生素使用9 d后肠道真菌增殖明显并开始易位,但是在临床早期预防使用抗真菌药物能否抑制肠道真菌增殖和易位引起的真菌感染仍不清楚。

汤可立, 石承先, 贵州省人民医院肝胆外科 贵州省贵阳市550002

作者贡献分布: 汤可立与石承先对此文所作贡献均等。

通讯作者: 石承先, 主任医师, 550002, 贵州省贵阳市宝山路1号, 贵州省人民医院肝胆外科。chengxianl@yahoo.com.cn

电话: 0851-5937865

收稿日期: 2010-02-09 修回日期: 2010-04-29

接受日期: 2010-05-10 在线出版日期: 2010-05-28

Fluconazol prophylaxis against fungal infection in patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 32 cases

Ke-Li Tang, Cheng-Xian Shi

Ke-Li Tang, Cheng-Xian Shi, Department of Hepatobiliary Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Correspondence to: Cheng-Xian Shi, Department of Hepatobiliary Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. chengxianl@yahoo.com.cn

Received: 2010-02-09 Revised: 2010-04-29

Accepted: 2010-05-10 Published online: 2010-05-28

Abstract

AIM: To investigate the prophylactic effect of fluconazol against fungal infection in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Ninety-eight SAP patients treated at our hospital from January 2005 to December 2009 were divided into treatment group ($n = 32$) and control group ($n = 66$). The treatment group underwent routine therapy plus intravenous fluconazol 200 mg once daily for 5 d, while the control group underwent routine therapy alone. The incidence and duration of fungal infection, mortality and the length of hospital stay were compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of fungal infection and mortality in the treatment group were lower than those in the control group (9.4% vs 27.3% and 0% vs 12.1%, respectively; both $P < 0.05$). The length of hospital stay in the treatment group was shorter than that in the con-

trol group ($28.3 \text{ d} \pm 16.9 \text{ d}$ vs $37.4 \text{ d} \pm 22.3 \text{ d}$, $P < 0.05$). The duration of fungal infection in the treatment group was longer than that in the control group ($26.5 \text{ d} \pm 9.3 \text{ d}$ vs $14.4 \text{ d} \pm 6.8 \text{ d}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Fluconazol can significantly reduce the incidence of fungal infection, mortality and the length of hospital stay in SAP patients.

Key Words: Fluconazol; Fungal infection; Severe acute pancreatitis; Treatment

Tang KL, Shi CX. Fluconazol prophylaxis against fungal infection in patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 32 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(15): 1608-1611

摘要

目的: 探讨氟康唑预防重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)真菌感染的效果。

方法: 对符合要求的98例SAP进行对比临床研究, 其中使用抗生素治疗, 第7-12天预防性使用氟康唑抗真菌治疗者为治疗组($n = 32$), 其余为对照组($n = 66$)。治疗组在常规治疗的基础上加每日静脉点滴氟康唑200 mg, 连续5 d, 对照组仅给予常规治疗。观察两组患者的真菌感染发生率、病死率、住院时间和真菌感染发生时间。

结果: 治疗组与对照组的真菌感染率(9.4% vs 27.3%, $P < 0.05$)、病死率(0% vs 12.1%, $P < 0.05$)、住院时间($28.3 \text{ d} \pm 16.9 \text{ d}$ vs $37.4 \text{ d} \pm 22.3 \text{ d}$, $P < 0.05$)均明显低于对照组, 真菌感染发生时间为明显晚于对照组($26.5 \text{ d} \pm 9.3 \text{ d}$ vs $14.4 \text{ d} \pm 6.8 \text{ d}$, $P < 0.05$)。

结论: 预防使用氟康唑可明显降低SAP患者的真菌感染发生率、病死率、缩短住院时间。

关键词: 氟康唑; 真菌感染; 重症急性胰腺炎; 治疗

汤可立, 石承先. 氟康唑预防重症急性胰腺炎真菌感染32例. *世界华人消化杂志* 2010; 18(15): 1608-1611

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1608.asp>

■同行评议者

巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病死率仍然很高,主要有两个死亡高峰,早期(病程的2 wk内)死亡原因主要是由于全身炎症反应综合征导致的多脏器功能不全以致衰竭;中后期(2 wk后,特别是6-8 wk后)死亡原因主要是感染. SAP后期死因的80%是由感染所致^[1]. 近年SAP并发深部真菌感染的发生率逐渐增加,约占10%-41%,真菌感染的自然病死率超过50%^[2]. 研究表明,在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)使用抗生素6 d后,肠道真菌增殖明显,9 d后开始出现肠道真菌易位^[3]. SAP的治疗中抗生素是主要措施之一^[4],但在治疗SAP过程中,是否需要和在什么时候预防使用抗真菌药物意见并未一致. 我们根据动物实验研究的结果^[3],设计对比临床研究,观察预防使用氟康唑预防SAP真菌感染的效果. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 我院2005-01/2009-12共收治SAP患者203例,根据实验设计和纳入、排除标准,从中筛选出98例患者作为观察对象.

1.2 方法

1.2.1 观察对象: 纳入标准和排除标准: (1)病例符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组2004年制定的SAP临床诊断标准^[4],并使用抗生素治疗者; (2)院外病程不超过72 h; (3)观察指标的资料齐全; (4)排除入院时已使用氟康唑等抗真菌治疗者和已存在真菌感染者.

1.2.2 分组: 符合上述SAP诊断标准的98例患者进行对比临床研究,98例患者均使用抗生素治疗,将其中使用抗生素(抗生素主要为能透过血胰屏障的头孢三代,如头孢哌酮;若对头孢类过敏者使用喹诺酮类药物)治疗第7-12天预防性使用氟康唑抗真菌治疗者为治疗组(32例),其余为对照组(66例). 两组患者的年龄、肠内营养例数、分组前手术例数、Balthazar CT评分、并发症数和APACHE-II评分分别为43.95岁±20.01岁与48.96岁±14.51岁; 20/32例与47/66例; 0/32例与0/66例; 4.25分±1.65分与4.93分±1.52分; 0.24个±0.43个与0.37个±0.71个; 12.25分±4.46分与13.46分±6.27分. 两组之间上述项目无明显差别($P>0.05$),具有可比性.

1.2.3 SAP的治疗措施: 对两组SAP患者均采用下列常规治疗方法: 大部分患者(55例)一经诊断明确后即入外科重症监护病房(SICU)监护,同时

采用禁食、胃肠减压、抗感染、纠正水电解质紊乱、抑制胰酶(用善宁或思他宁)、肠外营养(PN, 86例)和(或)鼻空肠肠内营养(EN, 共67例,其中治疗组20例、对照组47例)等基础治疗;对有明显肾衰竭者行血液透析(血浆置换、血液滤过共17次)、对有明显呼吸困难或低氧血症者行气管插管(或气管切开)呼吸机辅助呼吸(15例)、有胆道梗阻者作内镜下十二指肠乳头切开取石及鼻胆管引流(7例)、行胆囊切除胆道探查(共5例,治疗组2例、对照组3例)、胆囊切除胆道探查及胰周引流(共5例,治疗组1例、对照组4例). 其中治疗组在上述常规治疗基础上在使用抗生素治疗后的第7-12天时加用氟康唑,用法为每天静脉滴注200 mg,共5 d;治疗组和对照组仍继续上述常规治疗. 治疗组和对照组的肠内营养和手术数无明显差别.

1.2.4 SAP合并深部真菌感染的诊断标准^[5]: (1)可疑临床表现: 广谱抗生素治疗无效的发热,排除耐药细菌感染;咳嗽,咳黏液胶状痰或血丝痰,口腔假膜或溃疡,尿路刺激症状,腹泻褐色果酱样大便;视觉障碍;不明原因的意识改变,或与胰腺病变不相关的出血(如胆道、消化道瘘出血). (2)病原学证据: 血真菌培养阳性,中心静脉导管真菌培养阳性,术前腹腔穿刺液、术中抽取的腹水、胰腺坏死组织或引流的胆汁等处标本涂片找到真菌或真菌培养阳性;腹腔渗液、感染伤口脓液、咽喉、痰、尿、粪等处标本涂片找到真菌或真菌培养阳性. 对有可疑的临床表现加一个系统两次或以上、两个或两个系统以上检出同一真菌即诊断合并深部真菌感染.

1.2.5 治疗方案: 治疗组和对照组在明确有真菌感染后先用氟康唑每次200 mg,2次/天,然后根据治疗效果调整药物,直到体温正常后3 d,相关体液或标本真菌检查无真菌. 氟康唑治疗无效或治疗效果不佳时,改用两性霉素B或卡泊芬净.

1.2.6 观察指标: (1)真菌检查: 真菌每周2次以上进行腹腔渗液、感染伤口脓液、咽喉、痰、尿、粪、血等处标本涂片找真菌和/或真菌培养;怀疑深静脉导管感染时,拔除导管进行培养; (2)真菌感染发生率和真菌感染发生时间; (3)病死率; (4)住院时间.

统计学处理 数据用mean±SD表示,使用SPSS11.5软件进行统计分析. 真菌感染发生率、病死率之间的比较用 χ^2 检验;两组真菌感染发生时间和住院时间之间的比较应用 t 检验.

■研发前沿

SAP患者使用抗生素后,何时发生真菌感染、什么时候开始使用抗真菌药物和使用何种抗真菌药物,各家报道不一,成为研究热点.

■相关报道

SAP并发真菌感染近年来有增多趋势,从一些回顾性的分析提示在抗生素使用12 d左右即可出现真菌感染,但鲜有对SAP患者使用抗生素后第7-12天预防使用氟康唑抗真菌感染的对比临床研究.

■创新盘点

本研究设计的对比临床研究发现,在SAP患者使用抗生素后第7-12天预防性使用氟康唑可明显降低真菌感染率、病死率、缩短住院时间。

2 结果

两组患者的真菌感染情况及治疗效果:治疗组发生真菌感染3例(9.4%)、死亡0例(0%)、住院时间 $28.3 \text{ d} \pm 16.9 \text{ d}$ 、真菌感染时间为应用抗生素后 $26.5 \text{ d} \pm 9.3 \text{ d}$;对照组发生真菌感染18例(27.3%)、死亡8例(12.1%)、住院时间 $37.4 \text{ d} \pm 22.3 \text{ d}$ 、真菌感染时间为应用抗生素后 $14.4 \text{ d} \pm 6.8 \text{ d}$ 。治疗组真菌感染发生率($\chi^2 = 8.318, P = 0.040 < 0.05$)、病死率($\chi^2 = 14.85, P = 0.000 < 0.05$)、住院时间($t = 2.364, P = 0.034 < 0.05$)均显著低于对照组,治疗组真菌感染发生时间明显晚于对照组($t = 2.918, P = 0.021 < 0.05$)。

治疗组3例真菌感染中2例为白色念珠菌,1例为曲霉菌,经继续使用氟康唑治疗后治愈;对照组18例真菌感染中16例(88.9%)为白色念珠菌,1例为平滑念珠菌,1例为热带念珠菌。对照组18例真菌感染病例中,8例用氟康唑治疗后病情治愈,1例改用两性霉素B和1例改用卡泊芬净治疗后治愈,8例抗真菌治疗无效而死亡。8例死亡患者中7例死于真菌感染导致的多器官功能衰竭,1例死于腹膜后多次出血。

3 讨论

临床研究表明,深部真菌感染的早期诊断仍然是困惑医师的一道难题,临床常用的检查尿液、痰液或血液等真菌存在的方法,多提示真菌已易位至这些组织器官内,并将是或已经是这些器官发生真菌感染。多组织器官真菌感染将严重打击重病中的患者,SAP真菌感染的病死率高达20%-53.1%^[6-8]。因此能否预防真菌感染是改善预后的重要方面。

肠道是体内最大的细菌库,也是最大的真菌库。正常健康者,肠道正常菌群可以对真菌的生长起到抑制作用,使得真菌数量相对恒定,但是当某些因素,特别是长期、大剂量的使用抗生素杀灭了大量的肠道正常菌群,从而导致肠道菌群失调,肠道真菌因而大量繁殖进而发生肠外易位导致全身真菌感染^[9-11]。研究表明,在AP使用抗生素6 d后,肠道真菌增殖明显并开始易位,9 d后肠道真菌易位至肠系膜组织、胰、肺等显著^[3]。本观察显示,预防使用抗真菌的治疗组真菌感染发生率、病死率、住院时间明显低于对照组,说明在治疗SAP使用抗生素6 d后,预防使用抗真菌药物可明显减少严重的真菌感染。与骨髓移植或大剂量化疗患者预防性应用氟康唑可降低真菌感染发生率相一致^[12]。进一

步分析发现,在治疗SAP中,没有预防使用抗真菌药物的对照组,发生真菌感染的时间为应用抗生素后 $14.4 \text{ d} \pm 6.8 \text{ d}$,提示应用抗生素治疗SAP 6 d后真菌增殖明显并开始易位,与动物实验研究结果比较一致^[3],与其他临床观察结果也比较吻合^[13,14],提示在治疗SAP中,应用抗生素后7-12 d预防使用氟康唑,可能显著抑制处于明显增殖或开始易位阶段的肠道等真菌,使真菌感染明显减少。

深部真菌感染大多数致病菌为白色念珠菌^[13],本观察与此相一致。白色念珠菌对氟康唑敏感,且氟康唑不良反应少,价格便宜,预防用药较合适。本观察结果也证明了这一点。

本观察还发现,治疗组还有3例发生真菌感染,发生时间明显晚于对照组,为应用抗生素后 $26.5 \text{ d} \pm 9.3 \text{ d}$;本研究原设计预防使用氟康唑是在应用抗生素后第7-12天,连续应用5 d,提示停用氟康唑后继续应用抗生素治疗时,肠道真菌可能再次发生增殖而易位,从而发生真菌感染。这时是否应该再次预防使用氟康唑,有待进一步研究。

4 参考文献

- Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-979
- 汤耀卿, 秦帅, 张圣道. 重症急性胰腺炎合并深部真菌感染的危害及诊治对策. *中华肝胆外科杂志* 2001; 7: 515-517
- 石承先, 陈喜. 抗生素治疗大鼠急性胰腺炎后肠道真菌的变化与易位的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2714-2717
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *胰腺病学* 2004; 4: 35-38
- 何跃明, 吕新生, 黄建华, 艾中立, 刘志芬, 雷道雄, 钱群, 孙权, 王波涌, 江从庆, 袁玉峰. 重症急性胰腺炎合并深部真菌感染(附40例报告). *中国普通外科杂志* 2002; 11: 135-138
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121
- Hoerauf A, Hammer S, Müller-Myhsok B, Rupprecht H. Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26: 2010-2015
- 孔雷, 汤耀卿, 韩天权, 雷若庆, 张圣道. 重症急性胰腺炎并发神经精神障碍55例. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2239-2241
- 陈尔真, 黄小林, 袁祖荣, 张圣道. 48例重症急性胰腺炎合并真菌感染的临床分析. *中华医院感染学杂志* 2004; 14: 759
- 滕维压, 狄惠芝. 深部真菌感染研究进展. *中华医院感染学杂志* 1999; 9: 62-64
- 秦帅, 汤耀卿, 瞿洪平, 刘伟, 毛恩强. 重症急性胰腺

- 炎合并深部真菌感染易感因素剖析. 外科理论与实践 2001; 6: 96-99
- 12 Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59
- 13 陈荣巧, 黄瑾, 王卓, 胡晋红. 回顾性抽样分析64例急性胰腺炎病人抗菌药物的应用. 药学服务与研究 2008; 8: 55
- 14 胡晋红. 重症急性胰腺炎合并真菌感染的临床意义. 山东医学高等专科学校学报 2008; 30: 365-367

■同行评价

本文具有一定的临床意义, 为临床预防性使用抗真菌药物及使用的时间提供依据。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》(ISSN 1009-3079, CN 14-1260/R)是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行检查, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章从投稿到刊出4 mo内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)