

伴呼吸衰竭重症急性胰腺炎侵袭性真菌感染15例

骆雪萍, 叶宁, 夏炳杰

骆雪萍, 叶宁, 夏炳杰, 桂林医学院附属医院重症医学科 广西壮族自治区桂林市 541001

作者贡献分布: 骆雪萍负责设计及撰写论文; 叶宁与夏炳杰负责资料收集、数据整理。

通讯作者: 骆雪萍, 副主任医师, 541001, 广西壮族自治区桂林市乐群路15号, 桂林医学院附属医院重症医学科。

xueping-l@sohu.com

电话: 0773-2868080

收稿日期: 2011-01-28 修回日期: 2011-03-17

接受日期: 2011-03-23 在线出版日期: 2011-04-08

Invasive fungal infection in patients with severe acute pancreatitis and respiratory failure: an analysis of 15 cases

Xue-Ping Luo, Ning Ye, Bing-Jie Xia

Xue-Ping Luo, Ning Ye, Bing-Jie Xia, Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Ping Luo, Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, 15 Lequn Road, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xueping-l@sohu.com

Received: 2011-01-28 Revised: 2011-03-17

Accepted: 2011-03-23 Published online: 2011-04-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of invasive fungal infection (IFI) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) and respiratory failure.

METHODS: The clinical data for patients with SAP and respiratory failure who were treated in ICU between June 2003 and September 2009 were retrospectively analyzed. Patients were divided into three groups according to body fluid culture results and clinical features: invasive fungal infection (IFI), bacterial infection (BI), and non-infection (NI). APACHE II score, length of mechanical ventilation (MV), intra-abdominal pressure, percentage of patients developing multiple organ dysfunction syndrome (MODS) three times or more, surgical intervention, continuous renal replacement therapy (CRRT), mortality, and time required to isolate pathogen were compared among the three groups. Affected regions and pathogen species distribution of IFI were

also investigated.

RESULTS: IFI occurred in 27.27% (15/55) of patients with SAP and respiratory failure. Approximately 73.33% (11/15) of patients with IFI developed intra-abdominal fungal infection, with half of them (6/11) having ventilator-associated fungal pneumonia (VAF). Compared to patients with BI and NI, patients with IFI had longer MV (19.53 ± 4.88 d vs 14.14 ± 4.26 d, 6.23 ± 2.34 d, both $P < 0.05$), and higher rate of surgical intervention (86.67% vs 42.86%, 0.00%, both $P < 0.05$). Compared to patients with BI, the time required to isolate pathogen was longer in patients with IFI (10.13 ± 2.59 d vs 5.14 ± 2.21 d, $P < 0.05$) though they had similar mortality rate. Bacteria might be isolated before fungi were isolated in patients with intra-abdominal fungal infection and VAF. Intra-abdominal fungal infection might be concomitant with enterococcal infection.

CONCLUSION: The abdomen is the main region affected by IFI in patients with SAP and respiratory failure. IFI patients often develop VAF and concomitant bacteria infections. Appropriate management of intra-abdominal infection could improve poor prognosis in patients with SAP and respiratory failure.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Respiratory failure; Invasive fungal infection; Species distribution of pathogens

Luo XP, Ye N, Xia BJ. Invasive fungal infection in patients with severe acute pancreatitis and respiratory failure: an analysis of 15 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(10): 1081-1084

摘要

目的: 研究伴呼吸衰竭的重症急性胰腺炎(SAP)患者侵袭性真菌感染(IFI)的临床特征, 为SAP治疗提供参考。

方法: 回顾性分析监护病房2003-06/2009-09 55例伴呼吸衰竭SAP患者的临床资料, 根据体液病原菌培养结果及临床表现, 将其分为IFI组、细菌感染(BI)组及非感染(NI)组, 比较3组

■背景资料

由于入住ICU的重症急性胰腺炎(SAP)患者普遍存在着侵袭性真菌感染(IFI)的危险因素如机械通气、各种侵入性操作、长期使用抗菌素、全胃肠道外营养等, 近年SAP IFI的发生率显著增加, 严重影响患者的预后, 增加病死率。

■同行评议者

谷俊朝, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科

■研究前沿

早期IFI发生隐匿, 缺乏特异临床表现, 易被原发病掩盖, 造成早期诊断困难, 抗真菌治疗延误。IFI的早期诊断成为研究的热点。

APACHE II评分、机械通气(MV)时间、腹内压、病原菌检出时间、MODS数 ≥ 3 发生率、外科干预率、CRRT率及病死率。调查IFI组感染部位、病原菌分布等。

结果: IFI率为27.27%(15/55), 以腹腔真菌感染为主, 占73.33%(11/15), 其半数(6/11)合并呼吸机相关真菌肺炎(VAFP)。IFI组与BI、NI组比较, MV时间延长($19.53 \text{ d} \pm 4.88 \text{ d}$ vs $14.14 \text{ d} \pm 4.26 \text{ d}$, $6.23 \text{ d} \pm 2.34 \text{ d}$, 均 $P < 0.05$), 外科干预率升高(86.67% vs 42.86% , 0.00% , 均 $P < 0.05$)。与BI组比较, 病原菌检出时间延后($10.13 \text{ d} \pm 2.59 \text{ d}$ vs $5.14 \text{ d} \pm 2.21 \text{ d}$, $P < 0.05$), 病死率无差异。腹腔和肺部真菌检出前存在BI。部分腹腔真菌感染混合肠球菌感染。

结论: 伴呼吸衰竭SAP IFI主要部位在腹腔, 易合并VAFP, 伴BI。应积极处理腹腔感染改善预后。

关键词: 重症急性胰腺炎; 呼吸衰竭; 侵袭性真菌感染; 病原菌分布

骆雪萍, 叶宁, 夏炳杰. 伴呼吸衰竭重症急性胰腺炎侵袭性真菌感染15例. 世界华人消化杂志 2011; 19(10): 1081-1084
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1081.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见的危重症之一。随着呼吸机的普及和尽早应用, SAP因早期呼吸衰竭所致病死率降低, 而多数患者死于之后的脓毒症以及由此发展而来的多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。因ICU患者普遍存在着侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的危险因素如机械通气(mechanical ventilation, MV)、各种侵入性操作、长时间使用抗菌素等, 近年ICU IFI呈明显增多趋势, IFI是导致脓毒症的重要原因之一。但早期IFI发生隐匿, 缺乏特异临床表现, 易被原发病掩盖, 常使抗真菌治疗延误。本文就近年伴呼吸衰竭SAP患者IFI进行回顾性分析, 拟为SAP感染防治提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 SAP及IFI的诊断分别按《重症急性胰腺炎诊治指南》^[1]及《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南》^[2]标准。分析桂林医学院附属医院ICU 2003 -06/2009-09伴呼吸衰竭进行有创MV等综合治疗48 h以上55例SAP患者的临床

资料。男41例, 女14例, 年龄33-83(平均 49.48 ± 2.75)岁。原发病: 酒精性32例, 胆源性20例, 其他3例。确诊SAP后行常规治疗, 补充容量, 液体复苏, 应用胰酶抑制剂, 抑酸、禁食、留置胃管或胃空肠液囊管, 胃肠减压, 胃管内注入硫酸镁、大黄等, 行气管插管MV纠正低氧血症, 行中心静脉置管、营养支持治疗、留置尿管、预防性使用抗菌素, 每天监测腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)2-3次。外科干预(手术或腹腔穿刺置管灌洗引流)情况: 对腹腔渗液多, 腹内压增高、脏器功能障碍但无手术条件者, 行B超引导下经皮腹腔穿刺置管灌洗引流术; 对经强化的ICU治疗, 脏器功能障碍呈进行性加重、有手术条件者中转手术治疗。

1.2 方法

1.2.1 病原菌分离: SAP患者入ICU后连续3 d留取以下体液: (1)下呼吸道分泌物: 经气管插管吸取下呼吸道分泌物; (2)外周血及中心静脉导管血; (3)腹腔引流液(腹腔引流管存在时): 腹腔灌洗术后经引流管留取或手术中及手术后留取; (4)中段清洁尿; (5)大便。将以上标本送细菌室做病原菌培养及药敏试验, 每2-3 d重复以上操作。凡连续2次及2次以上培养出同种细菌或/和真菌方确定为病原菌。同一次培养分离出两种病原菌即认为是混合感染。不重复计入同一患者分离到的相同菌株。

1.2.2 分组及相关危险因素比较: 根据患者各种体液病原菌培养结果, 并结合临床表现, 将其分为侵袭性真菌感染组(IFI, 只要分离到真菌就归于此)、细菌感染组(bacterial infection, BI, 分离到细菌)、非感染组(non-infection, NI, 未分离到病原菌)。根据IFI危险因素^[2]将本资料中共有的危险因素如MV、中心静脉置管、胃肠道外营养等剔除, 比较3组的急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、MV时间(d)、IAP(cmH_2O)、病原菌检出时间(d)、MODS数 ≥ 3 发生率、外科干预(手术或腹腔灌洗引流)率、连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)率及病死率。调查IFI组感染部位及病原菌分布等。

统计学处理 所有数据使用SPSS13.0统计软件处理。计数资料分析用 χ^2 检验。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用非参数统计(秩和检验)。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 患者感染情况 55例患者29例发生感染, 感染

表 1 3组相关危险因素比较

分组	n	APACHE II	MV时间 (d)	IAP (cmH ₂ O)	病原菌检 出时间(d)	MODS数 ≥3(%)	外科干预 (%)	CRRT (%)	病死率 (%)
IFI组	15	20.07±3.81	19.53±4.88	24.20±3.82	10.13±2.59	53.55	86.67	46.67	26.67
BI组	14	18.29±3.29	14.14±4.26 ^a	22.14±2.68	5.14±2.21 ^a	42.86	42.86 ^a	28.57	21.43
NI组	26	12.42±2.02 ^a	6.23±2.34 ^a	17.30±1.89 ^a		7.6 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a

^aP<0.05 vs IFI组.

表 2 真菌感染部位及分布

	腹腔(n)	肺部(n)	血源(n)	构成比(%)
白色念珠菌	7	3	2	57.14
热带念珠菌	4	2	0	28.57
近平滑念珠菌	0	0	2	9.52
光滑念珠菌	0	1	0	4.76

肺部: 呼吸机相关真菌肺炎.

率52.73%. IFI组15例, BI组14例, NI组26例. 真菌感染率27.27%(15/55).

2.2 3组相关危险因素比较 IFI组较BI组MV时间延长、外科干预率高、病原菌检出时间延后(均P<0.05), 而APACHE II、腹内压、MODS数≥3率、CRRT及病死率无显著性差异(均P>0.05). IFI组与NI组比较APACHE II、MV时间、IAP、MODS数≥3率、外科干预率、CRRT及病死率均有显著性差异(均P<0.05, 表1).

2.3 IFI组感染部位及真菌分布 共检出4种21株念珠菌. 腹腔真菌感染11例, 占73.33%(11/15), 其中6例同时发生肺部真菌感染. 单纯血源真菌感染4例, 占26.67%(4/15)(表2).

2.4 合并细菌感染情况 81.82%(9/11)腹腔真菌检出前存在腹腔细菌感染, 分别为大肠埃希菌7例, 肠杆菌1例, 粪肠球菌1例. 腹腔混合感染粪肠球菌3例, 尿肠球菌1例. 100%(6/6)肺部真菌检出前存在肺部细菌感染, 3例铜绿假单胞菌, 2例嗜麦芽窄食单胞菌, 1例鲍曼不动杆菌.

2.5 抗生素使用情况及预后 所有患者入ICU后均首选抗革兰阴性杆菌抗生素, 其中使用第3代头孢+甲/奥硝唑40例, 使用喹诺酮类15例. 真菌及革兰阳性球菌检出前均未行预防性抗真菌和抗球菌治疗. 因腹腔感染不能控制致MODS死亡7例.

3 讨论

近年SAP IFI的发生率显著增加^[3]. 有资料^[4]显示50例SAP患者真菌感染率36%, 以腹腔真菌

感染为主占61.11%, 腹腔真菌感染率22%. Vege等^[5]回顾性分析了207例SAP, 发生腹腔真菌感染为15%, 真菌感染组住ICU时间长于细菌感染组, 真菌感染组较非感染组MV率高. 本组伴呼吸衰竭SAP IFI率为27.27%(15/55), 仍以腹腔真菌感染为主占73.33%(11/15), 腹腔真菌感染率20%(11/55), MV时间IFI组比BI组明显延长, 提示真菌感染使病情复杂化, 需要呼吸机支持治疗时间延长, 反之长时间MV应警惕IFI的发生.

本组SAP患者除了存在IFI的危险因素外如病情危重、MV、完全胃肠道外营养等, 还普遍存在腹内压增高(IAP>15.96 cmH₂O). Keskinen等^[6]报道84%的SAP患者发生腹内高压(intra-abdominal hypertension, IAH), IAH导致肠道功能障碍, 加之入ICU后在经验性使用抗革兰阴性杆菌抗菌素的压力下, 肠道屏障功能严重受损, 革兰阳性菌及真菌逐渐被筛选出来并从肠道易位, 成为腹腔感染的主要病原菌. 有动物实验证实^[7], SAP使用抗菌素6-9 d后出现肠道真菌易位. 本研究BI组病原菌检出时间早于IFI组真菌检出时间(5.14 d±2.21 d vs 10.13 d±2.59 d, P<0.05), 大部分(81.82%, 9/11)腹腔真菌检出前存在腹腔细菌感染, 混合粪肠球菌. 提示应警惕细菌感染后是否存在真菌感染. 有研究^[8]显示SAP在使用抗菌素7-12 d时, 预防性使用氟康唑治疗可降低真菌感染. 也有报道^[9]SAP真菌感染确诊时间较长平均24 d.

IAH与早期器官衰竭相关^[6]. IAH使膈肌上抬, 胸腔内压升高, 肺实质被压缩, 肺容积减少, 肺泡膨胀不全, IAH是导致呼吸衰竭的主要原因之一. IAH使肾灌注减少, 出现少尿、无尿和氮质血症, 甚至肾功能不全. IAH使循环阻力增大, 致心输出量减少, 发生心功能不全. 本研究IFI组和BI组IAP较NI组明显高, CRRT率、MODS数≥3发生率及病死率IFI组和BI组均高于NI组. 相关研究^[5,10]显示与BI组及NI组比较, IFI组的MODS率高于BI组及NI组.

■ 相关报道

有动物实验证实SAP使用抗菌素6-9 d后出现肠道真菌易位. 临床研究显示SAP在使用抗菌素7-12 d时预防性使用氟康唑治疗可明显降低SAP患者的真菌感染发生率、病死率, 缩短住院时间.

同行评价

本文设计合理, 对伴呼吸衰竭重症急性胰腺炎侵袭性真菌感染的诊断与治疗有一定的实用价值。

对于腹腔渗液多、IAH、脏器功能障碍但无手术条件者, B超引导下经皮腹腔穿刺置管灌洗引流术是较为安全、创伤性小的治疗方法。其在对腹腔坏死组织及渗液进行持续冲洗的同时, 可以减轻炎症反应, 缓解严重感染症状, 适当降低IAP, 为进一步治疗赢得时机。但外科干预是有创的侵入性操作, 因持续反复地冲洗引流管或引流管管理不善, 增加了包括真菌在内的院内感染的机会。本研究示外科干预率IFI组明显高于BI组, 与相关^[5]研究结果一致, 提示外科干预易导致真菌感染的发生, 是SAP IFI的危险因素^[11]。

本组SAP IFI还发生于肺及血源。腹腔真菌感染患者有半数合并呼吸机相关真菌肺炎, 真菌检出前已存在ICU内常见条件致病菌如铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌和鲍曼不动杆菌呼吸机相关肺炎。本组血源真菌感染率26.67%(4/15)。Nakamura等^[12]统计在血源真菌感染病例中, 93.6%的患者有中心静脉导管置入, 即绝大部分血源IFI与中心静脉导管的置入相关。建议拔出中心静脉导管并进行最优化的初始抗真菌治疗^[13]。Kochhar等^[4]报道腹腔真菌感染患者半数合并血源真菌感染, 单纯血源真菌感染率为38.89%。

病原真菌的分布因不同地域甚至不同医疗单位有所不同^[4,11]。本IFI组病原菌分布以白色念珠菌为主占57.14%, 其次为热带念珠菌占28.57%。及时掌握本医疗单位真菌的分布规律, 可为针对性的预防及治疗提供依据。

参考文献

1 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺

- 2 炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
- 3 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007). 中华内科杂志 2007; 46: 960-966
- 4 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
- 5 Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, Ray P, Sinha SK, Dutta U, Wig JD, Singh K. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 743-747
- 6 Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Baron TH, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Farnell MB, Sarr MG. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2065-2070
- 7 Keskinen P, Leppaniemi A, Pettila V, Piilonen A, Kempainen E, Hynninen M. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2007; 2: 2
- 8 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
- 9 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: 1608-1611
- 10 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: 759-761
- 11 De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-213
- 12 Chakrabarti A, Rao P, Tarai B, Shivaprakash MR, Wig J. Candida in acute pancreatitis. *Surg Today* 2007; 37: 207-211
- 13 Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of Candida infections in blood: susceptibilities of Candida spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. *J Infect Chemother* 2006; 12: 132-138
- 14 Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in Candida bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36: 2967-2972

编辑 曹丽鸥 电编 何基才