

制霉菌素预防重症监护病房机械通气患者侵袭性真菌感染的临床研究

陈志 杨春丽 贺慧为 曾俊

【摘要】 目的 观察经胃肠道给予制霉菌素对重症监护病房(ICU)机械通气患者侵袭性真菌感染(IFI)发生率及预后的影响。方法 采用前瞻性观察性研究,选择 2012 年 5 月 1 日至 2013 年 4 月 30 日江西省人民医院重症医学科需行有创机械通气的危重症患者,按信封法随机分配至两组,干预组经胃管内注入制霉菌素 1000 kU 每日 3 次,对照组给予促进胃肠动力药物作为安慰剂。入组后每隔 3 d(T0、T3、T6、T9)留取标本,观察分离菌株的分布情况,并计算校正定植指数(CCI),统计念珠菌血症发生率及 28 d 病死率,记录患者 ICU 住院时间和总住院时间。结果 共有 124 例患者入选,共分离出 874 株菌株,以白色念珠菌居多,占 57.6%(503/874),最常见的定植部位为口咽部,占 35.6%(311/874)。干预组 T6、T9 时 CCI 明显低于对照组[T6:0.19 ± 0.10 比 0.39 ± 0.15, T9:0.00(0.10) 比 0.45(0.30), 均 $P < 0.05$];干预组念珠菌血症发生率较对照组有所降低[5.0%(3/60)比 7.8%(5/64), $P > 0.05$], 28 d 病死率明显低于对照组[18.3%(11/60)比 34.4%(22/64), $P < 0.05$]。干预组 ICU 住院时间明显短于对照组($d: 9.56 \pm 3.47$ 比 11.89 ± 6.32 , $P < 0.05$), 但总住院时间($d: 18.35 \pm 7.42$ 比 20.58 ± 8.77)无明显统计学差异($P > 0.05$)。结论 经胃肠道给予制霉菌素片能减少 ICU 危重症患者白色念珠菌定植发生,缩短患者 ICU 住院时间。

【关键词】 制霉菌素; 机械通气; 侵袭性真菌感染

The clinical research of nystatin in prevention of invasive fungal infections in patients on mechanical ventilation in intensive care unit CHEN Zhi*, YANG Chun-li, HE Hui-wei, ZENG Jun. *Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi, China
Corresponding author: ZENG Jun, Email: Katherine-cjl@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of nystatin on incidence of invasive fungal infections (IFI) and the prognosis of mechanically ventilated critically ill patients. **Methods** A prospective study was conducted. Critical ill patients admitted to Department of Critical Care Medicine of Jiangxi Provincial People's Hospital from May 1st, 2012 to April 30th, 2013 needing mechanical ventilation were enrolled. The patients were randomly divided into two groups by envelope method. Patients in the nystatin group were administered nystatin 1000 kU three times a day via the gastric tube; and patients in the control group were given gastrointestinal prokinetic drug as placebo. The specimens were collected every 3 days throughout the ICU stay (T0, T3, T6, T9), the strain distribution was observed, and the corrected colonization index (CCI) of all patients were calculated. The incidence of candidemia and 28-day mortality as well as the duration of stay in ICU and hospital were also recorded. **Results** A total of 874 strains were isolated from 124 patients, of which *Candida albicans* accounted for 57.6% (503/874). The most frequently colonized body sites were oropharyngeal site, account for 35.6% (311/874). The CCI of the nystatin group were lower than those of the control group at T6 and T9 [T6: 0.19 ± 0.10 vs. 0.39 ± 0.15, T9: 0.00 (0.10) vs. 0.45 (0.30), all $P < 0.05$]. The incidence of candidemia in the nystatin group was slightly lower than that in control group [0.5% (3/60) vs. 7.8% (5/64), $P > 0.05$]. The mortality in the nystatin group was lower than that in control group [18.3% (11/60) vs. 34.4% (22/64), $P < 0.05$]. ICU day in the nystatin group was shorter than that in the control group (days: 9.56 ± 3.47 vs. 11.89 ± 6.32, $P < 0.05$). However, hospital day was similar in the two groups (days: 18.35 ± 7.42 vs. 20.58 ± 8.77, $P > 0.05$). **Conclusion** Nystatin might reduce the colonization of *Candida albicans* and was associated with shorter ICU day.

【Key words】 Nystatin; Mechanical ventilation; Invasive fungal infections

近年来随干细胞移植及实体器官移植技术的发展,大剂量广谱抗菌药物的长期应用,以及糖皮质激素、免疫抑制剂广泛应用等因素,侵袭性真菌感染

(IFI)的患病率和病死率呈显著上升趋势,其中念珠菌仍是目前临床最为最常见的病原体^[1-3]。念珠菌多部位定植是重症患者发生侵袭性念珠菌感染(ICI)的独立危险因素^[4-7]。已有临床报道口服制霉菌素(Nystatin)能减少非重症监护病房(ICU)的内、外科患者白色念珠菌定植的发生^[8-9],但对于白色念珠菌定植发生率达 50% 的 ICU 患者,制霉菌素的疗

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.08.007

基金项目:江西省医药卫生科技计划项目(20091008)

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院重症医学科(陈志、杨春丽、贺慧为),消化科(曾俊)

通信作者:曾俊,Email:katherine-cjl@163.com

效尚未得到临床验证,对于IFI发病率的影响亦缺乏研究报道^[10-11]。本研究拟评估经胃肠道给予制霉菌素对ICU危重症患者校正定植指数(CCI)及念珠菌血症发生率的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 入选标准:采用前瞻性观察研究方法,选择2012年5月1日至2013年4月30日在江西省人民医院重症医学科的需要进行有创机械通气的危重患者,急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分15分以上,具有发生IFI的高危宿主因素。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有入选患者或家属均签署知情同意书。

1.2 排除标准:①年龄<15岁;②妊娠期;③入院前已确诊为IFI;④预计ICU住院时间小于3d;⑤入院前2个月曾接受预防或治疗性抗真菌治疗;⑥有制霉菌素过敏史者。

1.3 试验方法:将入选者按信封法随机分配至两组,干预组经胃管内每日注入制霉菌素片1000kU,每日3次;对照组给予促进肠胃动力药物作为安慰剂,每日3次。

1.4 数据收集:记录两组患者入组时间、免疫状态、APACHE II评分、机械通气时间、抗菌药物和皮质类固醇激素使用情况;以及IFI的高危因素,如高龄(>65岁)、糖尿病、既往抗菌药物和皮质类固醇激素治疗或透析治疗、中心静脉导管、肠外营养、多次输血、胰腺炎、慢性肾衰竭、免疫抑制剂治疗、白细胞减少(白细胞计数<4×10⁹/L);记录与药物相关的不良反应和事件,如腹泻、恶心、呕吐、荨麻疹样皮肤反应等。

1.5 观测指标

1.5.1 念珠菌计数:两组患者入组后每隔3d(T0、T3、T6、T9)留取气道内分泌物、胃内容物、咽拭子、直肠拭子和腹股沟皮褶拭子、尿液标本,行念珠菌半定量计数。阳性标准:咽/直肠/腹股沟皮褶拭子念珠菌计数≥1×10²CFU/ml;胃内容物、气道内分泌物和尿念珠菌计数≥1×10⁵CFU/ml。观察分离菌株的分布情况,并计算各时间点CCI(CCI=阳性部位总数/总标本数)。

1.5.2 念珠菌血症发生率及病死率:两组患者入组后每隔3d(T0、T3、T6、T9)留取血标本,进行真菌培养检查,统计念珠菌血症发生率。记录患者28d病死率。

1.5.3 住院时间:记录ICU住院时间和总住院时间。

1.6 统计学分析:以SPSS 15.0统计软件进行数据处理,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较采用t检验,率的比较采用 χ^2 检验;非正态分布数据以中位数(四分位数间距)[M(Q_R)]表示,进行秩和检验;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较:研究期间共有124例患者入选,其中干预组60例,男性31例、女性29例,年龄(57.4±11.6)岁,APACHE II评分(19.5±2.4)分。对照组64例,其中男性38例、女性26例,年龄(59.5±13.8)岁,APACHE II评分(18.8±2.1)分。两组患者性别、年龄、APACHE II评分和IFI的高危因素比较差异均无统计学意义(均P>0.05),具有可比性。

2.2 菌株分布情况及来源(表1):共分离出874株菌株,以白色念珠菌居多,占57.6%(503/874),最常见的定植部位为口咽部,占35.6%(311/874)。

表1 是否采用制霉菌素干预两组ICU机械通气患者不同检测标本中菌种分布的比较

标本来源	组别	例数	真菌菌株(株)								合计
			白色念珠菌	光滑念珠菌	克柔念珠菌	近平滑念珠菌	热带念珠菌	未分类	毛霉菌	曲霉菌	
痰液	干预组	60	56	12	11	6	26	2	2	3	118
	对照组	64	89	16	12	12	43	3	1	4	180
胃内容物	干预组	60	7	1	0	0	2	0	0	0	10
	对照组	64	11	4	0	2	4	0	0	0	21
咽拭子	干预组	60	87	11	7	9	11	2	2	1	130
	对照组	64	116	18	9	12	17	4	3	2	181
直肠拭子	干预组	60	13	3	1	1	3	1	0	0	22
	对照组	64	24	3	2	2	2	3	0	0	36
腹股沟皮褶拭子	干预组	60	11	5	2	1	4	1	0	0	24
	对照组	64	26	9	2	1	6	2	0	0	46
尿液	干预组	60	17	2	3	5	1	0	0	0	28
	对照组	64	38	7	5	6	5	0	0	0	61
血液	干预组	60	2	0	0	1	1	0	0	0	4
	对照组	64	6	2	0	3	2	0	0	0	13
合计		124	503	93	54	61	127	18	8	10	874

注:ICU:重症监护病房

表 2 是否采用制霉菌素干预两组 ICU 机械通气患者各时间点 CCI 及预后指标的比较

组别	例数	CCI				念珠菌血症 发生率[% (例)]	28 d 病死率 [% (例)]	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
		T0($\bar{x} \pm s$)	T3($\bar{x} \pm s$)	T6($\bar{x} \pm s$)	T9[M(Q _R)]				
干预组	60	0.38 ± 0.13	0.32 ± 0.12	0.19 ± 0.10 ^a	0.00(0.10) ^a	5.0(3)	18.3(11) ^a	9.56 ± 3.47 ^a	18.35 ± 7.42
对照组	64	0.41 ± 0.15	0.36 ± 0.13	0.39 ± 0.15	0.45(0.30)	7.8(5)	34.4(22)	11.89 ± 6.32	20.58 ± 8.71

注: ICU: 重症监护病房, CCI: 校正定值指数; 入组后每隔 3 d 测定 CCI 1 次; 与对照组比较, ^aP<0.05

2.3 两组患者各时间点 CCI 比较(表 2): 制霉菌素干预 6 d 后 CCI 均明显低于对照组(均 P<0.05)。

2.4 两组患者念珠菌血症发生率、28 d 病死率比较(表 2): 干预组念珠菌血症的发生率虽低于对照组, 但差异无统计学意义(P>0.05); 而干预组患者 28 d 病死率较对照组明显降低(P<0.05)。

2.5 两组患者 ICU 住院时间、总住院时间比较(表 2): 干预组患者 ICU 住院时间、总住院时间较对照组明显缩短, 其中两组 ICU 住院时间比较差异有统计学意义(P<0.05)。

3 讨论

在过去的 20 年里, IFI 对危重症患者的临床诊疗工作带来了愈加严重的临床挑战。其中, 念珠菌仍然是目前欧美地区 ICU 中最为常见的 IFI 病原体^[1,12-14]。国外研究报道, 对于非粒细胞缺乏的危重症患者, 白色念珠菌定植发生率可高达 60%^[15-16]。本研究显示, 两组患者白色念珠菌定植发生率占 57.6%, 其中白色念珠菌和热带念珠菌占主要地位, 与国内近期多中心流行病学调查的研究结论^[17]相似。

念珠菌的定植是发生 ICI 的先决条件, 有研究报道多部位定植是重症患者发生 ICI 的独立危险因素, 在创伤、手术的打击下, 这部分患者容易出现菌群移位, 继发血源性感染^[18]。因此, 评估念珠菌定植严重程度具有一定临床意义^[16,19]。1994 年 Pittet 等^[20]提出了念珠菌定植指数(CI)的概念, 意指同一念珠菌菌种的阳性检测部位数/检测部位总数(除外血培养), 并指出 CI>0.5 时患者发生 IFI 的风险较高, 阳性预测值为 67%, 阴性预测值为 100%; 同时还发现 CCI 具有 100% 的敏感性, 且特异性亦较 CI 高。Piarroux 等^[21]研究发现, 定植指数达到阈值比念珠菌感染发生平均提早 6 d, 具有较高的临床预测价值, 而且在临床进行念珠菌抢先治疗可使 ICI 发生率由原来的 2.2% 降到 0, 且不增加耐药率。王东浩等^[22]的前瞻性研究亦发现, 运用 CCI 能筛选出 ICI 高危患者, 可增加对 ICU 内 ICI 实施抢先治疗的准确性和时效性。尽管存在一定争议, 但对于 ICU 患者目前仍提倡口服抗真菌药物以减少真菌定植, 降低 IFI 的发生率。

氟康唑是目前临床常用的预防真菌感染药物, 但 ICU 非白色念珠菌检出率不断增高, 唑类耐药的出现降低了氟康唑的预防、治疗效果。有研究指出, 预防性使用氟康唑并不能降低 ICU 患者 IFI 的发生率, 反而会增加患者住院总费用^[23-25]。制霉菌素是多烯类抗真菌药, 价格低廉, 具有广谱抗真菌作用。制霉菌素抗菌谱与两性霉素 B 相似, 除对念珠菌属具有抗菌活性外, 新型隐球菌、曲霉菌、毛癣菌、球孢子菌、荚膜组织胞质菌、皮炎芽生菌、皮肤癣菌等对该药亦敏感。制霉菌素主要通过与其真菌细胞膜上的固醇结合, 使细胞膜的通透性发生改变, 导致重要的细胞内物质外漏, 从而发挥抗真菌作用^[26]。但口服制霉菌素后胃肠道不吸收, 局部外用也不被皮肤和黏膜吸收, 几乎全部服药量以原形从粪便排出, 因此不良作用较少^[27]。本研究显示, 制霉菌素干预组患者入组后 6 d 开始 CCI 较对照组明显降低, 提示预防性使用制霉菌素能降低 ICU 患者念珠菌定植的发生率。

念珠菌定植会增加念珠菌血症的发病率, 合并念珠菌血症的危重症患者 ICU 住院天数、住院病死率均显著多于其他患者^[28]。Schelenz^[29]报道, ICU 内危重患者发生 ICI 归因病死亡率可高达 40%~50%, 且患者住院费用明显增加。本研究显示制霉菌素干预组患者随 CCI 下降, 28 d 病死率明显低于对照组, ICU 住院时间亦低于对照组, 原因考虑与经胃肠道去定植治疗后, 患者 IFI 发生率下降有关。而制霉菌素干预组患者念珠菌血症发生率虽略低于对照组, 但无统计学差异, 考虑与念珠菌血症发病率较低, 且本研究纳入样本数较少有关。

综上所述, 对 ICU 接受机械通气的危重症患者经胃肠道使用制霉菌素预防治疗, 能降低念珠菌定植的发生率, 缩短患者 ICU 住院时间, 降低危重症患者病死率, 是一种经济、安全、有效的治疗方法。但本研究病例数较少, 此结果尚需要多中心、随机、前瞻性研究证实。

参考文献

- [1] Hassan I, Powell G, Sidhu M, et al. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. J Infect, 2009, 59: 360-365.
- [2] Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care, 2010, 16: 445-452.

- [3] Marr KA. Invasive Candida infections: the changing epidemiology. *Oncology (Williston Park)*, 2004, 18: 9-14.
- [4] Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, et al. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15: 289-292.
- [5] Orii KO, Iwao Y, Higuchi W, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a fatal case of necrotizing fasciitis in an extremely low-birth-weight infant. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16: 289-292.
- [6] Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, et al. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol*, 1994, 32: 975-980.
- [7] Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut?. *Clin Infect Dis*, 2001, 33: 1959-1967.
- [8] Hu R, Jiang X, Wu Y. Prospective trial finds nystatin mouthwash effective prophylaxis for pulmonary invasive fungal infections that originate in the throat of patients with hematologic malignancies. *Neoplasma*, 2013, 60: 315-321.
- [9] Giglio M, Caggiano G, Dalfino L, et al. Oral nystatin prophylaxis in surgical/trauma ICU patients: a randomised clinical trial. *Crit Care*, 2012, 16: R57.
- [10] Caggiano G, Puntillo F, Coretti C, et al. Candida colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci*, 2011, 12: 7038-7047.
- [11] Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, et al. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect*, 2004, 57: 8-13.
- [12] Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, et al. Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23: 323-330.
- [13] Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23: 317-322.
- [14] Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27: 359-366.
- [15] León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28: 233-242.
- [16] Leleu G, Aegerter P, Guidet B, et al. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care*, 2002, 17: 168-175.
- [17] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68: 1660-1668.
- [18] 卢大乔, 张红金, 陈德昌. 肾移植术后重症肺部真菌感染的诊治分析. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 377-378.
- [19] 冯永文, 吴明, 李颖, 等. 重症监护病房人工气道患者胃液真菌鉴定及意义. *中国危重病急救医学*, 2012, 24: 96-99.
- [20] Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 1994, 220: 751-758.
- [21] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2443-2449.
- [22] 王东浩, 高心晶, 魏路清, 等. 校正念珠菌定植指数在重症侵袭性念珠菌感染抢先治疗中的应用——多中心前瞻性随机对照临床研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 525-528.
- [23] Sypula WT, Kale-Pradhan PB. Therapeutic dilemma of fluconazole prophylaxis in intensive care. *Ann Pharmacother*, 2002, 36: 155-159.
- [24] Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 1191-1200.
- [25] Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 2001, 233: 542-548.
- [26] Giuliano S, Ceccarelli G, Renzini V, et al. Candidemia in Neurosurgical Intensive Care Unit: preliminary analysis of the effect of topical Nystatin prophylaxis and adequate source control on patients with early tracheostomy intubation. *Ann Ig*, 2013, 25: 57-64.
- [27] Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149: 83-90.
- [28] 王东浩. 危重症患者侵袭性念珠菌感染临床诊治进展. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 764-766.
- [29] Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 Suppl 1: i31-34.

(收稿日期: 2013-07-02) (本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

罕见的呼吸道乳头状瘤病的恶性转化与人类乳头状瘤病毒 6 型感染和 p53 过度表达相关

目前认为, 呼吸道乳头状瘤病(RRP)是由于 6 型或 11 型人类乳头状瘤病毒(HPV)感染导致上呼吸道反复出现弥漫性乳头状瘤的一种慢性疾病。虽然 RRP 是一种顽固性疾病, 但其极少恶变, 且具体的机制目前尚未完全清楚。最近, 日本研究人员详细介绍了 1 例经历过 130 次手术并最终恶化为鳞状细胞癌的 HPV6 阳性 RRP 患者的临床过程。免疫组化分析显示, 导致 RRP 恶化的原因有可能是因为 HPV6 的长期存在导致了 p53 基因的失活, 从而引起细胞过度增殖。尽管在临床应用中的靶向治疗需要进一步的研究, 但该研究结果可能有助于开发新的治疗方法。

童斌, 胡森, 编译自《Springerplus》, 2013, 2(1): 153

C-反应蛋白并不能作为烧伤患者严重感染和脓毒症的预测指标

C-反应蛋白(CRP)是机体炎症反应的重要标志物之一, 但目前尚不清楚 CRP 能否用于预测烧伤患者严重感染或脓毒症的发生。为此, 加拿大研究人员进行了一项队列研究。共有 918 例烧伤儿童纳入了本次研究, 研究人员对患儿的 CRP 水平进行了动态监测(伤后 6 个月以内), 并利用方差分析及回归分析等统计学方法进行分析。结果显示: 研究纳入 315 例男孩和 603 例女孩, 所有患儿平均烧伤面积为(45 ± 23)%, III 度烧伤面积为(32 ± 27)%; 平均年龄为(7 ± 6)岁。CRP 水平与烧伤面积、存活率及性别显著相关; 大面积烧伤、存活及女孩的 CRP 水平明显较高(均 $P < 0.05$)。但是, CRP 并不能作为严重感染及脓毒症的预测指标。因此, 研究人员认为, 尽管 CRP 是烧伤后机体炎症反应的标志物, 但其并不能作为严重烧伤患者发生严重感染和脓毒症的预测指标。

罗红敏, 胡森, 编译自《Int J Burns Trauma》, 2013, 3(3): 137-143