

1 例呼吸道标本中白色念珠菌阳性的鉴别诊断与药物治疗分析

张萌萌^{1,2}, 朱可光^{2,3}, 孔旭东^{2*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 中日友好医院 药学部, 北京 100029; 3. 内蒙古赤峰市赤峰学院第二附属医院 药剂科, 内蒙古 赤峰 024000)

【摘要】 目的: 探讨呼吸道标本白色念珠菌培养阳性时, 定植与感染的判断手段及抗真菌治疗的合理使用。方法: 结合1例长期口服糖皮质激素、呼吸道标本中白色念珠菌阳性的社区获得性肺炎病例, 通过文献检索与复习, 为合理的抗真菌治疗寻找证据。结果与结论: 尽管该患者呼吸道标本中白色念珠菌呈阳性, 但通过临床预测规则及念珠菌定植指数判断其定植可能性大, 停用抗真菌治疗并未对其疾病转归产生影响。对于呼吸道标本白色念珠菌阳性的患者, 基于证据、利用多种手段及时判断其为定植或感染, 不仅能避免过度治疗, 也能保证抢先治疗的及时开展, 促进抗真菌药物的合理使用。

【关键词】 白色念珠菌; 抗真菌治疗; 定植

【中图分类号】 R978.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0072-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.017

Anti-fungal therapy of patients with positive *candida albicans* in respiratory tract specimen: a case report

ZHANG Meng-meng^{1,2}, ZHU Ke-guang^{2,3}, KONG Xu-dong^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chifeng University, Neimenggu Chifeng 024005, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the available measures to identify the colonization or infection of *candida albicans* when the growth of *candida* from respiratory tract secretions is confirmed, and promote the rational use of antifungal drugs. **Methods:** One patient in long-term immune-suppression state who was diagnosed as community acquired pneumonia with *candida* growth in the sputum was reported and analyzed. The evidence for rational use of antifungal agents was gathered through literature review. **Results and Conclusion:** Although *candida* was identified in the patient's respiratory tract specimen, it was more likely to be colonization rather than infection according to the clinical prediction rule and *candida* colonization index. Discontinuation of antifungal therapy had no effect on the prognosis of the patient's infection. It is rational to identify the colonization of *candida* when the respiratory culture result is positive, which is essential to avoid overtreatment, ensure preemptive antifungal therapy and promote rational use of antifungal agents.

【Key words】 *candida albicans*; anti-fungal therapy; colonization

白色念珠菌是我国院内真菌感染的常见种类之一^[1], 且白色念珠菌感染占念珠菌感染总数的70%~80%, 在念珠菌血症中占到53%^[2-3]。白色念珠菌(*candida albicans*, CA)属于条件致病真菌, 是人类和很多动物消化道和泌尿生殖道的正常菌群。由定植到感染是机体、病原体与环境相互作用

的结果。当机体防御能力下降, 如免疫屏障被破坏、菌群失衡或免疫应答差, 病原体毒力增强或出现耐药时, 白色念珠菌即可由定植转为感染, 破坏机体稳态。本病例分析中, 患者处于长期免疫抑制状态, 合并社区获得性肺炎, 呼吸道标本白色念珠菌培养阳性, 本文通过文献检索和复习, 结合患者病情判

〔收稿日期〕2016-11-11

〔作者简介〕张萌萌, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15810250705; E-mail: mmzhang0820@163.com

〔通讯作者〕*孔旭东, 男, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13810684000; E-mail: kxd023@outlook.com

断白色念珠菌是否为定植,进而评估停用抗真菌治疗的合理性。

1 病例资料

患者,男性,63岁,主因“发热3 d,咳嗽、咳痰2 d”,以“肺部阴影待查”于2015年10月10日入院。3 d前患者受凉后出现发热,体温最高38.0℃,伴畏寒、寒战,无咳嗽、咳痰,无乏力、纳差等不适,自服阿司匹林、小柴胡片后体温降至37.5℃。2 d前患者无明显诱因体温升至40.0℃,伴畏寒、寒战、咳嗽、咳痰,痰为黄色,量少,不易咳出,自服阿司匹林后体温降至38.0℃。1 d前患者无明显诱因再次出现发热,体温达38.0℃,伴畏寒、寒战、咳嗽、咳痰,痰为黄色,量多,易咳出,就诊于当地医院,给予注射用头孢西丁治疗后体温降至37.0℃。现为进一步诊治收入院。入院查体:T 39.0℃,P 100次·min⁻¹,R 20次·min⁻¹,BP 130/70 mmHg,全身散在褐色皮疹,双肺呼吸音粗,左下肺可闻及湿罗音;胸部CT示:左下肺炎,左侧胸腔积液。既往史:患者1年前于当地医院诊断为“荨麻疹血管炎”,2月前于外院诊断为“红斑狼疮”,给予甲泼尼龙片24 mg,口服,qd治疗。1年前发现肺部多发小结节,于外院行肺穿刺及热消融手术,病理结果回报:肺泡上皮不典型增生,组织碎小,不排除癌。2月前发现血糖升高,目前使用二甲双胍降糖治疗。对磺胺类药物过敏,表现为局部皮肤水泡。

结合患者症状、体征及辅助检查结果,诊断为社区获得性肺炎,考虑患者长期口服糖皮质激素,免疫功能差,且有反复抗感染治疗的病史,需考虑革兰阴性杆菌、耐药肺炎链球菌及铜绿假单胞菌感染的可能,予哌拉西林/他唑巴坦+左氧氟沙星经验性抗感染、盐酸氨溴索注射液祛痰治疗。

2 治疗经过

患者入院后使用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g,静脉滴注,q8 h;联合左氧氟沙星氯化钠注射液0.5 g,静脉滴注,qd经验性抗感染治疗。2015年10月11日,患者痰培养回报:白假丝酵母阳性,痰涂片镜检可见假菌丝;G试验回报:110.40 pg·mL⁻¹,阳性。2015年10月12日,凌晨患者发生室性心动过速、不完全性右束支传导阻滞,继发于重症感染可能性大,将抗感染方案调整为亚胺培南/西司他丁钠

0.5 g,静脉滴注,q6 h;联合伏立康唑片200 mg,口服,q12 h。2015年10月13日,患者体温仍高,波动于38.9~39.6℃,血常规回报:白细胞计数 $8.88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、红细胞计数 $2.33 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞计数 $7.74 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞百分数87.2%、血红蛋白85 g·L⁻¹、血小板计数 $121 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;快速C反应蛋白(CRP)>170 mg·L⁻¹;降钙素原(PCT):17.94 ng·mL⁻¹。床旁胸片复查结果示:左肺内渗出实变影,考虑感染性病变;心影增大,主动脉迂曲,感染未得到有效控制。遂于2015年10月13日转入呼吸重症监护室(RICU)。

患者转入RICU,继续伏立康唑抗真菌治疗。期间考虑耐药革兰阳性菌可能,药师建议加用万古霉素,调整抗感染方案为亚胺培南/西司他丁钠0.5 g,静脉滴注,q6 h;盐酸万古霉素注射液1.0 g,静脉滴注,q12 h;联合伏立康唑片200 mg,口服,q12 h治疗1 d;2015年10月14日,痰培养及药敏结果回报:耐万古霉素的屎肠球菌阳性,对利奈唑胺敏感。停用亚胺培南/西司他丁钠,将万古霉素更换为利奈唑胺,调整方案为利奈唑胺注射液0.6 g,静脉滴注,q12 h;联合伏立康唑片200 mg,口服,q12 h治疗4 d;2016年10月18日,患者出现口周疱疹,肺泡灌洗液培养结果回报:泛耐药鲍曼不动杆菌阳性,替加环素中介;白假丝酵母阳性,对氟康唑、伏立康唑均敏感。患者已使用伏立康唑8 d,感染无好转,除呼吸道标本白假丝酵母菌阳性外,无其他真菌感染证据,医师考虑白色念珠菌定植可能性大,咨询药师后予停用伏立康唑片,加用阿昔洛韦,调整方案为阿昔洛韦片500 mg,口服,qid;联合利奈唑胺注射液0.6 g,静脉滴注,q12 h治疗3 d;2015年10月22日,肺泡灌洗液培养回报:肺炎克雷伯菌阳性,对氨苄西林中介敏感、头孢唑林耐药、妥布霉素与庆大霉素敏感、头孢他啶敏感;白假丝酵母阳性,氟康唑、伏立康唑均敏感。前述方案基础上加用头孢哌酮/舒巴坦钠3 g,静脉滴注,q8 h治疗3 d后患者未再发热,2015年10月26日,复查血常规:白细胞计数 $4.80 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、红细胞计数 $2.54 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞计数 $3.96 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞百分数82.5%、血小板计数 $54 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、PCT:0.09 ng·mL⁻¹,感染好转。

治疗期间患者痰培养及肺泡灌洗液均显示白假

丝酵母菌阳性, 2015年10月11—18日使用伏立康唑8 d, 患者感染无明显好转, 停止抗真菌治疗后, 未对病情转归带来影响。

3 药理学分析与讨论

侵袭性念珠菌病包括念珠菌血症及严重念珠菌感染, 在住院患者中其预后和致死率与感染性休克相当, 高达40%~60%, 及时的经验性治疗有助于降低患者死亡的风险^[4-6]。然而, 侵袭性念珠菌病的诊断需结合患者表现、直接镜检结果、病原体培养结果、血清学方法以及影像学方法完成, 目前临床标准和病原学检测方法难以区分感染与定植^[7], 因此, 判断哪些患者可从预防性抗真菌治疗中获益变得关键却困难^[8]。临床上, 大多数医师倾向于对所有白色念珠菌培养阳性的病例进行抗真菌治疗, 这可能诱导耐药菌的出现^[8-9]。为了解决这个难题, 人们发现了多个与侵袭性念珠菌病发生相关的危险因素, 并建立评分规则或评分系统预测侵袭性念珠菌病的发生风险^[10-12]。也有研究发现, 检测生物标记物有助于侵袭性念珠菌病的早期诊断, 但目前应用较少^[13]。

Ostrosky-Zeichner等^[12]建立了一种针对ICU患者的临床预测规则利用已知的危险因素预测患者发生侵袭性念珠菌病的风险。当患者在入ICU的第1~3d使用全身抗生素治疗或有中心静脉置管, 且合并以下至少2项因素时, 则认为患者为侵袭性念珠菌病的高危人群。这些因素包括: ①全肠外营养支持(入ICU的第1~3天); ②任何形式的透析(入ICU的第1~3天); ③任何大型手术(入ICU的前7~0天); ④胰腺炎(入ICU的第-7~0天); ⑤使用糖皮质激素(入ICU的第-7~3天)或使用其他免疫抑制剂(入ICU的第-7~0天)。通过回顾性验证, 该规则识别出的侵袭性念珠菌病病例占所有病例的34%, 灵敏度为0.34, 而特异性为0.90, 可能成为识别高危人群的工具。该病例中, 患者在入ICU后前3d均使用全身抗生素治疗, 长期口服糖皮质激素, 无肠外营养支持、透析、大型手术以及胰腺炎, 因此, 根据上述临床预测规则, 该患者并非发生侵袭性念珠菌病的高危人群。

Pittet等^[10]则提出通过计算定植指数(colonization index, CI)或修正的定植指数

(corrected CI, CCI)进行判断的方法: $CI = \text{定植部位数目} / \text{取样培养的部位数目 (除外血培养)}$; $CCI = CI \times \text{念珠菌为优势菌群的部位数目} / \text{所有培养阳性的部位数目}$; 需每周2次在不同部位取样, 包括: 咽拭子或黏膜分泌物、胃液、尿液、粪便、引流液等, 当 $CI \geq 0.5$ 或 $CCI > 0.4$, 且患者的APACHE II评分 >20 分时, 即可认为患者为发生侵袭性念珠菌病的高危人群, 可进行预防性抗真菌治疗。由于病例中的患者血培养结果为阴性, 仅有呼吸道标本, 因此无法使用CI, 但其APACHE II评分 <20 , 因此, 按照CI或CCI, 该患者并非发生侵袭性念珠菌病的高危人群。

对于呼吸道标本中白色念珠菌阳性, 根据Kontoyiannis等^[14]的研究结果, 痰培养/BALF培养阳性对侵袭性念珠菌病的预测价值低; 且对非粒细胞缺乏患者进行抗真菌治疗不会影响临床结局, 也不能为患者带来临床获益, 反而可能延长机械通气时间^[15-17]。这些研究结果与美国感染性疾病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)的推荐是一致的, 即原发性下呼吸道念珠菌感染罕见, 其确诊必须借助病理学诊断结果, 即便呼吸道标本中念珠菌培养阳性, 也极少意味着侵袭性念珠菌病的发生, 不应进行抗真菌治疗^[18]。

该病例中, 医师为该患者停用伏立康唑片前, 考虑患者真菌定植可能性大, 咨询药师是否可以停用抗真菌药。药师使用上述预测规则与定植指数判断该患者并非发生侵袭性念珠菌病的高危人群, 结合美国IDSA指南, 认为医师可予停药处理。停药后, 药师继续监测患者症状、体征、病原学培养结果及影像学检查结果, 结合其停药后的抗感染诊断和治疗经过, 在确定病原体为肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌后, 通过痰液抽吸和针对性调整抗感染方案后, 患者病情好转, 呼吸道念珠菌阳性并未对其疾病转归造成影响。

综上, 与细菌感染的判断不同, 呼吸道标本中念珠菌培养阳性, 极少意味着侵袭性念珠菌病的发生。念珠菌的定植或感染可结合患者情况, 借助特定的预测规则和定植指数进行判断, 不应盲目对所有培养阳性的患者进行抗真菌治疗(血培养除外), 不仅能避免过度治疗, 也能保障抢先治疗的开展, 促进抗真菌药物的合理使用。

【参考文献】

- [1] 吕志强,于佳,张蔚,等.侵袭性真菌感染的预后因素分析[J].中国医师杂志,2014(7):925-929.
- [2] Kauffman C A. Overview of Candida infections. Available[EB/OL].(2015-12-29)[2016-11-01] <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-candida-infections?source=Out+of+date+-+zh-Hans&search=Candida+albicans&selectedTitle=1%7E111>.
- [3] 贾辅忠,李兰娟.感染病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2010.
- [4] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. The New England Journal of Medicine, 2002, 347 (25):2020-2029.
- [5] Morrell M, Fraser V J, Kollef M H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49 (9):3640-3645.
- [6] Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited [J]. Clin Infect Dis, 2003,37 (9):1172-1177.
- [7] Cornely O A, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2012, 18 (Suppl.) :S19-S37.
- [8] Eggimann P, Calandra T, Fluckiger U, et al. Invasive candidiasis: comparison of management choices by infectious disease and critical care specialists [J]. Intensive Care Medicine, 2005, 31 (11):1514-1521.
- [9] Fraser V J, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality [J]. Clin Infect Dis, 1992, 15 (3):414-421.
- [10] Pittet D, Monod M, Suter P M, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients [J]. Annals of Surgery, 1994, 220 (6):751-758.
- [11] Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later [J]. Intensive Care Medicine, 2014, 40 (10):1429-1448.
- [12] Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26 (4):271-276.
- [13] Caggiano G, Puntillo F, Coretti C, et al. Candida colonization index in patients admitted to an ICU [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12 (10):7038-7047.
- [14] Kontoyannis D P, Reddy B T, Torres H A, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study[J]. Clinical Infectious Diseases, 2002, 34 (3):400-403.
- [15] Albert M, Williamson D, Muscedere J, et al. Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study) [J]. Intensive Care Medicine, 2014, 40 (9):1313-1322.
- [16] Lindau S, Nadermann M, Ackermann H, et al. Antifungal therapy in patients with pulmonary Candida spp. colonization may have no beneficial effects [J]. Journal of Intensive Care, 2015, 3 (1):31.
- [17] Terraneo S, Ferrer M, Martin-Loeches I, et al. Impact of Candida spp. isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (1):94.
- [18] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48 (5):503-535.

投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统,自2015年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 www.lcywzlzz.com, 点击左上角“作者在线投稿”,按照系统提示注册为本刊作者(建议用常用邮箱名作为注册用户名,以防遗忘),提交个人信息及稿件信息,完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊2017年投稿须知