

大蒜素注射液对机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染的预防效果及临床意义

管 军 杨兴易 赵 良 林兆奋 许永华 刘军英 严 鸣

摘要 目的 探讨大蒜素注射液对机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染的预防效果及临床意义。方法 回顾分析近 3 年在我科 ICU 接受机械通气治疗的 147 例患者,其中 79 例下呼吸道深部真菌感染危险度评分 ≥ 25 ,根据是否使用大蒜素注射液作预防性用药,将 79 例分为预防组 and 对照组,比较分析两组在基础情况、机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染的发生率及最后结局方面的差别。结果 预防组和对照组在年龄、性别、APACHE II 评分、SAPS II 评分和 WVUH 评分方面差异无显著性。对照组机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染的发生率显著高于预防组($P < 0.01$),其相对危险度 RR 为 2.06(95% CI 1.25~3.38)。两组在病死率上差异无显著性($P > 0.05$)。结论 大蒜素注射液可有效降低机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染的发生率,而且价格低廉,是理想的预防性抗真菌药。

关键词 大蒜素;医院感染;深部真菌感染;呼吸机相关性肺炎

Preventive Effect and Clinical Significance of Garlicin Injection on Mechanical Ventilator-Associated Low Respiratory Tract Deep-seated Fungal Infection GUAN Jun, YANG Xing-yi, ZHAO Liang, et al Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai (200003)

Objective To investigate the preventive effect and clinical significance of garlicin injection on ventilator-associated low respiratory tract deep-seated fungal infection (VRFI) as pneumonia. **Methods** Retrospectively analysis on 147 patients underwent mechanical ventilation in our Intensive Care Unit (ICU) in recently 3 years was conducted. According to the garlicin injection administration was used or not, 79 patients with WVUH (West Virginia University Hospital) score ≥ 25 points were selected and divided into the preventive group and the control group, and the differences in baseline conditions, incidence of VRFI and hospital outcome between the two groups were compared. **Results** There was no significant difference between the two groups in baseline data as age, sex, APACHE II score, SAPS II score and WVUH score. But the incidence of VRFI in the preventive group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). The relative risk in the latter was 2.06 (95% CI 1.25-3.38). No significant difference was found between the two groups in hospital mortality ($P > 0.05$). **Conclusion** Garlicin injection can effectively reduce the incidence of VRFI, and is inexpensive, it is an ideal prophylactic anti-fungal drug.

Key words garlicin, nosocomial infection, deep-seated fungal infection, ventilator-associated pneumonia

深部真菌感染指真菌侵犯真皮粘膜、深部组织和内脏而引起的感染性疾病,是临床十分棘手的问题。在最近 20 年明显增多,主要集中于器官移植、恶性肿瘤、血液病和免疫缺陷的患者中^[1,2]。在综合性 ICU 病房,接受机械通气治疗的患者往往是危重病患者,有多种深部真菌感染的危险因素^[3]。由于诊断方法的局限,对于在下呼吸道检出的菌丝或培养出的真菌到底

是寄居还是感染常常难以明确判定^[4],结果一方面由于诊断困难,很多确有深部真菌感染的患者得不到及时治疗,有尸检统计结果显示^[5],只有不到 5% 的深部真菌感染患者生前接受过全身抗真菌治疗,另一方面,对于危重病患者,有真菌寄居往往意味着即将发生相应部位的深部真菌感染。而深部真菌感染一旦发生,就会增加住院费用和死亡率。因此对高危患者是否需要预防性的抗真菌治疗及如何进行是一个值得深入研究的问题^[6]。由于机械通气需要建立侵入性的人工气道,同时需要机械通气的患者往往病情危重,因此这部分患者就可能是下呼吸道深部真菌感染的高

危人群。鉴于大蒜素注射液的有效、低毒和广谱抗真菌作用^[7,8],我们尝试用大蒜素注射液预防机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染,结果报告如下。

资料与方法

1 机械通气相关性下呼吸道深部真菌感染诊断标准 以 2001 年中华人民共和国卫生部审定的医院感染诊断标准^[9]为依据,机械通气超过 48h,同时根据临床表现、体征和 X 线,同一部位连续两次真菌培养阳性或一次培养阳性加一次大量菌丝。

2 观察对象入选标准 1999 年 1 月—2001 年 12 月共 147 例在我科 ICU 住院,并进行过 48h 以上的有创机械通气治疗。回顾所有病例,根据西弗吉尼亚大学医院(West Virginia University Hospital, WVUH)对深部真菌感染危险因素的评估分析方式计算患者深部真菌感染危险度评分(以下简称 WVUH 评分^[6,10],WVUH 评分 ≥ 25 分者且剔除使用除大蒜素外的系统性抗真菌药者(如氟康唑、二性霉素 B 等),共 79 例。

3 临床资料 有 36 例预防性地使用了大蒜素注射液(下称预防组),43 例未使用大蒜素注射液(下称对照组)。预防组 36 例,男 24 例,女 12 例;年龄 20~84 岁,平均(56.8 \pm 20.0)岁;急性生理和慢性健康评分(APACHE II)评分 18.6 \pm 7.7,简明急性生理评分(SAPS II 评分)为 12.4 \pm 4.3,WVUH 评分 27.7 \pm 3.9;对照组 43 例,男 27 例,女 16 例;年龄 22~81 岁,平均(57.3 \pm 18.9)岁;APACHE II 评分 16.8 \pm 6.5,SAPS II 评分 11.9 \pm 4.2,WVUH 评分 27.3 \pm 4.1。两组年龄、性别、APACHE II 评分、SAPS II 评分和 WVUH 评分等方面差异无显著性($P>0.05$)。

4 治疗方法 两组患者一旦诊断下呼吸道真菌感染,仍以氟康唑和(或)二性霉素 B 常规治疗。

预防组采用大蒜素注射液(上海禾丰制药有限公司 30mg/支)90mg 加入 500ml 5% 葡萄糖注射液,静脉滴注,每天 1 次,持续使用,直至患者出现明确的 WVUH 评分 <20 分。

5 统计学方法 采用 NIOSA 医用统计软件(第四军医大学统计学教研室)。计量资料用成组 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1 两组真菌感染情况比较 预防组 36 例发生机械通气相关性下呼吸道真菌感染 11 例(30.6%),对照组 43 例发生机械通气相关性下呼吸道真菌感染 27 例(62.8%),两组比较,差异有显著性($\chi^2=8.16, P<$

0.01)。相对危险度 $RR=2.06$,95% CI 在 1.25~3.38。提示对照组下呼吸道真菌感染的发生率显著高于大蒜素预防组。

2 两组病死率比较 预防组 36 例死亡 19 例(52.8%),对照组 43 例死亡 30 例(69.8%),两组比较差异无显著性($\chi^2=2.40, P>0.05$)。

3 两组住院时间比较 预防组 13~86 天,平均 28.8 天;对照组 18~104 天,平均 40.1 天;两组比较差异有显著性($u=2.66, P<0.05$)。

讨 论

重症监护病房是深部真菌感染的高发区^[11-13],原因可能与患者病情危重和侵入性操作多有关。人工气道和机械通气是危重病患者最重要的辅助支持手段之一,同时也是 ICU 中下呼吸道院内感染的主要诱因,其中包括下呼吸道的深部真菌感染。鉴于深部真菌感染预后差,病死率高,而确诊又相当困难,因此有学者认为对深部真菌感染的高危患者有必要进行预防性抗真菌治疗,将感染控制在萌芽状态。进一步,虽然越来越多的医师开始重视对高危患者的真菌检查,也越来越理解对深部真菌感染预防性用药的必要性,但由于缺乏客观统一的标准,具体临床是否预防用药,如何实施,用多长时间,确实是个难题^[6]。

由于两性霉素 B 毒性大,尽管抗真菌效果好且抗菌谱广,仍不适于作预防性用药。目前以氟康唑作为预防用药最常见,体外试验提示^[7]氟康唑对白色念珠菌有较强的抑制作用,对热带念珠菌和新型隐球菌也有抑制作用,对临床分离的类星形念珠菌和其他类真菌没有作用。但长时间预防用药可能导致 3 个问题:(1)氟康唑主要对念珠菌类和隐球菌效果好,对其他真菌效果不佳^[6,7,14],由此可能导致氟康唑耐药的真菌选择性增长^[4]。(2)长时间用药带来的不良反应,如肝、肾的损害^[15-17]。(3)医疗费用上升。

大蒜素的有效成分是二烯丙基三硫化物。虽然大蒜素的作用机理不明了,但研究提示它对临床常见的深部真菌有广谱的抑菌和杀真菌作用。许龙根的研究^[8]提示肾移植后应用大蒜油胶囊可减少真菌感染的发生。

我们尝试用大蒜素注射液作预防性抗真菌用药,结果提示大蒜素注射液可明显地降低机械通气相关性下呼吸道真菌感染的发生率,不用大蒜素注射液作预防的机械通气患者其发生机械通气相关性下呼吸道真菌感染的危险度为 2.06。虽然预防组的病死率比对照组低,但统计学比较差异无显著性,可能与影响死亡

的混杂因素太多有关。大蒜素注射液能有效预防机械通气相关性下呼吸道感染的发生,除气味重外,无明显不良反应,而且价格低廉,是值得推荐的预防性抗真菌药。

参 考 文 献

- 1 黄 虑. 深部真菌感染的临床流行病学. 国外医药抗生素分册 2000 21(6):241—243.
Huang L. The clinical epidemiology of systemic fungal infection. Foreign Med Antibiotics 2000 21(6):241—243.
- 2 杨 岚, 彭道荣. 血液病深部真菌感染的临床分析. 中华医院感染学杂志 2000 10(3):182—183.
Yang L, Peng DR. Clinical analysis for systemic fungal infection of hematology patients. Chin J Nosocomial 2000 10(3):182—183.
- 3 郑瑞强, 周韶霞, 邱海波, 等. 综合性 ICU 深部真菌感染的流行病学初探. 急诊医学 2000 9(6):392—393.
Zhen RQ, Zhou SX, Qiu HB, et al. Epidemiology of systemic fungal infections in general ICU. J Emerg Med 2000 9(6):392—393.
- 4 陈德昌. 提高对深部真菌感染的认识. 内科急危重症杂志 2001 7(2):61—62.
Chen DC. Enhance the understanding of systemic fungal infection. J Intern Intensive Med 2001 7(2):61—62.
- 5 杜 斌, 张海涛, 陈德昌, 等. 3447 例尸检病例的深部真菌感染分析. 中华医学杂志 1996 76(5):352—354.
Du B, Zhang HT, Chen DC, et al. Invasive fungal infection in 3447 autopsy cases. Natl Med J China 1996 76(5):352—354.
- 6 黄 虑, 张永信. 深部真菌感染的预防性用药. 国外医药抗生素分册 2001 22(5):202—203.
Huang L, Zhang YX. Prophylactic medication for systemic fungi infection. Foreign Med Antibiotics 2001 22(5):202—203.
- 7 颜 鸣, 郭 涛, 张美侠, 等. 大扶康、大蒜素、大蒜油注射液对深部真菌的抑杀作用. 沈阳药科大学学报 2000 17(3):214—216.
Yan M, Guo T, Zhang MX, et al. The inhibitory and bactericidal action of diflucan, garlicin, and the garlic oil injection against system fungi. J Shengyang Pharm Univ 2000 17(3):214—216.
- 8 许龙根, 徐 敏, 宋启哲, 等. 大蒜油胶囊预防肾移植后真菌感染的临床研究. 中华器官移植杂志 2001 22(3):156—157.
- 9 Xu LG, Xu M, Song QZ, et al. Clinical study on the fungus infection following renal transplantation by garlic oil capsule. Chin J Organ Transplant 2001 22(3):156—157.
- 9 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). 中华医学杂志 2001 81(5):314—320.
Ministry of Health P. R. China. Diagnostic criteria for nosocomial infections(proposed). Natl Med J China 2001 81(5):314—320.
- 10 Thomas JC, Madigan M. A retrospective study to evaluate a computer based model for amplifying early anti-fungal intervention and microbial detection of patients at risk for fungemia. San Antonio, TX: Seventh Annual Focus on Fungal Infections, 1997.
- 11 Uzun O, Asciglu S, Anaissie EJ, et al. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. Clin Infect Dis 2001 33(12):1713—1717.
- 12 Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis 2001 33(2):177—186.
- 13 余 旻, 俞康龙, 林兆奋, 等. 危重病患者获得性真菌血症的临床研究. 中华医院感染学杂志 2001 11(1):7—9.
Yu M, Yu KL, Lin ZF, et al. Clinical research on acquired fungemia of critical ill patients. Chin J Nosocomial 2001 11(1):7—9.
- 14 Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. Cancer 2000 89(7):1611—1625.
- 15 秦树林. 深部真菌感染的诊断与治疗. 中国临床医生 2001 29(7):13—14.
Qin SL. Diagnosis and treatment of systemic fungal infection. Chin Clinician 2001 29(7):13—14.
- 16 戴自英, 刘裕昆, 汪 复, 主编. 实用抗菌药理学. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1998:252—253.
Dai ZY, Liu YK, Wang F, editors. Practical antimicrobial pharmacology. 2nd ed. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1998:252—253.
- 17 Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. Mycoses 2001 44(5):125—135.

(收稿 2003-06-02 修回 2003-11-05)