

雾化吸入两性霉素预防ICU住院患儿获得性真菌性肺炎的价值

常会娟, 李会娟, 张小宁, 靳秀红*

郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院呼吸科, 河南 郑州 450053

摘要: **目的** 探讨雾化吸入两性霉素预防ICU住院患儿获得性真菌性肺炎的价值。**方法** 采用总结性与回顾性研究方法, 2015年9月—2018年1月选择在郑州市儿童医院ICU住院的患儿180例作为研究对象, 根据治疗方法的不同分为观察组100例与对照组80例, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予雾化吸入两性霉素治疗, 1次/d, 直到出ICU病房。记录两组获得性真菌性肺炎发生情况, 记录两组患儿在治疗期间出现的发热、消化系统异常、电解质失衡等并发症情况, 比较两组外周T淋巴细胞亚群变化和炎症因子水平。**结果** 观察组与对照组的获得性真菌性肺炎分别为0.0%和7.0%, 观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗期间的发热、消化系统异常、电解质失衡等并发症发生率分别为9.0%和8.8%, 两组对比无显著差异。观察组治疗后的CD4⁺值显著增加, CD8⁺值显著降低, 与治疗前对比差异显著 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后对比无显著差异。两组治疗后的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与白介素-6 (IL-6) 值显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后观察组上述值也显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 雾化吸入两性霉素能有效预防ICU住院患儿获得性真菌性肺炎的发生, 且不会增加不良反应的发生, 其作用机制可能与增强机体免疫功能与抑制炎症因子的释放有关。

关键词: 雾化吸入; 两性霉素; 获得性真菌性肺炎; 免疫功能; 炎症因子

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 04-0725-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.026

Value of inhalation of amphotericin in prevention of acquired fungal pneumonia in ICU hospitalized children

CHANG Huijuan, LI Huijuan, ZHANG Xiaoning, JIN Xiuhong

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Zhengzhou University, Children's Hospital of Henan Province, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China

Abstract: **Objective** To explore the values of inhalation of amphotericin in the prevention of acquired fungal pneumonia in ICU hospitalized children. **Methods** Used the summary and review research method, from September 2015 to January 2018, 180 cases of ICU hospitalized children in the Children's Hospital of Zhengzhou University were selected and were divided into the observation group of 100 cases and 80 cases in the control group accorded to the different treatment methods, the control group were given routine treatment, the observation group were given inhalation of amphotericin therapy based on the control group treatment, the acquired fungal pneumonia incidence and prognosis in the two groups were recorded. **Results** The acquired fungal pneumonia in the observation group and the control group were 0% and 7% respectively, and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications such as fever, digestive system abnormality and electrolyte imbalance during the treatment of the two groups were 9% and 8.8% respectively, and there were no significant difference compared between the two groups. The CD4⁺ value of the observation group were significantly increased after treatment, and the CD8⁺ value were significantly decreased ($P < 0.05$). There were no significant difference between the control group before and after treatment ($P < 0.05$). The value of serum TNF- α and IL-6 in the observation group and the control group were significantly lower than that before the treatment ($P < 0.05$), and the above values in the observation group were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The atomization inhalation amphotericin can effectively prevent the occurrence of acquired fungal pneumonia in ICU hospitalized children, and it will not increase the incidence of adverse reactions. Its mechanism may be related to

收稿日期: 2018-11-15

第一作者: 常会娟(1979—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为重症监护室和呼吸科真菌性肺炎性。E-mail: changhuijuan12457@163.com

*通信作者: 靳秀红(1967—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为重症监护室和呼吸科真菌性肺炎性。E-mail: jinxiuhong12457@163.com

enhance the immune function of the body and inhibit the release of inflammatory factors.

Key words: Atomization inhalation; amphotericin; acquired fungal pneumonia; immune function; inflammatory factors

医院获得性肺炎是我国最常见的医院感染类型, 在我国的发生率为0.8%左右, 其中重症监护病房(ICU)中的发生率高于普通病房的5倍左右^[1-2]。病原微生物是导致医院获得性肺炎的主要病因, 其中真菌为常见的病原微生物^[3-4]。入住ICU的患儿存在多宿主因素, 比如自身免疫功能紊乱、长期治疗、疾病本身等, 更加容易导致患儿患真菌性肺炎, 不利于患儿的预后康复^[5]。特别是ICU住院患儿机体存在急性、严重、强烈和持久的过度应激反应, 可导致体内神经、内分泌系统、代谢和其他各系统均发生剧烈反应, 是获得性真菌性肺炎的易感人群^[6-7]。虽然获得性真菌性肺炎的发病率远低于细菌和病毒, 但由于该病早期诊断困难, 初期治疗易延误, 需要加强早期预防与干预^[8-9]。两性霉素B是从多结链霉菌(*Streptomyces*)中提取得到, 属于杀真菌型抗生素的一种, 也是治疗侵袭性真菌感染的常见药物, 不过采用静脉注射治疗可带来一定的不良

反应, 而雾化吸入可能限制其对患者全身的不良反应^[10-11], 不过在本地区的报道还不多见。本文具体探讨了雾化吸入两性霉素B预防ICU住院患儿获得性真菌性肺炎的价值。

1 临床资料

1.1 研究对象

采用总结性与回顾性研究方法, 2015年9月—2018年1月选择在郑州市儿童医院ICU住院的患儿180例作为研究对象, 纳入标准: 患儿年龄3~12岁, 性别不限; ICU住院时间 ≥ 7 d; 患儿家属愿意签署书面知情同意书。排除标准: 入ICU期发现有获得性肺炎; 既往有两性霉素B过敏史患儿; 依从性差, 家属不合作者; 研究期间死亡的患儿; 有先天性心肝肾异常的患儿。根据治疗方法的不同分为观察组100例与对照组80例, 两组患儿的ICU住院时间、APACHE II评分、性别、年龄等资料对比无显著差异。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	ICU住院时间/d	APACHE II评分	性别/例		年龄/岁
				男	女	
对照	80	8.99 $\pm$ 1.78	14.98 $\pm$ 1.82	43	37	6.82 $\pm$ 0.99
观察	100	9.22 $\pm$ 1.48	14.28 $\pm$ 2.11	55	45	6.39 $\pm$ 1.82

1.2 治疗方法

对照组给予常规治疗, 根据患儿的原发疾病进行针对性干预, 按ICU处理流程作相应处理。

观察组在对照组治疗的基础上给予雾化吸入两性霉素B治疗, 用两性霉素B粉针剂(上海新先锋药业股份有限公司, 国药准字H20030891, 规格25 mg, 生产批号: 150101、160205、170810、180101) 5 mg+生理盐水5 mL, 在5~6 L/min的氧流量下射流雾化吸入, 1次/d, 直到出ICU病房。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患儿医院获得性真菌性肺炎的发生情况 在入院48 h后进行判定: 血液标本曲霉菌检测阳性; 合格痰液经直接镜检发现菌丝; 肺泡灌洗液经直接镜检发现菌丝, 真菌培养阳性; 合格痰液或直接镜检或培养新生隐球菌阳性; 血液、胸液标本隐球菌抗原阳性以上至少符合1项微生物检查依据可建立诊断医院获得性真菌性肺炎。

1.3.2 并发症对比 记录两组患儿在治疗期间出现的发热、消化系统异常、电解质失衡等并发症情况。

1.3.3 外周血T淋巴细胞亚群变化对比 在治疗前与治疗14 d后清晨抽取空腹时静脉血3 mL, 选择FACS Calibur型流式细胞仪(美国BD公司)检测患者T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺细胞百分比。

1.3.4 炎症因子变化对比 取同一时间点的空腹时静脉血3 mL, 采用酶联免疫法检测炎症因子[白介素-6(IL-6)与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的表达。

1.4 统计方法

应用SPSS22.00统计软件进行统计学分析, 计量数据与计数数据用 $\bar{x} \pm s$ 、构成比、百分比与率表示, 对比方法主要为 t 检验与 χ^2 分析等, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 获得性真菌性肺炎发生率对比

观察组与对照组的获得性真菌性肺炎分别为

0.0%和7.0%,观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 并发症发生情况对比

两组治疗期间的发热、消化系统异常、电解质失衡等并发症发生率分别为9.0%和8.8%,两组对比无显著差异。见表3。

2.3 T淋巴细胞亚群变化对比

观察组治疗后的CD4⁺值显著增加,CD8⁺值显

表2 两组获得性真菌性肺炎发生率对比
Table 2 Comparison on incidences of acquired fungal pneumonia between two groups

组别	n/例	获得性真菌性/例	发生率/%
对照	80	6	7.0
观察	100	0	0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表4 两组治疗前后T淋巴细胞亚群变化对比

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets before and after treatment

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80	52.22±12.85	53.37±11.37	38.29±4.91	36.91±6.33
观察	100	51.98±14.19	62.96±9.33**	38.97±8.23	30.22±7.12**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; * $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组治疗前后炎症因子变化对比

Table 5 Comparison on inflammatory factors before and after treatment between two groups

组别	n/例	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80	8.66±1.34	6.43±1.09*	289.65±20.37	182.44±33.92*
观察	100	8.64±1.55	3.65±0.98**	288.36±14.98	95.67±18.54**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; * $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

ICU是医院感染控制的重点部门,且收治在ICU中的患儿大多免疫力低下,侵入性操作较多,普遍呈现出高度耐药、多重耐药的态势^[12]。ICU患者的医院获得性肺炎发病率及死亡率均高于普通病房,而且近年来其不断升高。真菌是ICU住院患儿获得性肺炎的主要病原菌,主要为酵母样真菌和以曲霉为主的丝状真菌。真菌广泛存在于自然界中,并可寄生于正常人的口腔、阴道、上呼吸道、消化道黏膜上,在人体免疫力低下时,易继发感染^[13]。真菌作为一种条件致病菌,其感染多受机体生理状态的影响,在临床实际工作中获得性真菌性肺炎的诊

表3 两组治疗期间并发症发生情况对比

Table 3 Comparison on complications during treatment between two groups

组别	n/例	发热/例	消化系统异常/例	电解质失衡/例	合计/%
对照	80	1	3	3	8.8
观察	100	2	3	4	9.0

著降低,与治疗前对比差异有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗前后对比无显著差异。见表4。

2.4 炎症因子变化对比

观察组与对照组治疗后的血清TNF- α 与IL-6值显著低于治疗前同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后上述值也显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

断容易延误,对于治疗与预防的要求比较高^[14]。

获得性真菌性肺炎的主要治疗是使用抗真菌药物,药物种类繁多,但是长期使用的效果并不佳,且长期使用有一定的不良反应。两性霉素B是常见的抗真菌药物,其能与真菌细胞膜上的固醇相结合,从而诱导损伤细胞膜的通透性,杀死真菌或者抑制真菌的生长^[15-16]。不过有研究表明,ICU患儿的本身疾病就比较严重,再加上使用真菌药物,可诱发器官功能障碍,导致ICU患儿死亡率上升。雾化吸入是通过震荡、射流的方法将药物体液或混悬液变成雾状形式,通过呼吸道吸入,使药物作用于呼吸道黏膜的一种给药方法^[17]。本研究显示观察

组与对照组的获得性真菌性肺炎分别为0.0%和7.0%,观察组显著低于对照组($P<0.05$);两组治疗期间的发热、消化系统异常、电解质失衡等并发症发生率分别为9.0%和8.8%,两组对比无显著差异,表明雾化吸入两性霉素能有效预防患儿发生获得性真菌性肺炎,且不会增加不良反应的发生。也有研究表明,雾化吸入两性霉素B在中性粒细胞减少患者中的应用,能有效预防侵袭性肺曲霉病的发生^[18]。在预防并发症中,发热期间嘱患者多饮开水,根据医嘱使用解热镇痛药或物理降温;消化道反应较重的患者必要时给予欧贝针、胃复安止吐治疗;电解质失衡患者要加强补液及口服补钾等对症治疗^[19]。

随着ICU住院患儿广谱抗生素、新型免疫抑制剂的应用,获得性真菌性肺炎呈持续上升趋势。特别是多数患儿的免疫功能下降,治疗时间较长,从而增加了获得性真菌性肺炎感染的机会^[20]。本研究显示观察组治疗后的CD4⁺值显著增加,CD8⁺值显著降低,与治疗前对比差异显著($P<0.05$);对照组治疗前后对比无显著差异。从机制上分析,两性霉素B能导致细胞内重要物质如氨基酸、核苷酸、钾离子等外漏,破坏细胞的正常代谢进而杀死和抑制其生长^[21]。相关研究表明两性霉素的应用能增强巨噬细胞吞噬能力,更好地改善严重烧伤患儿细胞免疫抑制状态,使机体对感染的抵抗能力提高^[22]。

ICU住院患儿多伴随促炎细胞因子如TNF- α 、IL-6的过量表达,其中TNF- α 为主要的炎症细胞因子,TNF- α 及其诱导的一系列细胞因子如IL-6的释放是引起患儿病情加重的主要原因之一^[23]。本研究显示观察组与对照组治疗后的血清TNF- α 与IL-6值显著低于治疗前($P<0.05$),观察组治疗后上述值也显著低于对照组($P<0.05$)。从机制上分析,雾化吸入治疗可直接将定植在口腔、呼吸道的真菌杀死,能缓解机体的急性相反应过程,从而抑制炎症因子的释放。不过在应用过程中,要规范雾化吸入方法,加强患儿的功能锻炼,以助于雾化微粒沉积于气道和肺泡;患儿治疗期间应避免剧烈运动和情绪激动^[24]。

综上所述,雾化吸入两性霉素能有效预防ICU住院患儿获得性真菌性肺炎的发生,且不会增加不良反应的发生,其作用机制可能与增强机体免疫功能与抑制炎症因子的释放有关。

参考文献

[1] Pamidimukkala U, Kancharla A, Sudhaharan S, et al. Isolation of the Rare Opportunistic Yeast *Saprochaete*

capitata from Clinical Samples-Experience from a Tertiary Care Hospital in Southern India and a Brief Review of the Literature [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(9): DC36-DC42.

- [2] 常慧澜. 肺结核合并真菌性肺炎临床分析 [J]. 临床医学, 2013, 33(5): 60-61.
- [3] Sütçü M, Acar M, Genç G E, et al. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis [J]. Turk Pediatri Ars, 2017, 52(3): 145-153.
- [4] Mamishi S, Zomorodian K, Saadat F, et al. Osteomyelitis and lung abscess due to *Aspergillus fumigatus* in a chronic granulomatous disease patient [J]. Curr Med Mycol, 2016, 2(3): 37-41.
- [5] 庄春香, 张桂. 两性霉素B治疗肺部合并眼部真菌感染1例的护理 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(22): 5518-5518.
- [6] Barańska M, Kroll-Balcerzak R, Gil L, et al. Successful treatment of pulmonary candidiasis and aspergillosis in patient with refractory Hodgkin lymphoma using micafungin - case study and brief literature review [J]. Cent Eur J Immunol, 2017, 42(1): 111-115.
- [7] 罗雅玲. 两性霉素B治疗真菌性肺炎合并肝功能异常患者的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(5): 94-96.
- [8] Hirano T, Yamada M, Sato K, et al. Invasive pulmonary mucormycosis: rare presentation with pulmonary eosinophilia [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 76.
- [9] 李芳, 耿文奎, 邓晓军, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病患者死亡危险因素分析 [J]. 中国临床新医学, 2012, 05(5): 423-427.
- [10] Li Y H, Sun P, Guo J C. Clinical analysis of diabetic combined pulmonary mucormycosis [J]. Mycopathologia, 2017, 182(11-12): 1111-1117.
- [11] Rodrigues M E, Lopes S P, Pereira C R, et al. Polymicrobial ventilator-associated pneumonia: fighting *in vitro* *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* biofilms with antifungal-antibacterial combination therapy [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170433.
- [12] 蒋红云. 慢性阻塞性肺疾病患者继发真菌性肺炎的特点及耐药情况 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(11): 2009-2011, 2012.
- [13] Lee J H, Hyun J S, Kang D Y, et al. Rare complication of bronchoesophageal fistula due to pulmonary mucormycosis after induction chemotherapy for acute myeloid leukemia: a case report [J]. J Med Case Rep, 2016, 16(10): 195.
- [14] Sipiczki M, Tap R M. *Candida vulturna* pro tempore sp. nov., a dimorphic yeast species related to the *Candida*

- haemulonis species complex isolated from flowers and clinical sample [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2016, 66(10): 4009-4015.
- [15] 孟阳. 两性霉素B治疗儿童真菌性肺炎的护理研究[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(13): 178-179.
- [16] Luo C, Wang J, Hu Y, et al. Cunninghamella bertholletiae Infection in a HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplant recipient with graft failure: case report and review of the literature [J]. Mycopathologia, 2016, 181(9-10): 753-758.
- [17] Argüder E, Şentürk A, Hasanoğlu H C, et al. Unique case of pseudomembranous *Aspergillus Tracheobronchitis*: Tracheal Perforation and Horner's Syndrome [J]. Mycopathologia, 2016, 181(11-12): 885-889.
- [18] 夏金玲. 重症监护病房患发肺部感染患者的病原微生物分布及耐药性分析 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(9): 133-136.
- [19] Yamawaki S, Nakashima K, Suzuki F, et al. Rice-field drowning-associated pneumonia in which *Pseudomonas spp.*, *Aspergillus fumigatus*, and *Cunninghamella sp* [J]. Are Isolated. Intern Med, 2016, 55(7): 825-829.
- [20] Delia M, Monno R, Giannelli G, et al. Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: A case report and review of the literature [J]. Mycopathologia, 2016, 181(5-6): 457-463.
- [21] Tan X, Chen R, Zhu S, et al. Candida albicans airway colonization facilitates subsequent *Acinetobacter baumannii* Pneumonia in a rat model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(6): 3348-3354.
- [22] 于晓佳, 周虹, 崔向丽. 注射用两性霉素B致肝损害的药学监护 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1475-1476, 1490.
- [23] Wang H, Liu Y, Chen S C, et al. *Chaetomium atrobrunneum* and *Aspergillus fumigatus* in multiple tracheal aspirates: Copathogens or symbiosis [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(2): 281-285.
- [24] Lee J M, Graciano A L, Dabrowski L, et al. Coccidioidomycosis in infants: A retrospective case series [J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(8): 858-862.

(上接第711页)

- [8] 刘洪千, 林宗斌, 祁璘, 等. 康艾注射液联合常规化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及其疗效分析 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(6): 669-672+712.
- [9] 李波, 董记刚, 王守光, 等. 局部晚期非小细胞肺癌盐酸埃克替尼联合放疗及微波热疗临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(17): 1232-1236.
- [10] 纪春东, 于秀芹, 赖永新. 盐酸埃克替尼治疗EGFR突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 河北医学, 2017, 23(1): 100-102.
- [11] 杨金霞, 元小改, 田莹莹, 等. 盐酸埃克替尼治疗晚期复发非小细胞肺癌患者的临床疗效 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(6): 645-647.
- [12] 田春艳, 李馥郁, 杨晋, 等. 盐酸埃克替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌临床效果及对患者免疫功能影响 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(8): 64-68.
- [13] 杨君, 郭晓辉, 汪力慧. 替吉奥联合康艾注射液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性 [J]. 海南医学, 2016, 27(7): 1073-1077.
- [14] 符少娘, 林青, 杨威, 等. 康艾注射液对非小细胞肺癌患者细胞、体液及红细胞免疫状态的影响研究 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(4): 431-435.
- [15] 周红, 高亚洲. 康艾注射液联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1050-1054.
- [16] 张世才, 张星星, 康维娜, 等. 康艾注射液辅助序贯放化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效探究 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(S1): 50-52.