

·论著·烧创伤感染与免疫·

本文亮点:

- (1) 探索出危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者感染的主要部位为创面和血流,感染的真菌主要是假丝酵母菌属真菌,病原菌混合感染比例较高。
- (2) 筛选出病原菌混合感染、合并吸入性损伤和合并高血压是危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的独立危险因素。



危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者的临床特征及死亡危险因素分析

李琰光 昌帅磊 谢江帆 叶向阳 王磊 李廷仓 李允 李晓亮

郑州市第一人民医院烧伤科, 郑州 450004

通信作者: 李晓亮, Email: steven0204121@126.com

【摘要】 目的 探讨危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者的临床特征及死亡的危险因素。

方法 采用回顾性病例系列研究方法。2017年1月—2022年12月,郑州市第一人民医院收治88例符合入选标准的危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者,其中男61例、女27例,年龄26~74岁。统计患者侵袭性真菌感染部位和病原菌检出情况。依据入院后28 d内的生存结局,将患者分为存活组(63例)和死亡组(25例)。比较2组患者入院时年龄、性别、体重、烧伤总面积、合并吸入性损伤情况、合并高血压和糖尿病情况、急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分以及伤后入院时间等基本资料与伤情,入院后24 h内检测的白细胞计数、血小板计数、红细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、葡萄糖、肌酐、尿素氮、D-二聚体、半乳甘露聚糖(GM)、1,3-β-D葡聚糖和肌酸激酶等生化指标水平,治疗过程中连续性肾脏替代治疗、呼吸机辅助呼吸、气管切开、深静脉置管、手术植皮>2次等有创操作和应用血管活性药物情况,入院后1、3、7、14 d的C反应蛋白(CRP)、降钙素原、乳酸、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等感染指标水平,治疗过程中病原菌检出情况。对数据行独立样本 t 检验、重复测量方差分析、 χ^2 检验、Mann-Whitney U 检验、Bonferroni校正。行多因素logistic回归分析,筛选影响危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的独立危险因素。 **结果** 侵袭性真菌感染的主要部位为创面(67例)和血流(46例),感染的真菌主要为假丝酵母菌属真菌(58株),病原菌混合感染者共30例。与存活组比较,死亡组患者入院时APACHE Ⅱ评分、合并吸入性损伤和高血压比例均明显升高($t=2.11$, χ^2 值分别为6.26、9.48, $P<0.05$),其余基本资料和伤情均无明显变化($P>0.05$)。与存活组比较,死亡组患者入院后24 h内D-二聚体、GM、1,3-β-D葡聚糖水平均明显升高(t 值分别为2.42、2.05、2.21, $P<0.05$),入院后24 h内其余生化指标及治疗过程中行各项有创操作和应用血管活性药物比例均无明显变化($P>0.05$)。2组患者入院后1、3 d的感染指标水平均相近($P>0.05$),死亡组患者入院后7 d的降钙素原与入院后14 d的CRP、降钙素原、乳酸、IL-6和TNF-α水平以及病原菌混合感染比例均明显高于存活组(t 值分别为4.69、3.89、6.70、6.14、4.65、3.26, $\chi^2=12.67$, $P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,合并吸入性损伤、合并高血压和病原菌混合感染均为影响危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的独立危

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230415-00127

本文引用格式: 李琰光, 昌帅磊, 谢江帆, 等. 危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者的临床特征及死亡危险因素分析[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(7): 618-624. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230415-00127.

Li YG, Chang SL, Xie JF, et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors of death in critical burn patients complicated with invasive fungal infection[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(7): 618-624. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230415-00127.



险因素(比值比分别为 5.98、4.67、6.19, 95% 置信区间分别为 1.42~15.39、1.41~25.28、1.86~20.58, $P < 0.05$)。 **结论** 危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者感染的主要部位为创面和血流, 感染的真菌主要为假丝酵母菌属真菌, 病原菌混合感染比例较高; 该类患者死亡的独立危险因素为合并吸入性损伤、合并高血压和病原菌混合感染。

【关键词】 烧伤; 侵袭性真菌感染; 危险因素; 混合感染

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ20200700、LHGJ20220809)

Analysis of clinical characteristics and risk factors of death in critical burn patients complicated with invasive fungal infection

Li Yanguang, Chang Shuailei, Xie Jiangfan, Ye Xiangyang, Wang Lei, Li Yancang, Li Yun, Li Xiaoliang

Department of Burns, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China

Corresponding author: Li Xiaoliang, Email: steven0204121@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of critical burn patients complicated with invasive fungal infection. **Methods** A retrospective case series study was conducted. From January 2017 to December 2022, 88 critical burn patients combined with invasive fungal infection who met the inclusion criteria were admitted to Zhengzhou First People's Hospital, including 61 males and 27 females, aged 26–74 years. Data on invasive fungal infection sites and the detection of pathogens in patients were recorded. According to the survival outcome within 28 days after admission, the patients were divided into survival group (63 cases) and death group (25 cases). The following data of patients were compared between the two groups, including the basic data and injuries of patients at admission such as age, sex, body weight, total burn area, combination of inhalation injury, combination of hypertension and diabetes, acute physiology and chronic health status evaluation II (APACHE II) score, and admission time after burns, the levels of blood biochemical indexes within 24 h after admission such as white blood cell count, platelet count, red blood cell count, monocyte count, neutrophil count, lymphocyte count, alanine transaminase, aspartate transaminase, glucose, creatinine, urea nitrogen, D-dimer, galactomannan (GM), 1,3- β -D glucan, and creatine kinase, the application of invasive procedures and vasoactive drugs during the treatment such as continuous renal replacement therapy, ventilator-assisted breathing, tracheotomy, deep vein catheterization, skin grafting >2 times, the levels of infection indicators on post admission day (PAD) 1, 3, 7, and 14 including C-reactive protein (CRP), procalcitonin, lactic acid, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the detection of pathogens in the process of treatment. Data were statistically analyzed with independent sample t test, analysis of variance for repeated measurement, chi-square test, Mann-Whitney U test, and Bonferroni correction. Multivariate logistic regression analysis was performed to screen the independent risk factors that affected death of critical burn patients complicated with invasive fungal infection. **Results** The main sites of invasive fungal infection were the wounds (67 cases) and blood stream (46 cases), with *Candida* fungi (58 strains) as the main strain for fungi infection, and there were a total of 30 cases of infection with mixed pathogenic bacteria. Compared with those in survival group, the APACHE II score, proportions of combination with inhalation injury and hypertension of patients in death group were significantly increased ($t = 2.11$, with χ^2 values of 6.26 and 9.48, respectively, $P < 0.05$), while the other basic data and injury condition had no significant changes ($P > 0.05$). Compared with those in survival group, the levels of D-dimer, GM, and 1,3- β -D glucan of patients in death group were significantly increased within 24 h after admission (with t values of 2.42, 2.05, and 2.21, respectively, $P < 0.05$), while the other blood biochemical indexes within 24 h after admission, as well as the proportions of applying invasive procedures and application of vasoactive drugs during the treatment process were not significantly changed ($P > 0.05$). The levels of infection indicators of patients on PAD 1 and 3 were similar between the two groups ($P > 0.05$). The procalcitonin level on PAD 7 and the levels of CRP, procalcitonin, lactic acid, IL-6, and TNF- α on PAD 14, as well as the proportion of infection with mixed pathogenic bacteria of patients in death group were significantly higher than those in survival group (with t values of 4.69, 3.89, 6.70, 6.14, 4.65, and 3.26, respectively, $\chi^2 = 12.67$, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that combination with inhalation injury, combination with hypertension, and infection with mixed pathogenic bacteria were independent risk factors for death of critical burn patients complicated with invasive fungal infection (with odds ratios of 5.98, 4.67, and 6.19, respectively, 95% confidence intervals of 1.42–15.39, 1.41–25.28, and 1.86–20.58, respectively, $P <$

0.05). **Conclusions** The main sites of infection in critical burn patients complicated with invasive fungal infection are the wounds and blood stream, with *Candida* fungi as the main strain for fungi infection, and a large proportion of infection with mixed pathogenic bacteria. The combined inhalation injury, combined hypertension, and infection with mixed pathogenic bacteria are the independent risk factors for the death of those patients.

【Key words】 Burns; Invasive fungal infections; Risk factors; Mixed infection

Fund program: Henan Medical Science and Technology Research Tackling Project (LHGJ20200700, LHGJ20220809)

侵袭性真菌感染是危重烧伤的一种严重并发症。近年来,随着烧伤救治技术的不断进步,危重烧伤患者 28 d 生存率逐渐提高,随之而来的是住院时间的延长及抗生素应用强度及使用时间的增加,这使得临床真菌感染的发病率呈逐年增高的趋势^[1]。尤其是随着微生物实验室检测技术的发展,危重烧伤患者真菌感染的检出率呈上升趋势。研究表明,近 20 年来,真菌感染已经成为威胁危重烧伤患者生存的严重风险之一^[2-3]。本研究总结烧伤 ICU 中发生侵袭性真菌感染的危重烧伤患者的临床资料,探讨其临床特点和死亡的独立危险因素,为提高该类患者的临床救治成功率提供参考。

1 对象与方法

本回顾性病例系列研究符合《赫尔辛基宣言》的基本原则。根据郑州市第一人民医院伦理委员会政策,可以在不泄露患者身份信息的前提下对其临床资料进行分析、使用。

1.1 入选标准

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)重度或特重度烧伤;(3)符合《烧伤侵袭性真菌感染诊断与防治指南(2012版)》中标准^[4],诊断为烧伤侵袭性真菌感染。(4)住院时间 > 14 d。排除标准:(1)既往患有心血管病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、心肝肾功能不全等严重疾病;(2)临床资料严重缺失。

烧伤侵袭性真菌感染诊断标准^[4]:满足以下任何 1 项,即可确诊为烧伤侵袭性真菌感染。(1)组织学检查阳性;(2)严重烧伤患者除宿主易感因素及临床表现外,有明确的微生物学证据;(3)严重烧伤患者除宿主易感因素及临床表现外,影像学及其他相关检查中任意 2 项为阳性。

1.2 临床资料与分组及指标统计

2017 年 1 月—2022 年 12 月,郑州市第一人民医院收治 88 例符合入选标准的危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者,其中男 61 例、女 27 例,年龄 26~74 岁。

统计患者侵袭性真菌感染部位和病原菌检出

情况。根据入院后 28 d 内的生存结局,将患者分成存活组(63 例)和死亡组(25 例)。比较 2 组患者以下临床资料:(1)基本资料与伤情,包括入院时性别、年龄、体重、烧伤总面积、合并吸入性损伤情况、合并高血压和糖尿病情况、急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分以及伤后入院时间;(2)入院后 24 h 内血生化指标,包括白细胞计数、血小板计数、红细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、ALT、AST、葡萄糖、肌酐、尿素氮、D-二聚体、半乳甘露聚糖(GM)、1,3- β -D 葡聚糖和肌酸激酶水平;(3)治疗过程中连续性肾脏替代治疗(CRRT)、呼吸机辅助呼吸、气管切开、深静脉置管、手术植皮 > 2 次等有创操作和应用血管活性药物的情况;(4)入院后 1、3、7、14 d 感染指标,包括 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原、乳酸、IL-6 和 TNF- α 水平;(5)治疗过程中病原菌检出情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间单一时间点比较采用独立样本 t 检验;2 组间多个时间点总体比较采用重复测量方差分析,组间两两比较行独立样本 t 检验并进行 Bonferroni 校正。不符合正态分布的计量资料数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料数据以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。结合单因素分析结果及临床意义,将指标纳入自变量,进行多因素 logistic 回归分析,筛选影响危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的独立危险因素。自变量筛选采用向后逐步回归法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 侵袭性真菌感染部位和病原菌

侵袭性真菌感染部位为创面、血流和肺,其中创面感染者 67 例、血流感染者 46 例、肺感染者 19 例,创面、血流和肺均感染者 3 例,创面并发血流感染者 27 例,血流并发肺感染者 11 例。检出的真

菌主要为假丝酵母菌属真菌(58株),其次为曲霉菌属真菌(35株)和毛霉菌属真菌(10株)。病原菌混合感染(包括真菌混合感染、真菌与细菌混合感染)的患者共有30例。

2.2 单因素分析

2.2.1 基本资料与伤情 与存活组比较,死亡组患者入院时APACHE II评分、合并吸入性损伤和高血压比例均明显升高($P < 0.05$),其余基本资料和伤情均无明显变化($P > 0.05$)。见表1。

2.2.2 血生化指标 与存活组比较,死亡组患者入院后24 h内D-二聚体、GM、1,3-β-D葡聚糖水平均明显升高($P < 0.05$),其余血生化指标均无明显变化($P > 0.05$)。见表2。

2.2.3 有创操作和药物使用 2组所有患者在治疗过程中均进行了深静脉置管。存活组、死亡组治疗过程中行CRRT、呼吸机辅助呼吸、气管切开、手术植皮>2次以及应用血管活性药物的患者数分别为13、40、38、21、37例和8、21、20、5、16例,组间前述指标占比依次比较,差异均无统计学意义(χ^2 值分别为1.27、3.54、3.09、1.53、0.21, P 值分别为0.259、0.060、0.079、0.216、0.649)。

2.2.4 感染指标 2组患者CRP水平在入院后

1 d时相近($P > 0.05$),在入院后3、7 d时都呈上升趋势但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),存活组患者CRP在入院后14 d时下降且明显低于死亡组($P < 0.05$)。死亡组患者的降钙素原水平在入院后1、3 d时和存活组比较均无明显差别($P > 0.05$),在入院后7、14 d时均显著高于存活组($P < 0.05$)。死亡组患者乳酸、IL-6和TNF-α水平在入院后1、3、7 d时均与存活组相近($P > 0.05$),在入院后14 d时均显著高于存活组($P < 0.05$)。见表3。

2.2.5 病原菌检出情况 2组患者治疗过程中检出病原菌情况见表4。存活组病原菌混合感染患者共14例,包括2种病原菌混合感染者11例、3种病原菌混合感染者3例。死亡组病原菌混合感染患者共16例,包括2种病原菌混合感染者10例、3种病原菌混合感染者3例、4种病原菌混合感染者2例、6种病原菌混合感染者1例。死亡组患者病原菌混合感染占比显著高于存活组($\chi^2=12.67, P < 0.001$)。

2.3 影响危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡独立危险因素

以患者是否死亡(死亡=1、存活=0)为因变量,将自变量1,3-β-D葡聚糖和D-二聚体以原始值代

表1 2组危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者基本资料与伤情比较

组别	例数	性别		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	烧伤总面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$)	合并基础疾病(例)		APACHE II评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	伤后入院时间 [h, $M(Q_1, Q_3)$]	
		男	女				高血压	糖尿病			
存活组	63	43	20	49±11	67±9	55±13	18	18	35	15±4	45(25, 96)
死亡组	25	18	7	53±10	63±6	59±12	16	6	21	17±6	52(29, 100)
统计量值		$\chi^2=0.12$		$t=1.75$	$t=1.91$	$t=1.31$	$\chi^2=9.48$	$\chi^2=0.19$	$\chi^2=6.26$	$t=2.11$	$Z=1.37$
P值		0.731		0.084	0.060	0.193	0.002	0.664	0.012	0.038	0.171

注:除伤后入院时间外,其余指标均为入院时情况;TBSA为体表总面积,APACHE II为急性生理学和慢性健康状况评价II

表2 2组危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者入院后24 h内血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC	PLT	RBC	单核细胞计数	中性粒细胞计数	淋巴细胞计数	ALT	AST
		($\times 10^9/L$)	($\times 10^9/L$)	($\times 10^{12}/L$)	($\times 10^9/L$)	($\times 10^9/L$)	($\times 10^9/L$)	(U/L)	(U/L)
存活组	63	18±7	198±68	4.6±0.7	0.8±0.3	27±7	1.8±0.7	36±10	59±17
死亡组	25	21±7	224±106	4.3±0.8	0.8±0.3	25±5	2.1±1.1	40±12	61±17
t值		1.80	1.34	1.91	0.40	1.20	1.80	1.72	0.47
P值		0.075	0.184	0.060	0.693	0.235	0.075	0.094	0.638

组别	例数	葡萄糖	肌酐	尿素氮	D-二聚体	半乳甘露聚糖	1,3-β-D葡聚糖	肌酸激酶
		(mmol/L)	(μmol/L)	(mmol/L)	(μg/L)	(μg/L)	(pg/mL)	(U/L)
存活组	63	11.7±2.0	85±17	10±4	7±5	1.3±0.6	115±26	574±104
死亡组	25	12.0±1.8	93±31	12±4	10±6	1.6±0.6	132±46	633±182
t值		0.69	1.57	1.83	2.42	2.05	2.21	1.88
P值		0.492	0.119	0.071	0.018	0.044	0.030	0.063

注:WBC为白细胞计数,PLT为血小板计数,RBC为红细胞计数,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶

表 3 2 组危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者入院后各时间点感染指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别与 时间点	例 数	CRP (mg/L)	降钙素原 (ng/mL)	乳酸 (mmol/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
存活组 63						
1 d		83±24	18±5	3.2±0.8	40±12	2.8±0.6
3 d		117±26	19±6	3.7±1.0	62±19	3.9±1.0
7 d		128±32	16±6	4.1±1.4	71±27	4.8±1.3
14 d		119±28	13±3	3.0±0.8	62±23	4.2±2.4
死亡组 25						
1 d		87±25	19±6	3.5±0.9	42±13	2.9±1.2
3 d		130±36	22±7	4.1±1.7	67±23	4.3±1.3
7 d		144±43	23±9	4.6±1.5	82±33	5.4±2.0
14 d		151±49	21±8	5.1±2.6	93±38	6.1±2.5
t_1 值		0.82	0.24	1.58	0.47	0.32
P_1 值		0.414	0.461	0.119	0.641	0.752
t_2 值		1.78	1.20	1.17	1.09	1.21
P_2 值		0.079	0.076	0.251	0.278	0.230
t_3 值		1.90	4.69	1.38	1.59	1.92
P_3 值		0.061	0.001	0.171	0.116	0.058
t_4 值		3.89	6.70	6.14	4.65	3.26
P_4 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.002

注:CRP为C反应蛋白,IL-6为白细胞介素6,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ;CRP、降钙素原、乳酸、IL-6和TNF- α 的分组因素主效应, F 值分别为11.96、40.17、22.96、10.78、10.14, P 值均 <0.001 ;时间因素主效应, F 值分别为52.42、5.65、9.27、50.67、40.22, P 值均 <0.001 ;二者交互作用, F 值分别为2.96、6.63、10.22、7.69、5.42, P 值分别为0.042、 <0.001 、 <0.001 、 <0.001 、0.001; t_1 值、 P_1 值、 t_2 值、 P_2 值、 t_3 值、 P_3 值、 t_4 值、 P_4 值分别为组间入院后1、3、7、14 d各指标比较所得

入,病原菌混合感染、合并吸入性损伤、合并高血压赋值(均赋值为是=1、否=0),进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,病原菌混合感染、合并吸入性损伤和合并高血压均为危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

烧伤的患者因皮肤屏障缺失、创面坏死物质的

存在以及湿润温暖的创面环境而容易发生真菌感染^[5]。而烧伤后机体的免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞等)反应受损及机体补体加剧裂解抑制了中性粒细胞的杀菌功能,从而诱发SIRS、MODS,最终导致患者死亡^[6],因此烧伤并发侵袭性真菌感染患者较其他疾病侵袭性真菌感染患者病死率高。有文献报道烧伤并发侵袭性真菌感染患者病死率为37.2%^[7],而本研究中危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者的病死率为28.4%(25/88),较报道偏低,这可能与本单位在近年来的临床实践中及时应用外周血宏基因组二代测序(mNGS)及高级抗真菌药物有关。近年来,研究表明危重烧伤并发侵袭性真菌感染的发病率有逐渐升高的趋势,如何早期判断,准确诊断,有效防治细菌及真菌感染,避免脓毒症的发生,是提高急危重症烧伤患者救治成功率的关键所在^[8-9]。

本研究分析了不同预后的危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者的基本资料与伤情和入院后24 h内的血生化指标情况,结果显示,死亡组患者APACHE II评分、入院后24 h内D-二聚体、GM以及1,3- β -D葡聚糖水平均较存活组明显升高,治疗过程中行有创操作、应用血管活性药物的比例和入院后24 h内其余血生化指标与存活组没有明显差异。APACHE II评分是入住ICU患者的主要评估指标,反映了患者疾病的严重程度,与疾病的预后及严重并发症的发生关系密切。D-二聚体的明显升高与脓毒症存在关系,凝血功能障碍与炎症之间的相互影响是构成脓毒症发生发展及预后的关键因素^[10]。本文结果提示D-二聚体不仅在细菌所致脓毒症时会升高,在侵袭性真菌感染中也会升高。因此,在临床工作中应警惕D-二聚体的突然升高,必要时需应用抗凝药物防止血管内血栓的形成及血管的损伤^[11]。死亡组患者入院后24 h内GM、1,3- β -D葡聚糖水平的数值明显偏高,这两者的数值和菌量成正比,可以在一定程度上反映感染的严

表 4 2 组危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者治疗过程中病原菌检出情况比较(株)

组别	例数	假丝酵母菌属真菌				曲霉菌属真菌			毛霉菌属真菌			细菌					合计	
		热带假丝酵母菌	白假丝酵母菌	都柏林假丝酵母菌	近平滑假丝酵母菌	黄曲霉菌	烟曲霉菌	其他曲霉菌	卷枝毛霉菌	雅致放射毛霉菌	根霉菌	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	屎肠球菌	嗜麦芽窄食单胞菌		其他细菌
存活组	63	13	19	4	6	7	7	3	3	1	0	7	4	2	1	2	1	80
死亡组	25	5	8	1	2	10	6	2	1	1	4	4	3	2	0	1	2	52

注:其他曲霉菌指土曲霉菌、黑曲霉菌、米曲霉菌;其他细菌指奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌、溶血链球菌

表 5 影响 88 例危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的多因素 logistic 回归分析结果

因素	比值比	95% 置信区间	P 值
病原菌混合感染	6.19	1.86~20.58	0.003
合并吸入性损伤	5.98	1.42~15.39	0.015
合并高血压	4.67	1.41~25.28	0.011
D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	1.07	0.96~1.19	0.213
1,3- β -D 葡聚糖(pg/mL)	1.01	0.99~1.03	0.179

重程度。深部真菌感染时,1,3- β -D 葡聚糖试验所检测的 1,3- β -D 葡聚糖从胞壁中释出而被检测到;而在浅部真菌感染中,1,3- β -D 葡聚糖未被释出,此时 1,3- β -D 葡聚糖试验假阴性的可能会增加^[12]。GM 试验在临床上常被用于检测患者是否受到曲霉菌感染,由于曲霉菌的主要靶器官在肺,因此在临床上怀疑曲霉菌感染时,病原菌检测标本最好选择肺泡灌洗液,有利于曲霉菌的早期诊断^[13]。

本研究中死亡组患者在入院后 14 d 时的 CRP、降钙素原、乳酸、IL-6 和 TNF- α 等各项感染指标水平均较存活组明显升高,这与姚咏明和张艳敏^[14]提出的真菌等微生物进入机体后相关炎症反应失调可导致脓毒症的发生及 Qudus 等^[15]提出的促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 引起的细胞因子风暴可导致 MODS 的观点相符。提示侵袭性真菌感染的患者会出现细胞因子如 IL-6 及 TNF- α 的升高,建议在该 2 项指标升高明显时适量使用糖皮质激素、细胞因子拮抗剂、免疫调节剂及对症的抗生素^[16]。多项研究表明,降钙素原与患者感染的严重程度呈正相关,血清降钙素原的持续升高提示患者病死率高^[17]。既往研究表明,CRP 不仅在细菌感染中升高明显,在侵袭性真菌感染的患者中也有升高^[18],这与本研究的结果相符合,在临床工作中应注意 CRP 的反复长期升高。一般而言,在组织无法获得足够的氧或者无法足够快地处理氧的情况下,乳酸的浓度会上升^[19]。在本研究中,患者乳酸水平均有不同程度的升高,但 2 组患者的乳酸在入院后 1~7 d 相近,提示处于侵袭性真菌感染早期的患者普遍存在组织少量缺氧现象。

在本研究中,侵袭性真菌感染的主要真菌为假丝酵母菌属真菌,主要细菌是鲍曼不动杆菌。死亡组患者病原菌混合感染的比例明显高于存活组,提示混合感染的病原菌相互作用,可能导致了患者更加严重的临床表现。同时,本研究中毛霉菌属真菌在死亡组患者中的检出比例较存活组高,这与毛霉

菌的高致死率相符^[20]。毛霉菌的诊断较其他真菌更难,普通血液标本微生物培养往往需要 5~10 d,且因与曲霉菌的涂片较类似,肉眼难以分辨,因此在曲霉菌和毛霉菌混合感染的创面中,临床医师无法较早地准确判断,可能延误病情导致治疗无效和患者死亡。外周血 mNGS 在微生物检测方面存在较强的应用价值^[21-22],可及时判断患者体内微生物类别,指导敏感抗生素的应用。mNGS 为非常规性检查,本课题组推荐在临床工作中的使用时机如下:(1)患者突发心率快、血压下降,且血液标本微生物培养及创面分泌物标本微生物培养无明显细菌学证据;(2)真菌感染的创面一般会有黄色或黑丝菌丝,如存在侵入血管或肌肉坏死的现象,则立即切除部分组织送检 mNGS;(3)血液标本微生物培养检出的细菌或真菌应用敏感抗生素后突然再次爆发,导致脓毒症时,再次送检 mNGS。

本研究多因素 logistic 回归分析显示合并吸入性损伤、合并高血压和病原菌混合感染是导致危重烧伤并发侵袭性真菌感染患者死亡的独立危险因素。吸入性损伤可增加不显性的失水,在休克期导致补液量增多,使患者休克期度过不平稳^[23]。此外,部分严重的吸入性损伤造成的 ARDS 可直接导致患者死亡。既往文献无高血压加重侵袭性真菌感染的证据,本课题组在临床实践中同样未见侵袭性真菌感染加重高血压,考虑可能是高血压造成的心肌损害与真菌感染造成的心肌损害相互叠加导致患者出现不良预后,也可能与真菌感染死亡的样本量较少,从而出现统计学偏倚有关。病原菌混合感染可增加侵袭性真菌感染的致死率这一结果,和罗百灵等^[24]研究结果类似,他们的研究还显示革兰阴性菌感染致死率较革兰阳性菌高,分析其可能与临床上多重耐药的鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌增多有关,需保持对多重耐药革兰阴性菌的关注。

本研究为单中心回顾性研究,总样本量小,结果可能存在一定偏倚,下一步可联合其他烧伤中心,纳入更多该类疾病的样本,以降低偏倚。综合考虑该类患者临床结局的实际情况,本研究结果具有一定临床参考价值。未来仍需进行更加深层次的研究,预防和控制侵袭性真菌感染的发生,从根本上消减侵袭性真菌感染对患者的危害。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李琰光、李晓亮:研究设计、论文撰写;昌师磊、谢江帆、叶向阳:数据整理、统计分析;王磊、李延仓、李允:研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Luo G, Tan J, Peng Y, et al. Guideline for diagnosis, prophylaxis and treatment of invasive fungal infection post burn injury in China 2013[J/OL]. Burns Trauma, 2014, 2(2): 45-52[2023-04-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602362/>. DOI: 10.4103/2321-3868.130182.
- [2] Wu Y, Hu S, Wu C, et al. Probiotics: potential novel therapeutics against fungal infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 793419. DOI: 10.3389/fcimb. 2021.793419.
- [3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [4] 《中华烧伤杂志》编辑委员会. 烧伤侵袭性真菌感染诊断与防治指南(2012 版)[J]. 中华烧伤杂志, 2012, 28(2): 81-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2012.02.001.
- [5] Littlehales E, Teague R, Andrew D, et al. Mucormycosis in burns: a review[J]. J Burn Care Res, 2022, 43(2): 353-360. DOI: 10.1093/jbcr/irab236.
- [6] 张成, 龚雅利, 罗小强, 等. 重度烧伤患者真菌血流感染的病原学特征分析[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(1): 37-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.01.007.
- [7] Maurel V, Denis B, Camby M, et al. Outcome and characteristics of invasive fungal infections in critically ill burn patients: a multicenter retrospective study[J]. Mycoses, 2020, 63(6): 535-542. DOI: 10.1111/myc.13068.
- [8] 蔡悦, 程兴, 詹剑华, 等. 烧伤后侵袭性真菌感染的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220523-00199.
- [9] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [10] Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, et al. Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment[J]. Blood Rev, 2021, 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
- [11] Zhang TN, Ba T, Li F, et al. Coagulation dysfunction of severe burn patients: a potential cause of death[J]. Burns, 2023, 49(3): 678-687. DOI: 10.1016/j.burns.2022.05.003.
- [12] Yoshida M. Development of a method of measuring β -D-glucan and its use in preemptive therapy for invasive fungal infections[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9265. DOI: 10.3390/ijms22179265.
- [13] Devauchelle P, Jeanne M, Fréalle E. Mucormycosis in burn patients[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1): 25. DOI: 10.3390/jof5010025.
- [14] 姚咏明, 张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7): 678-683. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.002.
- [15] Qudus MS, Tian M, Sirajuddin S, et al. The roles of critical pro-inflammatory cytokines in the drive of cytokine storm during SARS-CoV-2 infection[J]. J Med Virol, 2023, 95(4): e28751. DOI: 10.1002/jmv.28751.
- [16] Huang CY, Daniels R, Lembo A, et al. Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome[J]. Int J Qual Health Care, 2019, 31(3): 191-198. DOI: 10.1093/intqhc/mzy137.
- [17] 姚咏明, 栾樱译. 严重烧伤创伤感染及其并发症的免疫新认识[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(6): 519-523. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210118-00025.
- [18] Xie Y, Zhuang D, Chen H, et al. 28-day sepsis mortality prediction model from combined serial interleukin-6, lactate, and procalcitonin measurements: a retrospective cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2023, 42(1): 77-85. DOI: 10.1007/s10096-022-04517-1.
- [19] Xie N, Fan F, Jiang S, et al. Rhodiola crenulate alleviates hypobaric hypoxia-induced brain injury via adjusting NF- κ B/NLRP3-mediated inflammation[J]. Phytomedicine, 2022, 103: 154240. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154240.
- [20] Yang N, Zhang L, Feng S. Clinical features and treatment progress of invasive mucormycosis in patients with hematological malignancies[J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(5): 592. DOI: 10.3390/jof9050592.
- [21] Li W, Zhu H, Wen L, et al. Application value of metagenomics next-generation sequencing (mNGS) in detection of mucormycosis after chemotherapy in childhood acute leukemia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7366432. DOI: 10.1155/2022/7366432.
- [22] 范超宇. 侵袭性真菌感染检测方法的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(10): 59-60, 63. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.10.020.
- [23] Zhu Y, Yang M, Ding L, et al. Fluid resuscitation based on pulse contour cardiac output monitoring is associated with improved prognosis in adult severe burn patients: a retrospective cohort study[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10904-10912. DOI: 10.21037/apm-21-2587.
- [24] 罗百灵, 李秀英, 王丽静. 影响重症肺炎预后的多个因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(3): 502-504.

(收稿日期: 2023-04-15)