

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.008

❖ 临床研究 ❖

# 米卡芬净联合连续性肾脏替代治疗脓毒症伴真菌感染患者的临床结局探究

陈阳琴, 齐文杰

(首都医科大学附属北京友谊医院感染内科, 北京 100050)

**【摘要】目的:** 探讨米卡芬净联合连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 对脓毒症伴真菌感染患者临床结局的影响。**方法:** 选取 116 例脓毒症伴真菌感染患者为研究对象, 按照治疗方法不同分为观察组和对照组, 每组各 58 例。观察组予以米卡芬净联合 CRRT 治疗; 对照组予以氟康唑联合 CRRT 治疗。对比两组患者治疗前、治疗后 3 d 和 7 d 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHEII) 评分和白细胞 (WBC)、中性粒细胞、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平, 并统计其器官衰竭情况和生存结局。**结果:** 治疗前、治疗 3 d 和 7 d 后, 两组患者 APACHEII 评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗前及治疗 3 d 后, 观察组患者的 WBC、中性粒细胞水平及 CRP、PCT 水平与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 7 d 后, 观察组患者 WBC 与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 中性粒细胞水平及 CRP 水平均低于对照组患者 ( $P < 0.05$ )。观察组患者单器官衰竭与多器官衰竭发生率与对照组比较均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。观察组患者 14、28、90 d 死亡率与对照组患者比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 米卡芬净联合 CRRT 可以减轻脓毒症伴真菌感染患者的炎症反应, 但并未明显改善患者生存结局。

**【关键词】** 脓毒症; 真菌感染; 连续性肾脏替代治疗; 米卡芬净

**【中图分类号】** R519 **【文献标志码】** A

## Effect of micafungin combined with CRRT on the clinical outcomes of patients with sepsis and fungal infection

CHEN Yang-qin, QI Wen-jie

(Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the impact of micafungin combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) on the clinical outcomes of patients with sepsis and fungal infection. **Methods:** 116 patients with sepsis accompanied by fungal infection were divided into an observation group and a control group according to the treatment method, 58 cases in each group. The observation group was treated with mifepristone combined with CRRT, while the control group was treated with fluconazole combined with CRRT. The acute physiology and chronic health score system II (APACHEII) scores, white blood cell (WBC), neutrophils, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) levels before treatment, 3 days of treatment, and 7 days of treatment were compared between the two groups, and their organ failure and survival outcomes were analyzed. **Results:** There was no significant difference in APACHEII scores between the observation group and the control group before treatment, at 3 and 7 d of treatment ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in WBC, neutrophil levels, CRP, and PCT levels between the observation group and the control group before treatment and at 3 days of treatment ( $P > 0.05$ ). However, there was no significant difference in WBC levels between the observation group and the control group at 7 days of treatment ( $P > 0.05$ ), and both neutrophil and CRP levels were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of single organ failure and multiple organ failure between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the 14, 28, and 90 d mortality rate between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The combination of micafungin and CRRT can alleviate the inflammatory response in patients with sepsis and fungal infection, but it does not significantly improve the survival outcome of patients.

**【Key words】** Sepsis; Fungal infection; Continuous renal replacement therapy; Micafungin

脓毒症是由病原微生物感染所致的全身炎性反应综合征, 常见于严重创伤、白血病等患者<sup>[1]</sup>。调

基金项目: 北京市临床重点专科及国家临床重点专科项目·首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-2-2027)

作者简介: 陈阳琴(1992-), 女, 博士, 住院医师。E-mail: chenyanqin@163.com

通讯作者: 齐文杰, 博士。E-mail: qi\_wenjie@ccmu.edu.cn

查<sup>[2]</sup>显示,全球每年脓毒症病例在 1 900 万例以上,而死亡率超过 30%。在脓毒症早期,病原菌和内毒素等物质会刺激机体分泌出大量的炎性介质,继而诱导免疫炎症应答,随着病情发展,机体免疫失衡程度也越来越严重,特异性免疫功能紊乱,导致炎症反应加剧<sup>[3-4]</sup>。真菌感染是脓毒症常见并发症,其发生主要与机体炎症反应严重、免疫失衡有关<sup>[5]</sup>。与未发生真菌感染的患者相比,脓毒症伴真菌感染败血症发生率明显较高,死亡风险也更大<sup>[6]</sup>。因此对于脓毒症伴真菌感染患者而言,减轻机体炎症反应和控制真菌感染迫在眉睫。连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是临床治疗脓毒症的重要方法,其通过过滤血液中的毒素、致病介质等物质来净化血液,维持内环境稳态,对提高患者生命质量具有重要意义<sup>[7]</sup>。米卡芬净是一种新型广谱抗真菌药物,对由念珠菌、曲霉菌引起的真菌感染具有积极治疗效果<sup>[8]</sup>。目前米卡芬净联

合 CRRT 治疗是否可以提升脓毒症伴真菌感染患者的疗效还未可知。基于此,本研究以脓毒症伴真菌感染患者为研究对象,探讨米卡芬净联合 CRRT 对患者临床结局的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月至 2023 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的 116 例脓毒症伴真菌感染患者为研究对象。纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)患者家属对本研究知情同意。排除标准:(1)严重心脑血管疾病;(2)对相关药物过敏;(3)心律失常;(4)妊娠及哺乳期;(5)消化道出血。按照治疗方法不同分为观察组( $n = 58$ )和对照组( $n = 58$ )。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	最高体温(°C)	Hb(g/L)
	男	女				
观察组( $n = 58$ )	34(58.62)	24(41.38)	69.36 $\pm$ 14.31	22.89 $\pm$ 3.11	37.67 $\pm$ 1.03	101.00 $\pm$ 15.54
对照组( $n = 58$ )	37(63.79)	21(36.21)	73.21 $\pm$ 9.76	23.70 $\pm$ 2.84	37.68 $\pm$ 1.19	104.93 $\pm$ 22.68
$\chi^2/t$ 值	0.327		1.693	1.465	0.048	1.089
$P$ 值	0.568		0.093	0.146	0.962	0.279

### 1.2 方法

两组患者均给予原发病对症支持、液体复苏、控糖、预防深静脉血栓、营养支持和脏器功能支持治疗,并在床旁行 CRRT,患者行股静脉置管,采用连续性静脉-静脉血液滤过模式,滤器为聚砜膜及 AV 69 膜,血流量、置换液(碳酸氢盐置换液)量分别为 180 mL/min、4 L/h,持续性透析 24 h,使用枸橼酸抗凝剂和低分子肝素抗凝。对照组予以氟康唑治疗,氟康唑(辉瑞制药有限公司)200 mg 静脉滴注,1 次/d。观察组予以米卡芬净治疗,将米卡芬净(安斯泰来制药有限公司)200 mg 溶于 250 mL 的 0.9% 氯化钠溶液中,静脉滴注,1 次/d。

### 1.3 观察指标

(1)分别于治疗前、治疗后 3、7 d,对两组患者进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHEII)评分,并记录在个人病案中,分数越高表示患者健康状况越差。(2)分别于治疗前、治疗后 3、7 d,采集两组患者清晨空腹外周静脉血,分为两部分,一部分用于检测白细胞(WBC)、中性粒细胞水平;另一部分用于检测 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平,离心分离血清,通过酶联免疫吸附法

检测血清 CRP、PCT 水平。(3)统计两组患者器官衰竭情况。(4)记录两组患者生存结局,统计 14、28 和 90 d 死亡情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者不同时间点 APACHEII 评分比较

与治疗前、治疗后 3、7 d,两组患者组内及组间 APACHEII 评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者不同时间点 APACHEII 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
观察组( $n = 58$ )	22.09 $\pm$ 6.44	22.38 $\pm$ 6.48	23.34 $\pm$ 7.26
对照组( $n = 58$ )	20.67 $\pm$ 5.95	20.93 $\pm$ 6.44	21.69 $\pm$ 6.99
$t$ 值	1.233	1.209	1.247
$P$ 值	0.220	0.229	0.215

## 2.2 两组患者不同时间点 WBC 和中性粒细胞水平比较

治疗后 3、7 d,与治疗前相比,观察组患者 WBC、中性粒细胞水平均下降( $P < 0.05$ );对照组患者 WBC、中性粒细胞水平均无变化( $P > 0.05$ );治

疗前及治疗后 3 d,两组患者 WBC、中性粒细胞水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 7 d,观察组患者 WBC 与对照组患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),中性粒细胞水平低于对照组患者( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者不同时间点 WBC 和中性粒细胞比较( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )

组别	WBC			中性粒细胞		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
观察组( $n = 58$ )	18.36 ± 4.99	14.95 ± 4.19*	12.58 ± 4.07*	16.91 ± 4.94	13.78 ± 4.16*	11.66 ± 4.04*
对照组( $n = 58$ )	15.98 ± 7.70	14.72 ± 9.93	15.18 ± 11.24	15.05 ± 15.46	14.30 ± 14.17	17.78 ± 20.72
$t$ 值	1.975	0.163	1.656	0.873	0.268	2.208
$P$ 值	0.051	0.871	0.100	0.385	0.789	0.029

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.3 两组患者不同时间点炎症因子水平比较

与治疗前相比,治疗后 7 d,观察组患者 CRP 水平下降( $P < 0.05$ );治疗前及治疗后 3 d,两组患者 CRP、PCT 水平均无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗后

7 d,观察组患者 CRP 水平低于对照组患者( $P < 0.05$ ),PCT 水平与对照组患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者不同时间点炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP (mg/L)			PCT (pg/mL)		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
观察组( $n = 58$ )	114.61 ± 84.10	98.52 ± 69.18	80.40 ± 57.18*	17.06 ± 21.38	14.79 ± 20.31	11.78 ± 19.53
对照组( $n = 58$ )	108.33 ± 73.90	102.49 ± 71.64	114.49 ± 83.70	14.34 ± 22.95	12.47 ± 21.72	11.49 ± 18.04
$t$ 值	0.427	0.304	2.561	0.660	0.594	0.083
$P$ 值	0.670	0.762	0.012	0.510	0.554	0.934

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.4 两组患者器官衰竭情况比较

观察组患者器官衰竭情况发生率与对照组患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者器官衰竭情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	单器官衰竭	多器官衰竭
观察组( $n = 58$ )	7(12.07)	51(87.93)
对照组( $n = 58$ )	9(15.52)	49(84.48)
$\chi^2$ 值	0.290	
$P$ 值	0.590	

## 2.5 两组患者生存结局比较

观察组患者 14、28 及 90 d 死亡率与对照组患者比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者生存结局比较[ $n(\%)$ ]

组别	14 d 死亡	28 d 死亡	90 d 死亡
观察组( $n = 58$ )	31(53.45)	49(84.48)	56(96.55)
对照组( $n = 58$ )	35(60.34)	48(82.76)	52(89.66)
$\chi^2$ 值	0.562	0.063	1.208
$P$ 值	0.453	0.802	0.272

## 3 讨论

脓毒症是重症监护室患者死亡常见原因,其发病机制与免疫功能紊乱、炎症介质分泌过多、肠道细菌内毒素等有关,患者出现呼吸急促、发热、心率加快等症状,随着病情发展,大量炎性介质释放入血液,导致内皮细胞损伤,凝血功能障碍,体内各脏器也会受到不同程度的影响,容易发生多器官功能障碍,从而致使患者死亡<sup>[10-11]</sup>。真菌感染在脓毒症患者中并不少见,其可加重患者病情,增加患者死亡风险。CRRT 可以维持患者机体所需血容量,清除血液毒素,维持酸碱平衡和水电解质平衡,是当前临床上缓解脓毒症病情的重要方法,而对于脓毒症伴真菌感染患者,在常规治疗基础上,还需积极进行抗真菌感染治疗。

氟康唑是临床常用的一种三唑类广谱抗真菌药物,能够抑制细胞色素依赖酶来阻碍麦角固醇合成,使真菌细胞完整性受损,从而起到抗真菌作用,可用于念珠菌、隐球菌等真菌感染的治疗<sup>[12-13]</sup>。米卡芬净也是一种抗真菌药物,其能够抑制 1,3- $\beta$ -D 葡聚

糖合成,破坏真菌细胞壁,使得真菌细胞内外渗透压改变,从而使其溶解死亡<sup>[14]</sup>。相比作用于真菌细胞膜的抗菌药物,米卡芬净的不良反应较小,对念珠菌属杀菌效果显著,能够防治念珠菌、曲霉菌感染。在药代动力学方面,米卡芬净是通过静脉给药,符合线性药代动力学,没有首次负荷剂量,在用药当天便能达到有效血药浓度,半衰期为 10.7 ~ 17.2 h,主要经粪便和胆汁排泄,少部分经肾排泄<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>对比米卡芬净和氟康唑在预防造血干细胞移植患者真菌感染中的作用,结果显示,与氟康唑对比,使用米卡芬净能够更好地预防早期真菌感染发生,且使用安全性较好。张杰等<sup>[17]</sup>进行的 Meta 分析也显示,与氟康唑相比,米卡芬净预防性抗真菌治疗的成功率更明显。本次研究观察米卡芬净联合 CRRT 对脓毒症伴真菌感染患者的治疗效果,结果显示,观察组治疗前及治疗后 3 d WBC、中性粒细胞水平以及 CRP、PCT 水平与对照组比较均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),治疗后 7 d 中性粒细胞水平及 CRP 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),表明与氟康唑联合 CRRT 治疗相比,米卡芬净联合 CRRT 可以减轻脓毒症伴真菌感染患者炎症反应。分析其可能原因,虽然氟康唑在真菌感染治疗中应用较多,但其对部分念珠菌和曲霉菌的抗菌效果并不明显;而米卡芬净属于棘白菌素类抗真菌药物,在念珠菌和曲霉菌中的应用效果更显著,更能抑制炎症反应。对比两组患者 APACHEII 评分、器官衰竭和死亡情况,显示观察组患者治疗前、治疗 3 d 和 7 d 时,APACHEII 评分与对照组比较均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),观察组器官衰竭发生率及 14、28 及 90 d 死亡率与对照组比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示相较于氟康唑联合 CRRT,米卡芬净联合 CRRT 治疗并没有明显改善患者生存结局。这可能是本次研究中的脓毒症患者多为老年人,身体机能较差,且大部分出现了多器官衰竭,病情发展迅速,而米卡芬净联合 CRRT 虽然可以净化血液,抑制炎性介质释放,减轻炎症反应,但仍无法降低患者死亡率。

综上,与氟康唑联合 CRRT 治疗相比,米卡芬净联合 CRRT 可以减轻脓毒症伴真菌感染患者炎症反应,但并未显著改善患者生存结局。

#### 参考文献

[1] Makkar N, Soneja M, Arora U, et al. Prognostic utility of biomarker levels and clinical severity scoring in sepsis: a comparative study [J]. *Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 2022, 70(6): 1399 - 1405.

[2] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 567 - 588.

[3] 卢武, 周煦, 吴艳红, 等. 乌司他丁联合连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者炎症反应和血流动力学的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(17): 3256 - 3259.

[4] 朱秀琪, 邵兴. 乌司他丁联合连续性肾脏替代疗法对小儿严重脓毒症免疫炎症反应氧化应激肝肾功能及预后的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(11): 2533 - 2536.

[5] 赵乙汜, 余应喜, 林时辉, 等. T 细胞免疫在脓毒症继发侵袭性真菌感染中作用的研究进展 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2019, 39(11): 1325 - 1328.

[6] 欧敏添, 蔡耿鑫, 周媛, 等. 病原菌培养阴性脓毒症患者的临床特征及死亡风险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(10): 1181 - 1186.

[7] 林新强, 陈利群. 连续性肾脏替代治疗在脓毒症救治中的应用进展 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(23): 3301 - 3304.

[8] Timsit JF, Leverger G, Milpied N, et al. Treatment of invasive fungal infections in intensive care units with micafungin: the MYRIADE study [J]. *Mycoses*, 2020, 63(5): 443 - 451.

[9] 齐文旗, 张斌, 郑忠骏, 等. 拯救脓毒症运动: 2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 7(11): 1300 - 1304.

[10] 莫金英, 余希, 符青松, 等. IL-6 对脓毒症的早期预警作用及抗感染疗效的预测价值 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(11): 1439 - 1442.

[11] André GO, Borges MT, Assoni L, et al. Protective role of PhiD and its amino and carboxyl fragments against pneumococcal sepsis [J]. *Vaccine*, 2021, 39(27): 3626 - 3632.

[12] Sousa Teixeira MV, Fernandes LM, Stefanelli de Paula V, et al. Ent-hardwickic acid from *C. pubiflora* and its microbial metabolites are more potent than fluconazole in vitro against *Candida glabrata* [J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2022, 74(4): 622 - 629.

[13] Erdogan E, Yabalak E, Scak Y. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of citrus sinensis: interaction with ampicillin and fluconazole [J]. *Revue Roumaine de Chimie*, 2020, 65(10): 899 - 907.

[14] Zaki A, Gonzales-Luna AJ, Beyda ND, et al. Micafungin pharmacodynamics predict clinical outcomes in hospitalized patients with candidemia caused by certain *Candida* species [J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(6): 466 - 472.

[15] 韩沛豪, 仲书白. 米卡芬净在危重症患者体内的药代动力学特点及其临床研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(6): 508 - 512.

[16] 薛慧, 冯术青, 李雪敏, 等. 米卡芬净与氟康唑预防造血干细胞移植真菌感染的临床对比观察 [J]. *天津医药*, 2019, 47(6): 650 - 653.

[17] 张杰, 曾凌, 曾婷, 等. 米卡芬净预防性抗真菌治疗的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(9): 1303 - 1308.

(收稿日期: 2024 - 03 - 18

修回日期: 2024 - 04 - 27)