

# 血液病患者侵袭性真菌感染危险评分系统的建立<sup>Δ</sup>

孙海燕\*,刘飞宇,张雷,赵莉,徐磊(烟台毓璜顶医院药学部,山东烟台 264000)

中图分类号 R978.1+1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1270-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.29

**摘要** 目的:建立识别血液病患者侵袭性真菌感染(IFI)高风险人群的危险评分系统。方法:对2008年1月—2015年12月200例诊断为IFI患者的病例资料和同时期200例对照病例进行危险因素调查,对可能的危险因素进行单因素及Logistic多因素回归分析,筛选出IFI的危险因素并分别赋值。建立IFI风险评分系统,运用接收者工作特征曲线(ROC)评价该评分系统的效能。运用该评分系统对2016年1—6月的103例患者(验证组)进行评分,并比较各得分组IFI发生率。利用评分系统对18例高危患者(干预组)进行干预。结果:社区获得性感染、中性粒细胞降低、真菌感染病史、糖皮质激素、广谱抗菌药物(加酶抑制剂、糖肽类、喹诺酮类、氨基糖苷类和碳青霉烯类)是IFI的危险因素( $P<0.001$ ),根据回归系数分别赋分17、10、39、14、14。IFI风险评分系统分为低、中、高危(评分分别为0~30、31~40、 $\geq 41$ 分),ROC的AUC为0.916。验证组患者低、中、高危组患者IFI发生率分别为3.0%、10.7%、62.5%,高危组显著高于低、中危组( $P<0.05$ )。干预组患者IFI发生率为16.7%,与验证组的高危组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:该评分系统区分危险分层能力良好,可有针对性地帮助临床医师识别IFI高风险人群,指导对患者的及时干预。**关键词** 血液病患者;侵袭性真菌感染;评分系统;效能分析;广谱抗菌药物;干预

## Establishment of Scoring System for Risk Factors of Invasive Fungal Infection in Patients with Hematologic Diseases

SUN Haiyan, LIU Feiyu, ZHANG Lei, ZHAO Li, XU Lei (Dept. of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish a risk scoring system for identifying invasive fungal infection (IFI) patients with hematologic diseases. **METHODS:** Risk factors were investigated among 200 patients diagnosed with IFI and 200 control patients at the same time from Jan. 2008 to Dec. 2015. The single factor analysis and Logistic multivariate regression analysis were conducted for potential risk factors to screen and assign risk factors of IFI. The risk scoring system of IFI was established, the performance of scoring system was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. Using the scoring system, 103 patients of validation group were scored during Jan. to Jun. in 2016. The incidence of IFI in each group was compared. 18 high-risk patients were intervened by the scoring system. **RESULTS:** Community acquired infection, the reduction of neutrophils, fungal infection history, corticosteroids and broad-spectrum antibiotics (Enzyme inhibitors, glycopeptides, quinolones, aminoglycosides and carbapenems) were risk factors of IFI ( $P<0.001$ ), and the score of them were 17, 10, 39, 14, 14 according to the regression coefficients. IFI risk scoring system was divided into low, medium and high risk (scoring 0-30, 31-40,  $\geq 41$ ), AUC of ROC curve was 0.916. The incidence of IFI in low-risk, medium-risk and high risk groups were 3.0%, 10.7% and 62.5%, high-risk group was significantly higher than low and medium-risk groups ( $P<0.05$ ). The incidence of IFI was 16.7% in intervention group, there was statistical significance compared to high-risk group of validation group ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** This scoring system shows good ability to distinguish risk stratification. It can help clinicians identifying IFI high-risk groups and timely guiding timely intervention for patients.

**KEYWORDS** Patients with hematologic diseases; Invasive fungal infection; Scoring system; Efficacy analysis; Broad-spectrum antibiotics; Intervention

*Clin Dev Immunol*, 2012. DOI: 10.1155/2012/638185.

[10] LA MURA V, DE RENZO A, PERNA F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(4): 557-563.

[11] VISCO C, FINOTTO S. Hepatitis C virus and diffuse lar-

ge B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11054-11061.

[12] 张海英,任晓蕾,李玉珍.临床药师参与1例术后感染患者的抗感染治疗实践[J]. *中国药房*, 2012, 23(30): 2870-2872.

[13] 金秉中.临床药师参与1例扁桃体癌患者化疗方案的制订和药学监护[J]. *中国药房*, 2017, 28(26): 3723-3725.

<sup>Δ</sup> 基金项目:烟台市科技发展计划项目(No.2012069)

\* 副主任药师。研究方向:药物流行病学和临床药学。电话: 0535-6691999-82605。E-mail: Shy99626@163.com

(收稿日期:2018-01-11 修回日期:2018-03-15)

(编辑:邹丽娟)

目前,侵袭性真菌感染(IFI)成为了增加血液病患者病死率和医疗负担的主要原因之一,国内多中心流行病学研究显示,在接受化疗的血液恶性肿瘤患者中,确诊和临床诊断为IFI的总发生率为2.1%,确诊和临床诊断为IFI并接受化疗患者的病死率高达11.7%<sup>[1]</sup>。真菌感染高危人群中预防性使用抗真菌药物能使患者获益<sup>[2]</sup>。但多数抗真菌药物不仅价格昂贵,还可导致真菌耐药产生,因此,识别真菌感染的高风险人群,通过对患者危险因素进行评估和干预来降低IFI的发生率,并有选择性地预防是非常重要的。本研究即以此入手,以诊断为IFI的血液病患者为研究对象,进行真菌感染的危险因素调查,建立IFI风险评分系统并进行临床验证,对高危的患者进行危险因素干预与针对性预防。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。收集2008年1月—2015年12月在烟台毓璜顶医院和烟台市烟台山医院诊断为IFI的血液病患者200例作为IFI组,按1:1配比原则,在相同病区、同一住院时间内选择无真菌定植及感染的200例血液病患者作为对照组。征集2016年1—6月103例血液病患者作为验证组,检验该评分系统预测真菌感染的效力。选取2016年7月—2017年1月利用评分系统评价对IFI高危患者18例为干预组。

血液病的诊断标准根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准(第3版)》<sup>[3]</sup>。

IFI的诊断标准参照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)》<sup>[4]</sup>,将符合确诊、临床诊断及拟诊标准的病例诊断为IFI,排除了符合未确定标准的病例。

### 1.2 方法

经查阅资料<sup>[5-9]</sup>,选取文献中IFI可能的危险因素和潜在的可能危险因素进行调查,包括性别、使用广谱抗菌药物、中性粒细胞降低( $<0.5 \times 10^9 L^{-1}$ )、白蛋白降低( $<25 g/L$ )、社区获得性感染、医院获得性感染、血红蛋白降低( $<100 g/L$ )、使用免疫抑制剂、使用化疗药物、深静脉置管、使用糖皮质激素、导尿管、全肠外营养、肝功能损害、肾功能损害、真菌感染病史、造血干细胞移植、糖尿病、有创操作、使用质子泵抑制剂等。

### 1.3 统计学方法

单独分析某因素与感染发生率的相关性时,采用 $\chi^2$ 检验,再对多个经单独分析显示与感染有关的因素进行多因素Logistic回归分析相关的危险因素, $P < 0.001$ 表示差异有统计学意义。

将多因素Logistic回归的回归系数B整数化的 $B \times 10$ 进行Logistic评分,总评分= $B_1 \times 10 + B_2 \times 10 + \dots + B_n \times 10$ (1, 2,  $\dots$ ,  $n$ 为危险因素个数),由此建立累加模型,患者得分越高,患IFI的概率越大。

采用接收者工作特征曲线(ROC)评价评分系统预测效能的高低,ROC曲线下的 $AUC > 0.8$ 为优秀,0.7~0.8为中等,0.6~0.7为差, $<0.5$ 为无意义<sup>[10]</sup>。

## 1.4 临床干预措施

干预措施包括预防性使用抗真菌药物、应用升高白细胞药物<sup>[11]</sup>、减少广谱抗菌药物的使用。评价干预后的IFI发生率与验证组的IFI评分高危患者比较是否存在显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 危险因素分析

在可能的危险因素中,通过单因素分析各因素真菌感染相关情况见表1。

表1 血液病患者真菌感染危险因素单因素对比分析  
Tab 1 Single factor comparative analysis of risk factors for IFI in patients with hematologic diseases

危险因素	优势比	95%置信区间	P
性别	0.960	0.647~1.425	0.920
全肠外营养	5.211	1.127~24.091	0.036
社区获得性感染	5.812	3.309~10.209	<0.001
白蛋白降低	2.021	1.112~3.671	0.027
导尿管	2.031	0.501~8.236	0.503
肝功能损害	1.951	1.071~3.554	0.038
使用化疗药物	0.480	0.312~0.741	0.001
使用糖皮质激素	3.740	2.345~5.966	<0.001
使用广谱抗菌药物	6.046	3.904~9.362	<0.001
使用免疫抑制剂	1.293	0.572~2.922	0.680
深静脉置管	1.254	0.826~1.904	0.339
肾功能损害	1.000	0.464~2.156	1.000
糖尿病	1.327	0.831~2.119	0.285
血红蛋白降低	3.851	2.524~5.875	<0.001
医院获得性感染	1.883	1.215~2.918	0.006
造血干细胞移植	1.340	0.296~6.066	1.000
有创操作	1.644	1.081~2.501	0.026
真菌感染病史	23.981	5.704~100.828	<0.001
质子泵抑制剂	1.273	0.859~1.886	0.270
中性粒细胞降低	4.075	2.671~6.216	<0.001

根据表1结果,最终筛选出社区获得性感染、血红蛋白降低、中性粒细胞降低、使用糖皮质激素、真菌感染病史、使用广谱抗菌药物6个独立危险因素。在IFI组病例中,联用2种及以上抗菌药物患者有153例,其中 $\geq 3$ 种抗菌药物联合应用患者有101例,其比例远高于对照组,见表2。

表2 两组患者抗菌药物使用情况[例(%)]  
Tab 2 The use of antibiotics in 2 groups[case(%)]

组别	使用抗菌药物患者	未用抗菌药物患者	使用1种抗菌药物患者	联用2种抗菌药物患者	联用 $\geq 3$ 种抗菌药物患者
IFI组	183(91.5)	17(8.5)	30(15.0)	52(26.0)	101(50.5)*
对照组	95(47.5)	105(52.5)	25(12.5)	51(25.5)	19(9.5)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

IFI组病例使用的抗菌药物主要集中在加酶抑制剂、糖肽类、喹诺酮类、氨基糖苷类和碳青霉烯类上,其使用比例高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 两组患者抗菌药物使用情况[例(%)]

Tab 3 The use of antibiotics in 2 groups[case(%)]

抗菌药物种类	IFI组	对照组
青霉素类	6(3.0)	14(7.0)
第一代头孢菌素	3(1.5)	15(7.5)
第二代头孢菌素	22(11.0)	24(12.0)
第三代头孢菌素	15(7.5)	12(6.0)
加酶抑制剂	89(44.5)*	12(6.0)
碳青霉烯类	98(49.0)*	9(4.5)
单环类	5(2.5)	4(2.0)
四环素类	5(2.5)	1(0.5)
氨基糖苷类	48(24.0)*	20(10.0)
大环内酯类	10(5.0)	12(6.0)
喹诺酮类	57(28.5)*	11(5.5)
硝咪唑类	15(7.5)	6(3.0)
林可霉素类	6(3.0)	5(2.5)
糖肽类	89(44.5)*	13(6.5)
氯霉素类	3(1.5)	1(0.5)
唑烷酮类	4(2.0)	1(0.5)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note:vs. control group,\* $P<0.05$

## 2.2 IFI 风险评分系统的建立

将单因素分析筛选出的有显著性差异的因素纳入 Logistic 回归模型,以  $P<0.001$  作为有显著性差异,结果,社区获得性感染、中性粒细胞降低、真菌感染病史、使用糖皮质激素、使用广谱抗菌药物具有显著性差异。根据回归系数分别赋分 17、10、39、14、14 并建立 IFI 风险评分系统(Invasive fungal infections risk scoring system, IFIRSS),由此,笔者将 IFI 组和对照组中不同分值的 IFI 发生率将评分 0~30 分为低危,即 IFI 发生率 $\leq 3.0\%$ ;31~40 分为中危,即 IFI 发生率 $3.0\%< \text{IFI 发生率} \leq 10.7\%$ ;≥41 分为高危,即 IFI 发生率高,应进行有效干预,结果见表 4。

表4 血液病患者侵袭性真菌感染危险因素多因素 Logistic 分析结果

Tab 4 Multiple Logistic analysis of the risk factors for IFI in patients with hematological diseases

危险因素	回归系数	标准误	优势比	95%置信区间	P
社区获得性感染	1.688	0.297	32.315	3.022~9.680	<0.001
中性粒细胞降低	1.021	0.276	13.703	1.617~4.769	<0.001
血红蛋白降低	-0.13	0.058	0.048	0.882~1.106	0.826
真菌感染病史	3.864	1.054	13.433	6.037~376.573	<0.001
使用糖皮质激素	1.368	0.301	20.610	2.175~7.084	<0.001
使用广谱抗菌药物	1.419	0.282	25.303	2.378~7.188	<0.001

验证组患者低、中、高危组患者 IFI 发生率分别为 3.0%、10.7%、62.5%,高危组显著高于低、中危组( $P<0.05$ ),结果见表 5。

表5 验证组患者 IFI 发生率

Tab 5 The incidence of IFI in validation group

分值	组别	n	发生 IFI 患者数	发生率,%
0~30分	低危组	67	2	3.0*
31~40分	中危组	28	3	10.7*
≥41分	高危组	8	5	62.5

注:与高危组比较,\* $P<0.05$

Note:vs. high-risk group,\* $P<0.05$

## 2.3 评分系统的效能评价

本研究中 ROC 的 AUC 为 0.916,表明模型的区分危险分层能力良好。

## 2.4 干预效果评价

共对 18 例高危患者进行干预,结果,共发生 3 例 IFI,发生率为 16.7%,与验证组的高危组(62.5%)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

IFI 的发生是宿主、真菌与医源性因素相互作用的结果。在本研究调查的危险因素中,社区获得性感染、中性粒细胞降低、真菌感染病史、使用糖皮质激素、使用广谱抗菌药物是 IFI 的独立危险因素,除社区获得性感染外,研究结果和国内外大多数文献报道的基本一致<sup>[9-10]</sup>。社区获得性感染作为 IFI 独立危险因素尚未见相关报道。笔者在研究中发现,IFI 患者中的社区获得性感染患者多为肺部感染,说明感染可能损害了肺组织结构,且多伴有黏膜上皮受损、气道反应性增高、气道净化作用减弱,为真菌的定植、生长提供了有利环境;患者多为社区应用过抗菌药物治疗且疗效欠佳,入院后也多用广谱抗菌药物治疗,导致在细胞水平较低时容易并发真菌感染。

菌群失调引起的内源性感染可能是 IFI 原因之一。有研究表明,联合应用抗菌药物发生 IFI 风险较单用显著升高<sup>[11]</sup>。本研究 IFI 病例中,同时联用 2 种及以上抗菌药物 153 例,其中联用 ≥3 种抗菌药物患者有 101 例,远大于对照组;IFI 病例使用的抗菌药物主要集中在加酶抑制剂、糖肽类、喹诺酮类、氨基糖苷类和碳青霉烯类,其使用比例高于对照组( $P<0.05$ ),其中糖肽类、喹诺酮类、氨基糖苷类主要是与其他抗菌药物联合使用,喹诺酮类、加酶抑制剂和碳青霉烯类抗菌药物都具有抗菌谱广、耐酶性强、杀菌效力高的特点,说明广谱抗菌药物的使用,特别是联合应用是 IFI 的危险因素。广谱抗菌药物在杀灭致病菌的同时,也会杀灭或抑制人体内正常菌群,使真菌成为优势菌,这导致血液病患者在细胞水平较低时容易并发真菌感染。

规范抗菌药物使用作为危险因素中可控因素对于降低 IFI 非常重要,在抗菌药物应用前,首先,应明确诊断,对于非细菌感染不能盲目应用抗菌药物;其次,应进行病原学检查,明确致病菌,针对血液病患者建立细菌感染的分布情况,根据病原学检查情况和流行病学特点合理规范地使用抗菌药物,避免盲目的大剂量、长疗程应用抗菌药物。

粒细胞降低是血液病合并 IFI 的主要原因<sup>[12]</sup>。细胞免疫功能对于预防 IFI 非常重要,其中最重要的是中性粒细胞,激活的中性粒细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞可吞噬或杀伤真菌,抵御真菌的侵袭。中性粒细胞数量的减少可以破坏患者的免疫系统,导致免疫力低下患者容易

并发真菌感染,是IFI的危险因素。对于中性粒细胞降低患者应及时使用粒细胞集落刺激因子以尽快促进患者中性粒细胞水平升高。

糖皮质激素在血液病患者的治疗中占有重要地位,是诱发真菌感染的因素<sup>[13]</sup>。糖皮质激素可通过多个途径影响机体的免疫力,增加人体对真菌的易感性。首先,高剂量激素可抑制中性粒细胞的功能,降低机体对真菌感染的抵抗力;其次,糖皮质激素可通过改变真菌的生物学特性而诱发或加重IFI的发生,可促进念珠菌孢子发芽,增强念珠菌对肠道上皮细胞的黏附力,促进念珠菌移位并进入血液,诱发播散性感染<sup>[14]</sup>。

既往有侵袭性真菌感染病史患者,多存在呼吸道防御能力下降,纤毛运动能力减弱,咳嗽、排痰能力下降,易反复发生真菌感染,在一定程度上会造成肺组织的损伤,从而造成机体的易感性<sup>[15]</sup>;患者可能存在真菌定植,易感情况下可能会加快增殖,造成再次感染。此类患者在侵袭性真菌感染的危险因素中危险程度较高,因此对于此类患者发生感染时应及时进行预防性使用抗真菌药物。

对于高危患者进行危险因素干预,采取的方法为应用伏立康唑200 mg, bid或氟康唑400 mg, qd,预防至中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,粒细胞集落刺激因子升高至中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,根据血液病科病原菌特点选用抗菌药物<sup>[16]</sup>。与验证组的高危组相比,干预组高危患者IFI的发生率明显下降,说明对于IFI,对高危患者进行干预能够预防IFI的发生。

本研究是以多因素Logistic回归分析建立IFIRSS,根据变量前系数对危险因素赋值,建立数学模型给予综合评价,根据其所处得分组就可预测发生IFI的可能性,对于高危患者进行积极的干预,能够明显降低IFI发生率,说明该评分系统的准确性,具有较好临床应用价值。该模型的局限性在于验证组和干预组的数量较少,不能充分验证评分系统的可靠性,如果纳入的病例数更大,则模型的效力也能得到更好的验证。

### 参考文献

[1] SUN Y, HUANG H, CHEN J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 757-767.

[2] ROGERS TR, SLAVIN MA, DONNELLY JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignan-

cies: are we there yet?[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(6): 681-697.

- [3] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:103-134.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组.血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J].中华内科杂志,2013,52(8):704-709.
- [5] 冯文莉,杨静,奚志琴,等.住院患者侵袭性真菌感染的危险因素研究[J].中华医院感染学杂志,2010,20(10):1393-1396.
- [6] 葛泉丽,曲永娟,赵泉,等.我院2011年抗菌药物诱发真菌感染的危险因素调查分析[J].中国药房,2013,24(2):113-115.
- [7] 党殿杰,路振宇,刁淑梅,等.复治肺结核并发肺部真菌感染的易感因素及用药分析[J].中国药房,2014,25(26):2432-2434.
- [8] 倪明,陈宝安,何君,等.79例异基因造血干细胞移植术后患者侵袭性真菌感染的分析[J].中国实验血液学杂志,2015,23(2):485-489.
- [9] 宋阿霞,黄勇,杨栋林,等.血液病患者并发侵袭性真菌感染的危险因素及预后分析[J].中华血液学杂志,2011,32(8):507-511.
- [10] 廖斌,李玲.侵袭性真菌感染风险评估系统的建立及效能分析[J].药学服务与研究,2011,11(1):15-19.
- [11] 陈丽,张伟丽,叶先飞,等.恶性血液病患者医院侵袭性真菌感染的危险因素分析[J].中国微生物学杂志,2015,27(4):417-420.
- [12] 林雪梅,邓琦,赵明峰,等.血液系统疾病合并侵袭性真菌病的流行病学观察[J].中华医学杂志,2013,93(36):2876-2879.
- [13] 郝飞,王莉,周村建.糖皮质激素与侵袭性真菌感染[J].中国真菌学杂志,2012,7(6):367-371.
- [14] PRASAD R, DEVAUX F, DHAMGAYE S, et al. Response of pathogenic and non-pathogenic yeasts to steroids[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 129(1/2):61-69.
- [15] 黄婷婷,王佳贺.老年肺部真菌感染危险因素的研究进展[J].实用老年医学,2016,39(12):977-979.
- [16] 孙海燕,吴金英,曲淑君,等.某院血液病科2012-2013年细菌耐药性分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(6):361-363.

(收稿日期:2017-09-04 修回日期:2018-02-28)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅