DOI:10.16016/j.1000-5404.201811138

# 修正性 MDRA 评分对 ICU 侵袭性真菌感染患者的预测价值

徐媛媛,叶 林,钮柏琳 重庆医科大学附属第一医院,急诊 & 重症医学科,重庆,400016

[摘要] **目的** 分析修正性 MDRA 评分对 ICU 内患者侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的预测价值。**方法** 回顾性收集 2016 年 7 月至 2018 年 6 月本院 ICU 住院的具有侵袭性真菌感染高危因素患者的病例资料,分析原有 MDRA 评分系统对 ICU 侵袭性真菌感染的预测效能,并比较评价修正性 MDRA 评分在其临床干预时机选择中的效能。**结果** 按原有 MDRA≥30 分标准筛选 393 例具有 IFI 高危因素的患者中 MDRA≥30 分有 276 人,后续确诊或临床诊断为 IFI 的患者有 101 人。通过统计分析,修正后以 MDRA=36 分为 cut off 值,诊断 IFI 的灵敏度为 85.61%,特异度为 89.38%,诊断效能较好。当 MDRA≥36 分,与未及时启动抗真菌治疗方案的患者($B_0$ 组 76 例)比较,24 h 内启动抗真菌治疗方案的患者($A_0$ 组 37 例)病死率明显下降($P<0.05$),且呼吸机使用时间及 ICU 住院时间明显缩短($P<0.05$)。**结论** 修正的 MDRA 评分(MDRA≥36 分)对 ICU 内 IFI 感染有较高的预测价值。

[关键词] ICU;侵袭性真菌感染;修正性 MDRA 评分;效能分析

[中图法分类号] R459.7;R519;R631 [文献标志码] A

# Predictive value of a modified Multi-disease Risk Assessment cutoff score for invasive fungal infection in ICU

XU Yuanyuan, YE Lin, NIU Bailin Department of Emergency and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the predictive value of a modified cutoff score of Multi-disease Risk Assessment (MDRA) for invasive fungal infection in patients admitted in the intensive care unit (ICU) and explore the optimal time window for intervention. **Methods** We retrospectively collected the clinical data of patients at high risk of invasive fungal infection, who were admitted in the ICU in our department between July, 2016 and June, 2018. We compared the predictive value of the original and the modified MDRA cutoff scores for invasive fungal infection in these patients. **Results** We screened a total of 393 high-risk patients, among whom 276 had MDRA scores above 30; 101 of the patients had a subsequent diagnosis or a clinical diagnosis of invasive fungal infections. After statistical analysis, we used a MDRA score of 36 as the cut-off value, which showed a sensitivity of 85.61% and a specificity of 89.38% for predicting invasive fungal infection. Among the patients with a MDRA score ≥36, the patients who received antifungal therapy within 24 h (37 cases, Group $A_0$) had a significantly reduced mortality ($P<0.05$) with also shortened duration of ventilator use and ICU stay ($P<0.05$) as compared with the 76 patients (Group $B_0$) who did not receive antifungal therapy in time. **Conclusion** In patients admitted in ICU, a MDRA score ≥36 has a high predictive value for invasive fungal infection and is indicative of immediate interventions with antifungal drugs.

[基金项目] 国家临床重点专科——重症医学科专科建设专项经费、重庆市渝中区科技计划项目(20170408);蛇牌学院重症科学研究基金(2017001);重庆医科大附属第一医院培育基金(PYJJ2017-26)

[通信作者] 钮柏琳, E-mail: nberlin@126.com

[网络首发] http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.R.20190130.1032.002.html

[**Key words**] intensive care unit; invasive fungal infection; Multi-disease Risk Assessment; efficacy analysis

Supported by the National Clinical Key-discipline Construction Program (20170408), Snake College Research Fund for Critical Care Medicine (2017001), and the Cultivation Fund of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (PYJJ2017-26). Corresponding author: NIU Bailin, E-mail: nberlin@126.com

侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,IFI)指致病真菌侵入人体内,在组织、器官或血液中生长繁殖,并导致炎症反应、组织损伤、器官功能障碍的疾病[1]。近年来,随着广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂、各种有创诊疗操作的广泛运用,IFI 的发病率呈逐年上升趋势[2]。患者一旦发生 IFI,病情发展迅速,常导致严重的全身性感染甚至多器官功能衰竭,若诊治不及时,病死率会显著增加。因此,对 IFI 的高危人群进行早期诊断、及时实施有效的干预措施对改善预后十分重要[3]。ICU 的患者常存在器官功能障碍,发生 IFI 的风险尤其高,目前对于重症患者发生的 IFI 提倡分层治疗方式,包括预防性治疗、经验性治疗、抢先治疗及目标性治疗[4],但由于 IFI 临床表现复杂多样、临床诊断手段有限,易被漏诊、误诊或过诊[5]。当临床医师在决策困难时,需要一个科学合理的评分系统来预测患者发生 IFI 的风险,以辅助判断抗真菌治疗的确切时机。目前有多个版本的真菌感染评分系统,其中临床应用较为广泛的是由美国西弗吉尼亚大学医学院创建的真菌感染危险因素评分系统(Multi-disease risk assessment program,MDRA)[6]。该评分方案指出,对于 ICU 患者,当 MDRA 评分≥30 分,予以加强监测;当 MDRA 评分≥40 分,予以立即治疗。但由于该评分系统的初衷并非单独针对 ICU 内这一特殊患者群设计的,且在临床实际运用中发现,以 MDRA 30 分作为抗真菌治疗的起点过于宽泛、误诊率较高,以 40 分作为抗真菌治疗的起点又可能错过最佳治疗时间,对改善预后效果不理想,无法有效指导临床实践。因此,若完全按照原始的 MDRA 评分标准来确定抗真菌治疗的时机并不能很好的指导临床实践。本研究结合原始 MDRA 评分标准,运用回顾性研究方法,通过收集 IFI 高危患者的临床资料,分析研究获取适合 ICU 患者的修正性 MDRA 评分标准,以期帮助广大 ICU 医师在临床决策困难时运用修正性 MDRA 评分结合临床实际情况做出可能的最佳治疗时机的选择,对规范合理用药也具有重要意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2016 年 7 月至 2018 年 6 月,重庆医科大学附属第一医院重症监护病房共收治患者 1 992 例,参照 2007 年中华医学会重症医学分会制定的"重症患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南"中的侵袭性真菌感染高危因素标准[4],筛选出 393 例具有 IFI 高危因素的患者,设计统一的病例观察表格用于收集相关数据。病例观察表包含的具体内容有:①一般情况:姓名、年龄、性别、住院号、入院诊断、APACHE Ⅱ 评分、使用机械通气天数、ICU 住院天数、住院总费用;②基础疾病:是否有糖尿病、实体肿瘤、血液系统恶性肿瘤、粒细胞减少($<1\times10^9$/L);③危险因素:机械通气、胃肠道手术、使用广谱抗生素、中心静脉插管、留置尿管、TPN、反复入住 ICU;④患者感染情况:体温、血象、G 试验、GM 试验、病原学结果;⑤MDRA 评分;⑥患者预后:转出 ICU、出院或死亡。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:年龄>18 岁,入住 ICU 时间>48 h,使用抗生素超过 72 h 仍有发热,并且存在 IFI 的高危因素。排除标准:患者在转入 ICU 前已经确诊或临床诊断为 IFI,并已进行抗真菌治疗。

### 1.3 分组方案

从患者入住 ICU 第 3 天开始,利用美国西弗吉尼亚大学医学院建立的真菌感染危险因素评分系统(multi-disease risk assessment program,MDRA)对高危患者进行每日评分,评分标准见表 1。当患者在 ICU 治疗期间 MDRA 评分始终<30 分者,不入组;当日 MDRA 评分≥30 分时:24 h 内使用抗真菌药物治疗的患者纳入 A 组,未在 24 h 内使用抗真菌药物的患者纳入 B 组;当日评分≥40 分者(前期评分均<30 分),24 h 内使用抗真菌药物治疗的患者纳入 $A_1$ 组,未在 24 h 内使用抗真菌药物的患者纳入 $B_1$ 组。

### 1.4 方法及指标

1.4.1 分析方法 按照欧洲癌症研究治疗组及真菌研究组(EORTC/MSG)诊断标准[7],侵袭性真菌感染的诊断由危险(宿主)因素、临床特征、微生物学、组织病理学 4 部分组成[4],其中组织病理学是诊断 IFI 的金标准,根据这 4 部分情况,将纳入研究的患者分为确诊、临床诊断、拟诊和非 IFI 四种类型,以确诊和临床诊断 IFI 作为 MDRA 评分的阳性对照组,以拟诊和非 IFI 作为 MDRA 评分的阴性对照组。

**表 1 MDRA 评分标准**

| 临床危险因素 | 评分 | 实验室危险因素 | 评分 |
|---|---|---|---|
| 广谱抗生素治疗≥4 d | 5 | 血培养阳性(<48 h) | 5 |
| 胃肠道手术 | 5 | 血中发现致病菌 | 5 |
| 中央导管 | 5 | 4 次血培养,2 次以上阳性 | 5 |
| 抗生素治疗 4 d 后,体温仍>38 ℃ | 5 | 4 次血培养,1~2 次阳性 | 3 |
| 血液系统恶性肿瘤 | 5 | 白细胞>$10\times10^9$/L | 3 |
| 低血压 | 3 | 血培养多次阳性(≥2 d) | 3 |
| 糖尿病 | 3 | 尿菌培养阳性 | 1 |
| 留置导尿管 | 3 | 被污染的阳性血培养 | 1 |
| 人工呼吸机应用≥2 d | 3 | 痰中见真菌定殖 | 1 |
| 全肠外营养(TPN) | 3 | | |
| 粒细胞减少症,白细胞<$1.0\times10^9$/L | 3 | | |
| 多次入住 ICU | 3 | | |
| 实体肿瘤 | 3 | | |
| 创伤 | 3 | | |
| 外周导管置入 | 1 | | |

1.4.2 分析指标 ①当 MDRA 评分分别≥30 分和≥40 分时对确诊及临床诊断为 IFI 患者的敏感性,特异度,Youden 指数,阳性预测率及阴性预测率;②根据 ROC 曲线分析,在 MDRA 为 30~40 分之间找到针对 IFI 诊断效能最高的截断点(cut-off point);③比较当分别取 30 分、40 分以及计算出的 cut off 值作为临床抗真菌治疗的起点,是否及时抗真菌治疗对 ICU 患者的治疗效果(病死率、平均机械通气天数、ICU 平均住院天数、住院总费用)有无统计学差异,以期为临床更好的把握抗真菌治疗的时机提供依据。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,两组正态分布的计量资料采用 t 检验,非正态分布的计量资料采用秩和检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)及约登指数选取最佳 cut off 值。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

A、B 组及各亚组患者的性别、年龄、APACHE Ⅱ 评分组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

### 2.2 MDRA 评分对 IFI 的预测价值

ICU 收治的患者中,具有 IFI 高危因素的有 393 例,MDRA 评分≥30 分者共 276 例,最终确诊和临床诊断为 IFI 的 101 例,MDRA 评分结果见表 2。当 MDRA=30 分,诊断 IFI 敏感度 100%,特异度 40.7%,阳性预测值 36.59%,阴性预测值 100%;当 MDRA=40 分,诊断 IFI 敏感度 75.65%,特异度 95.21%,阳性预测值 86.14%,阴性预测值 90.85%;MDRA 评分的 ROC 曲线见图 1。曲线下面积为 0.940(95% $CI$=0.917~0.963),标准误为 0.012,$P<0.001$;当 MDRA 评分取 36.5 时,约登指数获最大值为 0.72,但临床统计的 MDRA 值均为整数,为获得更高的灵敏度,提高 IFI 的检出率,故取 MDRA=36 分,此时诊断 IFI 敏感度为 85.61%、特异度为 89.38%,阳性预测值 78.47%,阴性预测值 93.21%,在诊断 IFI 的效能上比 MDRA=30 或 40 分更为理想,对 IFI 的排除诊断具有较好的临床意义。

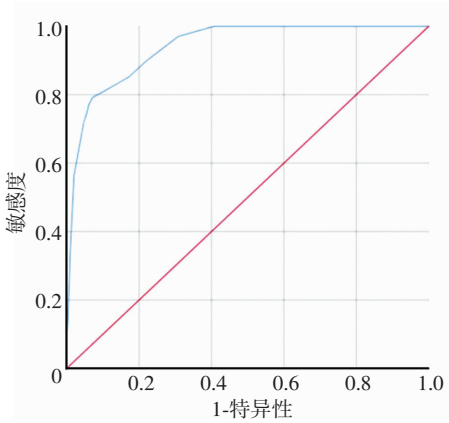


**图 1 MDRA 的 ROC 曲线**

### 2.3 应用 MDRA 评分指导临床抗真菌治疗时机的效果评估

共有 276 例患者 MDRA 评分≥30 分,其中 24 h 内启动抗真菌治疗方案组(A 组 92 例),与未及时(未

使用抗真菌药物或抗真菌治疗时间延迟 24 h 以上)启动抗真菌治疗方案组(B 组 184 例)相比,前者的病死率明显下降($P<0.05$),呼吸机使用时间及 ICU 住院时间明显缩短($P<0.05$),但住院费用明显增加。见表 3。故若以 MDRA=30 分作为临床决策抗真菌治疗的 cut-off 值,虽可能使 ICU 中 IFI 患者的预后得到改善,但亦会明显增加患者的住院费用,同时误诊、滥用抗真菌药物的可能性较大。

**表 2 MDRA 评分的预测效果**

| MDRA 评分 | Se | Sp | PPV | NPV | Youden 指数 |
|---|---|---|---|---|---|
| MDRA≥30 | 100% | 40.07% | 36.59% | 100% | 0.401 |
| MDRA≥40 | 75.65% | 95.21% | 86.14% | 90.85% | 0.709 |
| MDRA≥36 | 85.61% | 89.38% | 78.47% | 93.21% | 0.750 |

共有 87 例患者的 MDRA 评分≥40 分,其中 24 h 内启动抗真菌治疗方案组($A_1$ 组 30 例),与未及时启动抗真菌治疗方案组($B_1$ 组 57 例)相比,两组患者的病死率,呼吸机使用时间,ICU 住院时间及住院费用差异均无统计学意义(表 4)。若以 MDRA=40 分作为临床决策抗真菌治疗的 cut-off 值,漏诊率过高,治疗启动延迟,可能无法改善 ICU 中 IFI 患者的预后。

根据原始的 MDRA 评分标准,当 MDRA 值在 30~40 分时考虑启动抗真菌治疗,但当 MDRA 值恰好处于此范围值之间时往往仍难以判断是否需要开始抗真菌治疗,我们期待有更加精确的 cut off 值帮助临床决策,在 IFI 的诊断方面我们分析得出,当取 MDRA=36 分为截断值时,相比 MDRA=30 分或 40 分时具有更好的诊断效能。诊断结果决定治疗方案,故我们尝试分析当 MDRA=36 分时是否及时抗真菌治疗对患者治疗效果的影响。

在 393 例高危患者中,共有 113 例患者的 MDRA 评分≥36 分,其中 24 h 内启动抗真菌治疗方案组($A_0$ 组 37 例),与未及时启动抗真菌治疗方案组($B_0$ 组 76 例)相比,病死率明显下降($P<0.05$),呼吸机使用时间及 ICU 住院时间明显缩短($P<0.05$),两者的住院费用差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。由此发现,当以 MDRA=36 分作为临床抗真菌治疗的起点,可能会改善 ICU 内 IFI 患者的预后。

**表 3 A 组与 B 组死亡人数、呼吸机使用时间、ICU 住院时间、住院费用结果比较**

| 项目 | | A 组($n$=92) | B 组($n$=184) | $t/\chi^2$ | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | 男 | 53 | 110 | 0.12 | 0.729 |
| | 女 | 39 | 74 | | |
| 年龄(岁) | | 61.75±15.181 | 62.530±15.169 | −0.401 | 0.689 |
| APACHE Ⅱ 评分 | | 21.1±7.504 | 20.95±6.625 | 0.172 | 0.864 |
| 确诊或临床诊断为 IFI | | 35 | 66 | 0.125 | 0.724 |
| 呼吸机使用时间(天) | | 9.100±4.025 | 11.84±5.419 | −4.276 | 0 |
| ICU 住院时间(天) | | 12.73±5.527 | 16.15±16.723 | −3.105 | 0.002 |
| 住院费用(元) | | 181 862.49±73 419.40 | 159 370.66±80 138.18 | 2.259 | 0.025 |
| 死亡人数 | | 8 | 42 | 8.256 | 0.004 |

**表 4 $A_1$ 组与 $B_1$ 组死亡人数、呼吸机使用时间、ICU 住院时间、住院费用结果比较**

| 项目 | | $A_1$ 组($n$=30) | $B_1$ 组($n$=57) | $t/\chi^2$ | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | 男 | 18 | 32 | 0.12 | 0.729 |
| | 女 | 12 | 25 | | |
| 年龄(岁) | | 63.27±14.769 | 63.07±13.288 | 0.063 | 0.95 |
| APACHE Ⅱ 评分 | | 22.80±7.303 | 22.60±7.382 | 0.123 | 0.903 |
| 确诊或临床诊断为 IFI | | 24 | 49 | 0.518 | 0.472 |
| 呼吸机使用时间(天) | | 11.38±4.148 | 11.40±4.725 | −0.01 | 0.992 |
| ICU 住院时间(天) | | 14.73±4.906 | 15.12±7.424 | −0.293 | 0.77 |
| 住院费用(元) | | 201 824.37±60 660.79 | 177 223.96±89 957.76 | 1.344 | 0.183 |
| 死亡人数 | | 4 | 14 | 1.51 | 0.219 |

表 5 $A_0$ 组与 $B_0$ 组死亡人数、呼吸机使用时间、ICU 住院时间、住院费用结果比较

| 项目 | | $A_0$ 组($n$=37) | $B_0$ 组($n$=76) | $t/\chi^2$ | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | 男 | 20 | 42 | 0.015 | 0.904 |
| | 女 | 17 | 34 | | |
| 年龄/岁 | | 62.49±13.846 | 62.76±14.588 | -0.096 | 0.924 |
| APACHE Ⅱ 评分 | | 22.76±7.124 | 21.87±7.126 | 0.622 | 0.535 |
| 确诊或临床诊断为 IFI | | 27 | 55 | 0.005 | 0.946 |
| 呼吸机使用时间/d | | 10.05±4.449 | 12.66±5.177 | -2.034 | 0.045 |
| ICU 住院时间/d | | 13.32±5.334 | 16.59±7.460 | -2.667 | 0.009 |
| 住院费用/元 | | 187 637.65±66 979.80 | 176 051.09±89 658.74 | 0.697 | 0.488 |
| 死亡人数 | | 4 | 21 | 4.087 | 0.043 |

## 3 讨论

在过去的几十年内,随着骨髓及实体器官移植、广谱抗生素的长期运用以及免疫抑制剂和糖皮质激素的广泛应用,使得免疫功能障碍的患者增加,侵袭性真菌感染(IFI)的发病率及病死率亦不断增加[8],同时侵袭性真菌感染的流行病学也在发生变化[9]。如今在全球范围内引起严重感染的条件致病真菌种类逐年增加,念珠菌属中占比最高的白念珠菌临床分离率有所降低,而非白念珠菌比例正在升高[10]。过去人们对 IFI 的认识主要集中在血液、肿瘤和呼吸病房的患者身上。而 ICU 患者有其特殊的危险因素,患者的解剖生理屏障的完整性易受到破坏:由于病情需要,常需留置各种侵入性导管(如气管插管、深静脉导管、PICC 等),且由于消化道往往难以正常利用,原本在人体浅表皮肤或粘膜定植的条件致病真菌容易通过被破坏的生理屏障进入原本无菌的血液和深部组织,引起 IFI。在所有的 ICU 院内感染中 IFI 达 10%左右,其病情进展快,病死率可达 50%以上[5,11]。

IFI 的诊断尤为困难,分析其原因主要有以下几个方面:①早期临床及影像学表现多不具有典型特征[12];②病原学培养周期耗时长且结果阳性率低;③确诊所需的组织病理学标本难以获取。真菌抗原及代物的检查相较于前述手段而言更为便捷,但该检查的干扰因素多,准确性不高。目前诊断 IFI 最具有权威性的是欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组(EORTC/IFICC)和美国真菌病研究组(MSG)所制定的诊断标准[7]。它将 IFI 的诊断分为确诊、临床诊断和拟诊 3 个层次,并分别从宿主因素、临床标准、微生物学标准和组织病理等 4 个方面进行诊断。正如前面提到的侵袭性真菌感染的金标准往往需要组织病检获取,在大型教学医院临床上都很难完成。它受感染部位、患者危重程度、技术操作、医院硬件条件等多因素限制,在基层医院就更难实施,所以更多是依靠临床诊断,而临床诊断即便在有指南或专家共识的帮助下,仍然受医生主观和经验干扰较多,特别是在某些怀疑真菌感染的边缘性诊断。目前国内外针对 IFI 仍以经验性治疗为主,早期用药可能会造成药物滥用,增加药物相关不良反应、导致耐药菌增多,还会增加患者的住院费用;而错过最佳用药时机可能造成病情得不到有效控制,死亡风险增加、住院时间延长、住院费用增加等。在这种形势下,如果有一个临床可以参考的、通过研究比较后的真菌感染风险评分标准用于辅助临床医生早期识别 IFI 的高危人群,通过评分辅助确定抗真菌治疗的可靠时机,对减少病死率,减少医疗费用,提高疗效具有重要的临床意义[13]。

目前临床在细菌、病毒和真菌、寄生虫感染中,只有真菌感染有评分的使用,可见侵袭性真菌感染在临床判断的特殊困难性。针对侵袭性真菌感染危险因素的评分系统不乏推陈出新,包括 Sevilla 评分、Candida 评分和 MDRA 评分系统。其中 Sevilla 评分由西班牙研究团队于 2005 年提出,将念珠菌感染的危险因素分为念珠菌定植,宿主因素和患者的临床状态三部分,并赋予不同的分值,从而评估侵袭性念珠菌感染风险[14],但目前尚无大型研究用于验证其优劣性,且仅用于评估念珠菌属感染的风险,临床运用存在局限性。Candida 评分由 Leon 等 2006 年首次提出,该方案总结了四种念珠菌感染相关的危险因素,并整理成公式用于评估念珠菌感染风险[15],2007 年进一步修正公式为 Candida score=1×全胃肠外营养+1×外科手术+1×念珠菌定植+2×脓毒症。该公式对侵袭性念珠菌的早期诊断具有一定价值,但与 Sevilla 评分一样,无法对所有侵袭性真菌感染风险进行评估。临床上最早开始运用,也是目前应用相对较广泛的是美国西弗吉尼亚大学医学院在 1988 年建立的真菌感染危险因素评分系统(Multi-diseases Risk Assessment Program,MDRA),

用于评估疑似 IFI 患者的病情,并指出针对 ICU 患者,MDRA 评分≥30 分可经验性使用抗真菌药物,MDRA ≥40 分需立刻进行抗真菌治疗。该方案的提出对 IFI 早期预测有一定指导意义,但因其并非专门为 ICU 患者设计,加之 ICU 特殊高危患者人群,临床实践中发现照搬该评分标准,难以使 ICU 患者获益。本研究使用 MDRA 评分系统对纳入的具有 IFI 高危因素的 393 例患者进行真菌评分,将确诊和临床诊断为 IFI 的患者作为阳性对照,将拟诊及非 IFI 患者作为阴性对照,结果显示,以 MDRA≥30 分为标准,诊断阳性率为 36.6%;以 MDRA≥40 分为标准,诊断阳性率 82.1%。但考虑到临床上对 IFI 的确诊尤为困难,出现漏诊的几率高,真实的阳性率可能还会高于上述水平。

根据 MDRA 评分系统确立的干预措施:针对 ICU 患者,当 MDRA 评分≥30 分,予以加强监测;当 MDRA 评分≥40 分,予以立即治疗。但统计显示当 MDRA 评分在 30~40 分之间仍存在较多后期诊断(确诊或临床诊断)为 IFI 的患者,若取 40 分作为抗真菌治疗的起始值,可能使这些患者的治疗被延误,影响预后,导致患者的死亡风险增加、住院时间延长和住院费用的增加。本研究分别以 30 分及 40 分作为抗真菌治疗的起始点,根据临床上是否及时采取抗真菌治疗措施将患者进行分组分析。研究表明,以 30 分为起始点时,24 h 内及时抗真菌治疗虽然可降低患者的病死率,有效减少患者使用呼吸机的时间及 ICU 入住时间(A 组 *vs* B 组,$P<0.05$),但同时会明显增加患者的住院费用,也增加了抗真菌药物过度使用或滥用的机率;以 40 分作为起始点时,即使临床上积极进行抗真菌治疗,也无法改善患者的预后,与未及时进行抗真菌治疗组相比,两组患者的平均机械通气时间,ICU 住院时间、住院费用、病死率差异均无统计学意义($A_1$ 组 *vs* $B_1$ 组,$P>0.05$)。根据上述结果,抗真菌治疗时机过早可能引起药物治疗过度,增加 ICU 患者的住院费用,但进行抗真菌治疗过晚又会错过最佳治疗时机,患者的病情不能有效控制,预后差。故无论是以 30 分或 40 分作为抗真菌治疗的起始点,均不能很好的指导 ICU 抗真菌治疗的临床实践。所以 MDRA 评分在 ICU 患者的评价中存在局限性,也正是本研究需要修正的地方。本研究对近年来本院 ICU 收治的院内发生 IFI 的患者进行回顾性分析,修正了 MDRA 评分,以 36 分为介入点能在一定程度上避免抗真菌药物的过度使用,对临床上合理用药有一定帮助,同时通过对预后相关指标进行分析,以 MDRA=36 分为临床抗真菌的基线值,可能会改善高危患者的临床预后($A_0$ 组 *vs* $B_0$ 组,$P<0.05$),值得临床借鉴和进一步研究。但需要说明的是,作为临床上侵袭性真菌感染的风险评估方式,修正后的 MDRA 评分仍具有其局限性,该评分结果要结合临床,立足于临床,为临床诊断提供参考,不能单单以评分就给予诊断,需结合患者实际情况来决定抗真菌治疗的时机,以缓解临床医疗实践困惑及造福更多的 ICU 患者。

综上,本研究在现有样本量基础上分析了原始 MDRA 评分标准在 ICU 患者临床实践中存在的不足,提出了可行的修正参考标准,修正后的评分更适用于指导 ICU 患者的临床实践,既可以减少临床资源的浪费(减少抗真菌药的滥用等),也可以尽量降低临床治疗时机的延误的概率,值得初步推广应用实践。但本研究的不足之处是纳入样本量相对较少,欲获得更加精确的 cut-off 值,仍需要大样本、多中心临床研究来进一步验证。

**参考文献:**

[1] PETOSA C, GOVIN J, MIETTON F. A new hope to fight invasive fungal infection[J]. Med Sci (Paris), 2018, 34(2): 123-125. DOI: 10.1051/medsci/20183402007.

[2] HSU L Y, LEE D G, YEH S P, *et al*. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with haematological disorders in the Asia-Pacific: A prospective observational study [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(6): 594.e7-594.11. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.019.

[3] HALTMEIER T, INABA K, EFFRON Z, *et al*. Candida score as a predictor of worse outcomes and mortality in severely injured trauma patients with positive candida cultures[J]. Am Surg, 2015, 81(10): 1067-1073.

[4] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. 中华内科杂志, 2007, 23(11): 960-966.
Critical Care Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal infection in intensive care units(2007)[J]. Chin J Intern Med, 2007, 23(11): 960-966.

[5] 郭凤梅, 杨毅, 邱海波. 中国重症患者侵袭性念珠菌感染的流行病学特征[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6): 491-492. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2014.06.021.
GUO F M, YANG Y, QIU H B. Epidemiological characteristics of invasive candidiasis in intensive care units in China [J]. Chin J Intern Med, 2014, 53(6): 491-492. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2014.06.021.

[6] THOMAS J C, MADIGAN M. A retrospective study to evaluate a computer based model for amplifying early antifungal intervention and microbial detection of patients at risk for fungemia [C]. San Anto nio : Seventh Annual Focus on Fungal Infection, 1997.

[7] 曹江红, 李光辉. 侵袭性真菌病修订定义——欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组(EORTC/MSG)共识组[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(5): 321-324.
CAO J H, LI G H. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group(EORTC/MSG) Co[J]. Chin J Infect Chemother, 2008, 8(5): 321-324.

[8] SARAN P S, AZIM A. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients[J]. Indian J Crit Care Med, 2016, 20(11): 633-639. DOI: 10.4103/0972-5229.194007.

[9] SINGARAVELU K, GÁCSER A, NOSANCHUK J D. Genetic determinants of virulence—Candida parapsilosis [J]. Revista Iberoamericana de Micología, 2014, 31(1): 16-21. DOI: 10.1016/j.riam.2013.09.018.

[10] PARAMYTHIOTOU E, FRANTZESKAKI F, FLEVARI A, *et al*. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat [J]. Molecules, 2014, 19(1): 1085-1119. DOI: 10.3390/molecules19011085.

[11] 孟文晴, 陆璇, 潘正慧, 等. G 试验和 GM 试验联合痰真菌培养对 ICU 患者侵袭性真菌感染的早期诊断[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1): 41-46. DOI: 10.3969/j.isn.1671-9638.2018.01.009.
MENG W Q, LU X, PAN Z H, *et al*. G test and GM test combined with sputum fungal culture for the early diagnosis of invasive fungal infection in intensive care unit patients [J]. Chin J Infec Control, 2018, 17(1): 41-46. DOI: 10.3969/j.isn.1671-9638.2018.01.009.

[12] CEESAY M M, SADIQUE Z, HARRIS R, *et al*. Prospective evaluation of the cost of diagnosis and treatment of invasive fungal disease in a cohort of adult haematology patients in the UK[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4): 1175-1181. DOI: 10.1093/jac/dku506.

[13] SUN Y Q, MENG F Y, HAN M Z, *et al*. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: A multicenter prospective observational study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 1117-1126. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018.

[14] FORTÚN J, CARRATALÁ J, GAVALDÁ J, *et al*. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by Aspergillus spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update[J]. Enferm Infect Microbiol Clin, 2011, 29(6): 435-454. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.01.010.

[15] MELLINGHOFF S C, HOENIGL M, KOEHLER P, *et al*. EQUAL candida score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUAlity of clinical candidaemia management[J]. Mycoses, 2018, 61(5): 326-330. DOI: 10.1111/myc.12746.

(**收稿**:2018-11-20;**修回**:2019-01-04)

(编辑 汪勤俭)