

连续肾脏替代治疗 6 小时后的体温有助于更早识别危重症患者真菌感染

陈亚欧 陆件 朱金伟

南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)重症医学科,江苏苏州 215000

摘要 目的:探讨连续肾脏替代治疗(CRRT)6 h 后的高体温是否有助于更早识别危重症患者真菌感染。方法:回顾性分析 142 例重症监护病房住院患者的临床资料,包括患者性别、年龄、体重指数、主要诊断、28 d 生存状况、CRRT 6 h 后的体温峰值($T_{\max}$)。根据病历记录中 $T_{\max}$ 前、后 72 h 内是否有病原学诊断为真菌感染,分为真菌感染组(64 例)和无真菌感染组(78 例),比较 $T_{\max}$ 前、后 24 h 内最近一次急性生理学与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分及血红蛋白、白蛋白、白细胞计数、血肌酐、丙氨酸转氨酶、C 反应蛋白、血乳酸水平。比较 $T_{\max}$ 前、后 72 h 病原学特点及 CRRT 6 h 内降温措施使用情况。通过受试者工作特征曲线建立 $T_{\max}$ 预测真菌感染模型并计算最佳预测值(T_p)。以 $T_{\max}$ 为零点,记录真菌感染组接受抗真菌治疗的延迟时间,比较真实情况以及 $T_{\max} > T_p$ 即开始抗真菌治疗的理想情况,绘制 Kaplan-Meier 曲线。以单因素及多因素回归分析验证“合并真菌感染”是否是 CRRT 6 h 后高体温的独立危险因素。结果:2 组丙氨酸转氨酶水平、CRRT 6 h 后 $T_{\max}$ 、病因分布及 28 d 生存率比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。2 组病原学特征、细菌种类及病毒感染、降温措施(包括物理降温、非甾体抗炎药降温、激素降温)比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。 $T_{\max}$ 对真菌感染有良好的预测价值(AUC 0.865, 95% CI 0.802 ~ 0.927, $P < 0.001$);计算最佳预测值 T_p 为 38.55℃,敏感度 65.6%,特异性 94.9%。以 $T_{\max}$ 为零点, $T_{\max} > T_p$ 为标准开始抗真菌治疗可以明显缩短目标患者接受抗真菌药物治疗的延迟时间($P = 0.001$)。白色念珠菌阳性、热带念珠菌阳性及血流感染为 CRRT 6 h 后高体温($T_{\max} > T_p$)的独立危险因素。结论:真菌病原学阳性(念珠菌属)是 CRRT 6 h 后体温峰值($T_{\max}$) $> T_p$ (38.55℃)的独立危险因素,以此为标准有助于更早识别危重症患者真菌感染。

关键词 连续肾脏替代治疗;发热;真菌感染

中图分类号 R519 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250212

High body temperature 6 hours after continuous renal replacement therapy helps to identify fungal infections earlier in critically ill patients CHEN Ya-ou, LU Jian, ZHU Jin-wei. Department of Critical Care Medicine, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Suzhou Municipal Hospital), Jiangsu Suzhou 215000, China
Corresponding author: ZHU Jin-wei, E-mail: zhuzaghi@163.com

Abstract Objective: To investigate whether the high body temperature 6h after continuous renal replacement therapy (CRRT) can help identify patients with severe sepsis at an earlier stage. Methods: A total of 142 hospitalized patients in intensive care unit were collected. Gender, age, body mass index, main diagnosis, and survival status at 28 days were recorded, and peak temperature ($T_{\max}$) after 6-h CRRT was observed. According to the case records, whether the disease was diagnosed as fungal infection in 72 h before and after $T_{\max}$, the patients were divided into the fungal infection group (64 cases) and the non-fungal infection group (78 cases). The most recent acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II score), sequential organ failure assessment (SOFA), hemoglobin, albumin, white blood cell count, serum creatinine, alanine aminotransferase, C-reactive protein and blood lactic acid levels were compared before and after $T_{\max}$ for 24 h. The etiological characteristics before and after 72 h of $T_{\max}$ and the use of cooling measures within 6 h of CRRT were compared. The $T_{\max}$ model for predicting fungal infection was established by receiver operating characteristic curve and the best predictive value (T_p) was calculated. Taking $T_{\max}$ as zero point, the delay time of receiving antifungal therapy in the fungal infection group was recorded, the real situation was compared with the ideal situation of starting antifungal therapy with $T_{\max} > T_p$, and the Kaplan-Meier curve was drawn. Univariate and multivariate regression analyses were performed to verify whether "co-fungal infection" was an independent risk factor for hyperthermia after 6h of CRRT. Results: There were significant differences in alanine aminotransferase level, $T_{\max}$ after 6 h CRRT, etiological distribution and 28 d survival rate between the two groups (all $P < 0.05$). There was no significant difference in etiological characteristics, bacterial species and viral

infection, and cooling measures (including physical cooling, NSAID cooling and hormone cooling) between the two groups (all $P > 0.05$). $T_{\max}$ was a good predictor of fungal infection (AUC 0.865, 95% CI 0.802-0.927, $P < 0.001$). The optimal predictive value T_p was 38.55°C, the sensitivity was 65.6%, and the specificity was 94.9%. Starting antifungal therapy with $T_{\max}$ as zero and $T_{\max} > T_p$ as the standard could significantly shorten the delay time of receiving antifungal drugs in target patients ($P = 0.001$). *Candida albicans* positivity, *Candida tropicalis* positivity and bloodstream infection were independent risk factors for hyperthermia ($T_{\max} > T_p$) after 6 h of CRRT. Conclusion: Positive fungal etiology (*Candida*) was an independent risk factor for peak body temperature ($T_{\max}$) $> T_p$ (38.55°C) after 6 h of CRRT, which was helpful for earlier identification of fungal infection in critically ill patients.

Key words Continuous renal replacement therapy; Fever; Fungal infection

随着重症监护病房(intensive care unit,ICU)收治伴有恶性肿瘤、长期广谱抗生素、免疫抑制剂使用的危重患者不断增多,且生命支持技术不断提高带来更长的生存时间,真菌感染的发生率也在逐年升高^[1]。然而,真菌感染临床表现缺乏特异性,容易被典型细菌感染掩盖,临床尚无及时准确的诊断工具,导致 25%~50% 的漏诊以及 40%~60% 的死亡率^[2,3]。早期诊断真菌感染并及时抗真菌治疗可带来更高的生存率^[3]。

发热对于真菌感染属于非特异性表现^[4]。1982 年 Pizzo^[5]首次倡议发热可作为中性粒细胞减少患者的抗菌治疗中添加经验性抗真菌药物的唯一指征,2020 年中华医学会血液病分会制定的中性粒细胞缺乏症抗菌药物指南依然支持常规抗感染下的粒细胞缺乏伴发热使用抗真菌治疗^[6]。这说明在缺乏规范真菌培养结果(金标准)的情况下,发热可以在某些特定的情况下指导临床经验性真菌感染诊断。

连续床旁肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)是 ICU 常规生命支持技术,它能够在不影响血流动力学稳定性的情况下提供稳定的溶质清除、液体管理、酸碱调节^[7];体温控制也是 CRRT 的治疗目的之一,CRRT 4~6h 后多数患者能够获得良好的体温控制^[8]。然而,也有相当一部分患者在 CRRT 6h 甚至更久后仍存在高体温现象,甚至有超过 40°C 的超高热。本文通过 CRRT 6h 后至当次血液净化结束前体温峰值的描述,可协助更早识别是否存在真菌感染。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2018 年 1 月至 2022 年 12 月南京医科大学附属苏州医院重症监护病房危重症病例。纳入标准:①年龄 > 18 岁;②住院期间接受 CRRT,且所观察的单次治疗时间超过 6 h;③观察当次 CRRT 模式含超滤模式[连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)或

连续静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)],治疗剂量 30~40 mL/(kg·h)^[9];④观察当次 CRRT 期间不用外加热或外加热温度 $< 37^{\circ}\text{C}$,治疗 6 h 至当次治疗中断前体温峰值超过 37.5°C。排除临床诊断存疑,无真菌感染病原学结果(包括常规培养及二代测序),真菌感染诊断不在观察当次 CRRT 前 72 h 至后 72 h 内获得的患者。本研究为回顾性研究,数据匿名化,由本院伦理委员会同意豁免知情同意[(申)K-2022-081]。

2. 一般资料收集:记录患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、主要诊断、28 d 生存状况及 CRRT 6 h 后至当次血液净化治疗结束前的体温峰值 $T_{\max}$ (若单个病例多次 CRRT,取有病原学结果的体温最高的一次);记录 $T_{\max}$ 前、后 24 h 内最近一次急性生理学和慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分及血红蛋白、白蛋白、白细胞计数、血肌酐、丙氨酸转氨酶、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血乳酸水平;记录当次 CRRT 6h 内退热方法,包括物理降温、非甾体类抗炎药降温及激素降温。

3. 分组:根据病原学检查结果分为真菌感染组和无真菌感染组。当次 CRRT 前 72 h 至后 72 h 内临床诊断真菌感染为真菌感染组,可合并细菌/病毒感染; $T_{\max}$ 前、后无真菌病原学阳性结果支持,包括病毒/细菌感染、自身免疫性疾病等非感染性发热为无真菌感染组。

4. 体温预测模型的建立及其价值:通过 ROC 曲线建立体温峰值($T_{\max}$)预测真菌感染模型,根据约登指数计算最佳预测值(temperature prediction, T_p);以 $T_{\max}$ 为零点记录真菌感染组接受抗真菌治疗的延迟时间,比较真实情况及以 $T_{\max} > T_p$ 即开始抗真菌治疗的理想情况,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。

5. CRRT 6 h 后高体温影响因素:由于高体温是

真菌感染的结果,不能以高体温纳入真菌感染的多因素回归分析,只能通过多因素回归分析验证“合并真菌感染”是否是 CRRT 6 h 后高体温的独立危险因素。以 $T_{\max} > T_p$ 分组,纳入性别、年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、血红蛋白、白蛋白、白细胞计数、血肌酐、丙氨酸转氨酶、CRP、血乳酸、降温措施、病原微生物种类、病原微生物阳性部位等进行单因素分析,并以有统计学意义的变量进行二分类非条件 Logistic 回归分析。

6. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用卡方检验;通过 $T_{\max}$ 预测真菌感染的发生,绘制 ROC 曲线,根据约登指数计算最佳预测值 T_p 。通过非条件

Logistic 回归分析 $T_{\max} > T_p$ 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:本研究共纳入 142 例危重症患者,年龄 18 ~ 88 岁,其中男性 75 例,女性 67 例。真菌感染组 64 例,无真菌感染组 78 例。
- 2 组丙氨酸转氨酶水平、CRRT 6 h 后 $T_{\max}$ 、病因分布及 28 d 生存率比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);年龄、性别、BMI、血乳酸、血红蛋白、白蛋白、CRP、血肌酐、白细胞计数、APACHE II 评分、SOFA 评分比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。
2. 病原学分布及降温措施:2 组细菌种类及病毒感染、其他降温措施以及血流感染发生率比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);2 组腹腔、肺部、皮肤/创面感染发生率比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2。

表 1 2 组一般资料比较

项目	真菌感染组 ($n = 64$)	无真菌感染组 ($n = 78$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性[例(%)]	36(56.3)	39(50.0)	0.551	0.458
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.11 $\pm$ 17.64	59.81 $\pm$ 20.27	0.836	0.404
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.21 $\pm$ 3.72	23.14 $\pm$ 3.65	-0.116	0.908
血红蛋白 (g/L , $\bar{x} \pm s$)	102.92 $\pm$ 32.83	98.85 $\pm$ 33.77	-0.733	0.465
白蛋白 (g/L , $\bar{x} \pm s$)	30.82 $\pm$ 7.16	30.82 $\pm$ 5.62	0.006	0.995
白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	14.82 $\pm$ 10.18	13.57 $\pm$ 6.81	-0.944	0.347
CRP [mg/L , $\bar{x} \pm s$]	106.56 $\pm$ 82.45	102.74 $\pm$ 87.94	-0.265	0.791
血肌酐 [mmol/L , $\bar{x} \pm s$]	271.63 $\pm$ 241.44	301.13 $\pm$ 274.91	0.080	0.937
丙氨酸转氨酶 [U/L , $M(Q_1, Q_3)$]	52.0(29.9, 91.0)	33.0(15.0, 68.8)	2.973	0.003
$T_{\max}$ [$^{\circ}\text{C}$, $M(Q_1, Q_3)$]	38.8(38.4, 39.3)	38.0(37.8, 38.3)	-7.484	< 0.001
SOFA 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	11(10, 14)	11(8, 14)	0.852	0.394
APACHE II 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	21(17, 27)	20(16, 28)	0.092	0.926
动脉血乳酸 [mmol/L , $M(Q_1, Q_3)$]	2.1(1.1, 4.4)	2.1(1.2, 3.7)	0.345	0.730
病因分布[例(%)]			22.579	0.007
多发伤	3(4.7)	2(2.6)		
急性血液病	2(3.1)	1(1.3)		
大面积烧伤	9(14.1)	3(3.8)		
心肺复苏术后	2(3.1)	8(10.3)		
肺部感染/感染性休克	13(20.3)	28(35.9)		
腹腔感染/感染性休克	13(20.3)	9(11.5)		
导管感染/感染性休克	1(1.6)	5(6.4)		
ECMO 治疗	6(9.4)	2(2.6)		
重症胰腺炎	13(20.3)	10(12.8)		
其他 ^a	2(3.1)	10(12.8)		
28d 生存[例(%)]	21(32.8)	41(52.6)	5.576	0.018

注:ECMO:体外膜肺氧合;^a 脑出血、甲亢危象、重症狼疮、重症中暑

表 2 2 组病原学分布及降温措施[例(%)]

项目	真菌感染组(<i>n</i> = 64)	无真菌感染组(<i>n</i> = 78)	χ^2 值	<i>P</i> 值
病原种类				
尿肠球菌	13(20.3)	12(15.4)	0.589	0.443
金黄色葡萄球菌	9(14.1)	16(20.5)	1.008	0.315
肺炎克雷伯菌	11(17.2)	15(19.2)	0.098	0.754
铜绿假单胞菌	13(20.3)	27(34.6)	3.554	0.059
大肠埃希氏菌	10(15.6)	12(15.4)	0.002	0.969
鲍曼不动杆菌	2(3.1)	5(6.4)	0.810	0.368
其他细菌	2(3.1)	8(10.3)	2.731	0.098
白色念珠菌	38(59.4)	—	—	—
热带念珠菌	17(26.6)	—	—	—
曲霉菌	7(10.9)	—	—	—
其他真菌	1(1.6)	—	—	—
病毒	0	2(2.6)	1.664	0.197
无感染依据	—	9(11.5)	—	—
感染部位				
血流感染	26(40.6)	32(41.0)	0.002	0.961
腹腔感染	26(40.6)	19(24.4)	4.297	0.038
皮肤/创面感染	12(18.8)	5(6.4)	5.079	0.024
肺部感染	18(28.1)	38(48.7)	6.242	0.012
CRRT 6h 内降温措施				
物理降温	35(54.7)	33(42.3)	2.159	0.142
非甾体类抗炎药降温	23(35.9)	18(23.1)	2.831	0.092
激素降温	11(17.2)	7(9.0)	2.142	0.143

3. $T_{\max}$ 对真菌感染的预测:绘制 ROC 曲线, CRRT 6 h 后 $T_{\max}$ 对真菌感染有良好的预测价值 (AUC 0.865, 95% *CI* 0.802 ~ 0.927, $P < 0.001$)。通过约登指数计算最佳预测值 T_p 为 38.55℃, 敏感度 65.6%, 特异性 94.9%, 见图 1。

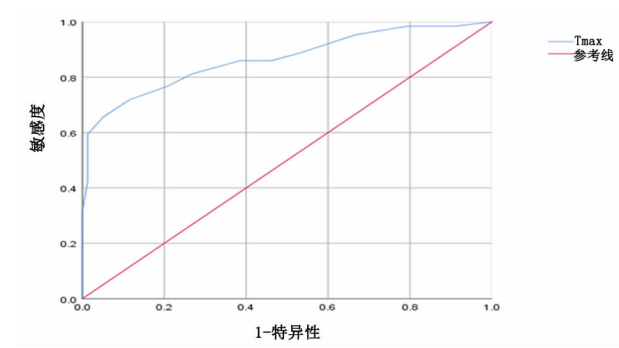


图 1 $T_{\max}$ 预测真菌感染 ROC 曲线

4. $T_{\max}$ 为零点协助更早的抗真菌治疗:以 $T_{\max}$ 为零点,记录真菌感染组接受抗真菌治疗的延迟时间,比较真实情况及以 $T_{\max} > 38.55^\circ\text{C}$ 即开始抗真菌治疗的理想情况,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。以 $T_{\max} > 38.55^\circ\text{C}$ 为标准可以明显缩短抗真菌治疗的延迟时间(Log Rank 检验 $\chi^2 = 11.747$, $P = 0.001$) ,

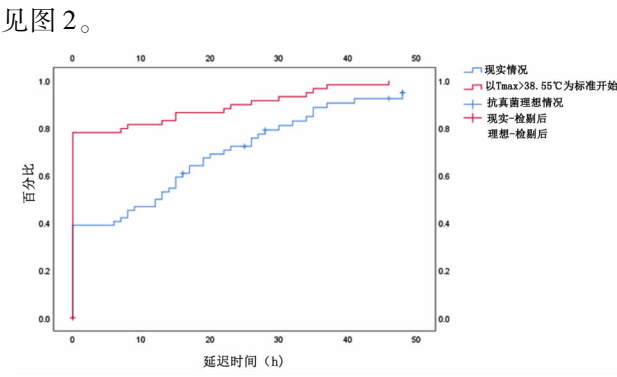


图 2 以 $T_{\max} > 38.55^\circ\text{C}$ 开始抗真菌治疗与真实情况比较抗真菌治疗延迟时间 K-M 曲线

5. $T_{\max} > T_p$ (38.55℃) 的单因素及多因素分析:以 $T_{\max} > T_p$ (38.55℃) 分组,年龄、丙氨酸转氨酶、真菌阳性、细菌阳性、血流感染有统计学差异($P < 0.05$);CRRT 6h 内其他降温措施虽具有统计学差异(P 均 < 0.05),考虑非导致高体温的原因,不纳入多因素分析。以单因素分析中 $P < 0.1$ 为筛选条件纳入二分类非条件 Logistic 回归分析,白色念珠菌阳性、热带念珠菌阳性及血流感染为 $T_{\max} > T_p$ 的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表 3。

表 3 T_{max} >38.55℃ 的单因素及多因素分析

项目	T _{max} >38.55℃ (n=46)	T _{max} ≤38.55℃ (n=96)	单因素		多因素			
			χ^2 /U/ Z 值	P 值	回归系 数β 值	优势比 OR 值	95% 置信区间	P 值
男性[例(%)]	26(56.5)	49(51.0)	0.375	0.540				
年龄[岁,M(Q ₁ ,Q ₃)]	52(43,70)	64(46,78)	~2.049	0.040	0.023	1.023	0.992~1.055	0.142
BMI[kg/m ² ,M(Q ₁ ,Q ₃)]	23.66 (21.60,25.25)	22.85 (20.81,24.49)	1.107	0.268				
血红蛋白 [g/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	102(84,130)	87(72,123)	1.816	0.069				
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.39 ± 6.99	30.54 ± 6.01	-0.748	0.455				
白细胞计数 [×10 ⁹ /L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	15.4(8.7,20.0)	12.6(8.1,16.4)	0.966	0.334				
C 反应蛋白 [mg/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	97.42(35,180)	90(23.45,149.35)	0.990	0.322				
血肌酐 [mmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	250(115.5,502.5)	207(79.8,434.5)	1.232	0.218				
丙氨酸转氨酶 [U/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	59(32,116)	35(15,68)	2.779	0.005	0.000	1.000	0.999~1.001	0.720
SOFA 评分 [分,M(Q ₁ ,Q ₃)]	11(9,13)	11(9,14)	-0.184	0.854				
APACHEII 评分 [分,M(Q ₁ ,Q ₃)]	20.5(16,27)	20.5(16,27)	-0.181	0.856				
动脉血乳酸 [mmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	1.8(1.1,3.7)	2.2(1.2,4.2)	-0.877	0.381				
CRRT 6h 内其他降温措施[例(%)]								
物理降温	30(65.2)	38(39.6)	8.189	0.004				
非甾体类抗炎药降温	23(50.0)	18(18.8)	14.788	<0.001				
激素降温	15(32.6)	3(3.1)	24.422	<0.001				
72h 病原学阳性[例(%)]								
屎肠球菌	12(26.1)	13(13.5)	3.374	0.066	0.780	2.182	0.568~8.381	0.256
金黄色葡萄球菌	10(21.7)	15(15.6)	0.801	0.371				
肺炎克雷伯菌	9(26.1)	17(17.7)	0.072	0.789				
铜绿假单胞菌	12(26.1)	28(29.2)	0.146	0.703				
大肠埃希氏菌	7(15.2)	15(15.6)	0.004	0.950				
鲍曼不动杆菌	1(2.2)	6(6.3)	1.102	0.294				
白色念珠菌	26(56.5)	12(12.5)	30.749	<0.001	3.993	54.218	13.684~214.812	<0.001
热带念珠菌	15(32.6)	2(2.1)	27.497	<0.001	5.096	163.313	22.581~1181.11	<0.001
曲霉菌	0	7(96.0)	3.528	0.060	-17.052	0.000	0.000~0.000	0.999
病毒	0	2(1.4)	0.972	0.324				
病原学阳性部位[例(%)]								
局部	36(78.3)	81(84.4)	0.801	0.371				
血流	25(54.3)	33(34.4)	5.134	0.023	1.631	5.107	1.484~17.570	0.010

讨 论

真菌感染为 ICU 医生带来不小的困扰:①诊断困难:真菌感染临床表现缺乏典型特点,虽然真菌 G 试验有着极高的阴性预测值^[10],且近年来高通量测序技术为临床病原学诊断提供了极大帮助^[11,12],至今仍有 25% ~ 50% 的漏诊^[1~3];②治疗具有延迟性:依赖病原学得出诊断往往需要 3d 左右的时间,大多数真菌感染患者不能得到及时治疗是真菌感染高死亡率的重要原因之一^[2];③预后差:临床上出现真菌感染者,往往伴随多脏器功能障碍、免疫缺陷、混合感染等,即使早期得到针对性的抗真菌治疗,预后仍不乐观^[2]。

本研究发现 CRRT 期间难以控制的高体温往往在之后的病原体培养结果中提示真菌培养阳性,这极有可能为临床更早识别真菌感染提供帮助。

本研究通过 CRRT 6 h 后 $T_{\max}$ 可预测真菌感染 (AUC 0.865, 95% CI 0.802 ~ 0.927, $P < 0.001$),并通过约登指数计算出最佳预测值 T_p 为 38.55℃,敏感度为 65.6%,特异性为 94.9%。由于记录 $T_{\max}$ 前多数患者已使用一种或多种其他退热措施(包括物理降温、非甾体抗炎药、激素等),导致诊断的敏感性极低,但正是由于这些措施的筛选, T_p 值具有极强的特异性,提示 CRRT 6 h 后若 $T_{\max} > 38.55^\circ\text{C}$,极大可能(94.9%)存在或合并真菌感染;并通过多因素回归分析验证,念珠菌属真菌感染(白色念珠菌或热带念珠菌)是 CRRT 6 h 后 $T_{\max} > 38.55^\circ\text{C}$ 的独立危险因素,但曲霉菌感染非独立危险因素。此外,以 $T_{\max}$ 为零点, $T_{\max} > T_p$ 为标准可以明显缩短抗真菌治疗的延迟时间($P = 0.001$)。

关于真菌感染如何导致 CRRT 期间的高体温,首先, CVVH 及 CVVHDF 模式通过两种方式对非感染者及多数脓毒症患者达到体温控制目的:①置换液稀释血液后的物理降温作用^[9,13];②通过滤器超滤原理对致热源的稳定清除作用,一般是分子量 30KDa 以下的,包括细菌脂多糖、白细胞介素、肿瘤坏死因子等^[7,8]。真菌(尤其是念珠菌属)的致热源为真菌细胞壁裂解产生的甘露聚糖和葡聚糖,分子量多在 40KDa 左右^[15],常规过滤器难以有效清除;并且部分真菌葡聚糖不能溶于血液(细菌脂多糖溶解性极强)且保持着极强的免疫活性^[13]。有学者通过同位素标记发现可溶性的裂解产物主要集聚于肝脏、肾脏和肺部,其中肝脏约占 80%^[14,15];沉积在肝脏的真菌葡聚糖可导致或加重肝损伤,这解释了本

研究发现真菌感染组丙氨酸转氨酶水平高于非真菌感染组($P = 0.003$),并且持续性地刺激枯否细胞产生内源性的致热因子^[15]。其次,有学者通过研究真菌的致病过程发现,不同真菌(如白色念珠菌和光滑念珠菌)及真菌与细菌(如白色念珠菌与金黄色葡萄球菌)可在入侵机体时形成更高质量的生物膜,借此在宿主免疫系统和抗菌剂的联合攻击下更好的存活,并持续刺激机体致热反应^[16~18]。

本研究基于临床,具有独创性,全球未发现类似的研究,但作为回顾性研究不可避免存在一定的局限性。首先,选择 CRRT 治疗 6 h 后记录 $T_{\max}$ 基于临床经验,治疗时间过短可能导致 CRRT 退热不充分,而治疗时间过长可能因为合并使用更多的退热方法而影响 $T_{\max}$ 的准确性,本研究 CRRT 治疗 6h 内合并其他退热方法(物理降温、非甾体抗炎药降温、激素降温)无统计学差异($P > 0.05$),且纳入病例在 CRRT 期间外加热度小于 37℃ 或不用外加热,一定程度上可以解决该因素的干扰,但仍需要经严格设计的前瞻性研究才能获得更科学的结果。其次,关于真菌感染的诊断,目前国际上仍无统一的金标准;本研究真菌感染组纳入标准是病历资料中给出了临床诊断,并有真菌病原学阳性结果支持,这将不可避免导致遗漏一部分真菌感染患者,这也解释了计算所得 T_p 敏感性较低;但良好的特异性依然能给临床鉴别真菌感染带来极大帮助。再次,本研究要求获得真菌感染的诊断发生在观察当次 CRRT 前 72 h 至后 72 h 之间,期望 CRRT 期间的高体温能更好的契合真菌感染的诊断,但不可避免的会排除一定病例,导致样本量变小,造成偏倚。

本研究给出 $T_p(38.55^\circ\text{C})$ 限制于 CRRT 者,对于不在 CRRT 过程中或治疗剂量、模式、时间不达标者, T_p 不具任何诊断价值。当发现 CRRT 6 h 后患者仍持续发热超过 38.55℃,尤其是联合其他降温措施后亦不能达到退热目的者,尽早予抗真菌治疗,同时继续留取标本送真菌培养或高通量测序技术检测来明确诊断。

参 考 文 献

- 1 Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(9):1225-1238.
- 2 Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology outcomes and predictors of mortality[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9):1601-1610.

(下转第 164 页)

- 27 Schmidt WM,Perera ND,Buadi FK,et al. Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant in multiple myeloma[J]. Blood Cancer J,2023,13(1):126.
- 28 Bruno B,Rotta M,Patriarca F,et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma[J]. N Engl J Med,2007,356(11):1110-1120.
- 29 Stewart AK. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites[J]. Blood,2009,113(14):3135-3136.
- 30 Attal M,Palumbo A,Holstein SA,et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS)[C]. American Society of Clinical Oncology,2016.
- 31 Benboubker L,Dimopoulos MA,Dispenzieri A,et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma[J]. N Engl J Med,2014,371(10):906-917.
- 32 Balitsky AK,Karkar A,McCurdy A,et al. Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Haematol,2020,105(5):626-634.
- 33 Gupta RK,Gupta A,Hillengass J,et al. A review of the current status of lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma in 2022[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2022,22(5):457-469.
- 34 Jackson GH,Davies FE,Pawlyn C,et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2019,20(1):57-73.
- 35 Sonneveld P,Schmidt-Wolf IG,van der Holt B,et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial[J]. J Clin Oncol,2012,30(24):2946-2955.
- 36 Dimopoulos MA,Gay F,Schjesvold F,et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet,2019,393(10168):253-264.
- 37 Moreau P,Hulin C,Perrot A,et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CAS-SIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2021,22(10):1378-1390.

(2024-02-14 收稿)

(上接第 159 页)

- 3 Caceres DH,Forsberg K,Welsh RM,et al. Candida auris: a review of recommendations for detection and control in healthcare settings[J]. J Fungi (Basel),2019,5(4):111.
- 4 Walter EJ,Hanna-Jumma S,Carraretto M,et al. The pathophysiological basis and consequences of fever[J]. Crit Care,2016,20(1):200.
- 5 Pizzo PA,Robichaud KJ,Gill FA,et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia[J]. Am J Med,1982,72(1):101-111.
- 6 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(12):969-978.
- 7 See E,Ronco C,Bellomo R. The future of continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial,2021,34(6):576-585.
- 8 Claire-Del Granado R,Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles[J]. Semin Dial,2021,34(6):398-405.
- 9 Tonelli M,Wanner C. Kidney disease: improving global outcomes lipid guideline development work group members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med,2014,160(3):182.
- 10 León C,Ruiz-Santana S,Saavedra P,et al. Value of β -D-glucan and Candida albicans germ tube antibody for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions[J]. Intensive Care Med,2012,38(8):1315-1325.
- 11 Boers SA,Jansen R,Hays JP. Understanding and overcoming the pitfalls and biases of next-generation sequencing (NGS) methods for use in the routine clinical microbiological diagnostic laboratory[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2019,38(6):1059-1070.
- 12 明茜,黄丽芳,肖毅,等. 重视抗菌药物治疗前病原学检查的规范性[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(2):140-143.
- 13 Joannes-Boyau O,Honoré PM,Perez P,et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med,2013,39(9):1535-1546.
- 14 Liu Y,Wu Q,Wu X,et al. Structure, preparation, modification, and bioactivities of β -glucan and mannan from yeast cell wall: A review[J]. Int J Biol Macromol,2021,173:445-456.
- 15 Yoshida M,Roth RI,Grunfeld C,et al. Soluble (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan purified from candida albicans: biologic effects and distribution in blood and organs in rabbits[J]. J Lab Clin Med,1996,128(1):103-114.
- 16 Schlecht LM,Peters BM,Krom BP,et al. Systemic Staphylococcus aureus infection mediated by Candida albicans hyphal invasion of mucosal tissue[J]. Microbiology (Reading),2015,161(Pt 1):168-181.
- 17 Lobo CIV,Rinaldi TB,Christiano CMS,et al. Dual-species biofilms of Streptococcus mutans and Candida albicans exhibit more biomass and are mutually beneficial compared with single-species biofilms[J]. J Oral Microbiol,2019,11(1):1581520.
- 18 Kraneveld EA,Buijs MJ,Bonder MJ,et al. The relation between oral Candida load and bacterial microbiome profiles in Dutch older adults[J]. PLoS One,2012,7(8):e42770.

(2023-05-09 收稿 2023-06-26 修回)