

重症医学科医院感染的药物预防治疗

丁欣, 王小亭

中国医学科学院北京协和医院重症医学科, 北京 100730

通信作者: 王小亭, E-mail: icuting@163.com

【摘要】重症患者医院感染的发生率高且预后差, 药物预防可为特定人群带来获益。对于呼吸机相关性肺炎, 可针对特定患者及疾病发病时间, 选择全身应用或雾化吸入抗生素预防治疗; 对于重症医学科侵袭性曲霉病 (invasive aspergillosis, IA) 的诊断需重新认识, 并评估 IA 高危人群预防性抗真菌治疗的必要性; 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 再激活在重症患者中并不鲜见, 预防性抗病毒治疗可降低 CMV 再激活的发生率, 但能否改善患者的临床结局仍待研究进一步探索。针对重症患者医院感染进行药物预防治疗时, 临床医生需对目标人群、药物种类及用药方式等因素开展充分的风险-效益评估。

【关键词】重症医学; 医院感染; 药物预防

【中图分类号】 R186+.4; R631 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)03-0506-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0092

Pharmacologic Prophylaxis of Hospital Acquired Infections in the Department of Critical Care Medicine

DING Xin, WANG Xiaoting

Department of Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Xiaoting, E-mail: icuting@163.com

【Abstract】 Hospital acquired infections in critically ill patients are characterized by high incidence and poor prognosis, but the specific population may benefit from pharmacologic prophylaxis. For patients with ventilator-associated pneumonia, prophylaxis with systemic application or nebulized inhalation of antibiotics may be considered as a choice, depending on the characteristics of the patients and the time onset of the disease. For invasive aspergillosis (IA) in the department of critical care medicine, new perception is needed for its diagnosis and the need for prophylactic antifungal therapy should be evaluated for the high-risk group of IA. Reactivation of CMV is not uncommon in the department of critical care medicine, and prophylactic antiviral treatment may reduce the incidence of reactivation, but whether it improves clinical outcomes requires further exploration. When considering pharmacologic prophylaxis, it is necessary to conduct a thorough risk-benefit assessment of the target population, the type of drugs, and the mode of administration.

【Key words】 critical care medicine; hospital acquired infections; pharmacological prophylaxis

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-115)

Med J PUMCH, 2024, 15(3):506-512

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-115)

引用本文: 丁欣, 王小亭. 重症医学科医院感染的药物预防治疗 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (3): 506-512. doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0092.

医院感染的预防是重症医学科的重要工作之一。重症医学科患者普遍具有病情危重、免疫力低下等特点，同时接受多种有创治疗和监护措施，使其生理屏障遭到破坏，加之抗生素的大量应用，其医院感染的发生风险明显高于普通病房。研究显示，20%的医院感染发生在重症医学科，已成为威胁患者生命安全、增加患者及社会医疗负担的重要因素^[1]。

重症医学科最常见的医院感染是与支持设备相关的感染，包括呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia, VAP）、导管相关血流感染（catheter related blood stream infection, CRBSI）以及导管相关尿路感染（catheter associated urinary tract infection, CAUTI）。近年来研究发现，以脓毒症为代表的重症疾病对重症医学科患者的免疫功能亦产生影响^[2]，曲霉菌、巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）等机会性病原菌感染的发生率也逐渐增加。医院感染控制策略的重点在于预防，对于所有重症医学科患者，均应制订常规感染控制方案，如保持良好的手卫生、每日使用氯己定擦浴；对于存在耐药菌感染或定植的患者，应制订接触性防护措施，定期开展耐药菌监测，加强环境管理等。针对最常见的VAP、CRBSI和CAUTI，集束化预防措施已广泛应用于临床，如预防VAP的集束化预防方案，包括尽量避免插管和预防再次插管、通过调整镇静方案以尽量减少镇静、每日评估患者能否脱机、维持和改善体能状况、床头抬高30°~45°、加强口腔护理以及仅在明显污染或出现故障时更换呼吸机管路等^[3]。研究显示，有效实施质量控制措施可使重症医学科的医院感染状况得到持续改善^[4]。

在医院感染预防措施中，抗生素药物管理是重要环节之一。作为重症医学科治疗感染的重要手段，抗生素使用不当可能带来深远的不良影响，包括微生物的耐药性逐渐增加、选择出难辨梭状芽孢杆菌及出现抗生素不良反应等^[5]。一般来说，对于疑似或确诊感染的患者，最佳治疗方案是积极留取感染的病原学证据，在获得最终微生物学数据前积极启动经验性抗生素治疗，然后再根据微生物学数据和临床结果调整抗生素治疗方案^[6]。在某些特殊临床场景下，抗生素药物的合理应用可显著降低感染发生率，有效预防医院感染的发生。手术部位感染（surgical site infection, SSI）是手术患者最常见且负担最重的医院感染，发生率高达2%~5%，抗生素预防是降低其发病率的重要手段之一^[7-8]。对于造血干细胞移植和实体肿瘤患者，开展侵袭性曲霉病（invasive

aspergillosis, IA）和CMV感染的药物预防治疗已被写入权威指南^[9-11]。由此可见，医院感染的药物预防对象是感染发病率高、后果严重的人群。对于重症医学科患者而言，普遍使用药物预防感染显然是不恰当的，但预防性使用抗生素是否可为特定人群的特定感染带来获益，尚未得到广泛共识。在细菌感染方面，大量研究已对重症医学科的VAP药物预防进行了有意义的探索，而随着对重症患者免疫功能抑制认识的不断深入，其是否需进行IA和CMV感染的预防治疗已成为临床亟待解答的问题。本文以VAP、IA和CMV感染为例，分别探讨药物预防治疗在重症医学科患者细菌、真菌和病毒感染方面的研究进展。

1 呼吸机相关性肺炎

VAP是重症医学科患者最普遍、后果最严重的医院感染。研究表明，我国VAP的发病率为5.03例/千呼吸机使用日^[4,12]，住院死亡率达11.1%^[12]。此外，VAP还可导致机械通气时间和住院时间延长，以及医疗费用增加^[13-15]。根据肺炎出现的时间，通常把机械通气4d内出现的VAP称为早发性VAP（early-onset VAP, EO-VAP），而4d后出现的VAP称为晚发性VAP。

通常认为，VAP患者感染主要是微量误吸定植于口咽部（甚至胃肠道）的微生物所导致。尽管气管内导管对患者具有一定的保护作用，但其可促使口咽部分泌物和细菌吸入肺部，从而导致肺炎。呼吸机管路、加湿装置、气管插管和气管切开管在常规护理过程中均可能被污染而使患者直接接触大量微生物。此外，疾病、药物或肠内营养引起的胃内pH值改变也可使胃和上消化道的菌群平衡状态遭到破坏。

研究显示，昏迷重症患者主要以EO-VAP为主，通常在患者入院前3d达到峰值。其中，创伤性颅脑损伤和蛛网膜下腔出血患者的发生率分别高达60%^[16]和48%^[17]。集束化预防措施对于EO-VAP的预防效果不及晚发性VAP有效^[18]，相关研究正在探索对此类人群进行药物预防治疗的可能性。一项纳入3项临床研究共267例昏迷重症患者的荟萃分析显示，全身使用抗生素可降低EO-VAP的发生率及重症医学科住院时间，但死亡率和机械通气时间未改善^[19]。由于证据等级不足，昏迷人群是否应全身使用抗生素预防EO-VAP仍需进一步研究证实。

出于对全身应用抗生素导致不良后果的担忧，应用吸入性抗生素预防VAP成为近年来研究的热点。

总体而言, VAP 在通气 7 d 后发生率达到高峰, 因此早期干预可能阻止感染的发生。相关研究分别评估了雾化吸入多粘菌素、头孢他啶和庆大霉素的效果, 通过吸入抗生素以减少支气管内的细菌负荷, 从而降低 VAP 的发生风险。一项纳入 1000 余例机械通气患者的荟萃分析显示, 与安慰剂相比, 吸入性抗生素治疗减少了 VAP 的发生率, 雾化妥布霉素可能是预防 VAP 发生的最有效方案^[20]。近期, 一项纳入 850 例患者的双盲随机临床研究显示, 雾化吸入阿米卡星与 28 d 内 VAP 发生率显著降低相关 (15% 比 22%, $P=0.004$), 且两组患者机械通气相关并发症无显著差异^[21]。

综上所述, 针对 VAP 的药物预防治疗是集束化管理策略的有益补充, 出于对广泛使用抗生素带来不良影响的担忧, 临床在应用药物预防治疗时需充分考虑 VAP 的类型、目标人群、用药种类及用药方式。

2 侵袭性曲霉病

IA 是对患者生命威胁最大的一种机会性感染, 死亡率高。烟曲霉是最常见的致病菌, 占发病率的 70%~80%, 黄曲霉、黑曲霉和土曲霉的发病率也不断增加^[22]。传统观念认为, IA 主要发生于免疫功能低下的患者, 如器官移植、血液系统恶性肿瘤以及接受化疗或免疫抑制治疗的患者。但近年来研究发现, 对于非中性粒细胞缺乏的重症患者, 其 IA 的发生率也呈明显增长趋势。美国的一项回顾性调查研究显示, 重症医学科患者的 IA 以侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 为主, 发生率为 6.4%, 住院死亡率可达 46%, 平均住院时间为 26.9 d, 平均总住院费用为 76 235 美元^[23-26]。

重症医学科患者发生 IA 的高危因素包括使用大剂量皮质类固醇激素、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肝功能不全、营养不良、烧伤和糖尿病等^[27]。因脓毒症或急性呼吸窘迫综合征而入住重症医学科的患者更易发生 IA, 表明脓毒症可能是 IA 的直接危险因素^[28]。值得注意的是, 近年来重症病毒性肺炎患者继发 IA 的比例明显增加, 且对患者的预后造成了严重影响^[29-31]。与流感和 COVID-19 相关的肺曲霉病分别称为流感相关肺曲霉病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 和 COVID-19 相关肺曲霉病 (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA)。IAPA 通常在流感发病的前 5 d 出现^[32], 其发生机制可能与流感

导致上皮细胞损伤有关, 流感和/或炎症反应导致肺部对真菌的宿主反应缺陷, 从而对曲霉病更易感。大多数 CAPA 患者在入住重症医学科后第 4~11 天发病^[33], 其发病机制与 IAPA 不同, 可能涉及曲霉菌的呼吸道定植、组织侵袭和血管侵袭全过程^[34]。与 IAPA 相比, CAPA 的血管侵犯相对较少。

研究显示, 在急性髓系白血病或骨髓异常增生综合征接受化疗的患者及重度移植抗宿主病的造血干细胞移植患者中, 泊沙康唑可有效降低 IA 的发生率^[35-36]。对于合并 COPD、急性肝衰竭、烧伤、营养不良、糖皮质激素治疗的重症医学科患者, 若确定患者为 IA 高危人群, 需考虑药物预防治疗^[37]。

鉴于重症医学科患者的异质性, 目前其侵袭性曲霉菌感染的药物预防治疗研究主要集中于 IAPA 和 CAPA 领域。一项随机、开放标签的概念验证试验观察了静脉应用泊沙康唑 7 d 对于因流感导致呼吸衰竭而入住重症医学科患者的治疗效果, 尽管未得出泊沙康唑作为预防治疗药物的明确结论, 但研究发现患者入院时的 IAPA 发病率远高于预期 (71%), 提示此类患者入住重症医学科后需立即开展真菌感染的评估和鉴别诊断, 并尽快开始 IAPA 的预防治疗^[38]。针对 CAPA 预防侵袭性曲霉菌感染的研究相对较多, 应用药物多为静脉泊沙康唑和雾化两性霉素 B 脂质体。一项纳入 132 例患者的前瞻性研究显示, 相较于对照组, 静脉应用泊沙康唑可显著降低干预组 CAPA 的发生率 (1.4% 比 17.5%), 但两组间生存率无显著差异^[39]。雾化吸入两性霉素 B 脂质体预防 CAPA 的回顾性研究显示, 接受药物预防治疗的患者 CAPA 发生率较低^[34,40]。

尽管指南建议对传统 IA 高危人群进行抗真菌药物预防治疗, 但必须认识到, 面临 IA 感染风险的重症患者比例逐渐增加, 且对于重症患者 IA 的认知和诊断也在不断更新, 目前的指南推荐意见可能不适用于不断变化的临床新情况。COVID-19 大流行数据表明, 对于接受皮质类固醇激素治疗、具有 COPD 病史的高危 COVID-19 患者, 抗真菌药物预防治疗可能为一种选择^[27]。对于重症 COVID-19 患者, 尤其同时合并其他危险因素的患者, 国内专家共识建议进行预防性抗曲霉治疗^[41]。在药物选择方面, 目前尚无针对重症医学科患者的具体建议, 根据指南建议 (针对其他人群), 首选泊沙康唑^[37]。在更广泛的人群中开展预防性抗曲霉治疗, 必须权衡获益与耐药增加的风险, 因为对唑类耐药的曲霉所导致的高死亡率可能带来灾难性后果。因此, 在考虑对重症医学

科患者进行抗真菌药物预防治疗之前,应根据当地的真菌感染发病率、宿主的危险因素、既往真菌感染/定植病史进行认真评估。

3 巨细胞病毒再激活

在世界范围内,CMV 感染非常普遍,且与社会的经济发展水平关系密切^[42]。在发达国家,成年人群的 CMV 血清阳性率约为 40%~50%,而在某些发展中国家高达 95%^[43]。原发性感染后,CMV 通常发展为终身潜伏。在免疫功能正常的宿主中,T 细胞负责控制 CMV 病毒复制,然而当 CMV 特异性 CD4⁺和 CD8⁺淋巴细胞缺乏时,CMV 则重新激活,引发感染。

传统的免疫抑制人群,如血液系统恶性肿瘤、骨髓移植及实体器官移植患者,其 CMV 再激活的比例较高^[44]。一项荟萃分析显示,重症患者 CMV 的再激活率高达 17%^[45]。脓毒症是重症患者 CMV 再激活的独立危险因素^[44],严重脓毒症患者的 CMV 再激活率可达 41%~45%^[46-47]。重症患者的 CMV 再激活与严重的临床后果及医疗负担相关,可能导致重症医学科死亡率、总死亡率、机械通气时间、医院感染发生率、肾脏替代治疗比例以及重症医学科住院时间增加^[45,48]。

目前,对于 CMV 再激活与较差的临床预后之间潜在的因果关系存在三种理论假设。首先,CMV 可直接或间接导致肺损伤。肺部 CMV 再激活可通过病毒的直接毒性,或通过改变基质金属蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂的表达平衡使得肺损伤进一步放大。其次,CMV 不仅通过刺激肺部特异性炎症反应导致肺损伤,还可引起全身细胞因子反应失调,导致多种细胞因子水平升高^[49]。最后,CMV 可通过表达病毒编码的免疫抑制因子白细胞介素(interleukin, IL)-10,调节人白细胞抗原的表达及改变记忆性 T 细胞亚群,导致患者处于免疫抑制状态,从而增加二次打击的发生风险^[50]。

在造血干细胞移植受者以及实体器官移植患者中,对于 CMV 再激活风险高的患者,多部指南均建议应用抗病毒药物进行预防性治疗^[9,10,51],以降低 CMV 感染的发生率,改善患者预后。对于非免疫抑制的患者,多项研究表明 CMV 的再激活率极高,且可造成严重的临床后果,理论上应用抗病毒药物抑制 CMV 再激活可改善重症患者的预后^[52]。多项研究已对重症患者 CMV 再激活的药物预防效果进行了探索。一项 II 期随机对照临床试验纳入了 160 例因脓毒症或

创伤而导致病情危重的 CMV 血清学阳性患者,干预组接受 5 d 静脉更昔洛韦预防性治疗后,再接受静脉更昔洛韦或口服缬更昔洛韦,对照组则接受安慰剂治疗,结果显示干预组 CMV 再激活的发生率显著下降(12%比 39%),且无呼吸机使用天数更长;然而,两组的主要结局指标(IL-6 水平)并无差异,且继发性菌血症或真菌血症的发生率、重症医学科住院时长及死亡率也无差异^[53]。另一项单中心随机对照研究纳入了 124 例免疫功能正常且 CMV 血清学阳性的重症医学科患者,结果显示预防性抗病毒治疗可减少重症患者的 CMV 再激活,但对临床结局指标无影响^[54]。

由此可见,抗病毒药物可降低重症患者 CMV 再激活的发生率,但并未转化为临床结局获益。一方面,尽管 CMV 再激活率与重症患者的临床结局之间存在相关性,但二者之间是否存在因果联系尚不明确。重症患者 CMV 再激活可能仅是 T 细胞整体抑制的一个生物标志物,而非疾病进展的病因,因此预防 CMV 再激活并不能改变导致病情恶化的内在机制,如创伤、脓毒症等。另一方面,目前常用的预防治疗药物多为更昔洛韦或缬更昔洛韦,这两种药物均为竞争性 DNA 聚合酶抑制剂,可出现明显的骨髓抑制等副作用。来特莫韦作为一种新型抗 CMV 药物,其白细胞或中性粒细胞减少的发生率明显降低,被推荐用于预防接受异基因造血干细胞移植的 CMV 血清学阳性患者,其在重症医学科患者中的预防治疗作用仍需进一步研究证实。

4 小结与展望

重症医学科医院感染是威胁患者生命、加重医疗负担的严重问题,除最常见的 CRBSI、VAP 和 CAUTI 外,其他病原体感染也值得关注。感染最有效的干预措施是预防,以集束化管理策略为代表的干预措施在临床广泛应用,而对于药物预防,因担心其可能带来多重耐药菌感染风险而忽视了其积极作用。理想的预防性抗生素治疗可降低感染的发生率,防止相关并发症的出现,减少住院时间和医疗花费,对患者及医院微生物群落产生的不良影响较小^[55]。

目前,大量研究已证实,在重症患者中预防性应用药物可降低某些特定感染的发病率,然而具体实施过程中仍存在诸多问题有待研究进一步证实:如何确定需药物预防感染的人群;如何确定既定感染潜在病原菌的药物类型及预防疗程;如何在药物预防过程中

进行多重耐药菌监测等。更重要的是,感染的药物预防措施需在抗生素监管项目实施的前提下开展,毕竟药物预防的目的是降低感染发生,从整体上减少抗生素的使用量,而非为滥用抗生素寻找借口。

作者贡献: 丁欣负责论文撰写与修订;王小亭负责论文构思和内容审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fridkin S K, Welbel S F, Weinstein R A. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 1997, 11 (2): 479-496.
- [2] Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (2): 138-150.
- [3] Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals; 2022 update [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2022, 43 (6): 687-713.
- [4] He H W, Ma X D, Su L X, et al. Effects of a national quality improvement program on ICUs in China: a controlled pre-post cohort study in 586 hospitals [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 73.
- [5] Meek R W, Vyas H, Piddock L J V. Nonmedical uses of antibiotics: time to restrict their use? [J]. *PLoS Biol*, 2015, 13 (10): e1002266.
- [6] Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 (Suppl 3): S177-S183.
- [7] Leaper D J, Edmiston C E. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection [J]. *J Hosp Infect*, 2017, 95 (2): 135-136.
- [8] Bratzler D W, Hunt D R. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (3): 322-330.
- [9] Ljungman P, De La Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (8): e260-e272.
- [10] Kotton C N, Kumar D, Caliendo A M, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2018, 102 (6): 900-931.
- [11] Patterson T F, Thompson G R 3rd, Denning D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (4): e1-e60.
- [12] Ding X, Ma X D, Gao S F, et al. Effect of ICU quality control indicators on VAP incidence rate and mortality: a retrospective study of 1267 hospitals in China [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 405.
- [13] Zilberberg M D, Nathanson B H, Puzniak L A, et al. Descriptive epidemiology and outcomes of nonventilated hospital-acquired, ventilated hospital-acquired, and ventilator-associated bacterial pneumonia in the United States, 2012—2019 [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50 (3): 460-468.
- [14] Muscedere J G, Day A, Heyland D K. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 (Suppl 1): S120-S125.
- [15] Carey E, Chen H Y P, Baker D, et al. The association between non-ventilator associated hospital acquired pneumonia and patient outcomes among U. S. veterans [J]. *Am J Infect Control*, 2022, 50 (12): 1339-1345.
- [16] Lepelletier D, Roquilly A, Demeure Dit Latte D, et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22 (1): 32-37.
- [17] Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100 (2): 234-239.
- [18] Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (1): 1-8.
- [19] Righy C, do Brasil P E A, Valles J, et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7: 67.
- [20] Zha S S, Niu J Y, He Z F, et al. Prophylactic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28 (1): 348.
- [21] Ehrmann S, Barbier F, Demiselle J, et al. Inhaled amikacin to prevent ventilator-associated pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (22): 2052-2062.

- [22] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14 (Suppl 4): 5-24.
- [23] Baddley J W, Stephens J M, Ji X, et al. Aspergillosis in intensive care unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 29.
- [24] Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (suppl_ 1): i39-i47.
- [25] Meersseman W, Vandecasteele S J, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170 (6): 621-625.
- [26] Zilberberg M D, Nathanson B H, Harrington R, et al. Epidemiology and outcomes of hospitalizations with invasive aspergillosis in the United States, 2009—2013 [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (5): 727-735.
- [27] Kluge S, Strauß R, Kochanek M, et al. Aspergillosis: emerging risk groups in critically ill patients [J]. *Med Mycol*, 2021, 60 (1): myab064.
- [28] Taccone F S, Van Den Abeele A M, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 7.
- [29] Chong W H, Saha B K, Tan C K. Clinical characteristics and outcomes of influenza-associated pulmonary aspergillosis among critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hosp Infect*, 2022, 120: 98-109.
- [30] Lahmer T, Kriescher S, Herner A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: results from the prospective AspCOVID-19 study [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (3): e0238825.
- [31] Lai C C, Yu W L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54 (1): 46-53.
- [32] Van De Veerdonk F L, Kolwijck E, Lestrade P P A, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (4): 524-527.
- [33] Verweij P E, Brüggemann R J M, Azoulay E, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (8): 819-834.
- [34] Van Ackerbroeck S, Rutsaert L, Roelant E, et al. Inhaled liposomal amphotericin-B as a prophylactic treatment for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis/Aspergillus tracheobronchitis [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 298.
- [35] Cornely O A, Maertens J, Winston D J, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (4): 348-359.
- [36] Ullmann A J, Lipton J H, Vesole D H, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (4): 335-347.
- [37] Ullmann A J, Aguado J M, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases; executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 (Suppl 1): e1-e38.
- [38] Vanderbeke L, Janssen N A F, Bergmans D C J J, et al. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (6): 674-686.
- [39] Hatzl S, Reisinger A C, Posch F, et al. Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 335.
- [40] Melchers M, van Zanten A R H, Heusinkveld M, et al. Nebulized amphotericin B in mechanically ventilated COVID-19 patients to prevent invasive pulmonary aspergillosis: a retrospective cohort study [J]. *Crit Care Explor*, 2022, 4 (5): e0696.
- [41] 中国医师协会呼吸医师分会危重症学组, 中华医学会呼吸病学分会. 重症新型冠状病毒感染合并侵袭性肺曲霉病和肺毛霉病诊治专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47 (1): 10-23.
- The Critical Care Group of the Respiratory Physician Branch of the Chinese Medical Association, Respiratory Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of severe COVID-19 associated pulmonary aspergillosis and mucormycosis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2024, 47 (1): 10-23.
- [42] Ljungman P, Brandan R. Factors influencing cytomegalovirus seropositivity in stem cell transplant patients and donors [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (8): 1139-1142.
- [43] Manicklal S, Emery V C, Lazzarotto T, et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26 (1): 86-102.
- [44] Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221 (Suppl 1): S23-S31.
- [45] Kalil A C, Florescu D F. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (8): 2350-2358.
- [46] Heininger A, Haeberle H, Fischer I, et al. Cytomegalovirus

- reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): R77.
- [47] Kutza A S, Muhl E, Hackstein H, et al. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26 (5): 1076-1082.
- [48] Lachance P, Chen J, Featherstone R, et al. Association between cytomegalovirus reactivation and clinical outcomes in immunocompetent critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (2): ofx029.
- [49] Compton T, Kurt-Jones E A, Boehme K W, et al. Human cytomegalovirus activates inflammatory cytokine responses via CD14 and Toll-like receptor 2 [J]. *J Virol*, 2003, 77 (8): 4588-4596.
- [50] Tu W J, Rao S. Mechanisms underlying T cell immunosenescence: aging and cytomegalovirus infection [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 2111.
- [51] Hakki M, Aitken S L, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy series: #3-prevention of cytomegalovirus infection and disease after hematopoietic cell transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27 (9): 707-719.
- [52] Kumar D, Humar A. Time to consider cytomegalovirus prevention in critically ill patients? [J]. *JAMA*, 2017, 318 (8): 709-710.
- [53] Limaye A P, Stapleton R D, Peng L L, et al. Effect of ganciclovir on IL-6 levels among cytomegalovirus-seropositive adults with critical illness: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (8): 731-740.
- [54] Cowley N J, Owen A, Shiels S C, et al. Safety and efficacy of antiviral therapy for prevention of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent critically ill patients: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177 (6): 774-783.
- [55] Voit S B, Todd J K, Nelson B, et al. Electronic surveillance system for monitoring surgical antimicrobial prophylaxis [J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (6): 1317-1322.

(收稿: 2024-02-10 录用: 2024-05-06 在线: 2024-05-18)

(本文编辑: 李玉乐)

· 封面故事 ·

加强医院感染防控 守护患者生命安全

北京协和医学院临床医学 (八年制) 2020 级 杨祖怡

在医疗领域,重症监护病房是守护患者生命的重要阵地,同时也是医院感染防控的关键战场。重症相关医院感染防控不仅关系患者的生命安全和健康恢复,也是衡量医疗质量的重要指标。本期《协和医学杂志》特别聚焦“重症相关医院感染防控”,旨在探讨最前沿的医院感染防控策略、最新的临床研究,以及成功的实践案例,以期提升医疗安全和护理质量。

本期封面以一种简洁明了的方式,展现了重症相关医院感染防控的核心理念。画面的核心为七元环,分别代表“指南”“规范”“教学”“考核”“监督”“反馈”和“改进”,象征感染防控的七个重要环节,各环节紧密配合,每一环节均不可或缺。指南和规范为医务人员提供了科学基础和行动标准;教学和考核确保医务人员具备正确的知识和技能;监督和反馈

机制则保证了执行过程的透明和有效;而改进则是基于反馈不断优化防控措施。环外的细菌代表医院感染的潜在威胁,而环内的重症监护病房则象征需要保护的净土。七元环形成一道坚实的防线,抵御外界细菌入侵,保护病房内的患者,防止医院感染发生。

该画面传递一种积极的态度:细菌虽无处不在,但并非不可战胜。在防控重症相关医院感染的道路上,医护人员充满信心和希望,只要严格遵循七元环的要求,认真执行各项防控措施,遵循科学的院感防控体系,就能够有效控制医院感染,保障患者安全。

相信通过医护人员的不懈努力,结合科学的防控手段和有效的管理措施,重症相关医院感染的防控定能取得显著成效,为患者营造一个安全的治疗环境,推动医疗事业的发展。