

肝衰竭并发侵袭性真菌感染的临床分析

张 雯

摘要 目的 探讨肝衰竭并发侵袭性真菌感染(invasive fungal infections,IFI)的临床特征。**方法** 回顾性分析 2000 年 5 月~2010 年 5 月笔者医院收治的肝衰竭并发 IFI 患者的临床资料及相关因素分析。**结果** 360 例肝衰竭中并发 IFI 129 例(35.8%),感染部位以肺部为主(36.4%),其次是消化道(23.3%)、泌尿道(20.2%)、血液(11.6%)及腹腔(8.5%)。感染菌种以酵母样菌为主,占 72.8%,其次是曲霉菌,占 25.3%。抗真菌治疗有效率 47.3%,基础疾病治愈好转率 31.0%。**结论** 肝衰竭并发真菌感染预后差,主要的防治措施是积极治疗原发病,合理应用抗生素,减少侵袭性操作,合理选用抗真菌药物。

关键词 肝衰竭 真菌病 相关因素 抗真菌药 药物敏感性

Analysis on Liver Failure Complicated with Invasive Fungal Infections. Zhang Wen. Ningbo Infectious Diseases Hospital, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Abstract Objective To evaluate the clinical characteristics of liver failure complicated with invasive fungal infections (IFI) and study the factors affecting the therapeutic efficacy. **Methods** The case data of patients with liver failure complicated with IFI in our hospital from May 2000 to May 2010 were retrospectively analyzed. **Results** In 360 patients with liver failure, there were 129 patients complicated with fungus infection (35.8%), of which 36.4% patients developed IFI in the lungs, 23.3% in the digestive tract, 20.2% in the urinary tract, 11.6% in the blood and 8.5% in the peritoneal cavity respectively. Saccharomycopsis was the most common bacteria, accounting for 72.8% and aspergillus for 25.3%. Antifungal therapy was effective in 47.3% of the patients. Underlying disease improved in 31.0% of the patients. **Conclusion** Liver failure complicated with IFI has poor prognosis. The effective preventive methods are treating underlying disease actively, using antibiotics correctly, reducing invasive operation and using antifungal agents correctly.

Key words Liver failure; Mycoses; Related factors; Antifungal agents; Drug susceptibility

侵袭性真菌感染(IFI)是指真性致病真菌或条件致病真菌侵入人体原本无菌的心、肺、肝、肾或血液等深部组织或器官,并在其中生长繁殖致组织损害、器官功能障碍和炎症反应的病理生理过程。随着广谱抗生素的广泛使用和各种侵袭性操作的应用,加之肝衰竭患者免疫屏障损害和住院时间长易并发 IFI,使其预后极差,病死率高。本文回顾性分析笔者医院 2000 年 5 月~2010 年 5 月住院的 360 例肝衰竭患者并发 IFI 129 例的临床资料,以探讨其影响因素、临床表现和预后。

资料与方法

1. 对象:2000 年 5 月~2010 年 5 月笔者医院收治的 360 例肝衰竭并发 IFI 的 129 例患者。各类型肝衰竭诊断符合 2006 年《肝衰竭诊治指南》中的诊断标准^[1];真菌感染诊断符合 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诊断和治疗指南》中的标准^[2]。

2. 真菌分离、培养、鉴定及药物敏感性试验:相关检查在

本院检验中心微生物室进行。

3. 观察指标与疗效判断:观察指标有临床表现、感染部位、分离菌株、药敏特点及真菌感染相关因素分析。将抗真菌感染治疗后患者体温、血常规、病原学、影像学指标恢复至感染前水平定为 IFI 治愈;将上述指标改善但未达到治愈标准定为 IFI 好转;将上述指标无变化或患者病情加重定为 IFI 治疗无效。治愈和好转均为治疗有效。出院时患者肝病的预后分为治愈、好转、无效和死亡。

结 果

1. 一般资料:129 例中,男性 81 例,女性 48 例;年龄 27~69 岁,其中亚急性肝衰竭 7 例,慢加急性肝衰竭 86 例,慢性肝衰竭 36 例。肝衰竭的病因以 HBV 感染最常见(108 例),占 83.72%;其他为原发性胆汁淤积性肝硬化(7 例),HBV 和 HCV 重叠感染(5 例)、药物性肝炎(5 例),酒精性肝硬化(4 例)。

2. 临床表现:(1)真菌性肺炎:所有患者均有不同程度发热,体温 37.6~39℃,咳嗽,咳白色黏痰或痰中带血,少数咯血,X 线胸片或 CT 表现为肺纹理增粗,小片样模糊影;片状或棉絮样阴影(单发或多

发),阴影发展迅速(增大,融合,播散),并可出现空洞。(2)消化道真菌感染:反复使用抗生素,反复腹泻,大便常规无感染表现。(3)泌尿道真菌感染:可无症状,或有阴道炎、前列腺炎和膀胱炎的临床表现:轻度尿道瘙痒,尿痛,水样或白色分泌物,尿频尿急尿痛,耻骨上疼痛和血尿。(4)真菌败血症:临床表现与细菌性败血症相似,畏寒发热,多数白计和中性粒细胞升高。(5)腹腔真菌感染:表现与原发性腹膜炎的症状相似,但腹膜炎刺激征不典型,腹部柔韧感,可有血性腹腔积液。

3. 真菌感染部位:129 例真菌感染病例中,感染部位以肺部为主(36.4%),其次是消化道(23.3%)、泌尿道(20.2%)、血液(11.6%)及腹腔(8.5%)。其中2个系统感染35例(27.1%);3个系统感染15例(11.6%),均为真菌败血症病例(表1)。

4. 真菌感染的菌种种类:见表2。

5. 真菌感染的药敏特点:见表3。

表1 真菌感染的部位、疾病分布和感染率

感染部位(标本)	感染疾病	感染例次(n)	感染率(%)
肺部(痰)	肺炎	47	36.4
消化道(粪便)	肠炎	30	23.3
泌尿道(尿)	泌尿道感染	26	20.2
血液(血)	败血症	15	11.6
腹腔(腹腔积液)	腹膜炎	11	8.5

表2 真菌感染的菌种种类及构成比

菌株	株数	构成比(%)
白假丝酵母菌	98	50.5
热带假丝酵母菌	9	4.6
光滑假丝酵母菌	6	3.1
克柔假丝酵母菌	8	4.1
未分类酵母样菌	20	10.3
黄曲霉菌	7	3.6
黑曲霉菌	8	4.1
烟曲霉菌	25	13
未分类曲霉	9	4.6
毛霉菌	2	1
青霉菌	2	1
合计	194	100.0

表3 6种抗真菌药对194株真菌的药物敏感试验结果[n(%)]

菌种	两性霉素B	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	卡泊芬净
白假丝酵母菌	94(96.0)	95(97.0)	95(96.9)	98(100.0)	186(95.9)
热带假丝酵母菌	7(77.8)	6(66.7)	8(88.9)	4(44.4)	9(100.0)
光滑假丝酵母菌	6(100.0)	1(16.7)	2(33.3)	3(50.0)	5(83.3)
克柔假丝酵母菌	0	0	2(25.0)	5(62.5)	6(75.0)
未分类酵母样菌	20(100.0)	19(95.0)	20(100.0)	14(70.0)	20(100.0)
黄曲霉	5(71.4)	0	5(71.4)	5(71.4)	5(71.4)
黑曲霉	5(62.5)	0	6(75.0)	6(75.0)	6(75.0)
烟曲霉	17(68.0)	0	17(68.0)	18(72.0)	17(68.0)
未分类曲霉	6(66.7)	0	6(66.7)	7(77.8)	7(77.8)
毛霉菌	1(50.0)	0	0	1(50.0)	0
青霉菌	1(50.0)	0	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)

6. 真菌感染相关因素分析:(1)抗生素应用情况:全部病例在真菌检出前1~2周均使用过广谱抗生素,疗程2~7周。49例(38.0%)使用了1种抗生素,80例(62.0%)联合或序贯使用2种以上抗生素。抗生素以三代头孢、碳青霉烯类和喹诺酮类为主。(2)糖皮质激素使用情况:68例(52.7%)在真菌感染前使用了激素,使用时间为34.0±46.7天,最长使用时间为92天。67例(52.0%)行人工肝血浆置换1~12次,每次用地塞米松5mg。(3)外周血白细胞数量:99例(76.7%)病例基础白细胞计数(WBC)低于正常值,其中48例(37.2%)WBC<4.0×10⁹/L;33例(25.6%)WBC<3.0×10⁹/L;18例(13.9%)WBC<4.0×10⁹/L。(4)侵袭性操作次数:腹腔穿刺119例(92.2%),胸腔穿刺13例(10.1%),留置导尿38例(29.5%),深静脉插管129例(100.0%)。(5)疾病严重程度(MELD)评

分:21~41分。MELD计算公式^[3]:MELD分值=3.8×ln[TBIL(mg/dl)]+6.4×[病因(胆汁淤积或酒精性肝病为0,其他为1)]。(6)真菌感染和肝衰竭的并发症:伴有真菌感染的肝衰竭患者中,所有患者至少存在1种主要并发症,其中出现腹腔积液119例(92.2%),自发性腹膜炎94例(72.9%),肝性脑病55例(42.6%),消化道出血30例(23.3%),电解质紊乱96例(74.4%),细菌性败血症38例(29.5%),肝肾综合征36例(27.9%),胸腔积液17例(13.2%)。

7. 治疗与转归:患者均接受抗真菌治疗,其中使用两性霉素B12例次,氟康唑87例次,伊曲康唑2例次,伏立康唑15例次,卡泊芬净51例次。药物使用时间1~60天。IFI治愈39例(30.2%),好转22例(17.1%),无效65例(50.4%),有效率47.3%。肝衰竭治愈或好转40例(31.0%),无效或死亡89例

(69.0%)。

讨 论

肝衰竭患者因肝细胞广泛破坏,肝内单核-吞噬细胞系统严重受损,巨噬细胞和白细胞黏附功能明显降低,易发生 IFI,是根本原因;不合理应用广谱抗生素或激素造成菌群失调;脾功能亢进致外周血白细胞数量下降;侵袭性操作和疾病严重程度是肝衰竭并发 IFI 的密切相关因素。一旦发生,可明显加重病情,因真菌感染同样可以引起 TNF- α 及内毒素水平升高,加重细胞因子级联反应,加重肝细胞坏死和凋亡^[4];且由于患者自身免疫系统受损,因此对于感染的控制更加困难^[5,6]。真菌感染后病人早期均无症状,治疗过程中要密切注意。对在使用抗菌药物期间持续发热,全身症状加重,白细胞增加或减少的肝衰竭患者,在更换抗菌药物治疗 3 天后病情仍无改善时,应高度怀疑真菌感染。

根据本组资料,肝衰竭并发 IFI 最常见的感染部位是肺部,其次是消化道、泌尿道和血液。本组腹腔感染发生率最低(8.5%)。与 Wong^[7]报道的真菌感染发生于腹腔等无菌腔较为少见符合。另 15 例真菌败血症均伴有其他系统的真菌感染,表明在多系统真菌感染患者中,血行播散是引发多系统感染的重要途径^[8]。感染菌株中最多见的是酵母样菌,占 72.8%,其次是曲霉菌,占 25.3%。本研究示肝衰竭患者肺曲霉所占比例较高,有关资料显示肺曲霉感染后的病死率高达 50%~100%,已成为深部真菌致死性感染的主要病原,应引起临床医生的足够重视^[9]。

目前临床上常用的有多烯类、三唑类和棘白菌素类三大抗真菌药。属多烯类的两性霉素 B 具有抗真菌谱广,疗效确切,耐药真菌少和半衰期长等特点,对各种酵母菌和曲霉菌的疗效较好,但其不良反应多,易致低钾血症等电解质紊乱,更有严重的肾毒性,一般不推荐作为重型肝炎并发真菌感染的一线用药。三唑类抗真菌药有氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑,是 20 世纪 90 年代后逐渐开发出来的,是目前最常用的抗真菌药。本文显示白假丝酵母菌,热带假丝酵母菌,未分类酵母样菌对氟康唑较敏感,但对非白假丝酵母菌(包括克柔假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌)耐药,与对曲霉菌、毛霉菌和青霉菌无效,且有一定的肝毒性,在临床上应用受到一定限制;伊曲康唑对念珠菌和曲霉菌疗效良好,但肝毒性大于氟康唑,肝病患者不推荐使用;伏立康唑对所有曲霉菌和念珠菌(包括克柔念和光滑念)均有杀菌活性,但它有一定的肝

毒性,主要用于曲霉感染或对氟康唑耐药的严重侵袭性念珠菌感染,仅作为二线用药。曲霉菌对新一代棘白素类抗真菌药卡泊芬净较敏感,其药理机制为非竞争性抑制 β -(1,3)-D-糖苷合成酶,破坏真菌细胞壁糖苷的合成,药动学特点是与清蛋白的结合率高(大约 97%),通过水解和 N-乙酰化作用,卡泊芬净被缓慢地代谢,少量以原形从肾中排出(约为给药量的 1.4%)^[10]。卡泊芬净为曲霉菌病的首选药,为目前临床应用中不良反应最小的深部抗真菌药,多数情况下无需调整剂量。但其价格昂贵,限制了它的使用。本研究共 129 例治愈 39 例,好转 22 例,有效率 47.3%;肝衰竭患者治愈或好转 40 例(31.0%),无效或死亡 89 例(69.0%)。病死率(69.0%),较无合并 IFI 的病死率(40%~60%)更高,部分患者死亡与真菌感染直接相关。

因此,临床上应合理正确使用抗生素和激素,以减少菌群失调的发生,加强支持治疗以增强机体免疫力;加强消毒隔离,严格无菌操作技术;积极治疗原发基础疾病;早期及时发现真菌感染,并予合理正确的抗真菌治疗。

参考文献

- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊疗指南[j].中华肝脏病杂志,2006,14(9):643-646
- 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,2007,46(11):960-966
- Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. Mayo end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(2): 473-475
- 龚钰清,陈悦,等.慢性乙型重型肝炎合并真菌感染的研究[j].贵阳中医学院学报,2008,30(3):33-35
- Antoniades CG, Berry PA, Wendon JA, et al. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure[J]. J Hepatol, 2008, 49(5): 845-861
- 李文华,刘玉凤,郭瑛,等.重型肝炎 T 细胞亚群、免疫球蛋白及补体 C3 的临床观察[J].传染病信息,2007,20(5):306-308
- Wong PN, Lo KY, Tong GM, et al. Treatment of fungal peritonitis with a combination of intravenous amphotericin B and oral flucytosine, and delayed catheter replacement in continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2008, 28(2): 155-162
- 苏海滨,王慧芬,林芳,等.肝衰竭患者并发真菌败血症 21 例[J].军医进修学院学报,2010,1(1):16-18
- 李建国.重型肝炎合并真菌感染的诊断和防治[j].新医学,2008,39(12):776
- 中国侵袭性肺部真菌感染工作组.常见侵袭性肺部真菌感染的抗真菌治疗原则(草案)摘登[j].新医学,2007,37(7):463

(收稿:2010-08-03)