

- 2 Koutaro Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus; subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA Study) [J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2009, 16(16) : 297 – 298
- 3 Waters D, Ho JE, Boekholdt SM, *et al.* Cardiovascular event reduction versus new – onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(2) : 148 – 152
- 4 Yasuyuki K, Atsushi M, Kouji K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus [J]. Drug Design Development and Therapy, 2011, 5 : 283 – 297
- 5 Kawai Y, Sato – Ishida R, Motoyama A, *et al.* Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus [J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5 : 283 – 297
- 6 Gumprecht J, Budinski, Hounslo N. Comparative long – term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20 – 40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia [J]. Diabetes Obesity and Metabolism, 2011, 13 : 1047 – 1055
- 7 Tadashi Y, Erina Shigematu TK, Junko K, *et al.* Glucose – lowering effect of colestimide is associated with baseline HbA1c in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia [J]. Endocrine Journal, 2011, 58(3) : 185 – 191
- 8 Vladimir Kryzhanovski JG, Baojin Z, Christine Y, *et al.* Atorvastatin but not pitavastatin significantly increases fasting plasma glucose in patients with type 2 diabetes and combined dyslipidemia [J]. JACC 2011, 57(14) : 1113 – 1279
- 9 Jun S, Yoshihiko I, Tadanobu K, *et al.* A 52 – week, randomized, open – label, parallel – group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high – density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low – density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance [J]. Clinical Therapeutics, 2008, 30(6) : 1089 – 1101
- 10 黄占强. 阿托伐他汀及匹伐他汀对老年 2 型糖尿病患者血脂、血糖的影响及比较 [D]. 长沙: 中南大学, 2012
- 11 Baigent C, Blackwell, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta – analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376(9753) : 1670 – 1681
- 12 Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, *et al.* Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes [J]. J Pharmacol Sci, 2008, 107(1) : 80 – 89

(收稿日期: 2013 – 06 – 21)

(修回日期: 2013 – 07 – 04)

肾移植术后真菌感染经验治疗

李卫平 郭秀全 王养民 董永超 乔够梅 郭 娅 康印东

摘 要 **目的** 讨论肾移植术后真菌感染的临床特征, 评价其经验性治疗的意义。**方法** 对 25 例肾移植术后患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** 25 例患者真菌感染阳性率为 48% (12/25), 其中 3 例伴皮肤感染。9 例阳性患者均首选伏立康唑治疗, 其他给予经验性抗真菌治疗, 总有效率为 84% (21/25)。**结论** 面对复杂的真菌感染, 尽早给予经验性治疗。对于一些病情相对较轻的患者, 可以在寻求确诊依据的基础上, 逐渐从先发治疗过渡到目标性治疗。因临床上还缺乏特异性的病原学诊断依据, 目前经验性治疗仍是一个重要且必要的治疗策略。但在治疗过程中应避免抗真菌药物过度使用, 临床上需要严格把握经验性治疗的指征。

关键词 经验治疗 肾移植术 肺部感染 真菌感染

Empirical Treatment of Fungal Infection After Kidney Transplantation. Li Weiping, Guo Xiuquan, Wang Yangmin, Dong Yongchao, Qiao Goumei, Guo Ya, Kang Yindong. Department of Urology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, Gansu 730050, China

Abstract Objective To explore significance of empirical treatment of fungal infection after kidney transplantation. **Methods** The clinical data of 25 patients of fungal infection after renal transplantation in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** In 25 patients, test positive for fungus results were in 12 cases and the positive rate was 48% (12/25), among them with the skin infection in 3 cases. 9 cases preferred voriconazole treatment, and the other empirical antifungal therapy. The total effective rate was 84% (21/25). **Conclusion** An empirical treatment should be conducted as soon as possible for severe fungal lung infection. For some patients with relatively mild infection, we can gradually seek transition to start therapy. Etiology empirical treatment is still an important and necessary treatment

作者单位: 730050 兰州军区兰州总医院全军泌尿外科中心

通讯作者: 王养民, 教授, 硕士生导师, 电子信箱: wangymmr@yahoo.com.cn

strategies because of lacking of specificity in clinical diagnosis. But the excessive use of antifungal drugs should be avoided in case of the antimicrobial drug resistance. Doctors should strictly abide by the empirical indications of treatment.

Key words Empirical treatment; Kidney transplantation; Pulmonary infection; Fungal infection

近年来,肾移植术后真菌感染发病率逐年增加,这可能与接受肿瘤化疗,器官移植等治疗的患者增多、免疫抑制剂和抗生素等药物的大量使用有关。同时其发生率和病死率也随之增高^[1]。早期真菌的检出率较低,难以明确诊断,因此经验治疗显得极其重要。早期对临床高危患者选择安全性有效的药物进行经验性抗真菌治疗,可能抓住治疗机会,取得较好的疗效。2001年1月~2012年12月,笔者医院共收治25例肾移植术后重症感染患者,经验性抗真菌治疗效果满意,现报告如下。

材料与方法

1. 临床资料:25例中男性16例,女性9例,患者年龄19~72岁。25例均为首次进行肾移植,原发病中有1例为狼疮肾炎,2例为多囊肾,5例为糖尿病肾病,其他均为慢性肾小球肾炎。所有患者在移植前均行血液透析(2~4次/周),HLA配型有2~4个位点相符,ABO配型符合输血原则,PRA为阴性(<30%),淋巴细胞毒交叉配型试验<10%。热缺血时间3.0~8.5min,平均热缺血时间 6.5 ± 1.4 min;冷缺血时间1.5~8.5h,平均冷缺血时间 5.1 ± 2.1 h。术后均采用免疫抑制剂三联方案(CsA/FK506 + Pre + MMF):环孢素A(CsA)5~6mg/(kg·d)或他克莫司(FK506)0.15~0.3mg/(kg·d),分1次/12h;骁悉(MMF)0.5~1.0g,1次/12h,甲泼尼龙500mg/d逐日递减并维持在20mg/d。5例术后发生排异反应,发生排斥反应的时间集中在术后3~10天,4例患者经甲泼尼龙冲击治疗后恢复,1例给予规律血液透析处理,择期行移植肾切除术。

2. 临床表现:25例患者均有不同程度发热,体温37.3~39.4℃,发热主要集中在上午6~12时,其中于10~11时时间段体温升高最明显,午后体温逐渐降至正常,发热常且伴有咳嗽、咳痰,痰量一般少或无,有活动后气短症状,但无明显呼吸困难或发绀等症状,呼吸频率在20~30次/分之间,大多数患者肺部有干性或者湿性啰音。部分患者随着病情的加重,发热时间会延长,且呈现稽留热并伴有明显的胸闷和呼吸急促症状,所有患者经常规抗生素治疗3天症状无明显改善,在行真菌培养基影像学检查同时给予经验治疗。

3. 辅助检查:(1)真菌痰培养是真菌感染最可靠也是最重要的辅助检查手段,除一般的常规细菌培养及药敏外,对肾移植术后怀疑真菌感染的患者还应做结核分枝杆菌、卡氏肺胞菌等病原菌培养。患者入院后常规连续多次(1次/日,连检3次)行咽拭子、血、痰、尿和大便的微生物及药敏检测。必要时可行支气管镜检查,并留取灌洗液、病理活检。(2)影像学检查对于诊断肺部真菌感染和评估病情的发展变化有着重要临

床意义。肺部真菌感染早期可无明显的特征性表现,主要有肺部纹理增粗、紊乱等间质性炎症的表现,随着病情的发展逐渐可有多发斑片状实变影出现,并可融合为片状影。感染后期,可形成边缘模糊的结节影或团块状影,部分患者可有空洞表现。侵袭性真菌感染主要有两种表现:空洞(伴或不伴空气新月征)和结节(伴或不伴晕征),临床上曲霉菌典型的“晕轮征”很少见到,多以弥漫间质性浸润为主,如很快发展为“白肺”则提示患者病情加重且预后不良;当片状浸润病灶转化为结节病灶或有空洞时,常提示病情好转或预后较好。因CT敏感度和特异性均优于胸片,近年来多数学者建议早期行CT扫描检查,CT检查相比较其他影像学检查可更好地显示病变的形态学特征(如晕征、空洞)、病灶的分布特点、播散范围以及患者基础疾病等^[2]。本组患者入院后均行胸部CT检查,3~5天复查胸部CT,动态观察肺部变化,能及时的提供肺部病情变化,为临床及时调整药物提供依据^[3,4]。

4. 诊断标准:真菌感染诊断分3个级别:确诊、临床诊断及拟诊^[5]。确诊以病原微生物、感染组织病理学检查为依据,即在标本培养出真菌或组织学涂片找到菌丝,同时有典型临床表现。临床工作中,临床诊断及拟诊可能有更为重要的意义:①具有真菌感染的特征性病灶或影像学表现;②真菌培养或病理结果阳性;③除外非感染性发热;④广谱抗生素治疗5~7天无效者,或者起初有效但3~7天后再出现发热抗细菌感染治疗无效,抗真菌治疗有效。

5. 治疗方法:(1)辅助治疗:卧床,氧气吸入,必要时给予面罩或无创性机械通气,如氧饱和度无明显改善则需建立人工气道行有创机械通气,同时积极营养支持,尤其注重肠内营养,提高自身抵抗力。(2)调整免疫抑制剂的使用:停用或减少糖皮质激素和骁悉的使用量,减量环孢素至维持血药谷浓度在0.085~0.125μmol/L之间。改善肺毛细血管通透性,静脉滴注甲泼尼龙80mg,1次/8h,治疗有效后可逐渐减量,后改静脉滴注为口服并维持于20mg,1次/日,维持该量至出院;给予人血白蛋白10g,吠塞米20mg,1次/6h,有利于减轻肺间质水肿。(3)抗生素的使用:由于免疫抑制剂的应用患者免疫功能较差,必须依靠外界广谱、敏感及作用较强的抗生素及时控制感染,早期选用广谱、作用较强及耐药菌较少的抗生素,并建议行“抗生素降阶梯治疗”,防止病原菌进一步繁衍,转入目标性治疗^[6]。(4)经验性治疗真菌感染:经验性治疗真菌药物的选择需要综合考虑药物价值效能比及患者的身体状况,治疗药物推荐用伊曲康唑、大扶康、伏立康唑、卡泊芬净和米卡芬净等。本组病例给予伏立康唑首日6mg/kg,1次/12h,静脉滴注,后改为4mg/kg,1次/12h,连用7天,改为口服200mg,1次/12h。如致病菌为曲霉菌则加用伊曲康唑。服药期间每日检查1次至痰内真菌连续3次阴性或影像学检查肺

内病灶消失后继续口服抗真菌治疗 2~4 周,一般总疗程控制在 4~8 周。每 3 天行 CT 及呼吸道分泌物病原学检查,同时监测肝、肾功能变化。

结 果

肾移植患者真菌阳性率 48% (12/25),伴皮肤感染 3 例。曲霉菌 6 例,白色念珠菌 4 例,光滑念珠菌 1 例,假丝酵母菌 2 例。12 例真菌阳性患者均首选伏立康唑治疗,10 例有效,2 例患者合并严重细菌及病毒混合感染而最终多器官功能衰竭死亡。13 例真菌感染阴性者,6 例首选伏立康唑治疗,均有效,7 例首选大扶康,5 例有效,2 例无效改伏立康唑,治疗有效,总有效率 84%。患者康复的临床表准:①体温正常,停药 48h 后无反复;②胸闷、气短症状消失,咳嗽减轻或消失;③肺部听诊啰音消失,呼吸、心率降至正常范围;④胸部 CT 示病灶吸收消散或局限,复查痰、咽拭子、血、尿、便等病原学转阴。症状控制两周后加用骁悉 0.25 克/次,1 次/12h,4 周后至 0.5 克/次,1 次/12h 维持。环孢素血药谷浓度维持 150~200ng/ml。

讨 论

肾移植术是晚期肾脏疾病患者特别是尿毒症患者的治疗手段,但近年来随着广谱抗生素及免疫抑制剂的大量使用,肾移植术后的肺部感染作为最主要的感染并发症已成为死亡的主要原因,其中真菌感染约为 20%,并呈逐年增加趋势^[7,8]。常见的致病菌有念珠菌、隐球菌、曲霉菌等。临床上以念珠菌感染最为常见,但曲霉菌感染后果最为严重^[9,10]。而肾移植术后大部分患者的深部真菌病是社区获得性,临床过程相对缓和,凶险程度较低。如果是院内真菌感染,常为混合性感染,病情发展较迅速,预后一般较差。因此临床尽早明确肺部感染病原体的种类,及早行干预和针对性治疗,对于控制感染的播散,提高肾移植术后生存率具有重要意义^[11]。

本组 25 例患者肺部真菌感染的主要原因之一是免疫抑制过度。如果肾移植术后早期免疫抑制剂用量过大,易抑制免疫系统功能,使体内的常居真菌易侵入到组织内部形成深部的真菌感染,增加发病的风险和治疗的难度。因此,肾移植术后严格控制免疫抑制剂的使用量,对于肺部真菌感染的控制具有重要意义,另外,肾移植患者机体消耗巨大,术后处于低免疫状态,排斥反应较低,此时适当的减少免疫抑制剂的用量不仅不会加重排斥反应,反而对肺部感染的恢复有很大的帮助。伏立康唑等药物与环孢素具有协同作用,在使用此类抗真菌药物时也应减少免疫抑制剂

的使用量,同时停用骁悉,环孢素减量甚至停用^[12]。因激素能有效减轻炎症,减少肺泡的渗出和毛细血管通透性,炎症后期可抑制纤维母细胞增生和肉芽组织的形成,对减轻肺间质纤维化有重要意义,所以糖皮质激素对治疗肾移植术后肺部真菌感染意义重大,但应严格控制使用量^[13]。随着时间的延长,免疫抑制剂剂量的调整、优化,患者自身抵抗力会得到一定程度的提高,感染性并发症的发生率亦会逐渐下降^[14]。此外也有经捐献者传染和伤口感染导致受者真菌感染的报道,但临床上较少见^[15]。

真菌感染常常没有特异性临床表现及实验室阳性结果较低,因而很难及时准确地诊断,加之抗真菌药物价格高昂及相对较高的肾毒性,许多临床医生在未获得可靠诊断依据前不敢轻易行抗真菌治疗,丧失最佳的治疗时机。目前特异性高、诊断快速方法的缺乏是治愈肺部真菌感染患者的主要障碍。肾移植术后真菌感染的诊断要充分结合宿主因素,诊断分 3 个级别即确诊、临床诊断及拟诊。临床上多数病例不能及时得到组织病理学诊断,因而确诊病例较少。此时宜采用经验性治疗,甚至早期经验性治疗,可起到事半功倍的效果。因此,经验性治疗在肾移植术后真菌可疑感染治疗具有重要作用。

经验治疗是一个比较模糊的概念,如何使得经验治疗更可靠,更有针对性,并逐渐到先发治疗、目标性治疗,给临床医师带来挑战。我们根据真菌感染的特征性病灶或影像学表现,除外非感染性发热以及广谱抗生素治疗 5~7 天无效等方面,综合考虑广谱、有效、安全和效价比等因素选择抗真菌药物。本组病例中 5 例首选大扶康,其他均选择伏立康唑作为首选,治疗效果较佳。近年来,临床上唑类,尤其氟康唑的耐药性越来越明显不建议推荐大扶康。病情极重、粒细胞缺乏预计短期内难以恢复、真菌感染具有紧急威胁生命的且原治疗无效的患者行补救治疗,伏立康唑也是有效的。对于肾移植患者,应结合临床综合考虑,我们建议尽早给予经验性药物治疗。对于一些病情相对较轻的患者,我们可以在充分寻求确诊依据,尤其是病理组织培养和真菌病理学诊断的基础上行针对性治疗。

面对棘手的重症真菌感染,如何正确给予经验性治疗,在发病初期即有效控制病情是对临床医师来说是一个严峻的挑战,因经验性治疗的同时也会给患者带来毒性反应及耐药隐患,抑制了对明确诊断的需求,所以经验性治疗是把双刃剑。总之,当临床对于

真菌感染缺乏特异性的病原学诊断依据时,经验性治疗仍然是一个重要且必要的治疗措施,但是我们也应该看到经验治疗存在的问题和弊端,在经验性治疗的同时尽量避免抗真菌药物过度的使用,以免重蹈抗菌药物耐药的覆辙,所以临床上要严格把握经验性治疗的指征。

参考文献

- 1 Iankovo AG, Vatazin AV, Astakhov PV, *et al.* The clinical course and treatment of fungal infections in the early period after kidney transplantation[J]. *Urologiia*, 2012, 6: 26 – 28, 30 – 32
- 2 Kauffman CA. Fungal infections[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3 (1): 35 – 40
- 3 Dubert M, Loi V, Tligui M, *et al.* Rapidly progressive kidney failure induced by fungal mycelia obstructing indwelling ureteral stents[J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 14. pii: bcr2012007504. doi: 1. 1136/bor – 2012 – 007504
- 4 Hsu JL, Kuschner WG, Paik J, *et al.* The diagnostic yield of CT – guided percutaneous lung biopsy in solid organ transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(4): 615 – 621
- 5 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(8): 697 – 700
- 6 董永超, 王养民, 丁小明, 等. 肾移植术后重症肺部感染两种治疗方案的比较[J]. *西北国防医学杂志*, 2004, 25(2): 122 – 123
- 7 Israel E, Hirschwerk D, Jhaveri KD. Acremonium skin and soft tissue infection in a kidney transplant recipient[J]. *Transplantation*, 2013, 95(4): e20
- 8 Wakayama M, Shibuya K, Ando T, *et al.* Deep – seated mycosis in patients with solid – organ transplantation. a study of autopsied cases in the United States[J]. *Kansenshōgaku Zasshi*, 2000, 74 (4): 378 – 386
- 9 Bodro M, Sabé N, Gomila A, *et al.* Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2012 44(9): 2682 – 2685
- 10 Einollahi B, Lessan – Pezeshki M, Aslani J, *et al.* Two decades of experience in mucormycosis after kidney transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2011, 16(3): 44 – 48
- 11 Badiie P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2011, 9(6): 355 – 362
- 12 Benedetti E, Sileri P, Pursell KJ, *et al.* Treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients[J]. *Transplantation Proceedings*, 2001, 33(7 – 8): 3652
- 13 许长宝, 夏熙正, 郝斌, 等. 肾移植术后不明病原体肺部感染糖皮质激素治疗体会[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2005, 40(5): 939 – 940
- 14 Park SJ, Song IS, Kang SW, *et al.* Pharmacokinetic effect of voriconazole on cyclosporine in the treatment of aspergillosis after renaltransplantation[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(5): 412 – 418
- 15 Singh N, Huprikar S, Burdette SD, *et al.* Donor – derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(9): 2414 – 2428

(收稿日期:2013 – 05 – 08)

(修回日期:2013 – 06 – 14)

快速微波脱水法用于病理科组织标本快速检验的研究

李彦玮 王 伟 梅少帅 崔亚艳 陈 东

摘 要 目的 通过比较快速微波脱水法与传统脱水法处理的相同组织,进行 19 种常用抗体免疫组化染色结果的差别,初步探讨快速微波脱水法在病理实验室快速处理组织标本的应用价值。**方法** 使用全自动免疫组化染色机对经两种不同脱水方法处理的相同组织进行免疫组化染色。**结果** 19 种一抗中,同种一抗的免疫组化染色结果表现出阳性定位完全一致,阳性细胞检出率的差异无统计学差异($t=0.301, P>0.05$),阳性强度及背景着色基本一致。**结论** 与传统脱水法相比,快速微波脱水法处理组织标本染色质量可靠,且处理组织需时明显缩短,在用于病理科快速处理组织标本方面具有一定的意义。

关键词 微波组织处理 快速微波脱水法 传统脱水法 免疫组化

Microwave Tissue Dehydration: a Rapid Tissue – processing Method in Pathology. Li Yanwei, Wang Wei, Mei Shaoshuai, *et al.* Department of Pathology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院病理科

通讯作者:王伟,主管技师,电子信箱:azwangwei6323@163.com