

危重症肝病合并侵袭性真菌感染的若干问题

赵彩彦, 王亚东 (河北医科大学第三医院 感染科, 石家庄 050051)

重症肝病合并真菌感染不仅是导致患者肝功能衰竭的重要诱发因素,也是导致病情加重、甚至死亡的重要原因之一。研究表明^[1-3],约14%~30%重型肝炎患者可继发真菌感染,严重者还可出现多部位感染和混合感染。赵志强等^[4]通过调查慢性肝炎、肝硬化及重型肝炎患者发生真菌感染的情况发现,虽然慢性肝炎和肝硬化患者合并真菌感染率仅分别为0.29%和1.54%,重型肝炎患者真菌感染发生率却高达14.41%,其中65.7%的患者以侵袭性真菌感染为主。侵袭性真菌感染是指真菌穿透浅表组织侵犯至通常无菌状态的人体深部组织器官(包括内脏、皮肤角质层以下和皮下组织等)所致的感染,其发生取决于外界致病因素和人体免疫力的相互作用。以往曾称为深部真菌感染或系统性真菌感染,目前建议统称为侵袭性真菌感染^[5],是目前重症肝病合并真菌感染中危害最大的一类,极易引起真菌性败血症,病死率高达50%~100%。

由于侵袭性真菌感染临床表现缺乏特异性,常常易被终末期肝病本身病症所掩盖,易致误诊和漏诊而延误治疗,而耐药菌感染增多也是导致侵袭性真菌感染患者高病死率的重要原因。因此,积极预防、及时诊断、合理治疗对于改善重症肝病合并侵袭性真菌感染患者的预后至关重要。本文结合近期国内外文献,就有关重症肝病合并侵袭性真菌感染的易感因素、临床特点及防治措施作一简要综述。

1 侵袭性真菌感染的高危因素

2001年,欧洲深部真菌感染治疗指南中提出发生侵袭性真菌感染的宿主危险因素,包括:

- (1) 中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$,持续10天以上;
- (2) 给予合适的抗生素治疗后仍持续发热 > 4 天;
- (3) $> 38^\circ C$ 或 $< 36^\circ C$,并出现下列情况之一者:①前60天内曾有中性粒细胞减少,并 > 10 天;②前30天曾应用过免疫抑制剂;③既往有深部真菌感染病史;④患有获得性免疫缺陷综合征;
- (4) 器官移植后应用免疫抑制剂者,应用激素3周以上。

1.1 宿主因素 重症肝病患者由于机体免疫功能(尤其是细胞免疫功能)低下,导致机体对条件致病菌抵抗力降低,真菌乘机生长、繁殖形成病灶,并可侵犯周围组织或向他处扩散;另一方面,重症肝病患者肝细胞大量坏死,肝脏单核-巨噬细胞系统功能受损,吞噬能力减弱,且部分患者脾功能亢进破坏外周血白细胞,导致机体对外界病原体清除能力降低^[6];低白蛋白血症、大量腹水生成、胃肠道淤血及肠道菌群失调,胃肠道屏障功能受损,容易诱发真菌侵袭定殖,导致局部和(或)全身性感染;另外,患者可因昏迷、呼吸衰竭及大量腹水等长期卧床,或合并严重的内分泌代谢紊乱如肝源性糖尿病等,机体防御能力降低,为侵袭性真菌感染创造条件。

1.2 外界因素 长期大量广谱抗生素及糖皮质激素的应用是导致菌群失调,继发真菌二重感染的关键因素。李娟等^[7]通过对慢性肝病患者定期咽拭子和肛门拭子镜检和培养发现,联合应用抗生素者

通讯作者: 赵彩彦 Email: zhaoyy63811@vip.sohu.com

发生真菌定植和感染的几率增高。赵志强等^[4]也证实重型肝炎合并真菌感染患者中90%以上应用过糖皮质激素,其中11.61%用量较大。因此抗生素及糖皮质激素的合理应用是预防和减少真菌感染的关键。其二,重症肝病患者常病情危重、住院时间较长,需反复穿刺、静脉置管及MARS人工肝等多种侵袭性诊疗技术操作,为真菌侵入提供机会;此外,肝移植及术后免疫抑制剂的长期应用,均可降低机体免疫防御能力,为侵袭性真菌感染创造条件。

2 侵袭性真菌感染的种类及临床特点

重症肝病患者发生侵袭性感染的真菌主要为条件致病性真菌,包括念珠菌、曲霉菌、隐球菌及毛霉菌等。但在同一患者体内可能发生两种或两种以上的真菌混合感染,也可多部位同时或同一部位多次感染,而且临床耐氟康唑和两性霉素B菌株感染在逐渐增加。

2.1 主要感染真菌种类 念珠菌属仍为目前最常见的深部感染真菌,据不同研究统计显示^[2,4,8],念珠菌感染约占院内真菌感染的60%~90%,与机体免疫功能严重低下及外界侵袭性操作密切相关,并可引起播散性感染。此类真菌感染以白色念珠菌的致病力最强,所占比例最高,约占全部真菌感染的50%~60%^[2,9-11]。同时,由于白色念珠菌可抑制机体免疫功能,临床上常被称为重症肝病的终末期感染,是导致重症肝病合并真菌感染患者死亡的首要原因^[4]。近年来,由于真菌感染预防性治疗的开展,白色念珠菌感染率较前有所降低,而非白色念珠菌包括近平滑念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌等感染率逐年升高^[12]。

曲霉菌为侵袭性真菌感染中仅次于念珠菌的常见病原菌,感染率逐年升高,有报道称已接近20%^[4,11]。重型肝炎患者PTA < 30%是侵袭性肺曲霉菌感染的又一重要高危因素^[13]。曲霉菌感染初期多侵犯肺部,形成肺曲霉菌病,以后可播散至中枢神经系统甚至全身。由于该菌感染早期症状不明显,血培养阳性率低,治疗效果差,故临床感染病死率极高。

2.2 真菌感染的临床特点 早期真菌感染容易侵犯黏膜局部引起肺炎、咽炎和食管炎等,病情严重者进一步形成侵袭性感染和(或)真菌血症播散,根据侵犯肺、脑、肝、脾、肾脏及内眼等不同组织、器官出现相应症状和体征。研究报道,各组织器官感染率不尽相同^[2,4],根据感染发生率的高低,依次为肺部53.1%~69.6%,肠道17.4%~20.5%,胆道系统11.7%左右,腹腔6.5%~8.37%,泌尿系统3.77%~4.3%。其中多部位感染者亦不少见^[11],发生2部位感染约占17.48%,3部位感染占6.29%,4部位或以上感染占5.59%。由于侵袭性真菌感染部位和菌种不同,加之重型肝炎患者病情危重,真菌感染表现容易被原发肝病掩盖,故其临床表现可多种多样,较为常见的症状为发热,尤其是畏寒、高热,以及精神状态改变等全身中毒症状,局部表现则由于感染部位不同而表现为难以解释的肺炎、脑膜炎、腹泻、肝脾肿大和血尿等。

2.3 侵袭性真菌感染的早期征象 重症肝病合并侵袭性真菌感染目前尚缺乏早期、快速、特异性诊断方法,因此密切监测可能发生真菌感染的高危人群,及时进行针对性的实验室检查至关重要,当临床出现下列征象时需高度警惕侵袭性真菌感染的可能性^[14]:①不明原因的低热或高热,可伴畏寒,尤其是应用广谱或超广谱抗生素期间。谢敏等^[2]报道86.56%患者可出现不同程度的发热,体温一般在37.5~41℃之间;②口腔黏膜真菌感染伴发热及全身症状;③外周血白细胞和(或)中性粒细胞比例升高,尤其是应用抗生素治疗无效者。据统计,约有91.94%真菌感染患者可出现外周血白细胞或中性粒细胞比例升高^[2];④广谱抗生素治疗腹腔感染72小时以上,体温降低后再次升高,腹水常规检查无改善或症状加重,而停用抗生素症状出现短暂缓解期者;⑤重型肝炎患者虽经积极合理治疗但病情迁延或加重,或曾一度好转又加重,如胆红素复升、腹水增多、昏迷加深者;⑥肠道菌群比例失调,尤其以真菌占优势。凡临床出现上述指标中1项或多项,应及

时收集痰、咽拭子、腹水、尿、粪便等标本进行涂片镜检查找真菌孢子和菌丝,必要时行真菌培养,以进一步明确侵袭性真菌感染的部位和种类,确定抗真菌药物的选择及疗程^[15]。

3 侵袭性真菌感染的治疗策略

早期、及时并准确的抗真菌治疗是降低重症肝病合并侵袭性真菌感染患者病死率的关键,但目前早期确诊困难,目前多数学者主张根据侵袭性真菌感染患者的不同病情特点制定个体化抗真菌分级治疗方案^[16],即:对未发生侵袭性真菌感染的高危患者进行预防性治疗;对可能发生侵袭性真菌感染患者进行经验性治疗;对很可能发生侵袭性真菌感染(临床诊断,但尚缺乏明确的阳性辅助检查结果前)患者进行抢先治疗;对确诊患者进行目标治疗。

侵袭性真菌感染的联合治疗至今仍为学术界争论的焦点,虽然理论上卡泊芬净可使真菌细胞壁通透性增加,有利于多烯类和唑类药物穿过细胞壁而作用于细胞膜,从而发挥协同作用,但目前尚无循证医学证据提示联合治疗可提高侵袭性真菌感染的临床治愈率和患者总生存率。故临床实践中应根据患者特点,灵活运用抗真菌药物,当出现下列情况时可考虑联合治疗:标准治疗失败;标准治疗不能耐受;多株耐药菌感染而单药不能控制;广泛感染。

4 重症肝病患者抗真菌药物的合理选择

重症肝病患者由于存在明显的免疫抑制,现有抗真菌药很难根治,因此除应积极治疗原发病,对症支持治疗外,尚应尽早针对性抗真菌治疗,以降低相关并发症及病死率。目前常用抗侵袭性真菌感染药物主要有以下三类:

4.1 多烯类 包括两性霉素B及其衍生物。两性霉素B是目前公认的侵袭性真菌感染标准治疗药物^[17],尤其是治疗播散性念珠菌病的首选药物,通过与细胞膜甾醇结合,增加膜通透性,导致真菌死亡,主要衍生物包括脂质体(APTC)、脂质复合物(ABLC)、胶体分散剂(ABCD)三种,国内以APTC常用。但由于此类药物肝、肾毒性较大,

对重症肝病合并深部念珠菌感染患者并不宜作为首选用药。

4.2 唑类 包括氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑等。通过抑制细胞色素P450依赖性麦角固醇14 α 去甲基化酶,阻止麦角固醇合成,抑制真菌生长繁殖。此类药物肝、肾毒性较小、抗菌谱广,常常作为重症肝病患者合并侵袭性真菌感染的一线用药,早期应用可显著降低患者病死率^[10, 18]。氟康唑对白色念珠菌和新型隐球菌效果最佳,研究显示其与伏立康唑、卡泊芬净均能达到与两性霉素B同样的治疗效果^[19],且可通过血脑屏障,用于治疗真菌性脑膜炎。但近年来由于真菌谱的变化,临床上曲霉、非白色念珠菌及耐氟康唑念珠菌感染逐渐增多,而曲霉对伊曲康唑敏感、对氟康唑耐药,故在经验性治疗中,伊曲康唑以其抗菌谱更广、抗菌活性更强、安全性更高等优势逐渐取代氟康唑,而成为经验性治疗的首选药物。伏立康唑的抗菌谱虽与伊曲康唑相近,但目前内尚缺乏大样本的临床经验^[17]。

4.3 棘白菌素类 包括卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净等,是通过特异性抑制细胞壁 β -(1,3)-D-葡聚糖合成,破坏真菌细胞壁完整性,导致真菌溶解的一类新型抗真菌药。对耐药的曲霉和念珠菌(包括非白色念珠菌)均有较好抗菌作用,可用于治疗侵袭性曲霉与念珠菌感染。由于卡泊芬净在经验性治疗方面存在显著优势,治疗成功率高、不良反应小,目前已在多个国家和地区的治疗指南中被批准为侵袭性真菌感染经验性治疗的一线用药。

5 小结

总之,重症肝病患者一旦合并侵袭性真菌感染,必将进一步加重病情,使治疗变得更为复杂、困难,病死率升高,故有学者将之称为“临终感染”^[20],另一方面,重症肝病患者继发侵袭性真菌感染后症状和体征与原发病掺杂,很难早期诊断。同时,抗真菌药物的肝、肾毒性及耐药菌株增多,增加了临床医师治疗的顾虑。因此,临床重型肝炎患者诊疗过程中一定要重视真菌侵

感染的可能,尤其是存在高危因素患者,早发现、早诊断、早治疗对于改善危重症肝病并发真菌感染患者的预后至关重要,同时也是此类患者救治成功的关键环节。

参考文献

- [1] 陈小华,陈学福.重型肝炎患者医院内真菌感染—附31例报告[J].新医学,2004,35:543-545.
- [2] 谢敏,陈强,冯倩嫦.重型肝炎和肝硬化并发医院内真菌感染186例临床特点分析[J].实用肝脏病杂志,2007,10:24-27.
- [3] 谢冬英.重型肝炎继发感染的特征与防治[J].广东医学,2005,26:1030-1031.
- [4] 赵杰强,朱安今.肝肺病并发真菌感染112例临床分析[J].中华医院感染学杂志,2000,10:29-30.
- [5] 施毅.肺部真菌感染的诊治进展[J].中华实用内科杂志,2007,27:8-11.
- [6] 邢同京,张光曙,曾天福,等.肝硬化患者医院内感染的临床分析[J].中华肝脏病杂志,1999,7:50.
- [7] 李媚,谢奇峰,林炳亮,等.抗生素与慢性肝病者消化道真菌定植和感染的前瞻性研究[J].实用医学杂志,2003,19:637-639.
- [8] 潘彤军,徐天敏,何杰.重型肝炎合并真菌感染临床特点分析[J].中国基层医药,2002,9:1084-1085.
- [9] 董培红,李骥,朱碧红,等.慢性肝病者院内感染和病原菌耐药分析[J].中国医师杂志,2006,8:1269-1270.
- [10] Gregory RK, Powles RL, Treleaven JG, et al. Systemic candidiasis with candida vasculitis due to candida lrucci in a patient with acute myeloid leukacmia[J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 23: 103-104.
- [11] 苏海滨,王慧芬,林芳,等.肝衰竭合并细菌和真菌感染的回顾性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2007,21:229-231.
- [12] Costa SF, Marinho I, Araujo EA, et al. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study[J]. J Hosp Infect, 2000, 45: 69-72.
- [13] 卞沂,唐晓鹏,李慧.重型肝炎合并肺霉菌感染的临床特点与治疗[J].中华肝脏病杂志,2007,15:697-698.
- [14] 韩玉坤,陈黎明,张晓峰,等.肝炎患者合并院内深部真菌感染诊断与救治[J].中华医院感染学杂志,2000,10:275-276.
- [15] 刘永碧,马厚勋,曹凡荣.深部念珠菌感染280例临床分析[J].中华医院感染学杂志,1998,8:31.
- [16] Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44: 402-409.
- [17] 中华内科杂志编辑委员会.血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断与治疗原则(草案)[J].中华内科杂志,2005,44:554-556.
- [18] 许小鸿,陈奕慧,周少云,等.重症肝炎胸腔真菌感染患者的细胞免疫状态及药敏试验[J].中国医院药学杂志,2004,24:168-169.
- [19] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis[J]. N Engl J Med, 2002, 347: 2020-2029.
- [20] 王慧芬,张战红,张伟,等.重型病毒性肝炎医院真菌感染37例分析[J].中华医院感染学杂志,2000,10:31-32.

收稿日期:2008-01-03