

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0032-04

## 肺部真菌感染和治疗

【作者】 段蕴铀

中国人民解放军海军总医院 (北京 100739)

【中图分类号】 R519; R978.5

【文献标识码】 B

深部真菌病是由真菌引起的一种人类感染性疾病,它不但可侵犯皮肤、粘膜,而且可以侵犯肌肉、骨骼和内脏,其中由念珠菌、隐球菌和曲霉菌等条件致病菌引起的真菌感染已经成为院内感染死亡的主要原因之一,而肺部真菌病的发病率居所有内脏真菌病的首位,越来越受到临床医务工作者的重视。

### 1 流行病学

近年来,随着人口老龄化、广谱抗生素的广泛应用、糖皮质激素和免疫抑制剂的大量使用、介入性诊疗技术的开展、器官移植的普及,以及吸毒、艾滋病的蔓延等因素所导致的宿主免疫力下降,肺部真菌感染的发病率逐年增高,且病情严重、病死率高。朱月芬等<sup>[1]</sup>对1999~2000年住院的9228例病人行痰液检查,真菌检出率1999年为34.8%,2000年为47.1%,有明显上升趋势。

长期应用广谱抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂是肺部真菌感染的常见诱因。北京协和医院<sup>[2]</sup>报道127例肺部真菌感染患者中接受以上药物治疗者分别为66% (84例次)、44% (56例次)、20% (26例次);刘自贵等<sup>[3]</sup>报道105例肺部真菌感染患者中,分别为77% (81例次)、15% (16例次)、4.7% (5例次);另张美齐等<sup>[4]</sup>报道99例患者中分别为77% (76例次)、6.1% (6例次)、40% (40例次)。由此可见,在临床工作中,长期应用广谱抗生素是造成肺部真菌感染发病率增高的主要诱因,需引起医务工作者的高度重视。

条件致病性真菌感染中,老年人发病率较高,这与老年人免疫力下降,并且常伴有心、肺、肾等基础疾病有关。基础疾病在国外资料中主要包括血

液病、肾脏病、艾滋病和器官移植,但国内艾滋病、器官移植术比例相对较少,故不是主要病因,而慢性呼吸系统疾病、恶性肿瘤化疗、放疗后的患者真菌感染发病率较高。北京协和医院钱小顺等<sup>[2]</sup>报道,在127例肺真菌感染患者中95% (120例)伴有基础疾病,其中呼吸系统疾病、结缔组织病、血液系统疾病构成比分别为44% (53例)、23% (27例)、13% (15例);四川大学华西医院(原华西医科大学附属一院)刘自贵等<sup>[3]</sup>报道105例肺真菌感染患者均有基础疾病,其中呼吸系统疾病、结缔组织病、消化系统疾病构成比分别为30% (32例)、11.4% (12例)、45.6% (48例)。

此外介入性操作诊疗技术的应用,如气管插管或气管切开、纤维支气管镜检查、外科手术、雾化吸入治疗等,也是造成肺部真菌感染的诱发因素,在操作、治疗中需引起足够的重视。

### 2 病原学

真菌是具有真核细胞的一大类微生物,广泛存在于自然界,有些真菌也可以寄生于人体的某些部位,如口腔、上呼吸道、胃肠道等处。按其致病性可分为致病性真菌和条件致病性真菌两大类<sup>[5]</sup>。

致病性真菌如组织胞浆菌、球孢子菌、副球孢子菌、皮炎芽生菌和孢子丝菌等,感染途径以呼吸道侵入为主,常感染正常人,并以轻症为多,严重者常为致死性的,患者可产生强烈的特异性免疫反应,形成结核结节样肉芽肿,可合并化脓。有明确的地域分布,多见于北美、墨西哥南部和中美洲,国内少见。

条件致病性真菌如酵母菌属、曲霉菌、毛霉菌

等,可引起内源性感染,与宿主抵抗力降低、菌群失调等密切相关。患者常缺乏特异性免疫反应,局部形成坏死、化脓或肉芽肿,感染无明确地域分布。

肺部真菌感染多为条件致病性真菌所致,酵母

菌属是主要的病原菌,其中白色念珠菌感染最常见;其次为曲霉菌,此外还有青霉菌、毛霉菌、隐球菌等,均较少见(见表1)。

表1 肺部真菌感染的真菌类型(株数/百分比)

作者	培养菌株数	酵母菌属(白色念珠菌)	曲霉菌	毛霉菌	其他
钱小顺	127	101/79.5 (54/42)	15/11.8	5/3.9	6/4.7
刘自贵	111	105/94.6 (79/71.2)	—	3/2.7	—
张美齐	102	101/99 (77/75.5)	—	1/1	—
焦佳平 <sup>[6]</sup>	182	763/89.5 (126/69.2)	14/7.7	—	—

有少数肺部真菌感染为致病性真菌感染,有关报道多为个例报道。

此外,奴卡菌、放线菌是介于真菌和细菌之间的两类微生物,长期以来它们引起的感染也被归于真菌病。

### 3 发病机制

真菌通过不同的致病机理引起肺部病变,一般不在人与人之间传播。常见的有3种情况:第一种为外源性真菌感染,多由吸入真菌孢子而致病,如荚膜组织胞浆菌等致病性真菌引起的感染;第二种是内源性真菌感染,由口腔或上呼吸道的条件致病性真菌侵入肺部引起;第三种为继发性感染,为体内其他部位真菌经血液、淋巴系统或直接蔓延至肺部引起<sup>[7]</sup>。

真菌进入呼吸道后,首先粘附于粘膜,进入组织后,真菌可形成荚膜或呈菌丝体,使之不易被免疫细胞吞噬。有些真菌(如组织胞浆菌)被巨噬细胞摄入后,可在细胞内繁殖和播散,干扰宿主的防御功能。大量繁殖的真菌进而可因产生破坏性酶类、真菌毒素等侵害宿主,导致感染的发生和发展。

### 4 诊断

肺真菌感染临床表现无特异性,并且常合并有基础疾病或细菌感染,症状往往被掩盖而被忽视,因此对于年老体弱、有相关基础疾病和诱发因素的患者,肺部感染难以控制或病情好转后又反复时,应当高度警惕,考虑到真菌感染的可能,及时做影

象学检查。

病原学检查是诊断肺真菌感染的重要依据。痰、胸水涂片或培养是最常用的诊断方法。痰标本易于被口腔分泌物污染,因此留痰前应漱口,标本应立即送检。痰涂片找到菌丝比孢子意义更大。对痰标本应镜检白细胞和鳞状上皮细胞数量,以考察标本的质量,通常每低倍视野鳞状上皮细胞<10个或白细胞>25个,可以认为是污染较少的合格标本。如反复多次培养出同一种真菌或菌落数量较多,都提示肺真菌感染。如果咽拭子涂片或培养阳性,并不能做出诊断,只能提醒临床医生警惕和重视。

若是经环甲膜穿刺或经纤维支气管镜防污染毛刷采样等<sup>[7]</sup>所得标本,更有诊断价值。经支气管或经胸壁肺活检、开胸肺活检做组织病理学检查是诊断肺部真菌病的重要方法。

近年来在分子生物学方面进行了很多研究工作,如DNA探针、聚合酶链反应(PCR)<sup>[9]</sup>、限制性内切酶(RFLP)等已被用于真菌的鉴定、分型和诊断,但尚未广泛应用。血清学检测也有一定的诊断意义,但敏感性和特异性均不高。此外动物接种观察真菌致病力、检测某些真菌代谢产物等,也是重要的诊断方法。

### 5 治疗

#### 5.1 控制基础疾病和诱发因素

肺部真菌感染大多是在基础疾病和诱发因素的基础上发生,因此积极控制基础疾病和诱发因素、

提高机体免疫力对于治疗肺部真菌感染至关重要,如纠正低蛋白血症、改善营养状况、纠正贫血和粒细胞减少,以及加强医疗器械(如雾化器、呼吸机管道)消毒等。

## 5.2 抗真菌药物治疗

因真菌细胞与人类细胞相似,因此抗真菌药物毒副作用较大,药物种类也非常有限。对已经确诊真菌感染者,应尽早选择有效、低毒的抗真菌药物。常用药物有以下几种:

**5.2.1 多烯类抗生素** 代表药物是两性霉素 B (Amphotericin B, AmB),能与真菌细胞膜的甾醇成分结合,使细胞膜通透性增高,导致细胞内物质外漏,是深部真菌感染的首选药物。对念珠菌、隐球菌、毛霉菌、曲霉菌、组织胞浆菌、球孢子菌等大多数深部真菌都有强大的抗菌作用,但由于各种严重的副作用限制了它的应用,最常见的副作用是寒战、高热、肝肾毒性、胃肠道反应、白细胞减少、静脉炎等。

近年来研制的两性霉素 B 脂质体 (Liposomal Amphotericin B, L-AmB) 肾毒性明显减低,对真菌有选择性杀伤力,机体耐受量可以达到 5mg/kg,远远大于 AmB 的最大用量 (1mg/kg)。

曲古霉素为口服制剂,对消化道、支气管肺念珠菌病、新型隐球菌、曲霉菌和组织胞浆菌感染有一定疗效。用量 20 万 u ~ 40 万 u/d,分 3 ~ 4 次口服<sup>[10]</sup>。

**5.2.2 咪唑类药物** 包括酮康唑、咪康唑,以及 20 世纪 90 年代研制的三唑类抗真菌药氟康唑、伊曲康唑等。

氟康唑与真菌细胞膜的细胞色素 P450 结合而导致真菌死亡,具有半衰期长 (30h)、组织浓度高和脑脊液浓度高的优点,可口服或静脉用药,口服吸收快而完全,毒性远小于 AmB。抗菌谱广,但对曲霉菌、毛霉菌疗效不肯定。一般首日剂量 400mg,以后 200mg/d,维持 1 ~ 4 周,视病情而定。对于严重感染,每日用量可逐渐增至 2 000mg,尚可用于免疫功能缺陷者真菌感染的预防。

伊曲康唑抗菌活力强,抗菌谱较氟康唑广,对曲霉菌有高效,除毛霉菌外对其他真菌感染的有效率达 80% 以上,  $T_{1/2}$  24h 左右,一般用量 100 ~ 200mg/d。不良反应发生率 < 10%,主要为胃肠道症状、低钾、水肿和肝功能损害。

伏利康唑是一种新药,抗菌谱广,抗菌效力强,主要用于抑制或杀死隐球菌属、曲霉菌属、念珠菌属,尤其适合于对其他咪唑类药物耐药的念珠菌感染。

**5.2.3 5-氟胞嘧啶** 该药抗真菌谱较窄,且易产生耐药性,故一般不单独使用。AmB 与 5-氟胞嘧啶合用有协同作用,既可减少 AmB 用量,又可防止 5-氟胞嘧啶耐药性的产生。该药的副作用主要是消化道症状、骨髓抑制、转氨酶增高等。在动物实验中有致畸作用,孕妇慎用。

**5.2.4 大蒜新素** 对白色念珠菌、隐球菌、烟曲霉菌有抑制作用,可口服或静脉注射,不良反应少。偶有局部刺激和胃肠反应<sup>[10]</sup>。

## 5.3 其他药物治疗

**5.3.1 左旋咪唑** 是一种广谱驱肠虫药,也是免疫调节剂,可增强细胞免疫功能,抑制真菌生长。用量口服 25 ~ 50mg, tid, 2 ~ 4 周为一疗程,服药期间需注意观察肝、肾功能。

**5.3.2 细胞壁抑制剂** 如 LY303366,对咪唑类耐药的酵母菌不产生交叉耐药;酶抑制剂如多烯素 (Polyxins),此类药物尚处于研制中<sup>[11]</sup>。

**5.3.3 中药治疗** 刘万朝报道口服大蒜浸剂治疗小儿霉菌性肺炎 28 例,均获良好疗效<sup>[12]</sup>。毕氏等用真菌 II 号合剂 (生黄芪、菟丝子、橘红、茯苓、山豆根、百部、杏仁、炒黄芩、白芥子) 治疗肺念珠菌病,有效率 85.6%<sup>[13]</sup>。李氏用熊胆粉治疗肺心病并霉菌感染 10 例,15d 后复查均阴转<sup>[14]</sup>。

**5.3.4 增强机体免疫力的药物** 特别是增强细胞免疫功能,使用疫苗和细胞因子、集落刺激因子、 $\alpha$ -干扰素等对深部真菌病进行基因或免疫治疗是个新策略<sup>[1]</sup>。细胞因子可单独应用或联合应用,国外已有成功用于深部真菌感染的报道。用法:白介素 3 000 ~ 10 000u,肌注,隔日一次,20 ~ 30d 为一疗

程; 重组人集落刺激因子 1~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 静脉注射, qd, 5~14d 为一疗程。

5.3.5、放线菌病的首选治疗药物为青霉素, 剂量宜大, 200~600 万 u/d, 静脉滴注, 疗程要长 (2~3 月), 还可以选用大环内酯类。奴卡菌病的首选治疗药物为磺胺类, 6~10g/d, 至少 6 周, 依病情调整剂量, 可用到 6~12 月。

#### 5.4 外科手术治疗或介入治疗

对于部位明确的局限性肺部真菌感染, 如肺部脓肿、脓胸、胸壁窦道等, 经药物治疗无效时, 可行穿刺、局部注射抗真菌药物或引流等治疗, 效果仍不好时可行手术切除。对于肺部空洞及与肺癌难以鉴别的肺部真菌感染, 也可以考虑行手术切除。

### 6 预防

因肺部真菌感染以条件致病性真菌感染多见, 故控制基础疾病和诱发因素对于预防肺部真菌感染十分重要。不少诱发因素是医源性的, 可通过合理用药、加强医疗管理和规范治疗得到纠正, 如防止滥用广谱抗生素、糖皮质激素, 加强空气净化和消毒, 对于肿瘤化疗、放疗的患者尤其应当注意。肺部真菌感染如能及时诊断、治疗, 预后较好。但因此病常与基础疾病合并存在, 而增加了诊断的难度, 并且容易被忽视, 从而延误了治疗, 致使病情加重, 病死率增高。因此, 提高警惕性、早诊断、早治疗是减少肺部真菌感染死亡率的关键。

#### 【参考文献】

[1] 朱月芬, 桂晓虹. 肺部真菌感染的检测与临床. 临床肺科杂

志, 2001, 6 (3): 88~89

- [2] 钱小顺, 朱元珩, 许文兵, 等. 127 例肺部真菌感染的临床分析. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23 (7): 417~419
- [3] 刘自贵, 裘雁秋, 谭明珍, 等. 肺真菌感染的临床表现及药物敏感性分析. 四川医学, 2000, 21 (7): 585~587
- [4] 张美齐, 吕火祥, 严影, 等. 医院内肺部真菌感染相关因素分析及防治对策. 中华医院感染学杂志, 2002, 12 (5): 351~352
- [5] 蔡映云, 任涛. 肺真菌病的诊断和治疗进展. 临床内科杂志, 2001, 18 (5): 328~330
- [6] 焦佳平, 李春陵, 赖异. 老年人医院内肺部真菌感染临床分析. 中华医院感染学杂志, 2000, 10 (2): 149
- [7] 赵蓓蕾, 等. 肺部真菌感染. 见: 施毅等主编. 现代肺部感染学. 北京: 人民军医出版社, 1996, 274
- [8] Baselski V, Mason K. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of bronchoscopy and newer diagnostic techniques. Semin Respir Infect, 2000, 15 (2): 144~161
- [9] 朴英兰, 李若瑜. 聚合酶链反应应用于深部真菌病早期诊断及分子流行病学研究进展. 国外医学皮肤性病学分册, 2000, 26 (1): 35~38
- [10] 崔德健. 呼吸道真菌感染. 见: 杨晔主编. 当代内科学. 第 1 版. 北京: 中国中医药出版社, 2002, 1413~1417
- [11] Hay RJ. The new development of study the medicine which treat fungi. Int J Dermatol, 1999, 38 (2): 65~69
- [12] 刘万朝. 口服大蒜浸剂治疗小儿霉菌肺炎 28 例. 中级医刊, 1987 (6): 54
- [13] 毕云. 中药治疗念珠菌性口腔炎、肠炎及肺念珠菌病临床观察. 实用中医药杂志, 1996 (2): 3
- [14] 李汝安. 熊胆粉治疗肺心病并霉菌感染 10 例. 云南中医学院学报, 1994, 17 (1): 4

(上接第 43 页)

我们曾报道一例 81 岁男性冠心病患者, 患完全性右束支传导阻滞 5 年, 经扩冠、降脂、抗凝、心肌保护、对症处理, 右束支传导阻滞消失, 窦性心律恢复。但经证明绝大多数束支阻滞患者用药物治疗是无效的。如果束支阻滞是源于药物影响, 则停药后通

常束支阻滞会消失。临床上根据病情安置临时人工心脏起搏器, 如果是有晕厥症状、左后分支阻滞、双束支或三束支阻滞的病人, 应酌情考虑安装永久人工心脏起搏器。