

文章编号: 1672-3384 (2007)-01-0025-03

肝移植术后真菌感染

【作者】 刘晋宁 林栋栋 卢实春

首都医科大学附属北京佑安医院 (北京 100054)

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 B

近年来, 临床患者真菌的感染率逐年增高, 主要原因在于老年人口增多, 器官移植、免疫抑制剂使用, 免疫缺陷类疾病增多, 肿瘤放、化疗和透析患者增加, 特别是抗细菌药物的发展和过多使用。再感染的真菌中白色念珠菌比例下降而难治性真菌如曲霉菌、毛霉菌、非白色念珠菌等比例增高。

肝移植术后感染是一个重要而复杂的问题。有报道绝大多数肝移植术后死亡与感染及并发症导致的感染有关, 特别是真菌感染尤难处理。文献报道肝移植术后深部真菌感染的发生率在 30%~40% 之间。

1 肝移植术后真菌感染的高危因素

1.1 术前

血红蛋白过低、粒细胞缺乏、高胆红素血症、重型肝炎 ICU 内紧急气管插管、真菌定植、广谱抗菌素治疗。

1.2 术中

手术用时较长、大量出血致输血量增加及冷沉淀的输入、胆肠吻合。

1.3 术后

ICU 滞留时间较长、免疫抑制剂及糖皮质激素治疗、再次手术、再次移植、导管源性感染、高血糖、营养不良、细菌感染、巨细胞病毒 (CMV) 感染、广谱抗生素治疗、OKT3 或皮质激素治疗排斥反应、肾功能不全 (需要或不需要血液净化治疗)、移植肝功能不全。

2 肝移植术后真菌感染的流行病学

2.1 真菌谱

肝移植术后真菌感染以白色念珠菌为主, 但非

白色念珠菌和耐药酵母菌有增多趋势。对氟康唑天然耐药的克柔念珠菌、平滑念珠菌及新型隐球菌、热带念珠菌、曲霉菌、毛霉菌感染时有发生, 是造成侵袭性真菌感染的主要原因。因此肝移植术后真菌感染以白色念珠菌最为常见, 但曲霉菌感染为致死的主要原因。

2.2 感染部位

咽拭子、粪便培养念珠菌阳性通常并不致病, 但在肺部、胆道及肠道可引起真菌血症。曲霉菌感染以肺部多见, 新型隐球菌感染以中枢神经系统多见。

2.3 感染时间

1 周内少见; 3 个月内占绝大多数; 半年后发病率最低; 但 1 年后有反跳趋势。发生时间 1 周左右常见念珠菌, 1 个月时曲霉菌感染为主, 卡氏肺囊虫肺炎及变形虫感染发病更晚。重型肝炎患者术前真菌定植在术后早期真菌感染应予重视。

3 肝移植术后深部真菌感染的诊断

3.1 临床特点

念珠菌血症多发生于术后 1 个月内, 多来源于中心静脉导管、气管插管、鼻胃肠管、腹部切口、T 型管、腹腔引流管, 术后腹腔内出血念珠菌感染发生率较高, 表现为发热、寒战, 局部炎症, 甚至精神神经症状及感染性休克。侵袭性曲霉菌感染多发生于 1 个月以后, 以肺部感染多见, 表现为抗生素治疗无效的渐进性呼吸困难的渗出性肺炎及无力懒惰, 严重者可发生肺梗塞及肺出血。

3.2 病原学诊断

3.2.1 真菌涂片培养 血培养污染几率小、准确性

高, 脑脊液、脓肿穿刺及腹水等机体内部标本涂片培养意义较大, 但检出率低。一旦细菌学诊断成立, 治疗有效时间短, 治愈率低。

3.2.2 非培养的真菌检测方法 G 试验检测 β -D-葡聚糖阳性结果代表存在侵袭性真菌感染或内毒素血症; 夹心 ELISA 检测半乳甘露聚糖阳性结果提示曲霉菌感染; PCR 法检测真菌 DNA 等。

3.3 影像学检查

CT 及 MRI 常能发现侵袭性真菌感染。曲霉菌在血中繁殖可形成团块; 在组织中形成表现为典型曲球的梗塞坏死, 特别在肺部及脑组织出现光晕征的空洞。

3.4 侵袭性真菌感染诊断的 3 个级别

拟诊至少符合 1 项宿主因素、1 项微生物学标准或两项次要临床标准; 临床诊断至少符合 1 项宿主因素、可能感染部位符合 1 项主要或两项次要临床标准、1 项微生物学标准; 确诊符合深部组织感染、真菌血症。

4 肝移植术后侵袭性真菌感染的预防和治疗

4.1 预防

完美的手术技巧 (精细吻合避免肝动脉栓塞、无输血肝移植、避免再手术等); 合理使用免疫抑制剂 (在发生严重感染时将免疫抑制剂减量甚至停用或改用雷帕霉素); 控制广谱抗菌素使用 (控制细菌耐药、二重感染等); 保护肠黏膜屏障功能 (早期肠内营养等); 治疗应激性高血糖及移植术后糖尿病 (强化胰岛素治疗); 预防肾功能不全, 防止肾功能衰竭。

4.2 抗真菌药物

4.2.1 吡咯类 作用于真菌细胞膜, 抑制真菌的麦角甾醇合成。其中咪唑类毒性大; 三唑类包括氟康唑、伊曲康唑等, 前者耐药性不断出现, 仅用于部分白色念珠菌感染; 后者对耐氟康唑的念珠菌及曲霉菌有效; 第二代三唑类抗真菌药包括伏立康唑、roavuconazole 和 posaconazole, 具有抗真菌谱广、耐药率低的优点。伏立康唑是目前治疗侵袭性曲霉病的首选, 且能通过血脑屏障, 在脑脊液和脑组织中

达到有效治疗浓度。

4.2.2 氟胞嘧啶 窄谱抗真菌药, 可通过血脑屏障, 常与其他抗真菌药物联用。

4.2.3 多烯类 作用于真菌细胞膜, 与真菌的麦角甾醇结合, 导致真菌细胞内重要物质外漏。包括两性霉素 B 及其脂类制剂及脂质体制霉菌素, 具有抗菌谱广、半衰期长等特点; 但不能透过血脑屏障, 不良反应多。

4.2.4 棘白菌素类 作用于真菌细胞壁的杀菌药, 包括卡泊芬净、米卡芬净及安道芬净等, 具有抗菌谱广、副作用小等特点。

氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑对肝肾功能有一定影响, 因此在严重肝肾功能损害的患者中限制了其使用范围, 同时三者对免疫制剂的浓度均有一定影响, 需调整剂量。应该指出的是伏立康唑与雷帕霉素不能联合使用。两性霉素 B 毒性大, 有严重的肾功能损害, 不良反应较多, 肝移植术后很少使用。伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净副作用较小, 抗真菌谱广, 使用前景较好, 但卡泊芬净价格昂贵, 其使用范围也受到一定限制。

4.3 治疗

包括预防性治疗、经验性治疗、早期积极治疗以及确诊治疗。

对于所有真菌感染高危患者均应进行预防性治疗。常用氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑, 疗程不宜超过 2~4 周, 但肝移植术后是否属此范畴仍有争议。有人认为无指征使用氟康唑预防真菌感染已成为耐氟康唑真菌感染的主要原因, 且白色念珠菌感染很少成为肝移植术后致死性侵袭性真菌感染的主要病因, 不应广泛应用氟康唑预防性治疗。

在有增加真菌感染可能的独立因素 (腹腔出血与念珠菌感染、重型肝炎与曲霉菌感染、CMV 与新型隐球菌感染等) 或存在多个易发因素 (粒细胞减少、血肌酐 $>3.0\text{mg/dL}$ 、胆红素 $>340\mu\text{mol/L}$ 、机械通气 $>10\text{d}$ 、血液滤过或透析治疗、手术时间 $>10\text{h}$ 、胸腹腔再手术、再移植) 的情况下, 或发热超过 10d、三、四代头孢菌素治疗 4d 以上无效的肺部症

状应予经验性抗真菌治疗,常选用伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B。因真菌感染诊断困难、发展迅速、愈后差,应予重视。

血清学实验结合影像学诊断等支持的临床诊断病例,根据临床推断可针对性使用氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B;推断困难时可考虑使用伏立康唑、卡泊芬净。有意义的真菌培养结果确认的真菌感染应予针对性治疗,白色念珠菌可选择氟康唑、伊曲康唑或伏立康唑、两性霉素 B;非白色念珠菌可选择伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净、两性霉素 B;曲霉菌可选择伏立康唑、两性霉素 B、伊曲康唑或卡泊芬净;接合菌、镰刀菌可选择两性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑;肺孢子虫可选择复方新诺明,但此时作为初治病例的侵袭性真菌感染死亡率>50%。

有报道一些药物可预防或辅助治疗真菌感染,如微生物酵素、大蒜素及含党参黄芪的中成药。另外对于病灶较大的毛霉菌感染应在抗真菌治疗取得一定效果时予以手术切除。

【参考文献】

- [1] 杨扬,陈规划,蔡常洁,等.原位肝移植术后真菌感染 43 例次诊治体会.中国普通外科杂志,2003,18(5):273-275
- [2] 张杏怡,郭海英,周新,等.肝移植术后肺部真菌感染临床研究.中华医院感染学杂志,2005,15(3):277-279
- [3] 樊华,秦建民,贺强,等.原位肝移植术后真菌感染的诊治.中华器官移植杂志,2006,27(5):280-282
- [4] 丁娟娟.肝移植术后感染的研究现状.华西医学,2004,19(2):350
- [5] 骆俊.肝移植受者感染的诊治进展.中华抗感染化疗杂志,2001,1(4):252-253

文章编号:1672-3384(2007)-01-0027-05

浅部真菌感染的药物治疗

【作者】 郭代红 陈超

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R969.3; R915

【文献标识码】 B

近 20 多年来,真菌感染的药物治疗效果与领域均有显著的拓展。目前的治疗焦点主要集中于系统感染方面(深部真菌病),特别是某些少见真菌的致命性感染逐年增加^[1]。文献报道多为深部真菌感染的系统性药物治疗,浅部真菌感染的治疗仅涉及单一病种的零散临床试验研究。通常浅部真菌感染(superficial mycoses)指限于皮肤最外层(表皮)、甲板、毛发和黏膜的真菌感染,其主要病原菌为皮肤癣菌、糠秕孢子菌、念珠菌等。此类疾病是皮肤科最常见的感染性疾病,据统计其发病率可占全部皮肤病的 1/4 左右^[2],其中以手足癣和股癣发病率最高且一直居高不下;近年来甲癣(甲真菌

病)的发病率也日益增加,虽然以往未引起足够重视,但却严重影响着患者的生活质量。对于这些浅部真菌感染(包括甲真菌病)有多种药物治疗方案,本文对泛发、难治性浅部真菌感染作一综述。

1 抗真菌药物

上世纪 50 年代以前,对浅部真菌感染的治疗唯有外用药物可选,但因其使用不便,患者依从性较差。灰黄霉素是第一个治疗真菌感染的口服药物,与外用药物相比有多种较强的优势,因而得到了广泛应用;但灰黄霉素仅对表皮癣菌感染有效,且疗程较长,会引发严重不良反应,对其治疗的扩展有较大的影响。通常,当我们考虑使用某种口服