

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0035-03

# 儿童血液肿瘤患者化疗后继发真菌感染 19 例诊疗体会

【作者】 陆凤娟 俞懿 李军 王宏胜 钱晓文

复旦大学儿科医院 (上海 200032)

【摘要】 目的 增加对儿童血液肿瘤患者化疗后系统性真菌感染早期诊断和经验性治疗的认识, 提高其生存率。方法 按血液/肿瘤侵袭性真菌感染诊断指南对 19 例系统性真菌感染患者进行分层诊断, 并对感染部位、实验室检查结果及治疗方法进行汇总分析。结果 19 例患者中确诊 4 例、临床诊断 10 例、拟诊 5 例; 感染部位呼吸道 4 例、皮下结节及鼻甲鼻窦炎各 3 例、败血症、泌尿系统和消化系统各 2 例、中耳炎、咽壁脓肿及肝脾各 1 例; 19 例中 18 例 C 反应蛋白 (CRP) 明显升高, 2 例组织病理及组织培养真菌阳性 (1 例念珠菌、1 例菌种未能鉴定), 血培养白色念珠菌 2 例, 3 例胸部 CT 显示两肺斑片、团片状影边缘模糊, 1 例腹部 CT 和 B 超显示肝脾多发占位, 治疗采用静脉用抗真菌药。结论 儿童血液肿瘤患者化疗后出现发热联合抗生素治疗 >5d 无效时, 应分层诊断, 及早给予抗真菌治疗, 且疗程应足够长 (6~8 周以上), 以免复发。

【关键词】 真菌感染; 血液肿瘤; 化疗

【中图分类号】 R733; R915

【文献标识码】 B

儿童血液肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少时间长、接受皮质激素治疗时间长, 是合并系统性真菌感染致病和致死的一个主要原因。而深部真菌感染的诊断相当困难, 造成治疗更为困难。本文对我院 5 年来诊断真菌感染的 19 例患者进行临床分析如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例来源

2001 年 11 月至 2006 年 10 月, 经我院骨髓和组织病理学诊断明确的儿童急性白血病 (AL) 15 例、淋巴瘤 (ML) 4 例, 于化疗期间或化疗后出现发热, 联合抗生素治疗 5d 以上发热不退。男:女=10:9, 年龄分布 2~15 岁 (中位年龄 7 岁 6 个月)。

### 1.2 系统性真菌感染确诊方法

按血液/肿瘤侵袭性真菌感染诊断指南<sup>[1]</sup>, 其诊断过程根据宿主因素、临床标准、微生物标准, 采用分层诊断方式: 确诊诊断、临床诊断及拟诊诊断。

### 1.3 感染部位

19 例患者均有发热, 体温 38~40℃, 联合抗生素治疗 5d 以上体温不退。咳嗽症状 4 例, 其中伴胸痛、咳血及急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 各 1 例; 3 例皮下结节, 其中 1 例同时有右髋关节肿痛

和关节腔积液; 3 例鼻甲、脸部及眼眶肿胀伴鼻中膈见黑色痂皮, 其中鼻、唇部穿孔各 1 例, 发生鼻脑综合征 1 例; 泌尿系统、消化系统及败血症各 2 例; 中耳炎、咽壁脓肿及肝脾肿大压痛伴多发实质占位各 1 例。

### 1.4 原发疾病状态

15 例急性白血病患者感染时接受诱导治疗 6 例, 巩固治疗、髓外白血病治疗各 3 例、诱导结束 2 例、休疗期 1 例; 15 例中骨髓完全缓解 (CR) 12 例 (3 例诱导治疗第 15 天骨髓部分缓解)。4 例淋巴瘤患者中 CR 期 1 例、3 例接受第一疗程化疗疾病部分缓解。

### 1.5 实验室检查

诊断时外周血白细胞计数  $\leq 1.0 \times 10^9/L$  7 例, 中性粒细胞  $< 1.0 \times 10^9/L$  5 例。C 反应蛋白检测 18 例, 所有病例均增高, 其中  $> 50mg/L$  11 例、 $> 100mg/L$  8 例。3 例胸部 CT 显示两肺斑片、团片状影, 边缘模糊, 1 例腹部 CT 和 B 超肝脾多发实质占位, 2 例皮肤结节活检显微镜下见霉菌菌丝、培养念珠菌 1 例和菌种未能鉴定 1 例, 2 例血培养阳性为白色念珠菌, 7 例分泌物培养阳性 (白色念珠菌), 中段尿

及大便培养阳性各2例。合并细菌感染7例,其中尿培养阳性4例(菌落计数 $>10^5$ ),血培养阳性2例,伤口分泌物及腹腔渗出液培养阳性1例,病原菌分别为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌、居泉沙雷菌、凝固酶阴性葡萄球菌及铜绿假单胞菌。

## 1.6 治疗方法

19例于诊断前给予广谱抗生素治疗5d以上体温不退,加用氟康唑治疗2~7d,支持治疗。诊断后(包括确诊诊断、临床诊断、拟诊诊断)用两性霉素B(AmB)治疗5例,联合氟胞嘧啶2例,AmB治疗的起始剂量 $0.05\sim 0.1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,每隔日递增至 $0.7\sim 1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ;有2例AmB不耐受改用脂质体AmB $3\sim 5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ;伏立康唑静脉给药3例,首日 $8\text{mg}/\text{kg}$ ,bid,以后用 $4\text{mg}/\text{kg}$ ,bid;伊曲康唑静脉用药2例,第一、二天负荷剂量: $8\text{mg}/\text{kg}$ ,当白细胞及中性粒细胞恢复正常、体温正常、症状体征消失、微生物培养阴性和病灶部位(影像学改变)明显好转,用药10~20d改序贯用口服制剂,选用伏立康唑或伊曲康唑 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,疗程6~10周。

## 2 结果

### 2.1 诊断结果

符合确诊病例4例:具有真菌感染的易感因素和真菌感染的临床表现,组织病理和血培养证实真菌感染;临床诊断病例10例:具有真菌感染的易感因素及真菌感染的主要临床表现和影像学表现;拟诊病例5例:真菌感染的易患因素、伴感染的临床表现,持续发热经联合抗生素治疗无效。

### 2.2 治疗结果

19例中,11例经抗真菌感染治疗、联合抗生素治疗和支持治疗,当中性粒细胞 $>0.5\times 10^9/\text{L}$ 和(或)体温正常后1~3d,停用所有抗生素后体温正常、症状好转;4例经抗真菌治疗后仍发热,血、中段尿及腹腔液重复培养结果存在细菌感染,换用敏感抗生素治疗体温降至正常;发生ARDS患者应用磺胺甲噁唑(SMZ)治疗2周复查胸片正常,无低氧血症,停用SMZ;1例肝脾多发占位患者经联合氟胞嘧啶治疗5d体温未恢复正常,B超显示肝

脾占位大小无改变,换用伏立康唑治疗后体温正常,随之肝脾占位缩小至消失;1例皮下结节(未做活检)患者,治疗10d结节明显缩小后改用口服,因擅自停药皮下结节增多,重新用AmB症状控制,皮下结节完全消失。3例患者因原发疾病未缓解,化疗后白细胞 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 持续10d以上,体温不退,1例放弃治疗死亡,2例治疗无效死亡,其中1例死亡前发生鼻脑综合征。

## 3 讨论

近20多年来,白血病淋巴瘤患者的治疗效果有极大的改善,但化疗后中性粒细胞缺乏及免疫功能低下常常合并系统性真菌感染。文献报道<sup>[2]</sup>,30%中性粒细胞缺乏患者可出现系统性真菌感染。本组有7例化疗后白细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 的患者发生真菌感染,接受抗真菌治疗患者中死亡的3例患者粒细胞 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 持续10d以上,认为原发疾病未缓解,化疗中的患者系统性真菌感染后死亡率高。感染部位以呼吸道常见<sup>[3,4]</sup>,本组病例皮下结节及鼻甲鼻窦炎感染发生率位居第二。

### 3.1 诊断体会

血液肿瘤患者化疗后发生系统性真菌感染时临床和X线表现大多缺少特征性<sup>[5]</sup>,更无诊断特异性,常规实验室检查很难揭示所有致病微生物,组织学检查由于取材较困难,易导致处理上的偏颇。真菌感染属于微生物感染,临床上感染性疾病的表现都会有,发热、呼吸系统症状是真菌感染的常见症状,当粒细胞恢复正常或增高且CRP明显升高<sup>[6]</sup>,联合抗生素治疗发热不退或皮下结节不消失或肝脾多发占位,应及早作组织病理学检查。本组3例中2例皮肤活检病原学阳性,未作病理活检的1例抗真菌治疗有效。怀疑肺部真菌感染时首选影像学高分辨CT或MRI检查有助诊断<sup>[7]</sup>。本文1例胸部X线诊断肺炎,经肺部CT显示两下肺斑片、团片状影,边缘模糊。目前较常用的侵袭性真菌感染的诊断采用分层次诊断,可以及早给予经验性抗真菌治疗。此方法确诊诊断以组织病理为主要依据,本组确诊病例仅4例,但实际人数可能高于此数字,有

2例(皮下结节、肝脾多发占位各1例)未接受组织病理学检查符合临床诊断,抗真菌治疗有效。

### 3.2 治疗体会

血液肿瘤患者化疗后粒细胞缺乏、免疫功能低下,常呈双重感染或复合感染,其一,在经验性抗真菌治疗的同时仍持续发热,应仔细检测是否存在非真菌感染,本组有7例患者合并细菌感染。联合广谱抗生素治疗体温正常,病原学培养转阴性停用抗生素。其二,广谱抗生素治疗5~7d,并持续至粒细胞恢复正常,且CRP升高,体温不退需选择抗真菌治疗。AmB是治疗深部真菌感染的最有效药物<sup>[8,9]</sup>,文献报道AmB体外耐药率约3%,国内有报道两性霉素B的耐药性为1.7%~3.3%<sup>[10]</sup>,本文1例肝脾具有影像学特征的患者经用AmB治疗>5d无效,改用伏立康唑治愈,推测其致病菌对伏立康唑敏感而对AmB耐药。

总之,儿童血液肿瘤患者化疗后出现发热联合抗生素治疗>5d无效时,应分层诊断,及早给予抗真菌治疗,且疗程足够长(6~8周以上),以免复发。

### 【参考文献】

[1] 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

感染的诊断标准与治疗原则(草案). 中华内科杂志, 2005, 44(7): 554-556

[2] Hebart H, Löffler J, Reitze H, et al. Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infection, implications for the management of febrile neutropenia. Br J Haematol, 2000, 3: 635-640

[3] 王利. 恶性血液病患者侵袭性真菌感染的诊断. 国际输血及血液学杂志, 2006, 29(5): 426-429

[4] 余兰, 李腊梅, 程向群. 肿瘤患者深部真菌医院感染现状调查. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(2): 116-117

[5] Lee P, Stark P. Diagnostic case study: radiographic findings in the progression of pulmonary mucormycosis. Semin Respir Infect, 2003, 18: 61-63

[6] 汤静燕, 薛惠良, 陈静, 等. 儿童白血病化疗后合并全身真菌感染诊断及治疗体会. 中国小儿血液, 2005, 10(6): 241-243

[7] 翁心华, 黄晓军. 侵袭性真菌感染: 新的挑战 and 选择. 中华医学杂志, 2005, 85(21): 1441-1442

[8] Richardson MD, Jones BL. Therapeutic Guidelines in systemic fungal infections. 3rd ed. Current Medical Literature, 2003

[9] A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol, 1997, 98: 711-718

[10] 陈端, 单斌, 晁淮燕, 等. 医院真菌感染1225例分析. 中华检验医学杂志, 2005, 28(4): 387-388

文章编号: 1672-3384(2007)-01-0037-02

## 肝炎相关极重型再生障碍性贫血并发 真菌性肺炎1例治疗体会

【作者】 王伟 王继军

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 B

侵袭性真菌感染一直是血液病患者致病和致死的重要病因,免疫力低下是发病的高危因素。近年来,侵袭性真菌感染发病率呈上升趋势,并且其病原菌的流行病学也发生了显著改变,新的抗真菌药

物的出现,使侵袭性真菌感染的治疗进入了一个新的时代,也为真菌感染的患者带来了新的希望。我科近年采用卡泊芬净(科赛斯)和伏立康唑(莱立康)成功治愈1例肝炎相关极重型再生障碍性贫血