

文章编号: 1672-3384(2009)-05-0025-05

195例院内肺部真菌感染临床分析

【作者】 武宁 商艳 黄怡* 李强

第二军医大学附属长海医院呼吸内科 (上海 200433)

【摘要】 目的 探讨院内肺部真菌感染患者的危险因素、临床特征、病原学分布、治疗及转归情况。方法 对1995年7月至2005年6月10年间我院呼吸科病房诊断的195例院内肺部真菌感染患者的临床资料进行回顾性分析。结果 前后5年中我院呼吸科病房院内肺部真菌感染的发病率分别为1.00%和2.45%。195例患者均具有院内肺部真菌感染的相关基础疾病,其中呼吸系统疾病以慢性阻塞性肺病和细菌性肺炎最常见,分别占42.05%和14.36%;恶性肿瘤所占比例在近5年显著增加,占28.19%。长期使用抗生素(74.87%)为最常见的诱因,低蛋白血症、长期应用激素及侵入性留置管道等也是该病重要的危险因素。本组患者的临床表现及肺部影像学特征不典型。病原学检查显示,白色念珠菌10年来一直为主要的致病菌(59.47%);前5年间,光滑念珠菌、克柔念珠菌及曲霉感染分别占所有真菌感染总数的2.08%、2.08%和4.17%,而后5年该比例分别上升为7.04%、4.93%和9.85%。咪唑类药物为临床最常用的抗真菌药物,本组患者的抗真菌治疗的总体有效率为87.85%。结论 院内肺部真菌感染的发病率不断上升,绝大多数患者都具有基础疾病和相关危险因素。

【关键词】 肺;真菌;医院内感染;临床分析

【中图分类号】 R519

【文献标识码】 A

近年来,随着医疗水平的提高,慢性病患者生存时间延长及广谱抗生素、激素和免疫抑制剂等药物的广泛应用,条件致病菌感染呈上升趋势,真菌成为重要的院内病原菌。为了更深入了解院内肺部真菌感染的现状,我们对本院呼吸科10年间诊断的195例院内肺部真菌感染患者进行了回顾性分析。

对象与方法

1.1 对象

195例肺部真菌感染患者为我院呼吸科1995年7月至2005年6月间的住院患者,其中男性130例(66.67%),女性65例(33.33%),年龄24~94岁,平均年龄67.08岁。65岁以上患者129例,占66.15%。本组患者中,前5年(1995年7月至2000年6月)入组人数为49例,占这5年间呼吸科总住院人数的1.00%;后5年(2000年7月至2005年6月)146例,占同时期总住院

人数的2.45%。

1.2 诊断标准

参照《中华内科杂志》2006年8月颁布的《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)》中的诊断标准^[1]。

1.3 抗真菌治疗结果判定

分为治愈、有效、无效、不祥4种情况。临床症状消失,肺部阴影吸收,病原学检查阴性为治愈;临床症状减轻,肺部阴影明显改善,病原学检查阴性为好转,两者均为治疗有效;无效为病原学检查在排除污染的情况下持续阳性,临床症状及影像学表现无改善或加重,包括死亡;不详指因患者转院等因素而未完成抗真菌治疗的疗程,治疗结果无法得知。

1.4 研究方法

采用回顾性分析的方法对入组的195例患者

* 通讯作者:医学博士,副主任医师。Email huangliur@163.com

的基础疾病及诱发危险因素、临床特征、真菌检出情况、治疗及转归等进行分析总结。

2 结果

2.1 诊断情况

根据诊断标准, 本组 195 例肺部继发性真菌感染患者中, 确诊患者 4 例 (2.05%), 临床诊断患者 144 例 (73.85%), 拟诊患者 47 例 (24.10%)。

2.2 基础疾病和相关危险因素

195 例患者均有 1 种以上的相关基础疾病。对前后 5 年患者的基础疾病进行比较发现, 近年来肿瘤患者肺部真菌感染的比例明显增高, 1995-2000 年间诊断肺部真菌感染的肿瘤患者共 6 人, 占全部患者总数的 12.24%, 而 2000-2005 年间该比例上升至 28.19%。所有入组患者中, 187 例 (95.90%) 具有诱发肺部真菌感染的相关危险因素。相关基础疾病及危险因素分别见表 1 和表 2。

2.3 临床表现及肺部影像学

患者临床症状以咳嗽、咳痰最多见, 痰多为

表 1 195 例肺部真菌感染患者的相关基础疾病

病种	例数 (%)
呼吸系统疾病	
慢性阻塞性肺病	82 (42.05)
细菌性肺炎	28 (14.36)
支气管扩张	15 (7.69)
支气管哮喘	13 (6.67)
间质性肺病	9 (4.62)
活动性肺结核	7 (3.59)
肺脓肿	3 (1.54)
恶性肿瘤*	
原发性肺癌	31 (15.90)
肺部转移瘤	4 (2.05)
血液系统恶性肿瘤	3 (1.54)
其他恶性肿瘤*	10 (5.13)
心血管系统疾病	83 (42.56)
糖尿病	28 (14.36)
神经系统疾病	13 (6.67)
消化系统疾病	8 (4.10)
结缔组织疾病	7 (3.60)
血液系统疾病	3 (1.54)
AIDS	1 (0.51)

注: * 单列一项, 其他系统疾病中不包含肿瘤; # 不包含有肺部转移的其他系统恶性肿瘤

表 2 187 例患者肺部真菌感染的相关危险因素

危险因素	例数 (%)
长期使用抗生素 (≥ 2 周)	140 (74.87)
低蛋白血症 (低于 $35\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	76 (40.64)
长期应用激素 (≥ 3 周)	67 (35.83)
侵入性留置管道*	46 (24.60)
有创机械通气	40 (21.39)
放、化疗	19 (10.16)
外周血白细胞降低 ($< 4 \times 10^9 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	12 (6.42)

注: * 包括气管切开与气管插管、留置胃管、尿管、静脉留置针及胸腔引流管等

白色, 量中等或较多, 若同时伴有呼吸道细菌感染可呈黄白色, 黏稠呈拉丝状, 少数患者诉不易咳出。发热亦较常见, 本组中体温曾超过 39°C 的患者有 67 例 (34.36%)。其他常见临床症状还包括不同程度的胸闷、气促 91 例 (46.67%), 痰血 22 例 (11.28%), 胸痛 7 例 (3.59%) 及舌和咽部白斑 6 例 (3.08%) 等。胸部 X 线多表现为肺纹理增多、增粗、模糊、紊乱的支气管炎表现 (68.72%), 部分感染较严重患者 (18.97%) 表现为肺内局灶性小片或斑片状阴影, 肺段实变, 病变边缘多模糊不清, 密度不均, 有的伴蜂窝状改变或空洞形成。24 例 (12.31%) 患者无明显的影像学异常。

2.4 真菌检测情况

195 例患者全部进行了呼吸道样本的真菌涂片及培养检查, 所取样本包括痰、胸水、气管插管内分泌物及黏液栓、支气管肺组织活检及刷检样本等。涂片阳性者为 142 例 (72.82%), 培养阳性者 177 例 (90.77%), 共培养出真菌菌株 190 株。所有患者均进行了痰真菌检查, 痰液中共培养出曲霉菌 11 株, 念珠菌 153 株; 2 例患者的胸水中分别培养出曲霉菌和念珠菌各 1 株; 气管插管内分泌物及黏液栓中培养出曲霉菌 1 株、念珠菌 16 株; 支气管肺组织活检及刷检样本中培养出曲霉菌 3 株、念珠菌 4 株。195 例肺部真菌感染患者中, 单一真菌感染者 164 例 (84.10%), 其中单纯念珠菌感染者 155 例 (79.49%), 单纯曲霉菌感染者 8 例 (4.10%); 合并 2 种或 2 种以

上真菌感染者 15 例 (7.69%), 其中 8 例 (4.10%) 为念珠菌属混合感染, 2 例 (1.03%) 为曲霉属混合感染, 同时存在念珠菌和曲霉属感染的患者 5 例 (2.56%)。按前 5 年 (1995 年 7 月至 2000 年 6 月) 及后 5 年 (2000 年 7 月至 2005 年 6 月) 菌种检出情况见表 3。

表 3 真菌培养结果 (%)

菌种	前 5 年	后 5 年	合计
念珠菌属			
白色念珠菌	25 (52.08)	88 (61.97)	113 (59.47)
热带念珠菌	5 (10.42)	16 (11.27)	21 (11.05)
光滑念珠菌	1 (2.08)	10 (7.04)	11 (5.79)
类星形念珠菌	6 (12.5)	2 (1.41)	8 (4.21)
克柔念珠菌	1 (2.08)	7 (4.93)	8 (4.21)
其他念珠菌	8 (16.67)	5 (3.52)	13 (6.84)
曲霉属			
烟曲菌	2 (4.17)	11 (7.75)	13 (6.84)
黄曲菌	0 (0)	2 (1.41)	2 (1.05)
土曲菌	0 (0)	1 (0.70)	1 (0.53)
其他	0	0	0
总计	48	142	190

2.5 治疗及转归

195 例中, 接受抗真菌治疗者 181 例, 抗真菌治疗的疗程从 3d 到 62d 不等。本组患者的抗真菌治疗以单药为主, 使用 2 种或 2 种以上不同种类抗真菌药物的患者为 8 例, 仅占所有患者总数的 4.42%。所有患者抗真菌治疗的总体有效率为 87.85%。

本组中, 仅应用咪唑类药物治疗的患者为 171 例, 占总治疗人数的 94.48%, 其中单用氟康唑者 159 例, 单用伊曲康唑者 7 例, 先后使用此 2 种药物者 5 例。治疗有效者 149 例, 无效者 17 例, 转归不详者 5 例, 有效率为 87.13%。抗真菌治疗无效的患者中, 确诊患者 1 例, 临床诊断患者 14 例, 拟诊患者 2 例; 2 例临床诊断患者和 3 例拟诊患者转归不详。应用两性霉素 B 治疗的患者共 5 例, 其中 2 例为单独应用, 3 例为在咪唑类治疗效果不佳的情况下应用。本组中有 5 例患者接受了卡泊芬净治疗, 均为使用其他抗真菌药物

治疗效果欠佳或不能耐受的情况下改用。

3 讨论

3.1 肺部真菌感染发病情况

近年来深部真菌感染的发病率不断上升。1993 年美国 115 家医院真菌感染调查显示, 20 世纪 90 年代住院患者的侵袭性真菌感染率为 80 年代的 1.9 倍^[2]; 而 2004 年的调查结果表明, 真菌感染率为 20 世纪 90 年代的 2.4 倍。2003 年北京协和医院统计的侵袭性真菌感染发生率是 20 世纪 90 年代的 3.6 倍^[3-4]。将本组资料进行分析后发现, 1995 年 7 月至 2000 年 6 月间我院呼吸科诊断的肺部真菌感染占同时期呼吸科总住院人数的 1.00%, 而后 5 年该比例达 2.45%, 约为前 5 年的 2.45 倍, 与文献报道一致。

3.2 肺部真菌感染的相关基础疾病

对于呼吸科的住院患者, 慢性阻塞性肺病和细菌性肺炎是继发性肺部真菌感染最常见的基础疾病, 分别占 42.05% 和 14.36%。一方面是由于这类患者多需长期持续或间断地应用广谱抗生素及激素治疗, 使得侵袭性真菌感染率大大增加; 另一方面, 炎症病变损伤呼吸道黏膜结构的完整性, 纤毛活动减退; 长期及严重感染患者又常因年老体弱、体力受限而无力咳痰, 呼吸道内分泌物潴留为真菌的生长定植提供了良好的条件。研究中发现, 前 5 年肿瘤患者真菌感染率占同时期所有患者总数的 12.24%, 而后 5 年该比例上升至 28.19%, 这与近年来肿瘤, 尤其是肺癌的发病率呈上升趋势, 以及肿瘤治疗进展、肿瘤患者的生存时间延长密切相关。晚期肿瘤患者营养状态较差, 自身免疫力低下, 化放疗等的应用进一步降低患者的免疫功能, 增加了肺部侵袭性真菌感染的概率。此外, 65 岁以上患者占本组病例总数的 66.15%, 随着我国逐步进入老龄化社会, 老年患者比例增加。糖尿病、心脑血管疾病等的发病率明显上升, 也是造成肺部真菌感染增加的原因之一。

在国内外的相关报道中^[5], 接受骨髓及实体脏器移植手术的患者因需要长期应用免疫抑制药

物而导致免疫功能下降,这类患者与 AIDS 共同成为深部真菌感染的高发人群。然而,在本组患者中,仅有 1 例确诊的 AIDS 患者,这可能与地区和医院的病种差异有一定关系。另外,本组入选患者均为呼吸科住院患者,以呼吸道疾病为主要基础疾病,并且在入组患者的筛选中未将呼吸道以外的其他脏器的侵袭性真菌感染纳入,因此统计结果和其他文献有所差异。

3.3 肺部真菌感染的相关危险因素

抗生素的长期使用仍然是引起肺部真菌感染的主要危险因素。这一方面是由于感染性疾病,尤其是肺部感染性疾病的发病率居高不下,抗生素的使用成为必需;另一方面,由于多种有创诊疗操作技术的临床应用,对于部分易感患者预防性应用抗生素的情况较以往有所增加,抗生素尤其是广谱抗生素的使用率和使用时间均较以往增加,从而增加了侵袭性真菌感染的发病率。本组病例中,存在低蛋白血症的患者占 40.64%,提示营养状态低下是诱发真菌感染的另一危险因素,因此在临床工作中,尤其是对于老年胃肠吸收功能较差的患者及肿瘤等慢性消耗性疾病患者,努力改善其营养状态是预防真菌感染的重要手段。有创机械通气及侵入性留置管道等有创操作技术的发展挽救或延长了重危患者的生命,但同时也为真菌入侵提供了途径,增加了继发性肺部真菌感染的危险性。

3.4 肺部真菌感染的菌株分布

近年来国外文献报道,侵袭性真菌感染的流行病学发生了变化,尤其是接受大剂量化疗或器官移植及 AIDS 等免疫抑制者,常见的白色念珠菌感染有所下降,而非白色念珠菌,尤其是光滑念珠菌的感染率明显增高;侵袭性曲霉菌感染在近 10 年中一直呈上升趋势^[3,6-8]。本组患者的体液样本中共培养出真菌 190 株,绝大多数为念珠菌属(174 株,91.58%),其中以白色念珠菌为主,占全部念珠菌总数的 64.94%;曲霉菌属 16 株(8.42%),以烟曲霉菌为主,占曲霉菌总数的

81.25%。前后 5 年的菌种相比较可见,尽管总体而言念珠菌属始终为肺部真菌感染的主要致病菌属,但不同类型念珠菌引起肺部感染的构成比却发生了较明显的变化。白色念珠菌一直是最主要致病菌,且其感染率仍有轻度上升的趋势;光滑念珠菌和克柔念珠菌等中高度耐药菌的感染在近 5 年间所占比例较前 5 年明显提高,而类星形念珠菌和其他少见念珠菌的比例则显著下降。耐药念珠菌感染的比例增加可能与氟康唑的广泛应用,使得对其敏感的白色念珠菌相对减少有关。本组前 5 年患者中曲霉菌感染仅占有肺部真菌感染的 4.17%,而近 5 年则上升为 9.85%,亦与文献报道一致。由于曲霉菌感染具有病情重、治疗困难且疗程长等特点,迫切需要临床医师在规范医疗操作、加强预防意识的同时,提高对肺部曲霉菌感染的诊疗水平。

3.5 肺部真菌感染的治疗

由于深部真菌感染的发病率相对较低,早期诊断困难,诊治花费高,且患者多有复杂的基础疾病,对其的治疗存在许多矛盾之处,因此预后很差,死亡率较高。国外报道医院念珠菌血流感染的平均病死率达 39.2%^[9],侵袭性曲霉菌病未能早期诊治者病死率高达 90%~100%^[10];许多患者在死亡前没有接受任何抗真菌治疗^[11]。本组经抗真菌治疗的 181 例患者中,治疗有效率达到 87.85%。这主要是由于本组绝大多数为临床诊断及拟诊患者,在诊断的早期即采用了相应的经验性治疗或先发治疗;同时,大部分患者为轻中度呼吸道念珠菌感染,对抗真菌药物的反应及耐受性均较好。念珠菌属感染占本组全部感染菌株总数的 91.58%,两性霉素 B 是治疗肺部念珠菌感染的首选药物,但其安全性和耐受性很差,限制了其在临床的应用。在其基础上研发的两性霉素 B 脂质体对肾脏的毒性明显减轻,可用于严重的真菌感染患者。咪唑类药物氟康唑和伊曲康唑对多种念珠菌的治疗均可达到满意的疗效,尤其适用于两性霉素 B 不能耐受患者,是敏感念珠菌感染

的一线药物。近年出现的新型抗真菌药物如三唑类药物伏立康唑、泊沙康唑及新型棘白素类药物卡泊芬净等对重症真菌感染均有较好的疗效，尤其是卡泊芬净，它通过特异性的抑制 β -1,3-D-葡聚糖的合成，破坏真菌细胞壁的完整性，具有广谱抗真菌活性，对氟康唑、两性霉素 B 或氟胞嘧啶耐药的念珠菌和各种曲霉菌均有良好的抗菌作用；同时因为人类细胞中无 β -1,3-D-葡聚糖合成，使其因作用机制导致的毒性的可能性很小^[12]。本组应用卡泊芬净治疗的患者有 5 例，均为近期在使用咪唑类药物治疗效果欠佳或老年肝肾功能较差患者，是在不能耐受其他药物的情况下改用的，临床效果满意。但由于该药物价格昂贵，目前国内尚未在临床上得到普遍应用，病例数尚少，其总体效果有待进一步随访总结。

【参考文献】

[1] 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). 中华内科杂志, 2006, 45: 697-700
 [2] Beck Sagne C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-

1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis, 1993, 167: 1247-1251
 [3] 马军. 侵袭性真菌感染的流行病学. 中华医学杂志, 2005, 85 (21): 1443-1444
 [4] 刘正印, 盛瑞媛, 李旭丽, 李天生, 王爱霞. 院内真菌感染 149 例分析. 中华医学杂志, 2003, 83 (5): 399-402
 [5] Tomsikova A. Causative agents of nosocomial mycoses. Folia Microbiol (Praha). 2002, 47 (2): 105-112
 [6] Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. Curr Opin Infect Dis, 2002, 15 (6): 569-574
 [7] Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. Clin Infect Dis, 2005, 41: 521-526
 [8] Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis, 2005, 41: 1455-1460
 [9] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24, 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis, 2004, 39 (3): 309-317
 [10] Kontoyannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002, 21 (3): 161-172
 [11] 陈惠德. 深部真菌感染的临床诊治. 中华医学杂志, 2003, 83 (18): 1639-1640
 [12] Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. Clin Infect Dis, 2003, 36: 1445-1457

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0029-07

新发病毒性传染病的诊治

【作者】 杨健¹ 刘容锐² 王汉斌^{2*}

1 重庆市潼南人民医院 (重庆潼南 402660)
 2 北京军事医学科学院附属医院肾内科 (北京 100071)

【摘要】 近年来,一些新的传染病如马六甲病毒感染、尼帕尔病毒感染、委内瑞拉出血热正在威胁人类的健康,也有一些已经被控制的传染病卷土重来,这引起了国内外有关专家及大众的关注。本文简述这些传染病的流行病学、临床表现、诊断以及治疗。

【关键词】 病毒性; 传染病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R373

【文献标识码】 A

随着医学科技的进步,人民生活水平的提高和卫生状况的不断改善,过去常见的一些传染病

* 通讯作者: email hanbin62616@yahoo.com.cn