

外周血见白细胞吞噬真菌孢子 1 例分析

刘舒萍¹ 赵建强²作者单位: 250013 济南市, 山东大学附属济南市中心医院医学实验诊断中心¹, 肿瘤内科²

现代医学日益发展, 广谱抗生素、免疫制剂的广泛应用延长并改善了许多重症患者的生命, 但同时也使得真菌感染日渐增多, 特别是在免疫抑制疾病、恶性血液系统疾病、干细胞移植和器官移植患者中^[1]。深部真菌感染部位见于各器官, 但以肺部为原发灶或并发肺部感染者最为常见, 这是由于呼吸道与外界相通, 可直接吸入空气中的真菌孢子致病。现本文就多年工作中碰到的 1 例外周血见白细胞 (white blood cell, WBC) 吞噬真菌孢子现象进行总结分析, 报告如下。

1 病程情况

1.1 现病史 患者男性, 83 岁, 4 年前健康体检时发现便潜血(+), 并有轻度贫血, 不伴恶心、呕吐, 排便习惯及性状无变化, 有进行性消瘦乏力, 患者有多种慢性病, 未进一步追查原因。2005 年 12 月 1 日患者因“言语不能, 左右肢体乏力 10 h”第一次收入我院, 诊断为: ①脑梗死②肺部感染③贫血④缺血性心脏病: 陈旧性心肌梗死, 心功能 III 级⑤脑梗死后遗症期。给予营养脑神经、消炎及营养心肌等治疗, 好转后出院。一个月后出现反复腹泻、便血及呕吐, 结肠镜检查示结肠脾曲菜花样肿物, 肠腔不全梗阻, 病理结果示结肠腺癌。遂于 2006 年 2 月 6 日再次收入院治疗。

1.2 既往史 患者既往有脑梗死 30 年, 心肌梗死 30 年。

1.3 体格检查 体温: 36.5 °C, 脉搏: 82 次/min, 呼吸: 19 次/min, 血压: 110/60 mmHg。患者衰竭貌, 面色及口唇苍白, 混合性失语, 被动体位, 舟状腹, 胫前轻度凹陷性水肿, 四肢肌张力高, 左上肢肌力 2~3 级, 双下肢无自主运动。

2 实验室检查

2.1 血液检查 患者入院后血常规、生化及血涂片检查结果见表 1、2、3 及图 1、图 2。

2.2 影像学检查 CT 示: 左额顶叶脑梗死, 有基底节区陈旧性液化灶; 双下肺炎; 肝内结节。

3 诊疗经过

患者于 2006 年 2 月 6 日入院时大便 10 余次/d, 伴呕吐及便血, 经给予抗菌、抗真菌药物治疗后效果尚可, 但仅能进少量流质。于 2006 年 2 月 24 日再次出现呕吐、便血, 开始禁食, 此后曾尝试进食少量流食, 但患者自觉明显腹胀, 此后一直依赖静脉营养。患者在住院期间出现反复的呼吸道细菌和

表 1 2006 年 2 月 8 日生化项目检查结果

项目	结果	单位	参考值范围
谷丙转氨酶	9.00	IU/L	0.00-40.00
白蛋白	22.10	g/L	35.00-55.00
谷草转氨酶	27.00	IU/L	0.00-40.00
总胆红素	4.70	umol/L	3.42-20.50
γ-谷氨酰转肽酶	70.10	IU/L	0.00-40.00
葡萄糖	4.90	mmol/L	3.40-6.20
乳酸脱氢酶	560.10	IU/L	90.00-245.00
甘油三酯	0.27	mmol/L	0.30-1.80
乳酸脱氢酶同工酶	98.00	IU/L	23.00-72.00
总胆固醇	2.98	mmol/L	3.40-6.50
总胆汁酸	13.20	μmol/L	0.00-10.00
尿素氮	2.00	mmol/L	1.70-8.30
羟丁酸脱氢酶	562.00	IU/L	90.00-250.00
肌酐	37.00	μmol/L	36.00-132.00
胆碱酯酶	1351.00	IU/L	4000.00-13000.00
钾	3.00	mmol/L	3.50-5.50
总蛋白	44.00	g/L	55.00-85.00
钙	1.94	mmol/L	2.25-2.70



图 1 中性粒细胞吞噬

图 2 中性粒细胞吞噬

数个真菌孢子将解体 (×400)

数个真菌孢子未解体 (×400)

真菌感染以及反复心衰和血容量不足的表现。患者在住院治疗前期, 大便涂片检查见有真菌, 经给予斯皮仁诺口服后效果明显, 检查真菌消失。半月后因肺部严重感染, 经头孢类抗生素治疗效果不明显, 故换用泰能治疗, 因见口腔出现黑色舌苔, 咽拭子涂片见有真菌, 外周血涂片亦见有真菌存在 (因血容量严重不足, 抽血较困难, 未能做血培养), 同时配合氟康唑静脉点滴, 7 d 后复查周围血涂片示真菌消失, 黑色舌苔渐消失, 巩固治疗近 3 周后停药。

表 2 与真菌相关的样本检查结果

日期	痰培养	大便涂片	咽拭子涂片	外周血涂片
2006-2-7	-	OB+; 见真菌	-	-
2006-2-13	-	-	见真菌孢子	-
2006-3-20	-	-	-	见真菌孢子
2006-3-23	克柔氏念珠菌	-	-	未做
2006-3-27	-	-	-	未见真菌孢子

表 3 外周血发现真菌孢子后的血常规检查结果

日期	WBC($10^9/L$)	中性粒细胞(%)	RBC($10^{12}/L$)	PLT($10^9/L$)	HGB(g/L)
2006-3-20	10.9	80.0	2.6	86.0	70.0
2006-3-23	6.0	84.0	2.7	95.0	73.0

4 案例分析

近年来,由于广谱抗生素、激素、细胞毒性药物和免疫抑制剂的广泛应用,条件致病真菌感染的机会逐渐增多。肠道是体内最大的细菌库,也是最大的真菌库。健康者肠道正常菌群可以对真菌的生长起到抑制作用,使得真菌数量相对恒定,但是当某些因素,特别是长期、大剂量的使用抗生素杀灭了大量的肠道正常菌群,从而导致肠道菌群失调,肠道真菌大量繁殖进而发生肠外易位,可导致全身真菌感染。本例患者为老年男性,主因结肠癌收入院,经相关实验室及影像学检查,患者同时伴有肺炎、缺血性心脏病等,营养状态极差。推测本患者反复发生深部真菌感染的原因主要有:1、患者老年男性,由于基础疾病的原因长期不能进食,以肠外静脉营养为主,营养状态极差,抵抗力明显下降。2、患者原有心衰、脑梗病史。3、长期应用广谱抗生素,导致体内菌群失调。

4.1 主管医师分析 患者为老年男性,主因结肠癌收入院,既往有脑梗、心衰病史。诊断主要根据结肠镜及病理检查结果确诊,鉴别诊断可与结肠息肉相鉴别。结肠息肉多见于中青年,多有家族史,为良性病变,该病患者很少出现恶液质。结肠镜检查病变可多发,有蒂或无蒂,光滑呈正常色泽,与恶性患者明显不同。本例患者入院以来,营养状态极差,伴有呕吐、便血,且在治疗过程中出现反复发生的真菌感染,经实验室大便、咽拭子及血图片检测均可见真菌存在。经积极抗真菌治疗,感染状态明显改善。但患者处于极度衰竭状态,且存在多脏器疾患,虽已确诊结肠癌,但化疗、手术等积极治疗已不合适,主要以支持治疗为主。

4.2 会诊医生分析

4.2.1 呼吸内科医师分析 患者老年男性,主因结肠癌入院,营养较差,此前曾反复发生肺感染,时有咳嗽、咳痰(不会吐痰),双肺呼吸音粗,左肺下可闻及湿罗音,心率 100 次/min,律齐。体温 38.8℃,WBC 总数及中性粒细胞比例升高,给予海舒必治疗后痰液有所减少,但中性粒细胞比例仍在 85%左右,痰培养见克柔氏念珠菌、大肠埃希氏菌及肺炎克雷

伯氏菌,且对大多数抗生素耐药。建议:同意目前治疗,胸部床旁 X 片检查,控制感染,痰量减少可换用康得力,呼吸科随诊。

4.2.2 泌尿外科医师分析 患者因结肠癌入院,出现尿中带血,尿常规中 RBC(+++),WBC(+++)。患者一般情况极差,不能接受检查,能自主排尿,可考虑持续导尿,适当应用止血药、消炎药;患者出现尿道外口红肿和水泡,上皮炎无破溃,白蛋白低,为低蛋白水肿。建议:加强营养补入,保持局部清洁,避免感染。

4.3 检验医师分析 人体外周血中的 WBC 包括粒细胞、淋巴细胞、单核细胞。他们通过不同方式、不同机制消灭病原体、消除过敏原和参加免疫反应、产生抗体等来保证机体健康^[1]。绝大部分的粒细胞属中性粒细胞,中性粒细胞在血液的非特异性细胞免疫系统中起着十分重要的作用,处于机体抵御病原微生物入侵的第一线,当炎症发生时,其被趋化物质吸引到炎症部位,吞噬细菌。中性粒细胞内含有大量溶酶体酶,能将吞噬入细胞的菌体和组织碎片分解,这样入侵的菌体被包围在一个局部,防止病原微生物在体内扩散。当中性粒细胞吞噬了数十个菌体后即解体^[2],如图 1、图 2 所示。患者在咽拭子涂片及大便涂片的检查过程中,查出真菌阳性的结果不足为奇,但在患者周围血涂片中发现如此大量的 WBC 吞噬真菌孢子现象,实属少见。

近 20 年来,随着人口老龄化,生命支持手段、免疫抑制剂、抗肿瘤药物、广谱抗生素和介入治疗的广泛应用,免疫障碍尤其是艾滋病的广泛流行、以及器官移植的普遍开展,使深部真菌感染尤其是真菌血症的患者日益增多,其发病率和死亡率居高不下,严重危害人类的健康。在各年龄段中,老年人的发病率居首位,这主要是由于导致机体免疫功能下降的常见基础疾病,如糖尿病、脏器功能不全、各种慢性呼吸道疾病、营养不良、恶性肿瘤等在老年人中均具有较高的发病率所致^[3]。

本文病例患者真菌感染的易感性有以

(下接第 112 页)

Anat Pathol, 2004, 11: 211-220.

4 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406: 747-752.

5 Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 10869-10874.

6 Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1999-2009.

7 Lalloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early onset breast cancer by family history. *Lancet*, 2003, 361: 1101-1102.

8 Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2817-2826.

9 Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*, 2005, 11: 313-324.

10 Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*, 2006, 7: 96.

11 Liu H, Fan Q, Zhang Z, et al. Basal-HER-2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in Hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol*, 2008, 39: 167-174.

12 Naoi Y, Kishi K, Tanei T, et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128: 633-641.

13 Shai RM, Reichardt JK, Chen TC. Pharmacogenomics of brain cancer and personalized medicine in malignant gliomas. *Future Oncol* 2008, 4: 525-534.

14 Hamilton MG, Roldán G, Magliocco A, et al. Determination of the methylation status of MGMT in different regions within glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2011, 102: 255-260.

15 Lau Q, Scheithauer B, Kovacs K, et al. MGMT immunoexpression in aggressive pituitary adenoma and carcinoma. *Pituitary*, 2010, 13: 367-379.

16 Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67: 49-56.

17 Fernández-Contreras ME, Sánchez-Hernández JJ, González E, et al. Combination of polymorphisms within 5' and 3' untranslated regions of thymidylate synthase gene modulates survival in 5 fluorouracil-treated colorectal cancer patients. *Int J Oncol*, 2009, 34: 219-229.

18 Chen HY, Shao CJ, Chen FR, et al. Role of ERCC1 promoter hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1944-1954.

19 Lee A, Ezzeldin H, Fourie J, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2004, 2: 527-532.

20 Schulz C, Heinemann V, Schalhorn A, et al. UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 5058-5066.

21 柯杨. 从肿瘤浅谈生命与疾病的复杂性. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41: 266-267.

22 高雅苓. 推动恶性肿瘤多学科综合治疗的几点建议. *循证医学*, 2008, 8: 248.

(收稿日期: 2011-03-12)

(本文编辑: 李霖)

(上接第 121 页)

下几种原因: 1、年老体弱, 自身抵抗疾病的能力差。2、为恶性肿瘤的晚期, 自身免疫力低下。3、反复的肺部感染。4、长期大量的使用广谱抗生素及化疗药物治疗。通过患者反复的大便常规、咽拭子及血液涂片检查, 均出现真菌阳性的报告, 说明患者已存在各脏器的深部真菌感染。

5 小结

真菌感染常见危险因素可归纳为: 应用广谱抗生素、应用皮质类固醇激素、长期化疗、血液/实体肿瘤、中央静脉插管、粒细胞减少、大手术或大面积烧伤、进行重症监护的患者及血液透析的患者^[4]。其中长期应用广谱抗生素应该引起广大临床医生们的高度重视, 抗生素的合理应用, 是控制住院患者真菌感染的重点^[5]。

6 参考文献

1 李真, 左绪磊. 侵袭性念珠菌病的实验室诊断研究进展. *检验医学*, 2007, 22: 102-104.

2 寇丽筠, 陈宏, 主编. 临床基础检验学. 第二版. 人民卫生出版社, 2002, 23.

3 姚秦, 主编. 生理学. 第五版. 人民卫生出版社, 2001, 57.

4 王立万. 老年人深部真菌感染的诊断与治疗进展. *中国药物应用与监测*, 2006, 4: 31-36.

5 苏晴. 住院患者真菌感染临床分析. *医药论坛杂志*, 2009, 24: 107-108.

(收稿日期: 2011-04-04)

(本文编辑: 陈淑莲)