

• 经验交流 •

肾移植术后重症肺部真菌感染的诊治分析

卢大乔 张红金 陈德昌

【关键词】 肾移植； 真菌感染； 肺感染

接受器官移植的患者由于长期服用抗排斥药物，导致免疫功能低下，自身抵抗力下降，较易遭受病原微生物的侵袭，常见的有细菌、真菌和病毒等。由于患者自身免疫功能异常，发生感染后常有下列特点：①临床症状隐匿且不典型，一旦凸显出来，病情发展迅速；②即使病原菌明确，使用敏感药物，但不一定能取得理想疗效；③常出现多重、混合感染，预后差。本研究中收集了 94 例肾移植术后重症肺部真菌感染患者的临床特点及诊治体会，供临床医生借鉴。

1 临床资料

1.1 病例：收集 1993 年 1 月—2003 年 5 月本院入院 269 例肾移植术后重症肺部感染患者临床资料，其中细菌感染 115 例（占 42.8%），真菌感染 42 例（占 15.6%），病毒感染 29 例（占 10.8%），细菌、真菌混合感染 24 例（占 8.9%），细菌、病毒混合感染 27 例（占 10.0%），病毒、真菌混合感染 15 例（占 5.6%），细菌、真菌、病毒混合感染 13 例（占 4.8%），结核菌感染 4 例（占 1.5%）；总计真菌感染 94 例（占 34.9%）。肺部真菌感染的诊断以真菌病理学检查为依据，即体液或组织学涂片找到菌丝或标本中培养到真菌；诊断标准为同一部位采集的标本连续 3 次呈阳性表现；重症肺部真菌感染的诊断标准为肺部真菌病伴急性呼吸衰竭。

在 94 例真菌感染患者中，男 63 例，女 31 例；年龄 28~57 岁，平均（36.3±10.4）岁。真菌培养阳性 75 例，其中白色念珠菌 35 例，光滑球念珠菌 11 例，热带念珠菌 9 例，平滑念珠菌 3 例，副脱发念珠菌 4 例，克柔念珠菌 1 例，曲霉 3 例，奴卡菌 2 例；培养到两种以上真菌 7 例；真菌培养阴性 19 例，根据抗真菌

作者单位：322100 浙江省东阳市人民医院泌尿外科（卢大乔，张红金）；上海长征医院急救科（陈德昌）

作者简介：卢大乔（1963-），男（汉族），浙江省东阳市人，主治医师。

治疗的临床治疗效果确诊。

发病时间为肾移植术后 1~12 个月。患者术后常规应用抗排斥药物，根据个体情况选用泼尼松、霉酚酸酯、环孢素和他克莫司（FK506）等抗排斥药物。患者以低热为首发症状，伴干咳、胸闷等，发热开始时呈弛张热，上午 10~12 时达高峰，午后大汗后体温下降，随着病情严重，发热时间延长，且呈现高热，体温持续在 39.0℃ 以上，出现呼吸急促、口唇发绀等呼吸衰竭的表现，需要进行机械通气。早期 X 线胸片以弥漫性间质性浸润为主，很快发展为“白肺”，即弥漫性两肺透亮度减低呈白色，有的在间质性浸润基础上出现片状和结节状阴影，很少出现典型霉菌浸润表现。

1.2 治疗方法：①卧床，吸氧，必要时给予面罩或无创机械通气进行氧疗，如无效，则建立人工气道进行有创机械通气。②调整抗排斥药物的应用：停用霉酚酸酯和口服糖皮质激素，环孢素减量至维持血药浓度为 0.085~0.136 μmol/L。③改善肺毛细血管通透性，应用甲基泼尼松龙 80 mg，8 h 1 次，以减轻肺间质水肿，给予人血白蛋白 10 g，速尿 20 mg，6 h 1 次。④积极进行营养支持，尤其注重肠内营养，提高自身抵抗力。⑤采用经验性抗感染治疗，联合抗细菌、真菌和病毒综合治疗；抗真菌开始时应用大扶康 0.2 g，12 h 1 次，3~5 d 后培养结果明确，如果为白色念珠菌，对大扶康敏感，则继续治疗；如果为非白色念珠菌，则改用两性霉素 B 或两性霉素脂质体，静脉滴注前应用地塞米松 5 mg 和非那根 25 mg 静脉推注，以预防过敏反应及减轻药物的其他不良反应；为曲霉菌则用伊曲康唑治疗。疗程：每日检查 1 次至痰内真菌连续 3 次阴性或肺内病灶消失，仍继续抗真菌治疗 2 周，一般总疗程 4~8 周，最长达 32 周。⑥每 3 d 进行 X 线胸片和呼吸道分泌物病原学检查，同时监测肝、肾功能及电解质和血常规。

2 结果

94 例肺部真菌感染患者经抗真菌

治疗后，72 例治愈，22 例死亡。35 例白色念珠菌感染者用大扶康治疗，25 例治愈，10 例无效；无效者改用两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗后，3 例治愈，7 例死亡。11 例光滑球念珠菌感染者经大扶康治疗后，3 例治愈，8 例无效；无效者改用两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗后，2 例治愈，6 例死亡。9 例热带念珠菌感染者经大扶康治疗后，3 例治愈；6 例无效者改用两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗后，2 例治愈，4 例死亡。3 例平滑念珠菌经大扶康治疗均有效。8 例曲霉菌、副脱发念珠菌和克柔念珠菌感染者经大扶康治疗 5 d 无效；改用两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗，3 例治愈，5 例死亡。7 例两种以上真菌感染者经两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗，全部治愈。2 例奴卡菌感染者经复方新诺明和青霉素治疗痊愈。19 例临床诊断性治疗确诊患者，经大扶康和两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗后全部治愈。

94 例患者中并发多器官功能障碍综合征（MODS）31 例（占 33.0%），其中 22 例死亡（占 71.0%）。非白色念珠菌感染者 MODS 的发生率较高（占 25.7%），其次为光滑球念珠菌（占 72.7%）、热带念珠菌（占 55.5%）。治疗过程中发生药物所致耳聋 3 例，药物性肝功能损害 26 例，肾功能损害 15 例，心肌损害 4 例，电解质紊乱 11 例。

在感染控制后第 2 周，X 线胸片提示两肺野病灶明显吸收时，增加抗排斥药物用量，1 个月后恢复常规抗排斥药物用量；泼尼松在停用泼尼松后恢复原剂量，环孢素用量维持血药浓度在 0.125~0.170 μmol/L 的低浓度状态。

3 讨论

深部真菌“二重感染”是院内感染的重要病因之一，常发生在长期应用广谱抗生素和严重营养不良患者，起病缓慢，白细胞轻度升高，以低热为主，伴黏膜出血等。而肾移植术后深部真菌病大部分患者是社区获得性，病情进展迅速，以低热开始，很快出现弛张热、稽留热，伴胸

闷、呼吸困难、呼吸衰竭;如果是院内感染,常为混合性感染,使病情更为复杂、严重,预后较差。肾移植术后深部真菌病常发生于移植术后数月,本组资料显示以 2~4 个月居多,由于抗排异药物早期用量较大,使免疫系统功能受损较为严重,体内的常居菌,例如白色念珠菌等易侵入到深部组织器官形成深部真菌感染。随着时间的延长,抗排异药物剂量的调整、优化,免疫系统功能抑制减轻,自身抵抗力得到一定程度的提高。而体内的常居菌,例如口咽部、结肠内共生菌群也适应了病理情况下体内免疫功能的变化,自动进行相应的调整,形成较为稳定的生物屏障,因而移植术后随时间延长感染性并发症的发生率亦逐渐下降。

肾移植术后肺部感染的病死率较高,原因之一是未及时进行有效的抗感染治疗,鉴于患者真菌感染和混合性感染的发生率较高(本组资料显示分别为 34.9% 和 30.3%),根据经验治疗采用联合抗细菌、真菌和病毒的综合治疗。入院时除进行药物治疗外,同时采集各种标本,包括痰、血、尿细菌和真菌培养,血液巨细胞病毒抗体检测等。明确病原后进行目标治疗,如果真菌感染明确,白色念珠菌采用大扶康治疗,非白色念珠菌则采用两性霉素脂质体或两性霉素 B 治疗,使用前应用非那根和地塞米松以减轻不良反应;如为曲霉菌则应用伊曲康唑治疗。如果真菌病原不明确,病情发展较快且不稳定,或有血源性感染的证据,则建议直接应用两性霉素 B 或两性

霉素脂质体进行治疗。由于两者为广谱抗真菌药物,对绝大多数真菌感染均有效,仍是目前抗真菌感染的“金标准”^[1]。如与氟胞嘧啶联合应用,则抗真菌效果更强大,且可相互减少剂量,降低不良反应的发生率;与利福平联合应用可抑制真菌内 RNA 的合成,增强抗曲菌、荚膜组织胞浆菌、皮炎芽生菌和白色念珠菌的作用。抗真菌药物中氟康唑、两性霉素 B 或两性霉素脂质体均有较大的肝毒性,一旦出现黄疸、转氨酶升高,医生往往会降低药物剂量和过早终止治疗。由于严重的真菌感染亦会出现肝功能损害,因此治疗过程中出现的肝功能损害首先要鉴别是药物性肝损害还是感染性肝损害,如系后者应加强抗真菌治疗的力度,药物性肝损害则适当减量、严密监测,或两种抗真菌药物联合治疗,减少药物的剂量,盲目减量或提前结束疗程是导致肺部真菌感染治疗失败、增加病死率的主要原因。由于抗真菌药物不良反应较大,治疗过程中应严密监测脏器功能,一旦出现脏器功能受损,应权衡利弊,谨慎作出相应处理。

MODS 是肾移植术后肺部真菌病死亡的重要原因。通常累及的第一个器官是肺,然后出现肝、肾、胃肠道、循环、血液等器官功能障碍和衰竭,发生率为 33.0%。在所有真菌致病菌中,光滑球念珠菌和热带念珠菌并发脏器功能损害和衰竭的发生率最高。本组资料表明,白色念珠菌所致器官功能损害的发生率为 25.7%,光滑球念珠菌为 72.7%,热带

念珠菌为 55.5%。光滑球念珠菌等非白色念珠菌对氟康唑敏感性差,而两性霉素 B 和两性霉素脂质体不良反应较大。因此,一旦发生此类致病菌感染,治疗较困难,患者预后差。由于肺是这类患者促发 MODS 的重要靶器官,因而肺是逆转 MODS 病理过程的重要环节。我们采用甲基泼尼松龙改善肺毛细血管通透性,人血白蛋白联合利尿减轻肺间质水肿、改善组织氧合有非常显著效果。如遇肺间质水肿特别严重者,可采用血液净化技术,往往收到理想效果。随着患者肺间质水肿的消退、感染的控制,患者全身氧合改善,MODS 的病理过程被逆转,全身其他脏器功能也会得到一定程度的改善。本组患者的病死率为 23.4%,可能与治疗小组早期、正确的诊治,以及强有力的脏器功能支持有关。器官移植术后肺部真菌病治疗失败的原因很多,但可能主要与下列因素有关:疗程不足,不当减量,延误诊治,自身抵抗力严重低下,严重营养不良,并发严重脏器功能损害等。因此,深部真菌病的治疗应强调早期防范、注重自身抵抗力提高、强有力的脏器功能支持等,有可能取得较为理想的疗效。

参考文献:

- 1 Rex J H, Walsh T J, Sobel J D, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30: 662-678.

(收稿日期:2005-03-04)

(本文编辑:李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅 2005 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2005 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:7.8 元/期,全年 93.6 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国 NLM《MEDLINE》、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”和“em120.com 危重病急救在线”。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

(本刊编辑部)