论著

文章编号:1000-5404(2010)10-1106-03

26例肝移植术后早期真菌感染患者的真菌类型及耐药性分析

郑志鹏,周 杰 (510515 广州,南方医科大学附属南方医院肝胆外科)

[摘要] **目的** 探讨肝移植术后早期真菌感染的流行病学特点及耐药特性。**方法** 回顾性分析本院2004年8月至2009年1月所施行的118例肝移植患者中真菌感染病例,通过真菌培养鉴定及药敏试验分析真菌感染特点。**结果** 26例发生真菌感染,患病率为22.0%。感染部位主要发生在呼吸道(75.5%),共分离出49株真菌,以白色念珠菌为主(57.1%),曲霉菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌的检出率分别为18.4%、10.2%、6.1%、4.1%、4.1%。药敏试验显示药物敏感率从高到低依次为伏立康唑、伊曲康唑、两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑,分别为92.0%、90.0%、75.5%、73.5%、55.1%。**结论** 肝移植术后真菌感染主要是白色念珠菌,氟康唑的总体敏感性较低,临床上应加强肝移植术后患者真菌的鉴定和耐药监测,合理选用抗真菌药物。

[关键词] 肝脏移植;真菌感染;流行病学;耐药性;防治

[中图法分类号] R372; R617; R657.3 [文献标志码] A

Epidemiology and drug resistance of fungal infection during early postoperative period in liver transplantation: an analysis of 26 cases

Zheng Zhipeng, Zhou Jie (Department of Hepatobiliary Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the epidemiology and drug resistance associated with fungal infection during early postoperative period after liver transplantation in the purpose of prevention and treatment. **Methods** A total of 118 cases of liver transplantation admitted from April 2004 to January 2009 in Nanfang Hospital were studied retrospectively, and the fungal infection and drug resistance were identified. **Results** Fungal infections occurred in 26 cases (22.0%). Totally there were 49 fungi strains isolated, of which mainly *Candida albicans* (57.1%), followed by *Aspergillus* (18.4%), *Smooth Candida* (10.2%), *Candida tropicalis* (6.1%), *Candida parapsilosis* (4.1%), and *Candida krusei* (4.1%). The sensitive rate of voriconazole, itraconazole, amphotericin B, 5-fluorouracil, fluconazole were 92.0%, 90.0%, 75.5%, 73.5%, and 55.1% respectively. **Conclusion** Because of the change of fungi strains and the increase of drug resistance, it's important to identify the fungi and drug resistance for the purpose of prophylaxis and treatments.

[**Key words**] liver transplantation; fungal infection; epidemiology; drug resistance; prophylaxis

Corresponding author: Zhou Jie, Tel: 86-20-61641701, E-mail: jacky@fimmu.com

肝移植作为一种治疗终末期肝病的有效方法近年来得到快速的发展,肝移植受体术后的存活率、生存质量不断得以提高。但肝脏移植术后真菌感染发生率仍比较高,侵袭性真菌感染是发生于术后早期一种常见的后果严重的并发症。其起病隐匿,常缺乏典型的临床表现,临床诊断较为困难,是导致肝移植术后死亡的重要原因之一[1,2]。近年来由于围手术期广泛进行预防性抗真菌治疗等原因,真菌感染菌谱发生了变化,真菌耐药率也逐渐增加。我们通过研究2004年8月至2009年1月我院118例肝移植术后真菌感染病例的真菌类型及耐药性的规律,旨在更有效地预防和治疗真菌感染。

[通信作者] 周 杰,电话:(020)61641701,E-mail:jacky@fimmu.com

1 资料与方法

1.1 标本来源

以2004年8月至2009年1月我院118例肝移植患者为研究对象,术后定期(2~3次/周)检测血清(1,3)-β-D葡聚糖和采集标本送真菌涂片检查,标本种类包括:呼吸道标本(痰液、咽拭子)、胃肠道标本(胃液、粪便)、腹水、胆汁、中段尿、血液。对血清(1,3)-β-D葡聚糖和(或)涂片检查结果阳性者反复多次采集相应标本送真菌培养及药敏试验。对临床表现疑似真菌感染者,无论血清(1,3)-β-D葡聚糖或涂片结果是否阳性亦

反复采集临床标本送真菌培养及药敏试验。

1.2 真菌的鉴定与药敏试验

真菌培养鉴定选用郑州博赛生物制品公司的科马嘉显色培养基,吡咯类抗真菌药物的药敏试验方法参照美国国家临床试验标准化委员会(NCCLS)2003 年公布的 M38-A 方案[3],其他药物使用丹麦 Rosco 真菌药敏纸片扩散法[4]测定。根据药物对真菌菌株的敏感性大小分别标记为敏感株(S)、中介株(I)和耐药株(R)。

1.3 诊断标准

参照 2001 年中华人民共和国卫生部发布的《医院感染诊断标准(试行)》[5]及相关文献[6],规定以下诊断标准:①有发热、咳嗽、腹泻等全身或局部感染的临床表现,用其他并发症不能解释,经广谱抗生素和抗病毒治疗无效。②从无菌部位采集的标本(血液、清洁中段尿、胆汁、胸水、腹腔引流液等)中分离出真菌 1 次以上。③从同一有菌部位采集的标本(痰、咽拭子、胃液、粪便)进行真菌培养或病理检查,连续 2 次或 2 次以上培养出同 1 种真菌或不同部位分离出同 1 种真菌。④多次涂片镜检发现大量真菌菌丝或芽孢并且通过至少 1 次真菌培养证实。⑤真菌定殖、皮肤真菌感染或标本污染不纳入统计范畴。

2 结果

2.1 26 例真菌疑似感染患者的确诊及临床资料

根据 1.3 所述诊断标准共有 26 例被确诊为真菌感染,感染发生率为 22.0%,其中男性 22 例,女性 4 例。平均年龄 54.3(32 ~ 74)岁,平均住院时间 71.4(33 ~ 193)d。原发病包括肝炎后肝硬化 12 例(其中 3 例合并急性肝功能衰竭),原发性肝癌 13 例,重症肝炎 1 例。26 例患者术后均常规采用三联抗排斥治疗[他克莫司(FK506)、吗替麦考酚酯、甲基强地松龙;5 d 后改为 FK506、吗替麦考酚酯、强的松],FK506 的血药浓度维持在 10 ~ 15 ng/ml。26 例患者术后均联合应用抗生素,平均疗程为 35.9(20 ~ 50)d。

2.2 感染部位及真菌种类

26 例患者中共分离出菌种 6 种,菌株 49 株,以白色念珠菌检出率最高,其次分别是曲霉菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌。感染部位主要是呼吸道,其次是胃肠道、腹腔、胆道、血液、尿路。其中单系统(或器官)真菌感染 22 例(84.6%),多系统(或器官)真菌感染 4 例(15.4%),5 例患者合并 2 种以上的真菌感染。见表 1。

表 1 不同部位感染分离的真菌种类分布

菌种	呼吸道标本	胃肠道标本	腹水	胆汁	中段尿	血液	合计(%)
白色念珠菌	22	5	0	0	1	0	28(57.1)
曲霉菌	8	0	1	0	0	0	9(18.4)
光滑念珠菌	4	0	0	1	0	0	5(10.2)
热带念珠菌	2	0	1	0	0	0	3(6.1)
近平滑念珠菌	1	0	0	1	0	0	2(4.1)
克柔念珠菌	0	0	1	0	0	1	2(4.1)
合计(%)	37(75.5)	5(10.2)	3(6.1)	2(4.1)	1(2.0)	1(2.0)	49(100.0)

2.3 真菌感染的时间分布

感染发生时间平均为 13.6(1 ~ 53)d,其中 93.8% 发生在术后 1 个月内。对真菌感染的时间分布进行分析发现术后 1 周检出率最高,随着时间的延长,检出率呈下降趋势。见表 2。

表 2 不同部位真菌感染的时间分布

时间	呼吸道标本	胃肠道标本	腹水	胆汁	中段尿	血液	合计(%)
1 周	16	3	1	0	1	0	21(42.9)
2 周	10	0	1	0	0	0	11(22.4)
3 周	6	1	1	2	0	0	10(20.4)
4 周	4	1	0	0	0	1	6(12.2)
≥5 周	1	0	0	0	0	0	1(2.0)
合计(%)	37(75.5)	5(10.2)	3(6.1)	2(4.1)	1(2.0)	1(2.0)	49(100.0)

2.4 药敏试验结果

氟康唑的总体敏感率最低(55.1%),伊曲康唑及伏立康唑最高(分别为 90.0%、92.0%)。热带念珠菌与克柔念珠菌的总体耐药率最高。见表 3。

2.5 治疗及转归

26 例真菌感染患者均接受抗真菌治疗,即静脉滴注氟康唑 150 ~ 400 mg/d,疗程 8 ~ 31 d,其中 4 例因对氟康唑耐药而改为静脉滴注伊曲康唑 200 ~ 400 mg/d,使用时间为 10 ~ 25 d。26 例中有 19 例治愈,7 例死亡,病死率为 26.9%;其中与真菌感染直接相关者 5 例,病死率为 19.2%。另 2 例死亡直接原因是移植物抗宿主反应。

表 3 49 株真菌对 5 种抗真菌药物的药敏结果

菌种	氟胞嘧啶		两性霉素 B		氟康唑		伊曲康唑		伏立康唑		耐药率(%)
	S/I	R	S/I	R	S/I	R	S/I	R	S/I	R	
白色念珠菌	21	8	24	5	20	9	24	1	13	1	24/115(20.9)
曲霉菌	5	3	7	1	2	6	8	1	5	1	12/38(31.6)
光滑念珠菌	5	0	1	4	3	2	1	1	3	0	7/20(35.0)
热带念珠菌	1	2	1	2	1	2	2	0	3	0	6/14(42.9)
近平滑念珠菌	2	0	2	0	1	1	2	0	0	0	1/8(12.5)
克柔念珠菌	2	0	2	0	0	2	0	1	0	0	3/7(42.9)
敏感率(%)	36/49(73.5)		37/49(75.5)		27/49(55.1)		36/40(90.0)		23/25(92.0)		47/212(22.2)

S/I:敏感株和中介株的合计数;R:耐药株

3 讨论

肝移植术后早期真菌感染的易感因素[7,8]主要包括:术前合并肝功能不全、低蛋白血症、营养不良等表现;肝移植手术创伤大,重症监护室(ICU)滞留时间长,机械通气、引流管留置等侵入性操作;术后需使用大剂量糖皮质激素及抗排斥药物,长疗程、大剂量使用广谱抗生素等。以上因素导致真菌感染成为肝移植术后重要的并发症之一,有较高的发病率,本组发病率为22.0%,与文献[9,10]报道相似。针对以上易感因素进行预防,如术前应积极改善肝功能状态,纠正低蛋白血症及改善营养状况,减少不必要的ICU滞留及各种引流管留置时间,合理应用抗生素等,有助于减少真菌感染的发生率。

本研究发现肝移植术后白色念珠菌在真菌感染中占首位,占57.1%,与国内其他相关报道[11,12]相似,而病死率较高的曲霉菌(18.4%)的感染率上升至第二则不同于上述报道,提示近年来真菌感染菌谱发生了变化。感染部位主要是呼吸道和胃肠道,分别占75.5%和10.2%。真菌感染主要发生在术后1周(42.9%),随着术后时间的延长,真菌感染的发生率呈下降趋势;这可能是因为随着时间的延长,患者一般情况好转,机体抵抗力增加,真菌易感因素减少。提示对于肝移植患者在易感期(术后1个月内,尤其是1周内)应加强对呼吸道、胃肠道等易感部位真菌感染的监测,力争早期发现真菌感染和及时治疗[13]。

本研究的药敏试验结果显示,伏立康唑、伊曲康唑对真菌有较高的敏感性,两者均在90%以上,两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑等药物对真菌的平均敏感率相对较低,分别为75.5%、73.5%、55.1%。各类抗真菌药物对不同种属的真菌敏感性存在一定的差异,伊曲康唑、伏立康唑对念珠菌属及曲霉菌的敏感率普遍较高,氟胞嘧啶、两性霉素B次之,而氟康唑对念珠菌及曲霉菌的敏感性普遍较低。随着抗真菌药物被广泛应用于肝移植术后预防性和经验性治疗,新的致病真菌及耐药菌株的不断出现[14],尤其是耐氟康唑菌株逐渐增多。因此,抗真菌治疗应当综合病原菌的种类、药物的耐药特性等方面合理选择药物,确诊的患者应根据药敏结果选择敏感药物,并行足量、足疗程的抗真菌治疗,单用药物疗效不佳时也可以联合用药[15]。当氟康唑疗效差时应及时更换为敏感的药物,近年来上市的伊曲康唑、两性霉素衍生物、伏立康唑等药物不良反应较小,对念珠菌属及曲霉菌均有较高的敏感性,是替代氟康唑较好的选择[16]。

通过研究肝移植术后真菌感染的规律及耐药特性,针对易感因素进行预防,加强对易感患者的监测,合理选择抗真菌药物等,这些措施将有助于减少真菌感染的发生率和提高感染患者的治愈率。

参考文献:

[1] Razonable R R, Paya C V. Fungal infections in liver transplantation: prophylaxis, surveillance, and treatment[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2002, 7(2): 137-143.

[2] 蒲从伦,李英存,张明满,等.儿童活体肝移植术后细菌感染及药物敏感性分析[J].第三军医大学学报,2010,32(4):384-386.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard (M38-A)[S]. Pennsylvania: CLSI, 2002.

[4] Sandven P. Detection of fluconazole-resistant Candida strains by a disk diffusion screening test[J]. Clin Microbiol, 1999, 37(12): 3856-3859.

[5] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.

[6] De-Pauw B E, Patterson T F. Should the consensus guidelines´specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 6): S377-S380.

[7] Losada I, Cuervas-Mons V, Millan I, *et al*. Early infection in liver transplant recipients: incidence, severity, risk factors and antibiotic sensitivity of bacterial isolates[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2002, 20(9): 422-430.

[8] 陈昌碧,崔社怀.肺部真菌感染96例临床分析[J].第三军医大学学报,2005,27(15):1581-1583.

[9] 季学闻,吕毅,马锋,等.肝移植术后受体ICU真菌感染的临床分析[J].第四军医大学学报,2006,27(19):1786-1788.

[10] Kusne S, Blair J E. Viral and fungal infections after liver transplantation--part II[J]. Liver Transpl, 2006, 12(1): 2-11.

[11] 钟林,彭志海,丁星,等.肝移植受体真菌感染的流行病学特点及防治策略[J].上海医学,2004,27(11):802-804.

[12] 叶启发,李珂,明英姿,等.原位肝移植术后48例次真菌感染的诊治体会[J].中国普通外科杂志,2007,16(8):744-746.

[13] 赵礼金,兑丹华,简祖寿,等.肝移植术后严重并发症的诊治体会[J].第三军医大学学报,2004,26(9):838-839.

[14] 蔡常洁,李敏如,陆敏强,等.肝移植术后真菌感染的防治新策略[J].中国实用外科杂志,2007,27(1):78-80.

[15] 钱远宇,黎檀实,孟庆义.抗真菌药物联合治疗深部真菌感染的临床应用[J].中国实用内科杂志,2008,28(8):694-696.

[16] 熊建琼,邓朝霞,张雷,等.伊曲康唑在多器官功能障碍综合征患者侵袭性真菌感染中的应用[J].第三军医大学学报,2006,28(11):1260-1261.

(**收稿**:2009-11-17;**修回**:2009-12-24)

(编辑 王小宴)