临床研究 文章编号:0253-3626(2009)08-1112-04

103 例肺部真菌感染临床分析

李伟铭[1],马厚勋[2]

(1. 成都市第六人民医院呼吸内科,成都 610051;2. 重庆医科大学附属第一医院老年病科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨肺部真菌感染发病的危险因素、临床特征、治疗和预后。方法:应用回顾性调查的方法对 103 例肺部真菌感染患者进行分析。结果:90%(90/103)的病例患有基础疾病,其中以慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstractive pulmonary disease,COPD)和慢性肺源性心脏病为多见,其中有两种或两种以上基础疾病者 68 例,占 66.02%。2 型糖尿病也占有重要位置。肺部真菌感染的临床表现无特异性,X 线表现以支气管肺炎多见(61%)。真菌培养结果显示病原菌主要以酵母菌属为主,包括白色念珠菌 73 株(70.8%),热带念珠菌 11 株(10.7%),光滑念珠菌 10 株(9.7%),曲霉菌 6 株(5.8%),毛霉菌 3 株(2.9%);早期诊断仍困难。痰培养显示真菌与细菌复合感染常见(46.6%),主要合并铜绿假单孢菌、不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠杆菌感染。肺部真菌感染病死率较高,占 21.36%,其中死于真菌感染未控制者 6 例,因抗真菌治疗延误并发多器官功能衰竭死亡 16 例。结论:肺部真菌感染是多种疾病继发感染的重要原因,其临床表现特异性少,病死率高,值得临床医生高度重视。

【关键词】肺部真菌;易患因素;临床特征;治疗

【中国图书分类法分类号】R563.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-09-23

Clinical analysis of 103 cases of inpatients with fungal infections in the lungs

LI Wei-ming, et al

(*Department of Respiratory Internal Medicine, the Sixth People's Hospital of Chengdu*)

【Abstract】*Objective*: To discover the risk factors, clinical features, treatment and prognosis of fungal infection in the lungs. *Methods*: The data of 103 patients suffering from fungal infection in the lungs were analyzed retrospectively. *Results*: There were ninety percent (91/103) of patients with underlying diseases, mainly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic cor pulmonale . 68 (66.02%) patients suffered from two or more than two kinds of underlying diseases. Type 2 diabetes also took an important position in all underlying diseases. Clinical manifestations of pulmonary fungal infection showed no specificity. X- ray appearance showed that bronchopneumonitis was predominated (60%). The fungal culture results showed that blastocystis was the major pathogenic fungus, including 73 (70.8%)strains of Candida albicans, 11 (10.7%) strains of Candida tropicalis, 10(9.7%) strains of Torulopsis glabrata, 6(5.8%) strains of aspergilli and 3 (2.9%)trains of mold fungus, and early diagnosis of this disease remained difficult. The results of sputum cultuer showed that 48 (46.6%) patients suffered from pumomary fungal infection combined with other bacterial infections, such as Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacteria, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), Escherichia coli and so on. The mortality of pulmonary fungal infection in this group was high (21.36%). 6 patients died from uncontrolled fungal infections in the lungs and other16 patients died from mutiple organ failure due to delayed antifungeal therapy. *Conclusions*: Pulmonary fungal infection with few specific clinical manifestations and high mortality was an important cause of secondary infections in the patients suffering from many kinds of diseases, which is worthy of more attention in clinic.

【Key words】Pulmonary fungal infection; Risk factor; Clinical feature; Treatment

近年来,由于广谱抗生素的广泛应用、器官移植的开展、糖皮质激素和免疫抑制剂的大量使用、以及导管介入治疗等,使得真菌感染尤其是肺部真菌感染的发病率呈增长趋势。现就我院 10 年来住院患者中发生肺部真菌感染 103 例的临床资料,就病原学分布、基础疾病及治疗转归等进行统计分析,揭示其患病易感因素、临床特征,为进一步提高对该病的诊治水平提供指导。

作者介绍:李伟铭(1965-),女,副主任医师,
研究方向:呼吸系统疾病。

通讯作者:马厚勋,男,副教授,E-mail:mahouxun1966@yahoo.com.cn。

1 对象与方法

1.1 对象

103 例肺部真菌感染患者均为我院1998 年 1 月至 2007 年 12 月间住院病人。其中男性63 例,女性 40 例。年龄 28~91 岁,平均年龄(56.6 ± 6.8)岁,其中青年人(年龄 <40 岁)10 例,中年组(60>年龄≥40 岁)21 例,老年人(年龄≥60 岁)72 例。

1.2 诊断标准

遵照 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)》[1]作为依据。有真菌感染的症状、体征,连续两次或两次以上痰培养同一真菌者,即可临床诊断。

1.3 疗效判断标准

痊愈:指临床症状消失,肺部阴影吸收。好转:指临床症状减轻,肺部阴影未吸收。无变化:指临床症状和肺部阴影均无变化。恶化:临床症状加重肺部阴影增多。

1.4 统计学处理

采用回顾性分析方法,对统计资料进行统计描述分析,相对数用率、比表示。

2 结 果

2.1 病原学分析

本文为减少口腔真菌或感染可能污染痰液标本,所有病例均采用 3%碳酸氢钠溶液漱口 3 次以上,并采用密闭式吸痰器留取痰标本。103 例通过痰涂片查出真菌,其中有 85 例痰涂片找到真菌孢子和菌丝。痰培养同时还有铜绿假单孢菌、不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等细菌生长,其中铜绿假单孢菌 29 株、不动杆菌 21 株、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 8 株、大肠杆菌 22 株。在真菌培养分离出真菌共 103 株,以类酵母菌为主,其中念珠菌占 91.3%,特别是白色念珠菌占 70.8%。其余详见表 1,2。

表 1 103 例肺部真菌的分布情况

真菌	株数	百分比%
白色念珠菌	73	70.8
热带念珠菌	11	10.7
光滑念珠菌	10	9.7
曲霉菌	6	5.8
毛霉菌	3	2.9

2.2 肺部真菌感染的基础疾病分布情况及其危险因素分析(见表 3、4)

本组资料中有基础疾病者 90 例,以慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease,COPD)和慢性肺源性心脏病为多见,2 型糖尿病也是常见的基础疾病(11.65%),其中有 2 种或 2 种以上基础疾病者 68 例,占 66.02%。

2.3 临床表现

主要为咳嗽、咯痰、痰液呈白色粘液状。肺部真菌感染患者使用广谱抗生素过程中,症状、体征缓解后又再次加重,肺部啰音增多者 37 例(占36.3%),X 射线胸片示弥漫性絮状阴影或斑状片阴影 45 例(占 43.7%)。合并口腔真菌感染,表现为口腔奶酪样白斑 75 例(73.7%),合并肠道、泌尿生殖系统真菌感染 10 例(9.7%)。同时合并肺部细菌感染者 48 例,其中铜绿假单孢菌感染 5 例,不动杆感染 4 例,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染 1 例,大肠杆菌感染 6 例;合并铜绿假单孢菌、不动杆菌复合感染 10 例,合并铜绿假单孢菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌复合感染 4 例,合并铜绿假单孢菌、大肠杆菌复合感染 10 例;合并不动杆菌、大肠杆菌复合感染 5 例,合并不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌复合感染 2 例,合并耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠杆菌复合感染 1 例。

2.4 抗真菌药物治疗及转归

肺部真菌感染根据感染病原体选用抗真菌药物,包括两性霉素 B、氟康唑及伊曲康唑,用药时间为 2 周~2 月。针对有肺部细菌感染 48 例患者还根据其细菌培养及药敏结果选择合适的抗菌药物联

表 2 肺部真菌与细菌复合感染情况

真菌	株数	铜绿假单孢菌	不动杆菌	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	大肠杆菌
白色念珠菌	73	16	12	4	13
热带念珠菌	11	5	4	2	3
光滑念珠菌	10	5	3	2	3
曲霉菌	6	2	2	0	2
毛霉菌	3	1	0	0	1
合计	103	29	21	8	22

表 3 肺部真菌感染的基础疾病分布情况

基础疾病名称	例数	构成比%
COPD 急性发作	32	31.06
慢性肺源性心脏病	37	35.92
原发性肺癌	7	6.8
肺炎	6	5.80
支气管扩张症	2	1.94
肺结核	1	0.97
糖尿病	12	11.65
化脓性胆管炎	1	0.97
颅脑外伤、脑血管意外	4	3.84
重症胰腺炎	1	0.97

表 4 肺部真菌感染危险因素相关分析

相关因素	例数	≤1 周	2 周≤时间 >1 周	3 周≤时间 >2 周	>3 周
住院时间	103	3	10	18	72
应用 2 种抗菌药物	73	8	19	34	12
应用 3 种抗菌药物	28	2	8	12	6
侵入性操作(静脉高营养、气管切开等)	15	3	5	5	2
皮质类固醇激素应用	36	10	18	5	3
抗肿瘤化疗药物应用	11	0	0	0	11

表 5 抗真菌治疗疗效及转归

抗真菌药物	例数	痊愈	好转	未愈	死亡
氟康唑	83	42	19	5	17
两性霉素 B	6	1	1	1	3
两性霉素 B+ 氟康唑	9	2	3	2	2
伊曲康唑	5	2	2	1	0

合治疗。其中最常用为氟康唑 100 mg/d 静脉滴注，首剂加倍，治疗 83 例，好转 61 例，未愈 5 例，死亡 17 例。其余见表 5。

本组 103 例肺部真菌感染经过抗真菌治疗获得痊愈 47 例，好转 25 例，无效者 9 例，死亡 22 例，其有效率(痊愈+好转)69.96%，病死率 21.36%。其中死于真菌感染未能控制者 6 例，16 例因抗真菌治疗延误并发多器官功能衰竭者而死亡。

3 讨 论

近年来，临床深部真菌感染日益增多且趋向复杂化，常导致致死性终末感染，特别是肺部真菌感染尤为常见，其占深部真菌感染的首位[2]。已有研究发现真菌菌种分布，主要以念珠菌属为主，其所占比例高达 80%[3,4]。本组资料研究也显示出致病菌以念珠菌属为最多，尤其是白色含珠菌，其所占比例高达 70.8%，这也证实了这一点。

本文分析资料表明肺部真菌感染具有以下特征：(1)临床表现不典型，缺乏特异性；(2)常有多种基础疾病并存；(3)长时间住院、长期使用广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂等化疗及放疗患者为其常见诱因，糖尿病亦是发生肺部真菌感染的重要宿主因素；(4) 肺部真菌感染与其他细菌感染同时并存，需要抗真菌与抗菌药物联合治疗。(5)肺部真菌感染病死率高，预后差，其死因常因抗真菌治疗延误并发多器官功能衰竭而致患者死亡，因此早期诊断、合理治疗是改善预后的关键所在。

本组资料分析显示发生肺部真菌感染主要与以下因素有关：(1)年龄因素，本组病例中高龄患者

居多,占 70%。(2)并存疾病因素,本组资料显示大多数患者有各种不同的并存疾病,尤其是以 COPD 和慢性肺源性心脏病为多。因其患病时间较长,基础疾病严重,导致多数患者免疫力差,易于发生感染。(3)使用广谱抗菌药物、糖皮质激素以及其他免疫抑制剂,本组绝大多数使用两种或两种以上抗菌药物,约占 98%,有 34.9%患者使用过糖皮质激素,还有 10%曾行化疗。长时间应用广谱抗生素、皮质激素以及免疫抑制剂是导致肺部真菌感染的重要原因,主要表现在:一方面长期、大剂量使用广谱抗生素(尤其多见于应用三代头孢菌素者),使人体正常菌群被杀灭或抑制,导致体内致病菌得以恶性繁殖,终致病群失调,引起真菌二重感染;某些抗生素对机体的毒性作用亦可造成器官组织损伤和抵抗力下降。另一方面,医源性因素可能是深部真菌感染的重要诱因,如老年人因患有各种基础疾病长期住院,交叉感染机会明显增加;还由于长期留至静脉插管和建立人工气道,可导致机械性损伤及外源性污染,亦是引起真菌菌感染的重要因素之一。再加之老年人各脏器功能衰退,呼吸道黏膜受损,纤毛运动功能减退,使生理防御功能和机体免疫功能下降,如白介素 2 的生成减少,致使 T 细胞增殖减弱,容易发生真菌感染。

本组资料显示肺部真菌感染临床表现缺乏特异性,其在胸片或胸部 CT 上的表现也无特征性,与普通细菌性肺炎类似。常见 3 种类型,即肺炎型、支气管肺炎型、炎性结节型,并且因多是继发感染常与肺部原发病无法完全区分[3,5,6]。X 线表现以支气管肺炎多见(43%),病原菌主要以酵母菌属为主,其中白色念珠菌占 70.8%,其次为曲霉菌,毛霉菌等。由于经纤维支气管镜(纤支镜)防污染毛刷和环甲膜穿刺获取下呼吸道标本目前在临床上尚未形成常规,特别是基层医院尚未普及,为此,肺部感染病原的确定主要仍是靠痰标本培养来获得诊断依据。我们也采取国内一般采用的诊断指标:即采用深部痰连续 3 次培养出同一菌株作为肺部真菌感染的诊断指标。鉴于肺部真菌感染早期症状无特异性,早期诊断困难,往往被原发病的症状所掩盖,其结果是死亡率高。因此在临床上要密切监测真菌感染动向,对于有以下高危因素患者应高度警惕肺部真菌感染可能:(1)高龄;(2)长期使用广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂等化疗及放疗患者;(3)合并糖尿病;(4)气管插管等侵入性检查及治疗措施等,以期达到早期发现,早期治疗的目标。

本组资料显示肺部真菌感染的治疗除采用适当应用免疫增强剂、补充蛋白、血浆及多种维生素等支持疗法,提高机体免疫力外,采用合理的抗真菌治疗方案也是十分重要的。本文 103 例患者均接受了抗真菌药物治疗,其中治愈 47 例,好转 25 例,有效率为 69.9%,死亡 22 例,病死率为 21.36%,与文献报道相近[6,7]。氟康唑抗菌谱广,毒性低,半衰期长,口服吸收生物利用度高达 90%,其抗念珠菌活性较酮康唑强 24 倍,特别在痰液中药物浓度与血浆浓度相近,更适合于治疗肺部真菌感染。两性霉素 B 对大部分真菌感染有效,但由于其肾毒性而应用有一定限制,但对于毛霉菌、组织胞浆菌和某些严重的隐球菌感染有较好疗效。国外资料也认为对于严重的真菌感染病例特别是真菌全身感染者应首选两性霉素 B 治疗[5,7]。本文有 4 例曲霉菌感染患者采用氟康唑与两性霉素 B 两者联合治疗,同样取得了较好疗效,既减少两性霉素 B 的用量,又减轻两性霉素 B 的不良反应。近年来两性霉素脂质体应用于临床,其副作用明显减轻;同时疗效较好的新型抗真菌药物如伏立康唑、卡泊芬净等涌现[7],为临床治疗肺部重症真菌感染提供了新途径。

参 考 文 献

[1] 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,2001,81:314-320.

[2] 蔡映云,任 涛.肺真菌病的诊断和治疗进展[J].临床内科杂志,2001,18:328.

[3] 钱小顺,朱元珏,许文兵,等.127 例肺部真菌感染的临床分析[J].中华结核和呼吸感染,2000,23(7):417-419.

[4] 周 汛,李桂明. 110 株念珠菌的菌种鉴定及药敏试验[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(4):425-427.

[5] 孙铁英,郭岩斐,方保民. 常见继发性肺部真菌感染的特点 [J]. 中国实用内科杂志,2003,23(6):337-338.

[6] Kauffman C A.When to suspect fungal infection as the cause of non-resolving pneumonia[J].J Respir Dis,1999,20:283-293.

[7] 祝 焱,陈曙平,舒毅刚,等.47 例恶性血液病患者侵袭性真菌感染的临床特点与治疗[J].中南大学学报医学版,2008,33(1):89-92.

(责任编辑:冉明会)