

· 临床论著 ·

69 例真菌性败血症的临床分析

许夕海 余鑫之 熊自忠 王中新 李家斌

【摘要】 目的 探讨真菌败血症的临床特点,以提高临床医生对该病的认识。方法 采用回顾性调查分析方法,收集本院 1999~2010 年血培养真菌阳性败血症病例的临床资料,分析其临床特点、病原菌分布、基础疾病、致病危险因素以及治疗和预后等特点。结果 69 例患者的血培养标本中,共分离出 71 株真菌,最常见的病原菌为非白色念珠菌,共 34 株,占 47.9%;其次为白色念珠菌,共 32 株,占 45.1%;69 例患者抗真菌治疗后,好转或治愈 28 例。结论 真菌败血症多发生于具有多种易感因素者。念珠菌属是其主要致病真菌,其中以白色念珠菌为主。对高危患者应重视真菌病原学检查,消除易感因素,及时合理选用抗真菌药物,以上措施有望改善患者预后。

【关键词】 真菌血症;疾病易感性;抗真菌药;氟康唑

Clinical analysis on 69 patients with candidemia XU Xi-hai, YU Xin-zhi, XIONG Zi-zhong, WANG Zhong-xin, LI Jia-bin. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China
Corresponding author: LI Jia-bin, Email: lijiaabin948@vip.sohu.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics, fungal species, predisposing factors and treatment of fungemia. **Methods** The data of predisposing factors, distribution of fungus, treatment and outcomes of 69 patients with fungemia from 1999 to 2010 were analysed, retrospectively. **Results** There were 71 strains of fungal species isolated from 69 patients, of which non-*Candida albicans* were the most frequently isolated (47.9%), followed by *C. albicans* (45.1%). Among the 69 patients, 28 patients got better or cured while other patients got worse or discharged without accurate diagnosis or antifungal therapy. **Conclusions** Fungemia usually occurred in patients with predisposing factors, especially those treated by broad-spectrum antibiotics. *Candida albicans* are the major pathogens. Isolation of pathogens, antibiotic susceptibility test and correct choice of antifungal agents in high risk patients are critical for the management of patients with candidemia infection.

【Key words】 Fungemia; Disease susceptibility; Antifungal Agents; Fluconazole

真菌败血症是患有严重基础疾病者伴发的一种危及生命的全身性真菌感染。病原菌侵入血液后在血循环中或组织内生长繁殖、产生毒素,引起寒战、高热等症状,病菌侵犯组织器官产生相应的临床表现,如未及时诊治,病死率极高。本研究采用回顾性调查分析方法,收集本院 1999~2010 年住院的 69 例真菌败血症患者的临床资料,分析其临床特点、病原菌分布、基础疾病、致病危险因素、治疗情况以及预后等特点,现报道如下。

资料与方法

一、病例选择

1999 年 3 月至 2010 年 3 月于本院住院的患者,入组者至少有 1 次真菌血培养阳性,且符合我国卫生部 2001 年《医院感染诊断标准(试行)》真菌败血症的诊断标准。其中男性 44 例、女性 25 例,年龄 11 d~86 岁,平均年龄(52.43 ± 17.65)岁。

二、研究对象的基础疾病

本研究入组患者的基础疾病以各种恶性肿瘤占首位(27 例,占 39.1%),其中又以血液系统疾病为多;其次为粒细胞减少或缺乏(11 例,占 15.9%);其他分别为糖尿病、严重烧伤、复合性创伤等。

三、易感因素

69 例患者均具有一种或多种易感因素,分别为有使用广谱抗菌药物史者 69 例(100%),深静脉插管(indwelling central intravenous catheter, CVC)者 41

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.02.011

基金项目:安徽省卫生厅基金项目资助(2008A001);安徽省自然科学基金项目资助(070413110)

作者单位:230022 合肥市,安徽医科大学第一附属医院感染病科(许夕海、余鑫之、熊自忠、李家斌),检验科(王中新)

通讯作者:李家斌,Email:lijiaabin948@vip.sohu.com

例(59.4%),保留导尿者37例(53.6%),使用皮质类固醇类药者36例(52.2%),入住重症监护病房(intensive care unit,ICU)者32例(46.3%),见表1。

表1 69例真菌败血症患者的易感因素

易感因素	例(%)
使用广谱抗生素 ≥ 3 d	69/69(100)
使用皮质类固醇类药物	36/69(52.2)
保留导尿 ≥ 3 d	37/69(53.6)
深静脉置管 ≥ 7 d	41/69(59.4)
使用胃肠外营养 ≥ 5 d	23/69(33.3)
手术后	12/69(17.4)
入住ICU ≥ 7 d	32/69(46.3)
器官切开	19/69(27.6)
机械通气 ≥ 3 d	17/69(24.6)
化疗	11/69(15.9)
骨髓移植	8/69(11.6)
禁食 ≥ 5 d	21/69(30.4)

结 果

一、真菌菌种分布

患者自入院至确定真菌血培养阳性时间为13~79 d,平均(54.2 \pm 15.3)d。剔除同一患者的重复菌株,69例患者的血培养标本中共分离出71株真菌(表2)。其中,2例患者在病程中先后分离出不同的真菌。最常见的为白色念珠菌,共32株(45.1%),其次为光滑念珠菌和热带念珠菌,分别为13株(18.3%)和11株(15.5%)。17例患者2次或以上血培养显示真菌生长,12例痰液、7例静脉导管尖端、5例中段尿液、1例腹腔引流液和1例脑脊液培养均与血培养结果一致。其中1例白血病患者于骨髓移植期间虽然口服氟康唑预防真菌感染,但3次血培养结果均为白色念珠菌生长。

表2 71株真菌分离株的分布

真菌属名	株数(%)
白色念珠菌	32/71(45.1)
非白色念珠菌	34/71(47.9)
光滑念珠菌	13/71(18.3)
热带念珠菌	11/71(15.5)
近平滑念珠菌	7/71(9.9)
清酒念珠菌	2/71(2.8)
挪威念珠菌	1/71(1.4)
曲霉菌	2/71(2.8)
新型隐球菌	3/71(4.2)

二、患者的临床表现

畏寒发热为真菌败血症患者最常见的症状,本组患者均有发热,体温37.5~41.0℃,多数(43/69)为弛张热型,少数(26/69)呈稽留热型。同时伴有肺部炎症改变者21例,伴腹泻者14例,伴外周血白细胞总数升高者21例,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 者5例。

三、患者治疗与转归

47例患者分别接受氟康唑、伏立康唑、两性霉素B及其脂质体等治疗。22例患者静脉滴注氟康唑200~400 mg/d,疗程为7~31 d,其中9例死亡,血培养结果显示,白色念珠菌感染者3例,光滑念珠菌感染者4例,近平滑念珠菌和挪威念珠菌感染者各1例。17例患者接受伏立康唑治疗,疗程为1~35 d,其中真菌感染治愈或好转者9例,死亡2例,血培养结果显示光滑念珠菌和近平滑念珠菌感染致死各1例。8例患者短期治疗后自动出院。

1例肝炎肝硬化合并新型隐球菌败血症、新型隐球菌脑膜炎患者经过两性霉素B和脂质体治疗后好转。其余21例患者未及时确诊,尚未进行抗真菌治疗即因病情恶化而死亡。

讨 论

近年来,随着抗菌药物、免疫抑制剂及皮质类固醇激素的广泛应用,器官移植、导管插管等普遍开展,导致深部真菌感染率越来越高。据统计,近10年来深部真菌感染的发病率较以往增加了3~5倍^[1-3],真菌感染已成为器官移植、肿瘤以及艾滋病等患者的重要死亡原因之一。目前认为危重症患者真菌败血症发生率高,可能与存在多种易感因素有关,长期入住ICU的危重症患者常接受多种侵袭性操作,如气管切开、机械通气、血液透析和留置导尿管等,特别是深静脉插管(CVC)破坏皮肤黏膜屏障防御功能的完整性,致使真菌寄植在CVC,形成静脉导管相关性真菌败血症^[4]。而广谱抗菌药物的应用,可导致肠道菌群失调,真菌过度生长和移位,加之患者有恶性肿瘤、中性粒细胞减少、免疫抑制剂的应用等易感因素,导致机体免疫功能异常低下,可促使真菌败血症的发生^[5-6]。Blumberg等^[7]报道称50%真菌败血症发生在ICU患者,Wingard等^[8]报道显示接受CVC的患者与未接受者相比,其真菌败血症发生率分别为12.3%和6.4%。本组资料中69例患者均具有1种或多种危险因素,最常见的是具有使用广谱抗生素史(100%),其他常见易感因素分别为CVC(59.4%)、保留导尿(53.6%)、使用皮质类固醇类药(52.2%)和入住ICU(46.3%)等。

Mckinnon 等^[9]发现对易感因素的识别,有助于真菌败血症的早期诊断。因此,对高危患者应加强真菌感染的监测,常规行血液、痰液、尿液及引流液的真菌培养,对怀疑中心静脉导管感染引起者应及时拔除或更换导管,对原发病严重、易患因素暂不能去除者,可预防性应用抗真菌药物治疗。

引起真菌败血症的病原菌主要有白色念珠菌、曲霉菌和隐球菌等。近年来,非白色念珠菌感染呈上升趋势,有报道显示非白色念珠菌感染已超过了白色念珠菌。上述改变被认为是氟康唑在临床中广泛应用的结果。本组资料中,最常见的病原菌为非白色念珠菌,占 47.9% (34/71);其次为白色念珠菌,占 45.1% (32/71),与既往报道一致。目前,国内抗真菌药物应用现状是由于顾虑两性霉素 B 的肾毒性,临床上广泛单用氟康唑治疗,同时未认识到真菌的耐药性问题^[10-11],仅进行真菌菌种的培养鉴定,却未行真菌药物敏感性测定。随着深部真菌菌谱的变化,对氟康唑耐药的念珠菌逐渐增加,特别是克柔念珠菌对氟康唑具有先天的有耐药性,光滑念珠菌亦可短期内对氟康唑产生耐药性^[9],若经验性应用氟康唑将影响药物疗效及患者预后。

真菌性败血症属于侵袭性真菌病 (invasive fungal infections, IFI) 的范畴^[12],IFI 临床表现不典型,易被患者的基础疾病所掩盖,通常需要侵入性的组织活检和血培养来确诊。一方面侵入性的操作常因患者的病情所限难以进行,另一方面真菌在血液中存留时间短,随之即滞留于侵入的器官和组织中,导致血培养阳性率较低。本院自 1999 年 3 月至 2010 年 3 月仅有 69 例真菌败血症确诊,其中 22 例患者未及时治疗,尚未进行抗真菌治疗便因病情恶化死亡。由此可见,IFI 早期诊断困难、易误诊和漏诊,如北京某医院尸检 3447 例,发现 85 例侵袭性真菌感染者中生前确诊者仅 5 例,漏诊率高达 94%^[13]。近年来,为了提高 IFI 早期诊断和治疗的成功率,非侵入性实验室技术特别是真菌抗原检测受到了极大的关注^[14-16],国内外相继制定了有关 IFI 的诊治指南中, β -D-葡聚糖和曲霉半乳甘露聚糖抗原检测,已经成为 IFI 的诊断标准之一^[12]。

参 考 文 献

1 秦启贤. 临床真菌学. 上海: 复旦大学出版社, 2006, 58-59.

- 2 席丽艳. 我国临床分离的条件致病菌感染. 中国真菌学杂志, 2006, 1(5): 257-300.
- 3 Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States Hospital. *Pediatr Infect Dis*, 2003, 22(8): 686-691.
- 4 Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 15(2): 83-90.
- 5 张学忠, 苏定雷, 张秀群, 等. 伏立康唑治疗恶性血液病合并侵袭性曲霉病的临床观察. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(5): 385-388.
- 6 丛琳, 张文娟, 肖静, 等. 血液病患者合并侵袭性真菌病 12 例临床分析. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(5): 389-391.
- 7 Blumberg HM, Jarvis WR, Michael Soucie J, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2001, 33(2): 177-186.
- 8 Wingard JR, Dick JD, Merz WG, et al. Differences in virulence of clinical isolates of *Candida Albicans* in mice. *Infect Immun*, 1982, 37(2): 833-836.
- 9 Mckinnon PS, Goff DA, Kern JW, et al. Temporal assessment of candida risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg*, 2001, 136(17): 1401-1408.
- 10 屈玲, 府伟灵, 徐永涛, 等. 34 例真菌感染分离鉴定及药敏试验结果分析. 中华医院感染杂志, 2004, 14(3): 110-112.
- 11 邓国华, 王爱霞. 15 例真菌败血症的回顾性研究. 中华内科杂志, 2001, 40(9): 594-596.
- 12 De-Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821.
- 13 杜斌, 张海涛, 陈德昌, 等. 3447 例尸检病例深部真菌感染分析. 中华医学杂志, 1996, 76(3): 352-354.
- 14 Laín A, Elguezal N, Amutio E, et al. Use of recombinant antigens for the diagnosis of invasive Candidiasis. *Clin Dev Immunol*, 2008, 16(9): 684-690.
- 15 Naglik JR, Fostira F, Ruprai J, et al. *Candida albicans* HWP1 gene expression and host antibody responses in colonization and disease. *J Med Microbiol*, 2006, 55(8): 1323-1327.
- 16 Maertens J, Maertens V, Theunissen K, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic disease. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(11): 1688-1693.

(收稿日期: 2011-05-04)

(本文编辑: 孙荣华)

许夕海, 余鑫之, 熊自忠, 等. 69 例真菌性败血症的临床分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(2):

129-131.