

## ·临床论著·

# 肝功能衰竭并发曲霉菌感染者的临床特征及相关性研究

涂雪松<sup>1</sup> 涂新羽<sup>2</sup> 黄福恩<sup>1</sup> 胡利霞<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 探究肝功能衰竭并发曲霉菌感染者的临床特征及相关性分析。**方法** 随机选取2013年2月至2015年5月于本院进行治疗的肝功能衰竭并发曲霉菌感染者300例, 回顾性分析患者的临床资料。**结果** 肝功能衰竭患者主要病因为病毒性肝炎, 其中最为常见的是HBV感染。在185例确定感染部位的患者中, 20%患者存在多部位感染, 最常见的感染部位为腹腔, 肺部次之。部分患者联合应用多种抗菌药物。患者感染的曲霉菌主要为烟曲霉, 占50%以上, 其次是黄曲霉和黑曲霉。通过双变量相关分析知Spearman相关系数为0.537 ( $P < 0.01$ ), 即基础疾病转归与抗曲霉菌治疗效果呈正相关。**结论** 对于肝功能衰竭患者, 应在重视基础疾病治疗的基础上, 合理选用抗真菌药物并维持适当的疗程。

**【关键词】** 肝功能衰竭; 曲霉菌; 抗真菌药物

## Clinical features of patients with liver failure complicated with aspergillus infection and correlationship

studies Tu Xuesong<sup>1</sup>, Tu Xinyu<sup>2</sup>, Huang Fuen<sup>1</sup>, Hu Lixia<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>Infectious Diseases, <sup>3</sup>Department of Nursing, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan 432000, China

Corresponding author: Tu Xuesong, Email: 3285494450@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical features of patients with liver failure complicated with aspergillus infection and the correlationship analysis. **Methods** Total of 300 patients with liver failure complicated with aspergillus infection were randomly selected from February 2013 to May 2015 in our hospital, while the clinical data of patients were analyzed, retrospectively. **Results** The main cause of disease in patients with liver failure was viral hepatitis, HBV infection was the most common cause. Among the 185 patients, 20% patients were with the existence of few parts infection, the most common infection part was the abdominal cavity, followed by the lung. Some patients use a variety of antibiotics. *Aspergillus fumigatus* was the common *Aspergillus*, which accounted for more than 50%, followed by *Aspergillus flavus* and *Aspergillus Niger*. The correlation coefficient of bivariate analysis was 0.537 ( $P < 0.01$ ), and the prognosis of basic disease was positively correlated with the effect of anti-*Aspergillus*. **Conclusions** Patients with liver failure should be attached importance to the treatment of basic diseases, rationally given antifungal drugs and maintain appropriate treatment.

**【Key words】** Liver failure; Aspergillus; Antifungal drugs

肝功能衰竭是一种严重的肝脏损害, 由多种因素引起, 出现凝血机制障碍和肝性脑病、腹水、黄疸等临床表现。在我国主要病因为肝炎病毒, 其次是化学制剂、乙醇等肝毒性物质或药物<sup>[1-3]</sup>。在欧洲等国家, 亚急性、急性肝功能衰竭主要是由药物导致。而遗传性肝功能衰竭常见于儿童<sup>[5]</sup>。肝功能衰竭分为亚急性肝功能衰竭 (subacute liver failure, SALF)、急性肝功能衰竭 (acute liver

failure, ALF)、慢性肝功能衰竭 (chronic liver failure, CLF) 和慢加急性肝功能衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 共4类<sup>[6-8]</sup>, 表现为明显厌食、呕吐、恶心、腹胀等消化道症状, 并感觉极度乏力。曲霉菌是一种常见的致病菌, 在自然界中广泛存在, 是一种典型的丝状菌<sup>[9]</sup>, 在空气真菌菌中约占12%。可致病的已知曲霉感染菌有黑曲霉菌、烟曲霉菌、黄曲霉菌等<sup>[10]</sup>。曲霉菌感染在深部真菌感染中的比例不断增加, 据文献报道, 在美国90年代初期与80年代初期相比, 曲霉菌感染由814/100万增至1 214/100万。此外, 曲霉菌感染多为侵袭性感染, 易误诊, 病死率很高, 有数据显示

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.014

作者单位: 432000 孝感市, 孝感市中心医院药学部<sup>1</sup>、感染科<sup>2</sup>、护理部<sup>3</sup>

通信作者: 涂雪松, Email: 3285494450@qq.com

曲霉菌病病死率高达50%~100%<sup>[11]</sup>。肝脏是人的重要器官之一,肝功能衰竭患者病死率极高。为详细了解肝功能衰竭并发曲霉感染的临床症状,现收集本院所有肝功能衰竭并发真菌感染者共300例,详细分析其临床资料,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

现随机选取2013年2月至2015年5月于本院治疗的肝功能衰竭并发曲霉感染者300例,其中女性106例(35.3%),男性194例(64.7%);平均年龄为50.3岁,平均住院时间为64.5(29~98.5)d。真菌感染诊断符合2007年中华医学会重症医学分会制定的《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南》中的标准<sup>[13]</sup>。各类型肝功能衰竭诊断符合2006年《肝功能衰竭诊治指南》中诊断标准<sup>[14]</sup>。

### 二、观察指标与疗效判断

侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)系指真菌侵入人体组织、血液,并在其中生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍、炎症反应的病理改变及病理生理过程。常见引起IFI的病原菌有曲霉菌和念珠菌等。

对患者的观察指标有感染部位、临床特征、治疗后的转归以及预后影响因素。出院时患者肝病的预后分为无效和死亡、好转、治愈。若患者抗真菌感染治疗后患者病情加重或者血常规、体温、影像学、病原学指标无变化视为IFI治疗无效;若未达到治愈标准但上述指标改善视为IFI好转;若上述指标恢复至感染前水平定为IFI治愈<sup>[15]</sup>。治疗有效为患者病情好转或治愈。

### 三、统计学处理

采用SPSS 20.0数据处理软件进行统计学分析,患者的住院时间、年龄为计量资料,呈现正态分布。采用双变量相关分析判断两个变量之间是否存在相关关系,Spearman相关系数 $> 0.5$ 、 $< 1$ 时,表示两个变量显著相关; $> 0$ 、 $< 0.09$ 时表示不相关。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者的临床特征

临床诊断患者慢性肝功能衰竭患者113

例(71%),慢加急性肝功能衰竭患者156例(18.7%),亚急性、急性肝功能衰竭患者31例(10.3%)。患者因HBV感染导致肝功能衰竭最为常见(216例,占72%),HCV感染者54例,HBV和HCV重叠感染(17例),药物性肝炎(10例),酒精性肝病(3例)。患者曲霉菌感染后,有咯痰、咳嗽等症状的患者79例;出现体温波动的患者127例;此外94例患者听诊时有肺部罗音,少数患者出现腹痛、腹泻、呕吐等症状。腹水(269例,占89.7%)为最常见并发症,其次是13例肝性脑病约占4.3%、6例(2%)患者水电解质紊乱、3例(1%)患者胸腔积液、5例(1.7%)患者消化道出血、2例(0.65%)患者为原发性腹膜炎、2例(0.65%)患者为败血症及肝肾综合征。

### 二、曲霉菌感染类别与部位

1. 曲霉菌感染菌种类别:300例患者曲霉菌感染共395例次,其中57例黑曲霉菌感染,占14.4%;201例烟曲霉菌感染,占50.9%;74例黄曲霉菌感染,占18.7%;曲霉菌属58例感染,占14.7%;有5例患者则同时感染了两种曲霉菌,占1.3%。

2. 曲霉菌感染部位:300例患者曲霉感染351例,其中243例肺部感染者,占69.2%;87例血液感染者,占24.8%;8例口咽部感染者,占0.23%;5例消化道感染者,占1.42%;3例腹腔感染者,占0.85%;5例泌尿道感染者,占1.42%。部分患者多个部位受到感染,共37例,其中3个及以上部位受感染者6例,两个部位受感染者31例。

### 三、激素的使用

曲霉菌感染发生前,300例患者中有127例曾使用激素,占42.33%(详见表1)。距曲霉菌感染发生时间为16.75~67.24 d,使用激素的疗程为9.41~64.5 d。泼尼松使用次数为20次,构成比15.74%,地塞米松使用次数为35次,构成比27.56%,氢化可的松使用次数为72次,构成比为56.7%。

### 四、抗菌药物的使用

发生真菌感染前,300例患者中有263例曾使用抗菌药物,占87.7%(详见表1)。病程曾使用过两种或以上抗菌药物患者有175例(占66.5%)。使用的抗菌药物以第三代头孢菌素为主。部分患者使用多种抗菌药物,其中使用第三代头孢菌素类居多,距曲霉菌感染发生的时间为10.20~26.34 d,使用抗菌药物的疗程是

4.48~35.44 d。

五、治疗与转归

患者确诊感染曲霉菌后均及时给予抗真菌治疗，其中156例患者使用氟康唑，79例患者使用两性霉素次，10例患者使用伊曲康唑，5例患者使用克霉唑，22例患者使用咪康唑，17例患者使用大蒜素，11例患者使用制霉菌素。使用药物时间为3.5~27.9 d。治疗过程中，治疗无效是患者因救治无效和基础疾病转归为死亡；治疗有效是患者经治疗曲霉菌感染和基础疾病得以好转及治愈，基础疾病转归有效者91例（30.33%），无效者209例（69.67%），抗曲霉菌治疗有效者178例（59.33%），无效者122例（40.67%）。

六、基础疾病转归与抗曲霉菌疗效进行研究

基础疾病转归与抗曲霉菌疗效进行相关研究，行双变量相关分析知Spearman相关系数为0.537（ $P = 0.006$ ），即基础疾病转归与抗曲霉治疗效果显著正相关。

讨 论

肝功能衰竭是世界范围内危害人类健康常见的疾病之一<sup>[16-17]</sup>。据报道，近年来由于各种侵袭性诊疗手段、皮质激素及广谱抗菌药物在治疗肝病过程中广泛应用，导致慢性重型肝炎并发真菌感染的发病率有上升趋势<sup>[18-22]</sup>，深部真菌感染中曲霉菌感染所占比例不断增加。肝功能衰竭给患者及其家庭带来极重的经济负担和心理负担<sup>[23]</sup>。既往研究表明，肝功能衰竭存在家族聚集，家族内基因表达异

常，干扰其机体内部的相关免疫，进而蛋白合成，如患者既往药物不良反应，或有肝脏类疾病病史，则会进一步加大肝功能衰竭发病率<sup>[24-25]</sup>。由于国外肝功能衰竭的分型和病因与我国差别很大，我国以慢性肝功能衰竭为主，本文对我国肝功能衰竭并发曲霉菌感染者的临床特征分析及相关性研究具有重大意义。

本研究结果显示，肝功能衰竭患者主要病因为病毒性肝炎，其中最为常见的是HBV感染。185例确定感染部位的患者中20%的存在多部位的感染，最常见的感染部位是腹腔，肺部次之。有资料显示，年龄小于50岁患者病死率显著低于年龄大于50岁患者。随着患者年龄的增大，各个器官功能衰退，明显减弱了肝细胞再生的功能，因此病死率升高，本研究选取患者平均年龄为（50.3 ± 3.2）岁，在50岁上下均匀分布。为防治各类细菌感染，87.7%患者使用了抗菌药物，以唑类和三代头孢类为主，部分患者存在联合应用多种抗菌药物的现象。患者感染的曲霉菌主要为烟曲霉菌，占50%以上，其次是黄曲霉菌和黑曲霉菌。肝功能衰竭合并曲霉菌感染后，给予抗曲霉菌治疗后，疗效欠佳，治疗无效以及死亡患者居多，因抗曲霉菌治疗疗效可能影响基础疾病的进展及转归，所以肝功能衰竭状态可能进一步加重，病情难以控制，会呈现出高病死率趋势，基于以上各方面，对于曲霉菌感染的预防和治疗就显得尤为重要。既往研究<sup>[26]</sup>发现肝功能衰竭患者预后与血清白蛋白、总胆酸、年龄等存在相关性，预后与白蛋白呈负相关，与总胆汁酸、直接胆红素、凝血酶原时间呈正相关，且与患者发生肝功能衰竭之前身体状况存在显著相关性，临床诊疗过程中可依据其肝功能衰竭程度，尽早做针对性保护措施，并给予保肝治疗及时追踪肝功能指标，降低肝功能衰竭患者的并发症。

目前，尚无特效疗法对肝功能衰竭进行治疗，但防治各种并发症可为肝移植或肝脏再生争取时间。肝功能衰竭患者主要的并发症是真菌感染，一旦发生，可加重病情，破坏患者自身免疫系统，感染控制更加困难。因此，应在重视治疗基础疾病的基础上，合理选用抗真菌类药物，并维持一定的疗程。

参 考 文 献

[1] 王玮, 赵彩彦, 王亚东, 等. 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭合并侵袭性肺曲霉病的临床特点与转归[J]. 中华传染病杂

表1 曲霉感染发生前抗菌药物的使用

抗菌药物类别	使用次数（例次）	构成比（%）
第三代头孢菌素类	103	25.55
硝咪唑类	84	20.84
青霉素类	74	18.36
唑类	51	12.65
第一代头孢菌素类	22	5.46
碳青霉烯类	19	4.71
氨基糖苷类	15	3.72
第四代头孢菌素类	11	2.73
第二代头孢菌素类	9	2.24
大环内酯类	8	1.98
其他	7	1.76
合计	403	100.00



- 志,2011,29(1):34-40.
- [2] Iizuka T, Okada H, Hata M, et al. A patient with acute invasive aspergillus sinusitis who died from drug-associated side effects[J]. *Practica Otologica*,2012,105(5):437-440.
- [3] 徐鹤翔, 吕春, 梁利民, 等. 老年戊型肝炎高胆红素血症并发侵袭性肺曲霉感染致肝衰竭1例[J]. *实用肝脏病杂志*,2015,18(3):308-309.
- [4] 邹颖, 钱志平, 张宇一, 等. 肝功能衰竭合并侵袭性肺曲霉病的临床特征与治疗[J]. *中华医院感染学杂志*,2012,22(4):705-708.
- [5] Júnior JNA, Song ATW, Campos SV, et al. Invasive *Trichosporon*, infection in solid organ transplant patients: a report of two cases identified using IGS1 ribosomal DNA sequencing and a review of the literature[J]. *Trans Infect Dis*,2014,16(1):135-140.
- [6] 蒋继贫, 陈孝平, 陈知水, 等. 肝功能衰竭合并严重感染患者肝移植术后的临床观察[J]. *临床外科杂志*,2009,17(9):608-610.
- [7] Asrani SK, O'Leary JG. Acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Mol Hepatol*,2016,18(12):61.
- [8] 刘晓燕, 苏海滨, 童晶晶, 等. 监测伏立康唑血药浓度治疗肝衰竭合并肺部真菌感染一例[J]. *中华全科医师杂志*,2017,16(8):628-630.
- [9] 周俊英, 孙惠. 伏立康唑联合卡泊芬净成功治疗2例肝功能衰竭合并侵袭性肺曲霉病[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(3):239-240.
- [10] 朱文媛, 盛吉芳, 杨益大, 等. 肝衰竭患者并发肺曲霉病八例临床分析[J]. *中华临床感染病杂志*,2014,7(5):455-457.
- [11] 李娟, 侯维, 朱跃科, 等. 肝衰竭患者合并侵袭性肺曲霉病24例临床分析[J]. *中华临床感染病杂志*,2015,8(6):557-559.
- [12] 段文斌, 段惠春, 周小平. 亚急性肝衰竭并发肺部曲霉感染1例报告[J]. *实用肝脏病杂志*,2012,15(2):160.
- [13] 肖二辉, 宁会彬, 康谊, 等. 肝衰竭合并侵袭性肺曲霉病的临床特点及危险因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(7):1378-1381.
- [14] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis[J]. *Hepatology*,2015,62(1):243-252.
- [15] 卓丽, 邓西龙, 李粤平, 等. 伏立康唑及卡泊芬净治疗肝衰竭并侵袭性肺曲霉病效果分析[J]. *广东医学*,2013,34(14):2246-2249.
- [16] 胡立红, 林丽, 李勇诚. 重症肺部感染后继发曲霉感染的临床研究[J]. *中华全科医学*,2014,12(8):1227-1229.
- [17] 刘树人, 罗显荣, 张雁, 等. 肝功能衰竭患者医院感染的临床特点分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2011,25(11):1053-1055.
- [18] 李妍, 杨宁, 洪炜, 等. 乙型肝炎相关肝功能衰竭继发感染的实验室指标变化特点研究[J]. *肝脏*,2017,22(7):613-617.
- [19] 陈明胜, 甘巧蓉, 江晓燕, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者合并肺部感染的临床分析[J]. *中华传染病杂志*,2015,33(4):193-197.
- [20] 郭爱斌, 龚海燕, 黄明敏, 等. 肝功能衰竭合并真菌感染老年患者的临床特点及预后影响因素[J]. *中国现代普通外科进展*,2017,20(5):358-361.
- [21] 张爱民, 辛绍杰. 病毒感染与肝功能衰竭[J]. *临床肝胆病杂志*,2012,28(10):729-731.
- [22] 石磊, 徐斌, 于法涛, 等. 乙肝相关慢加急性肝功能衰竭患者并发肺部感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2016,26(21):4900-4902.
- [23] 李宗良, 赖春颜, 梁敏锋, 等. 肝衰竭并发感染患者的临床特征分析[J]. *中国热带医学*,2014,14(2):221-222.
- [24] 闫涛, 李克, 李梵, 等. HBV感染所致慢加急性肝功能衰竭患者HBV变异的纵向研究[J]. *肝脏*,2010,15(3):155-159.
- [25] 张琳, 韩峰, 吴丹, 等. 暴发性肝功能衰竭患者的临床特征及其预后的影响因素[J]. *中华肝脏病杂志*,2010,18(8):614-617.
- [26] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(11):810-820.

(收稿日期: 2016-10-23)

(本文编辑: 孙荣华)

涂雪松, 涂新羽, 黄福恩, 等. 肝功能衰竭并发曲霉感染者的临床特征及相关性研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017,11(6):591-594.