

文章编号:1005-6947(2007)08-0800-03

· 文献综述 ·

肝移植术后真菌感染

李珂 综述 叶启发 审校

(中南大学湘雅三医院 移植中心、卫生部移植医学工程技术研究中心, 湖南 长沙 410013)

摘要:真菌感染是肝移植术后常见并发症之一,发生率和病死率高。笔者就肝移植术后真菌感染的危险因素及流行病学特点,诊断、预防和治疗方面作一文献综述。

[中国普通外科杂志,2007,16(8):800-802]

关键词:肝移植;真菌感染/并发症;手术后并发症;综述文献

中图分类号:R 657.2; R 44

文献标识码:A

肝移植外科技术日臻成熟,但术后并发真菌感染的治疗十分棘手,在实体器官移植中,肝移植术后真菌感染的发生率高达15%~42%,病死率达40%~80%,高于急性排异反应、肾功能衰竭和病毒感染^[1-2],已成为移植丢失和患者死亡的重要原因之一。笔者对近年肝移植术后真菌感染的诊疗进展作一综述。

1 肝移植术后真菌感染的危险因素

肝移植术后真菌感染大多发生在移植术后2个月内^[2],危险因素调查表明,肝移植术后真菌感染与下列因素有关:(1)术前受体全身状况差。受体为重症监护室(ICU)依赖者,肝功能评估C级者,术前血红蛋白过低及高胆红素水平,粒细胞缺乏症及血小板减少,低丙种球蛋白血症,尤老年患者,加之住院期反复应用广谱抗生素致菌群失调及留置导管增加了真菌感染机会^[3]。(2)伴有肝肺综合征。此类患者占肝硬化性终末期肝衰竭的30%~40%。该类患者多合并胸腔、腹腔大量积液,菌群移位、胸膜炎及腹膜炎,肝移植

术后很易合并真菌感染。(3)糖尿病。Nieto-Rodriguez等^[4]在肝移植病例对照研究中发现,高血糖是念珠菌感染的危险因素,病死率可达81%。Altiparmak等^[5]发现移植受体合并糖尿病时真菌感染率高,主要是毛霉菌感染;而Jimenez C等^[6]研究发现所有的肝移植术后毛霉菌感染患者都有围手术期糖尿病。(4)肾功能不全。肌酐水平升高,以及围手术期需要血液净化治疗是肝移植术后真菌感染的危险因素。Kawagishi等^[7]研究发现活体肝移植术后接受血液净化治疗的患者中,深部真菌感染率明显高于无需血液净化治疗的患者。(5)术前感染。巨细胞病毒(CMV)、6型人类疱疹病毒等具有免疫调节特性,可降低机体免疫力,增加肝移植患者真菌感染^[8]。无论受体还是供体术前真菌学检查及培养如发现处于带菌状态,则术后真菌感染风险加大^[9]。(6)手术相关因素。手术时间超过12h,术中大量输入如红细胞,冷冻血浆和冷沉淀等血制品,胆管吻合方式,手术并发症如胆道、血管并发症、出血相关并发症,供肝冷缺血时间以及再次移植都是器官移植后真菌感染的危险因素,且多为深部真菌感染,病死率较高。

2 肝移植术后真菌感染的流行病学特征

肝移植术后真菌感染部位主要在

呼吸道、腹腔、胆道、肠道、血液、皮肤黏膜及中枢神经系统,其中以肺部感染最常见。肝移植术后真菌感染病原菌较多^[10],以念珠菌为最,占80%^[11]。念珠菌又以白色念珠菌为主,随着抗真菌药物的临床应用,非白色念珠菌感染有增多趋势且出现耐药,如光滑念珠菌感染近年在器官移植中常见。曲霉菌感染为第二常见的真菌病原体占15%^[12]。肝移植受者的侵袭性曲霉菌感染发生率5%~42%^[13],多发生于肺部,病死率高达70%~90%。毛霉菌感染是一种罕见的机会感染,病原菌经血液或淋巴液播散均可致肺毛霉菌感染。Jimenez等^[6]报道肝移植术后毛霉菌的发生率较其他实体器官移植受体更高,尤其是与外界接触的切口部位更易感染。刘静等^[14]报道肝移植术后毛霉菌感染的11例中有10例切口毛霉菌感染。隐球菌感染主要侵犯脑及肺,致病菌主要是新型隐球菌。近年来还出现了一些其他少见菌属。

3 肝移植术后真菌感染的诊断

肝移植术后真菌感染的诊断有其特殊性,很大程度上要依靠临床表现并需反复真菌培养和经验性治疗,尤其是高危患者。其临床特点如念珠菌血症早期可能有发热、寒战等不适,或为胃肠炎或膀胱炎症状;严重的全身性感染可出现反应淡漠、红斑

收稿日期:2007-04-06;

修订日期:2007-07-03。

作者简介:李珂,男,河南许昌人,中南大学湘雅三医院博士研究生,主要从事肝脏移植、肝癌方面的研究。

通讯作者:李珂 E-mail:like374@163.com

结节,甚至感染性休克。肺曲霉菌感染早期发热和咳痰不突出,而无力、虚弱明显,常表现为逐步加重伴呼吸困难、渗出性肺炎,多种抗生素治疗无效,严重者可发生肺梗塞、肺出血。有时出现肌肉结节、视力改变、血栓性静脉炎、神经系统等表现,应引起重视,必要时行口腔及眼底的检查。

组织活检和真菌培养是确诊的主要方法。特别是合并有高危因素的受体应及时多次、多途径采集多种标本(如血、尿等)同时进行培养。除受者的体液外,拔除的导管也应作为病原学检查的标本。Fortun等^[15]报道曲霉菌的培养率仅为40%,血培养的诊断率不到5%。所以一次培养阴性不能排除感染的可能,必要时行组织活检。组织切片上观察到真菌成分能确诊深部真菌病。

真菌侵入机体后,在短期内血循环中出现可溶性抗原,故可用多种免疫学方法检测真菌抗原成分而诊断真菌感染。如乳胶凝集法(LA)检测循环荚膜多糖抗原和血清中 β -D葡萄糖,半乳糖甘露糖的抗原学检测已经临床证实^[3]。Cooper等^[16]指出,原降钙素、血清淀粉A及c反应蛋白等的测定也有助于真菌感染的诊断。多聚酶链式反应(PCR)有较好的敏感性和特异性,但以上方法均因为较高的假阳性率限制了其临床应用。目前,对念珠菌和曲霉菌特异性更高的PCR方法已建立,其他菌种的PCR方法仍需进一步调整和证实。

曲霉菌在血中繁殖可以形成团块堵塞小动脉,造成组织梗塞坏死,从而形成典型的“曲球”表现,特别是在肺部和脑组织中。CT及MRI常可见结节样病变周围有淡晕圈及新月状透亮区和空洞样改变。故认为影像学检查对于曲霉菌感染具有重要诊断价值^[17]。

4 肝移植术后真菌感染的预防

针对可能导致真菌感染的各种高危因素,采取贯穿于各个环节的积极预防措施极为重要。(1)做好充分的术前准备,ICU 依赖期对住院患者,

应选择性地应用细菌敏感的窄谱抗生素,且积极治疗肾功能不全,控制血糖,纠正术前过低的血红蛋白以及高胆红素水平,预防和治疗细菌感染或病毒感染,加强营养,提高患者耐受力。(2)对合并肝肺综合征者,术前积极改善肺功能,治疗胸水,进行肺功能锻炼。(3)对合并糖尿病者,严格按糖尿病常规处理,将餐后血糖控制在5~8mmol/L。(4)预防性应用抗真菌药物。移植前对受者进行全面检查,同时多途径取分泌物或排泄物快速进行真菌学检查及培养,发现带菌状态,即给予预防性治疗,直至各项指标转阴。Shah等^[18]发现肝移植术后高危患者预防性应用两性霉素B者严重真菌感染率较低。Sharpe等^[19]认为伊曲康唑预防肝移植术后真菌感染安全有效。美国感染性疾病协会(IDSA)推荐针对高危患者预防性地应用上述两种抗真菌药。(5)手术仔细操作,精细吻合,避免肝动脉血栓形成,缩短手术时间,减少术中术后出血,降低手术相关的高危因素。(6)加强围手术期管理,包括呼吸道、口腔及创口护理,术前口服肠道去污剂和清洁灌肠,术后每日以制霉菌素漱口,及早拔除各种插管。(7)术后加强环境监测和消毒。Rainer等^[20]报告,在医院特护病房和走廊空气中发现有曲霉菌和其他48种致病性真菌。所以对患者应行保护性隔离,以免交叉感染。(8)早期肠内营养可减少肠道菌群易位,减少真菌机会性感染^[21]。

5 肝移植术后真菌感染的治疗

抗真菌治疗应该遵循清除病灶、调整免疫抑制剂及抗真菌药物应用的治疗原则。(1)真菌感染灶引流清创。充分清除皮肤表面感染灶的坏死物质、失活组织以及真菌菌斑,直至显露创面下方约2~3mm处的新鲜肉芽组织,保持创面干燥,减少分泌物,促进局部伤口血液循环,从而抑制真菌繁殖,促进组织愈合。脑脓肿在条件许可的情况下,也应行外科引流,直到临床症状或影像学证据消

失^[22]。(2)调整免疫抑制剂,特别是停用激素和抑制粒细胞生成的药物,对已有感染或白细胞降低者应减少霉酚酸酯的用量或停用。当深部真菌感染威胁到生命时,宁可承担发生排斥反应的风险,也要大幅度降低免疫抑制剂的使用,而且部分抗真菌药物可提高部分免疫抑制剂的血药浓度。故当发生严重的真菌感染应减量或停用免疫抑制剂。(3)真菌感染的药物治疗。目前常用的有:①多烯类作用在真菌细胞膜,主要是两性霉素B及其脂类制剂。其特点是广谱,耐药少,但副作用特别是肾毒性大,应用两性霉素B过程中需监测环孢素血药浓度、肾功能和电解质平衡。使用两性霉素B前补充钠盐可有效减少肾毒性。两性霉素脂质体能减轻肾毒性但并不提高疗效。②氟胞嘧啶为窄谱抗真菌药,可通过血脑屏障,常与两性霉素B联用治疗隐球菌性脑膜炎。③吡咯类能抑制真菌的麦角甾醇合成。此类药物种类较多,其中咪唑类因毒性大而仅限于外用。三唑类,如氟康唑主要用于白色念珠菌的预防,但耐药性已不断出现,且存在对氟康唑有天然耐药性的真菌。第二代三唑—伊曲康唑和伏立康唑对白色念珠菌、部分非白色念珠菌和曲霉菌有一定疗效,伏立康唑还可以通过血脑屏障。在治疗侵袭性曲霉菌感染方面,伏立康唑优于传统的两性霉素B^[23]。广谱三唑抗真菌药泊沙康唑(posaconazole, Noxafil)已于2006年获得FDA批准,可预防某些曲霉属和念珠菌属引起的真菌感染,用于难治性疾病或其他药物耐药引起的真菌感染,即曲霉病、镰刀菌病和接合菌病。Ullmann等^[24]报道该药在预防侵袭性曲霉菌感染,降低真菌感染病死率方面优于氟康唑。④棘白菌素类第一个药物是科赛斯(卡泊芬净),此类药物对严重念珠菌感染和或曲霉菌感染有很好的疗效,因为其能破坏真菌的细胞壁,对人类毒性较小,尤其适合于合并肝肾功能不全者,但对隐球菌和毛霉菌无效。联合抗真菌药物治疗侵袭性真菌感染是

将棘球白素与三唑类或两性霉素 B 联合。由于受体肝、肾功能障碍以及抗真菌药可提高免疫抑制剂血药浓度的影响,在应用抗真菌药时必须考虑感染以外的诸多因素,尽可能选用肝肾毒性小的抗真菌药物,必要时减量。

总之,真菌感染已成为导致移植失败和死亡的主要原因之一,因此掌握肝移植术后真菌感染的流行病学特征、提高警惕,预防真菌感染的危险因素,及早确诊和处理真菌感染,对于降低移植受者真菌感染患病率和病死率,提高移植存活率具有重要意义。

参考文献:

- [1] Adam R, McMaster P, Dgrady JG, *et al.* Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry [J]. *Liver Transok*, 2003, 9 (12): 1231 - 1243.
- [2] Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7 (3): 297 - 305.
- [3] Dictar MO, Maiolo E, Alexander B, *et al.* Mycoses in the transplanted patient [J]. *Med Mycol* 2000, 38 (S1): 251 - 258.
- [4] Nieto-Rodríguez JA, Kusne S, Manez R, *et al.* Factors associated with the development of candidemia and candidemia-related death among liver transplant recipients [J]. *Ann Surg*, 1996, 223 (1): 70 - 76.
- [5] Altıparmak MR, Apaydin S, Trablus S, *et al.* Systemic fungal infections after renal transplantation [J]. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34 (4): 284 - 288.
- [6] Jimenez C, Lumbreras C, Aguado JM. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (3): 476 - 480.
- [7] Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, *et al.* Risk factors and impact of beta-D glucan on invasive fungal infection for the living donor liver transplant recipients [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 209 (3): 207 - 215.
- [8] Kusne S, Blair JE. Viral and fungal infections after liver transplantation - part II [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12 (1): 2 - 11.
- [9] Ruiz I, Gavalda J, Monforte V, *et al.* Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6 (1): 178 - 182.
- [10] Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17 (1): 113 - 134.
- [11] Gladly RA, Richardson SE, Davies HD, *et al.* Candida infection in pediatric liver transplant recipients [J]. *Liver Transplant Surg*, 1999, 5 (1): 16 - 27.
- [12] Hadley S, Karchner AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 1995, 9 (4): 1045 - 1074.
- [13] Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7 (3): 297 - 305.
- [14] 刘静,梁慧,张薇,等. 原位肝移植术后并发毛霉菌感染 11 例分析 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12 (4): 275 - 276.
- [15] Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez M E, *et al.* Aspergillus antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2001, 71 (1): 145 - 149.
- [16] Cooper D, Sharples L, Comelissen J, *et al.* Comparison between procalcitonin, Serum Amlloid, and C-reactive protein as marker of serious bacterial and fungal infection after solid organ transplantation [J]. *Transplantation Pro*, 2001, 33 (1 - 2): 1808 - 1810.
- [17] 赵于军,黄祖发,叶启发,等. 原位肝移植术后肺曲霉菌病 2 例 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13 (7): 498.
- [18] Shah T, Lai WK, Gow P, *et al.* Low-dose amphotericin for prevention of serious fungal infection following liver [J]. *Transpl Infect Dis*, 2005, 7 (3 - 4): 126 - 132.
- [19] Sharpe MD, Ghent C, Grant D, *et al.* Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study [J]. *Transplantation*, 2003, 76 (6): 977 - 983.
- [20] Rainer J, Peintner U, Poder R. Biodiversity and concentration of air-borne fungi in a hospital environment [J]. *Mycopathologia*, 2001, 149 (2): 87 - 97.
- [21] 成柯,黄祖发,朱晒红,等. 原位肝移植术后近期感染分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13 (3): 216 - 219.
- [22] Czartoski T. Central nervous system infections in transplantation [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2006, 8 (3): 193 - 201.
- [23] Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (7): 707 - 717.
- [24] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (4): 335 - 347.