

文章编号:1005-6947(2007)08-0744-03

· 肝移植专题研究 ·

# 原位肝移植术后 48 例次真菌感染的诊治体会

叶启发, 李珂, 明英姿, 陈晚平, 万齐全, 乔兵兵

(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:**目的 探讨原位肝移植术后真菌感染的诊断及治疗方法。方法 回顾性分析 147 例肝移植受体术后发生真菌感染的诊治情况。结果 147 例患者中, 29 例发现真菌感染 48 例次, 感染率为 19.73% (29/147)。感染好发的部位依次为肺 (33.34%, 16/48), 肠道 (22.92%, 11/48), 泌尿系统 (20.83%, 10/48)。其中白色念珠菌感染占 52.08%, 光滑念珠菌感染占 22.92%, 热带念珠菌感染占 12.50%, 曲霉菌感染占 8.34%, 毛霉菌感染占 4.17%。氟康唑治疗有效者占 41.38%, 伊曲康唑治疗有效者占 27.59%, 科赛斯治疗有效者 13.79%, 24 例感染患者治愈, 总有效率为 82.76%。5 例死亡, 病死率 17.24%。结论 肝移植术后真菌感染的发生率较高, 依据影像学检查和病原学检查等可早期诊断真菌感染, 及时选用氟康唑、伊曲康唑及科赛斯等早期治疗是治愈真菌感染的关键。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(8):744-746]

**关键词:** 肝移植; 真菌感染/并发症; 手术后并发症/治疗

**中图分类号:** R 617 **文献标识码:** A

## Diagnosis and treatment of fungal infection after orthotopic liver transplantation: a report of 48 occurrences

YE Qi-fa, LI Ke, MING Ying-zi, CHEN Wan-ping, WAN Qi-quan, QIAO Bing-bing.

(The Transplantation Center, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the diagnosis and treatment method of fungal infection after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods** A retrospective survey of 29 fungal infection patients in 147 patients who underwent liver transplantation was made. **Results** Twenty-nine patients (19.73%) had 48 occurrences of invasive fungal infection. Lung fungal infection was found in 16 cases (33.34%), intestine in 11 cases (22.92%), and genitourinary system in 10 cases (20.83%). Pathogens were *Candida albicans* (52.08%), *Candida tropicalis* (12.50%), *Aspergillus* (8.34%) and mold fungus (4.17%). Twelve cases were effectively treated with fluconazole, 8 cases with itraconazole, and 4 cases with caspofungin. 24 cases were cured with the curative rate being 82.76%, and 5 cases died with the mortality being 17.24%. **Conclusions** The rate of fungal infection after liver transplantation is high. Imaging and pathogenic studies should be done to early diagnose fungal infection, which could be timely treated with effective antifungal agents, such as fluconazole, itraconazole and caspofungin

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(8):744-746]

**Key words:** Liver Transplantation; Fungal Infection/compl; Postoperative Complications/ther

**CLC number:** R 617

**Document code:** A

肝移植作为治疗终末期肝脏疾病的有效手段已被普遍接受。但移植后免疫抑制剂及广谱抗生素的大量使用使受体免疫功能低下, 术后真菌感

染发生率高 (15% ~ 42%), 病死率高达 40% ~ 80%, 高于急性排异反应、肾衰竭和病毒感染等<sup>[1-3]</sup>, 已成为移植体丧失和患者死亡的重要原因之一。笔者对我院 2005 年 1 月—2007 年 1 月 147 例肝移植受体术后发生真菌感染的 29 例患者的资料进行分析, 探讨真菌感染的临床诊断及治疗方法, 现报告如下。

收稿日期: 2007-04-06; 修订日期: 2007-07-16。

**作者简介:** 叶启发, 男, 湖北襄樊人, 中南大学湘雅三医院副院长, 主要从事肝胆外科, 器官移植方面的研究。

**通讯作者:** 李珂 E-mail: like374@163.com

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组男116例,女31例;年龄30~61岁。移植适应证:原发性肝癌27例,肝炎后肝硬化102例,其他类型肝硬化4例,暴发型乙型肝炎肝功能衰竭9例,其他终末期肝病5例。143例改良背驮式原位肝移植,4例经典式原位肝移植。术后应用他克莫司、霉酚酸酯及强的松预防排斥反应。

### 1.2 真菌感染的临床表现与诊断依据

发热(15/29)和白细胞升高(18/29)是最常见的临床表现,另外11例患者无明显全身症状,而以感染部位的局部症状为主,3例表现为口腔及咽部黏膜有白色假膜;6例肺部感染表现为严重咳嗽、呼吸困难;局部皮肤坏疽1例,切口白色毛霉样物1例。

147例均于术后1个月内,每周1次进行受体体液(痰、血、尿、引流液等)真菌培养,培养阳性或临床上出现真菌感染的可疑征象时则连续真菌培养。每周1次胸部X线摄片。若出现下列情况即可诊断为肝移植术后真菌感染:有全身或局部感染症状(发热、白细胞升高)经广谱抗生素和抗病毒治疗无效,且同时存在真菌感染的高危因素,加上真菌培养特异性染色或组织病理学检查获得阳性结果,连续2次或2次以上出现1种真菌,且间隔时间超过1周,或2个部位获得同一真菌;结合胸腹部CT影像学检查有阳性及活组织检查结果<sup>[4]</sup>。

### 1.3 治疗方法

对于临床上高度怀疑真菌感染的患者,在做各种病原学检查的同时,先依据经验应用抗真菌药物大扶康200~400mg/d静脉滴注,治疗3~5d无效者,根据病情及实验室检查,改用伊曲康唑200~400mg/d静脉滴注治疗,4例肾功能损害严重的患者给予科赛斯(卡泊芬净),第1天静脉滴注70mg/d负荷剂量,随后每天给予50mg/d的剂量,其中2例需要进行透析治疗。肠管真菌感染者还给予制霉菌素15万U/d口服,同时减少免疫抑制剂的用量或停用。

## 2 结果

### 2.1 患病率、好发部位及感染类型

147例患者中,29例术后并发真菌感染48例次(11例发生2次以上不同部位或不同菌株的感

染),感染发生率为19.73%(29/147)。感染发生在术后6~43d,中位时间为术后21d,感染好发的部位依次为肺(33.34%,16/48),肠道(22.92%,11/48),泌尿系统(20.83%,10/48)、腹腔(14.58%,7/48),切口和皮肤(6.25%,3/48)及血液(2.08%,1/48)。其中体液(痰、血、尿、引流液等)或导管真菌培养阳性42例次,胸腔积液和腹腔包裹性积液穿刺引流物检出真菌各3次。在48例次真菌感染中,25例次(52.08%)为白色念珠菌感染,11例次(22.92%)为光滑念珠菌感染,6例次(12.50%)为热带念珠菌感染,4例次(8.34%)为曲霉菌感染,2例次(4.17%)毛霉菌感染。

### 2.2 疗效与病死率

氟康唑治疗有效者12例占总例数的41.38%,占治疗例数的85.71%(12/14);2例(6.90%)治疗无效。伊曲康唑治疗有效者8例,占总例数的27.59%,占治疗例数的80.00%(8/10);2例(6.90%)治疗无效;科赛斯治疗有效者4例占总例数的13.79%,占治疗例数的75.00%(1/4);1例(3.45%)治疗无效。24例感染患者治愈,总有效率为82.76%;5例死亡,病死率17.24%(5/29)。

## 3 讨论

真菌感染是肝移植后威胁受体存活的主要因素之一。本组的真菌感染发生率为19.73%,病死率为17.24%,可见真菌感染是影响肝移植围手术期生存率的重要原因之一。Gladdy RA等<sup>[5]</sup>报道白色念珠菌感染为肝移植术后第一常见的真菌病原体。在本组48例次肝移植真菌感染中,白色念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、曲霉菌和毛霉菌均有阳性培养,其中白色念珠菌感染占到真菌感染的52.08%。此结果与国内外真菌感染流行病学特点一致。本组肝移植术后真菌感染部位以肺部最常见,次之为肠道,因在肝移植术后的免疫抑制状态下肠管正常菌群和屏障作用易遭到破坏,而成为最常见的感染部位之一。值得注意的是切口及皮肤的毛霉菌感染,国内报道较少,本组的2例都伴有围手术期糖尿病和不同程度的肾功能不全。与Altiparmak等<sup>[6-7]</sup>报道一致。

肝移植患者真菌感染的病死率较高,肝移植术后的真菌感染往往缺乏非移植患者常见的真菌感染表现,笔者通过评价患者的高危因素,并进行密切的临床观察,定期对体液和导管分泌物进行

培养,特别是对合并高危因素的受体应反复检查,发现综合几种非培养方法进行诊断,较单一检查方法更有价值。

感染病例的病原菌多为白色念珠菌(52.08%),由于大部分感染受体对大扶康治疗有良好反应且未出现明显的副作用,当临床症状缓解,体温及白细胞逐渐降至正常时继续用2~3周,体液及影像学检查无真菌感染征象后停药。对于大扶康治疗无效的,如非白色念珠菌或曲霉菌感染者可选用伊曲康唑;肝肾功能不全者选用科赛斯,对严重念珠菌感染和/或曲霉菌感染有很好的疗效,其抗菌作用是破坏真菌的细胞壁,对人类毒性较小。对于皮肤表面的感染灶应充分清除坏死物质及真菌菌斑,直至显露创面下方约2~3mm处的新鲜肉芽组织,配合局部微波理疗,保持创面干燥,减少分泌物形成,以利于促进局部伤口血液循环及组织愈合。

本组资料表明,肝移植患者真菌感染的病死率较高,待出现临床表现时再进行检查和诊断,常会贻误治疗时机。早期诊断和及时治疗是治愈的关键。综合文献,针对可能导致真菌感染的各种高危因素,本移植中心常规采取预防措施并贯穿于各个环节:(1)做好术前准备。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,预防和治疗真菌感染或病毒感染,加强营养,提高耐受力。(2)加强围手术期管理,包括呼吸道、口腔及创口护理,于术前口服肠道去污剂和清洁灌肠。术后及早拔除各种引流管。(3)预防性应用抗真菌药物。Shah等<sup>[8]</sup>研究发现肝移植术后高危患者随机分为两性霉素B预防性应用组和安慰剂对照组,前者产生的严重真菌感染率较低,两组在ICU转出生存率上也有明显差异。所以移植前应对受体进行全面检查,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,一旦发现带菌状态,立即给予预防性治疗,直至各项指标转阴。(4)及时调整免疫抑制剂及预防性应用抗生素的用药方案。对感染高危患者选用非激素类的治疗方案;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。预防用药应选用窄谱抗生

素,尽量根据细菌培养结果用药,降低二重感染的几率。无细菌感染证据时及时停用抗生素。(5)术后加强环境监测和消毒。Rainer等<sup>[9]</sup>报告医院特护病房和走廊空气中有曲霉菌和其他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。(6)术后早期肠内营养。由于肝移植手术创伤及长时间的全肠道外营养治疗使肠管黏膜萎缩、屏障作用破坏,造成肠管菌群失调,为真菌的迅速繁殖导致肠源性真菌感染提供了机会。因此尽快恢复胃肠道功能,早期渐进的肠内营养可减少肠道菌群易位,抑制真菌生长,有助于减少肠管真菌感染<sup>[10]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Rabkin JM, Orolloff SL, Corless CL, *et al.* Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients [J]. *Am J Surg*, 2000, 179(5): 426-430.
- [2] Adam R, McMaster P, O'grady JG, *et al.* Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry [J]. *Liver Transplantation*, 2003, 9(12): 1231-1243.
- [3] Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* [J]. 2006, 7(3): 297-305.
- [4] 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.
- [5] Gladdy RA, Richardson SE, Davies HD, *et al.* Candida infection in pediatric liver transplant recipients [J]. *Liver Transplant Surg* 1999, 5(1): 16-24.
- [6] Altiparmak MR, Apaydin S, Trablus S, *et al.* Systemic fungal infections after renal transplantation [J]. *Scand J Infect Dis*, 2002, (34)4: 284-288.
- [7] Jimenez C, Lumbreras C, Aguado JM. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2002, 15, 73(3): 476-480.
- [8] 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.
- [9] Rainer J, Peintner U, Poder R. Biodiversity and concentration of airborne fungi in a hospital environment [J]. *Mycopathologia*, 2001, 149(2): 87-97.
- [10] 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.