

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205806

· 论 著 ·

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者医院侵袭性肺真菌病的临床研究

贺新春, 唐世刚, 陈亮, 朱柏宁

(湖南省人民医院感染科, 湖南长沙 410005)

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者医院侵袭性肺真菌病的临床特征及相关危险因素。**方法** 收集 2013 年 11 月—2019 年 8 月某院收治的 HBV-ACLF 住院患者临床资料,按是否发生医院侵袭性肺真菌病分成 HBV-ACLF 医院侵袭性肺真菌病组(研究组)和 HBV-ACLF 非医院侵袭性肺真菌病组(对照组),分析患者医院侵袭性肺真菌病临床特征、病原菌种类及危险因素。**结果** 共纳入 119 例患者,其中研究组 50 例,对照组 69 例。研究组 50 例患者均有咳嗽、咳痰,29 例有发热,12 例有明显胸闷、气促及低氧血症,28 例肺部听诊可闻及湿啰音;50 例患者胸部 CT 示肺均有不同程度的改变,血清 1-3- β -D 葡聚糖抗原检测、半乳甘露聚糖抗原检测阳性率分别为 72.00%、36.00%。共分离真菌 30 株,最常见的真菌为白假丝酵母菌(43.33%)、曲霉菌属(33.33%),28 天病死率为 76.00%。长期使用广谱抗菌药物、中性粒细胞绝对计数减少、接受侵袭性操作、28 天死亡患者数所占比例以及总胆红素水平、国际标准化比值、终末期肝病模型评分、住院时间研究组患者均高于对照组患者(均 $P < 0.05$)。**结论** HBV-ACLF 医院侵袭性肺真菌病患者临床表现无明显特异性,主要感染真菌为假丝酵母菌属,与长期使用广谱抗菌药物、中性粒细胞绝对计数减少、接受侵袭性操作等相关,预后差。

[关键词] 肝衰竭;病毒性肝炎,乙型;医院感染;真菌感染;临床特征

[中图分类号] R575.3 R379

Clinical study on nosocomial invasive pulmonary mycosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

HE Xin-chun, TANG Shi-gang, CHEN Liang, ZHU Bai-ning (Department of Infectious Disease, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics and risk factors of nosocomial invasive pulmonary mycosis(IPM) in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** Clinical data of HBV-ACLF patients who were admitted to a hospital between November 2013 and August 2019 were collected, according to whether patients had IPM, they were divided into HBV-ACLF nosocomial IPM group (study group) and HBV-ACLF non-nosocomial IPM group (control group), clinical characteristics, pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial IPM were analyzed. **Results** A total of 119 patients were included in study, 50 in study group and 69 in control group. In study group, 50 patients all had cough and expectoration, 29 had fever, 12 had obvious chest tightness, shortness of breath and hypoxemia, 28 had moist rales through lung auscultation; chest CT of 50 patients showed changes in different degrees, positive rates of serum 1-3- β -D-glucan antigen and galactomannan antigen were 72.00% and 36.00% respectively. A total of 30 strains of fungi were isolated, the most common fungi were *Candida albicans* (43.33%) and *Aspergillus spp.* (33.33%), the 28-day mortality was 76.00%. Long-term use of broad-spectrum antimicrobial agents, decrease of absolute neutrophil count, invasive procedure, proportion of 28-day mortality, total bilirubin level, international standardized ratio, score in model for end-stage liver disease, and length of hospital stay in study group were all higher than those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Clinical manifestations of HBV-ACLF patients with nosocomial IPM have no obvious specificity, the main infection fungus is *Candida spp.*, which is related to the long-term use of broad-spectrum antimicrobial

[收稿日期] 2019-12-16

[基金项目] 湖南省卫生计生委科研课题(B2019054);长沙市科技计划项目(kq1801087)

[作者简介] 贺新春(1974-),女(汉族),湖南省平江县人,副主任医师,主要从事肝病诊疗研究。

[通信作者] 贺新春 E-mail: xchhe@126.com

agents, decrease of absolute neutrophil count and invasive procedure, prognosis is poor.

[Key words] liver failure; hepatitis B; healthcare-associated infection; fungal infection; clinical characteristic

肝衰竭是临床上常见的危重症之一,我国肝衰竭的主要病因是肝炎病毒,尤其是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)。据统计,慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)在肝衰竭中占 90%左右,在我国 HBV 高流行地区,70%以上的 ACLF 为乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF),导致每年约 12 万人死亡^[1-2]。肝衰竭患者免疫功能紊乱,肠道微生态失衡及屏障功能障碍,住院时间延长,常合并感染,需要长期应用抗菌药物乃至广谱抗菌药物等,医院真菌感染增多,治疗困难^[1, 3-6]。侵袭性肺真菌病起病隐匿,临床表现缺乏特异性,容易被原发病或继发感染所掩盖,缺乏快速、准确的诊断方法,在各类肺真菌病中病情最严重,病死率最高,容易造成漏诊、误诊及延误治疗^[7-8]。HBV-ACLF 患者合并医院侵袭性肺真菌病,预后极差,病死率更高。了解 HBV-ACLF 患者医院侵袭性真菌感染的临床特征和影响因素,有助于采取重点预防和针对性治疗等措施,缩短 HBV-ACLF 患者住院时间,降低病死率。为此分析某院收治的 HBV-ACLF 合并侵袭性肺真菌病患者的临床特征及影响因素,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 回顾性分析某院 2013 年 11 月—2019 年 8 月收治的 HBV-ACLF 患者,按是否发生医院侵袭性肺真菌病分成 HBV-ACLF 医院侵袭性肺真菌病组(研究组)和 HBV-ACLF 非医院侵袭性肺真菌病组(对照组)。肝衰竭符合 2018 年《肝衰竭诊治指南》诊断标准^[9]。本研究两组患者均排除丙型肝炎者,酒精、药物、恶性肿瘤等相关性肝衰竭或 ACLF 及严重心肾肺疾病者,均无免疫抑制剂和糖皮质激素使用史。侵袭性肺真菌病的诊断依据我国制定的肺真菌病诊治原则(草案)与专家共识^[8, 10],将诊断分为确诊、临床诊断、拟诊 3 个级别,其中确诊需满足宿主因素、临床特征、微生物学及组织病理学 4 个方面的相应要求,肺组织病理学在侵袭性肺真菌病诊断上具有重要价值,但肝衰竭患者由于凝血功能差,基础情况差,往往不允许进行肺组织活检。本研究侵袭性肺真菌病患者均为临床诊断,满

足宿主因素、临床特征及微生物学检查,即合格痰标本直接镜检发现菌丝,且培养连续 ≥ 2 次分离到同种真菌或血清 1-3- β -D 葡聚糖抗原检测(G 试验)连续 2 次阳性或血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)连续 2 次阳性。医院真菌感染诊断标准参照中华人民共和国卫生部 2001 年发布的《医院感染诊断标准(试行)》^[11]。

1.2 研究方法 采用回顾性分析方法,对 HBV-ACLF 患者的诊断、外周血中性粒细胞绝对计数、总胆红素(TBIL)、国际标准化比值(INR)、G 试验和 GM 试验、住院期间使用抗菌药物种类及累积时间,侵入性操作次数(包括腹腔穿刺,中心静脉置管)进行调查、记录。

1.3 相关定义 长期使用广谱抗菌药物指使用三代头孢菌素或碳青霉烯类抗生素 2 周以上。外周血中性粒细胞绝对计数减少指中性粒细胞绝对计数连续 10 d 低于 $1.5 \times 10^9/L$ 。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分 = $9.6 \times \ln$ [肌酐浓度(mg/dL)] + $3.8 \times \ln$ [胆红素浓度(mg/dL)] + $11.2 \times \ln$ (INR) + 6.4 × 病因,其中肌酐浓度 1 mg/dL = $88.4 \mu\text{mol/L}$,胆红素浓度 1 mg/dL = $17.1 \mu\text{mol/L}$,病因赋值:胆汁性或酒精性为 0,其他为 1。

1.4 统计学方法 所有数据统计分析应用 SPSS 17.0 软件包处理,计量资料用均数 ± 标准差表示,计数资料用率(%)表示,两组间均数比较采用方差分析,两组间计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 119 例患者,其中研究组 50 例,对照组 69 例。研究组患者中,男性 34 例,女性 16 例;年龄 28~85 岁,平均(57.00 ± 10.24)岁。对照组患者中,男性 54 例,女性 15 例;年龄 27~79 岁,平均(61.00 ± 10.22)岁。两组患者年龄、性别及一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

2.2 医院侵袭性肺真菌病临床特征 50 例 HBV-ACLF 合并医院侵袭性肺真菌病患者中,29 例有发热,体温为 38.0~39.2℃,均无明显畏寒、寒战;所有患者均有咳嗽、咳痰,其中 2 例患者咯血,1 例患

者咳铁锈色痰;12 例患者有明显胸闷、气促,血气分析提示低氧血症;28 例患者肺部听诊可闻及湿啰音。21 例患者胸部 CT 显示支气管肺炎样阴影,两中下肺野有点状或小片状渗出阴影,其中 3 例伴有晕轮征;10 例患者呈大片肺炎阴影,其中 1 例伴有晕轮征;7 例患者为两肺近胸膜下结节影,其中 2 例伴有晕轮征;12 例患者仅表现为肺纹理增粗紊乱或间质性改变。G 试验阳性率为 72.00%(36 例),GM 试验阳性率为 36.00%(18 例)。

2.3 医院侵袭性肺真菌病真菌分布 共分离真菌 30 株,酵母菌属占 66.67%,曲霉菌属占 33.33%。见表 1。

2.4 医院侵袭性肺真菌病相关因素分析 长期使用广谱抗菌药物、中性粒细胞绝对计数减少、接受侵袭性操作患者所占比率,研究组分别为 90.00%、

68.00%、76.00%,对照组分别为 75.36%、42.03%、57.97%,两组患者比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),研究组患者 TBIL、INR、MELD 水平、28 天病死率及住院时间均高于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 HBV-ACLF 患者医院侵袭性肺真菌病分离真菌分布
Table 1 Distribution of fungi isolated from HBV-ACLF patients with nosocomial IPM

真菌	株数	构成比(%)
白假丝酵母菌	13	43.33
曲霉菌属	10	33.33
光滑假丝酵母菌	3	10.00
克柔假丝酵母菌	2	6.67
未分类酵母样真菌	2	6.67
合计	30	100.00

表 2 HBV-ACLF 患者医院侵袭性肺真菌病相关因素分析

Table 2 Related factors of nosocomial IPM in patients with HBV-ACLF

项目	研究组(n=50)	对照组(n=69)	χ^2/F	P
长期使用广谱抗菌药物[例(%)]	45(90.00)	52(75.36)	4.12	0.042
中性粒细胞绝对计数减少[例(%)]	34(68.00)	29(42.03)	7.85	0.005
接受侵袭性操作[例(%)]	38(76.00)	40(57.97)	4.17	0.041
28 天死亡[例(%)]	38(76.00)	19(27.54)	27.29	<0.001
TBIL[$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]	392.48 \pm 105.84	341.10 \pm 98.30	7.02	0.009
INR($\bar{x} \pm s$)	3.12 \pm 8.60	2.53 \pm 8.13	10.12	0.002
MELD 评分($\bar{x} \pm s$)	34.98 \pm 8.60	29.82 \pm 8.13	11.13	0.001
住院日数(d, $\bar{x} \pm s$)	56.71 \pm 17.26	39.45 \pm 16.78	42.81	<0.001

3 讨论

侵袭性肺真菌病日渐增多,已引起广泛关注。侵袭性肺真菌病发病危险因素主要包括持续的中性粒细胞减少,存在移植物抗宿主病,应用糖皮质激素或免疫抑制剂,有侵袭性真菌感染史,艾滋病患者,有慢性基础疾病,创伤,大手术,长期入住 ICU,留置各种导管和长期使用广谱抗菌药物等^[8, 12-14]。侵袭性真菌病的病原体常因患者免疫功能异常的不同而有所差异,念珠菌病往往与患者的黏膜屏障破坏和真菌定植密切相关。曲霉菌病往往与细胞免疫功能异常相关,尤其是粒细胞减少或缺乏患者^[15]。

HBV-ACLF 患者一方面由于肝细胞大量坏死伴随单核-巨噬细胞系统受损,补体合成明显减少,调理作用下降,加上失代偿期肝硬化患者多伴有脾功能亢进,中性粒细胞绝对计数低下,体液免疫、细

胞免疫紊乱;另一方面由于胃肠道淤血及肠道菌群失调,肠道屏障功能障碍,导致肠道病菌易位。因同时存在黏膜屏障的异常和粒细胞减少,临床上 HBV-ACLF 患者假丝酵母菌和曲霉菌的侵袭性感染较常见^[3, 15-16]。本研究结果也显示,HBV-ACLF 患者侵袭性肺真菌病分离的真菌中,假丝酵母菌属占 66.67%,曲霉菌属占 33.33%,居首位的菌种为白假丝酵母菌(43.33%)。患者感染真菌的种类不同预后也不同,有的真菌侵袭力比较强,如曲霉菌,容易侵犯深部组织器官,造成多器官功能衰竭,而酵母菌感染(以白假丝酵母菌为主)对病情影响较小^[17]。因此,当发生真菌感染时,应尽早明确感染真菌的类型,以便尽早地采取针对性的抗真菌药物治疗。

HBV-ACLF 患者由于病情重,并发症多,病死率高达 40%~90%^[1]。加之 HBV-ACLF 患者住院时间长,往往需接受深静脉置管、腹腔诊断性穿刺或穿刺放液等操作,一方面降低了人体皮肤黏膜的屏

障功能,另一方面侵入性操作可将定植在皮肤表面的真菌带入体内,增加感染的机会。同时长期使用广谱抗菌药物导致菌群失调,引起二重感染。本研究发现,HBV-ACLF 患者医院侵袭性肺真菌病的发生与广谱抗菌药物使用时间长,外周血中性粒细胞绝对计数减少,接受侵袭性操作相关。HBV-ACLF 患者住院期间一旦并发侵袭性肺真菌病易形成“恶性循环”,严重影响患者预后,导致住院时间长,病死率极高(40%~100%)^[1]。本组 HBV-ACLF 合并医院侵袭性肺真菌病患者住院时间长于未合并侵袭性肺真菌病患者($P < 0.05$),28 天病死率为 76.00%。患者不良预后除与真菌引起的病理损伤相关外,还可能与未及时抗真菌治疗有关。因此,在 HBV-ACLF 患者治疗过程中,早期发现、早期治疗侵袭性肺真菌病成为改善其预后的关键。HBV-ACLF 合并侵袭性肺真菌病患者的临床表现无明显特异性,本研究发现其主要表现为发热、咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难及肺部啰音,24% 患者出现低氧血症,总胆红素上升,INR 升高,CT 大部分表现为非特异性肺部浸润影,易被肝衰竭或其并发症的症状掩盖。即使是公认为肺真菌感染微生物学诊断依据的 G 试验和 GM 试验^[8],本研究 HBV-ACLF 医院侵袭性肺真菌病患者中 G 试验阳性率仅为 72%,低于血液恶性肿瘤和造血干细胞移植的侵袭性肺真菌病患者(阳性率为 90%)^[18]。

早期诊断和治疗是决定侵袭性肺真菌病预后的关键,然而 HBV-ACLF 合并侵袭性肺真菌病患者早期临床表现不典型。因此,临床医务人员应提高 HBV-ACLF 患者发生侵袭性真菌病的警惕性,积极治疗原发病,尽可能避免抗菌药物滥用,减少不必要的侵袭性操作,当患者出现以下几种情况,需高度怀疑侵袭性肺真菌病的可能性:(1)不明原因的长期低热、咳嗽、咳痰、咯血;(2)在感染期间给予足量抗菌治疗后效果不明显;(3)积极治疗肝功能损伤,病情仍控制不佳或进行性加重。应及时完善胸部 CT 和真菌学相关检查,患者病情允许的情况下可行肺组织活检,以便尽早明确诊断和及时抗真菌治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 王宇,胡瑾华. 肝衰竭合并真菌感染发病特点及预后影响因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2019,35(2):419-423.
- [2] 彭亮,刘静,高志良. 中国南方地区乙型肝炎患者医院内真菌感染的临床特征分析[J]. 新医学, 2011,42(5):287-290.
- [3] 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共

识[J]. 中华肝病杂志, 2018,26(8):568-578.

- [4] Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, et al. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(9): 1010-1016.
- [5] 杨方集,彭亮,刘月英,等. 2016 年肝衰竭诊治进展[J]. 中华肝病杂志, 2017,25(2):94-99.
- [6] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.
- [7] Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia* [J]. Swiss Med Wkly, 2016, 146: w14281.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007,30(11):821-834.
- [9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019,37(1):1-9.
- [10] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006,45(8):697-700.
- [11] 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(5):314-320.
- [12] 李明,吴振平,程晓宇,等. 乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者中侵袭性肺曲霉病的危险因素分析[J]. 中国真菌学杂志, 2018,13(4):213-228.
- [13] 杨中原,陈韬. 肝衰竭合并真菌感染的诊断和治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2019,25(3):185-188.
- [14] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.
- [15] 张黎,刘正印. 终末期肝病与侵袭性真菌感染[J]. 中华肝病杂志, 2018,26(1):13-16.
- [16] Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(9): 727-738.
- [17] 占伟丽,吴贺文,刘俊平,等. 并发不同真菌感染的肝衰竭患者的临床特点及预后情况研究[J]. 中国合理用药探索, 2018,15(9):57-59.
- [18] 施毅. 侵袭性肺真菌病诊治的再认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011,34(2):83-85.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:贺新春,唐世刚,陈亮,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者医院侵袭性肺真菌病的临床研究[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(8): 733-736. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205806.

Cite this article as: HE Xin-chun, TANG Shi-gang, CHEN Li-ang, et al. Clinical study on nosocomial invasive pulmonary mycosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(8): 733-736. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205806.