

颅脑手术后重症患者并发真菌感染临床分析

伍 军,张明宇,谭泽明,陈风华,霍 雷,方加胜

(中南大学湘雅医院,湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨颅脑手术后重症患者并发真菌感染的易感因素、临床特点及其预防与治疗。**方法** 回顾性分析某院神经外科 2009 年 1 月—2011 年 6 月颅脑手术后并发真菌感染 27 例重症患者的临床资料。**结果** 27 例颅脑手术后并发真菌感染者中,肺部感染 12 例,泌尿道感染 8 例,消化道感染 4 例,手术部位感染 2 例,血流感染 1 例;其中 22 例好转或治愈,病死 1 例,4 例自动出院。颅脑手术后重症患者神志昏迷、广谱抗菌药物和肾上腺糖皮质激素的应用、各种有创性诊疗操作是感染的主要诱因。**结论** 颅脑手术后合理应用广谱抗菌药物及肾上腺糖皮质激素类药物,是预防医院真菌感染的重要环节。真菌感染的临床表现常不典型,对于颅脑手术后重症患者且需长时间使用抗菌药物者,应预防性使用抗真菌药物;已并发真菌感染者应选用合适的抗真菌药物治疗,治疗宜早期、足量、足疗程。

[关键词] 颅脑手术;真菌感染;医院感染;危险因素

[中图分类号] R651.1⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)05-0361-04

Clinical analysis on fungal infections in severe patients after craniotomy

WU Jun, ZHANG Ming-yu, TAN Ze-ming, CHEN Feng-hua, HUO Lei, FANG Jia-sheng
(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors, clinical characteristics, prevention and treatment of fungal infections in severe patients after craniotomy. **Methods** Clinical data of 27 severe patients with fungal infections after craniotomy in neurosurgery department in a hospital between January 2009 and June 2011 were analyzed retrospectively. **Results** Of 27 patients, 12 cases had lung fungal infections, 8 had urinary tract infections, 4 had gastrointestinal tract infections, 2 had surgical site infections, and 1 had bloodstream infections; 22 cases improved or cured, 1 died, 4 patients gave up treatment and were discharged. The major risk factors for fungal infections in postoperative severe patients were coma, application of broad-spectrum antimicrobial agents and glucocorticoids, and a variety of invasive treatment operation. **Conclusion** The key to the prevention of nosocomial fungal infection after craniotomy is the rational use of broad-spectrum antimicrobial agents and glucocorticoids. The clinical manifestations of fungal infections are not typical. For postoperative severe patients who require long-term use of antimicrobial agents, antifungal agents should be used preventively; Patient who has fungal infection should choose appropriate antifungal agents, antifungal agents should be used early, enough and full course.

[Key words] craniotomy; fungal infection; nosocomial infection; risk factor

[Chin Infect Control, 2011, 10(5):361-363, 372]

真菌感染有逐年增加的趋势,同时真菌的种类也在发生变化^[1-3]。颅脑手术后重症患者都伴随着各种手术并发症,而术后一旦出现并发症,患者病情即迅速恶化,神志昏迷甚至植物生存。其中真菌感染的发生可直接导致患者住院时间延长、治疗费用增加、病死率升高等不良后果,严重影响了患者的康

复和预后。笔者回顾性分析了本院神经外科颅脑手术后并发真菌感染 27 例重症患者的临床资料及治疗结果,探讨并发真菌感染的相关因素及临床特点,为临床早期预防和诊治真菌感染提供参考依据。现报告如下。

[收稿日期] 2011-07-25

[作者简介] 伍军(1970-),男(汉族),湖南省衡阳县人,主治医师,主要从事中枢神经系统肿瘤研究。

[通讯作者] 伍军 E-mail: jian5jun5@163.com

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2009 年 1 月—2011 年 6 月本院神经外科颅脑手术后并发真菌感染的 27 例重症患者临床资料。

1.2 诊断标准 医院感染的诊断:依照卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》进行。真菌感染的诊断^[4]:涂片检查多次发现真菌孢子或菌丝,或同一部位连续 2 次以上培养出相同真菌菌株,或多个部位同时分离出同种菌,即可诊断。重症患者的诊断^[5]:术前神志昏迷,术后神志障碍且短期内无改善,多见于重型颅脑外伤、颅内动脉瘤破裂出血或脑出血等患者;另一种为术前清醒,开颅手术后出现意识水平下降,甚至神志昏迷,常发生于复杂性颅脑肿瘤手术后。

1.3 治疗方法 27 例患者中,23 例采用氟康唑治疗,方案为:第 1~3 天 400 mg/d 静脉滴注,第 4 天起改为 200 mg/d 静脉滴注,第 7~14 天起改为 150 mg/d 口服,总疗程 4~6 周。其中 4 例加用伊曲康唑治疗,口服,100 mg/d,使用 2 周左右。另 4 例患者治疗方案:1 例新生隐球菌感染患者为术区感染,行开颅探查感染病灶清除术,术后选用两性霉素 B 治疗,初始剂量 0.5 mg/(kg·d),逐渐加量至 1.5 mg/(kg·d),同时加用两性霉素 B 鞘内注射;1 例血液培养出光滑假丝酵母菌者,早期使用氟康唑治疗 4 周,临床症状被控制,血培养仍为阳性,改用卡帕芬净治疗 1 周后,再用氟康唑巩固治疗,用药 10 周后血培养转阴;1 例肺部曲霉菌感染者,选用伏立康唑治疗,第 1 天 6 mg/(kg·12 h)静脉滴注,然后 4 mg/(kg·12 h),3 天后改 200 mg/12 h 口服治疗,持续 2 周。

2 结果

2.1 一般资料 27 例患者中,男性 15 例,女性 12 例;年龄 15~72 岁,平均(57.81±4.13)岁;住院时间 27~93 d;发生真菌感染时的入院天数为 15~

52.8 d,平均(31.24±3.67) d。

2.2 原发颅脑疾病及转归 原发颅脑疾病中,脑肿瘤 13 例,脑外伤 11 例,脑出血 3 例,详见表 1。全部患者均行开颅手术,其中 2 次手术 6 例,3 次手术 3 例。术后第 1 天格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~5 分 7 例,6~8 分 14 例,8 分以上 6 例。

表 1 原发颅脑疾病及转归(例)

Table 1 Primary craniocerebral diseases and prognosis(case)

颅脑疾病	n	好转/治愈	自动出院	病死
重度颅脑外伤	11	8	1	1
高血压脑出血	3	2	1	-
巨大嗅沟脑膜瘤	1	1	-	-
岩斜区脑膜瘤	1	1	-	-
颅咽管瘤	3	3	-	-
颅内动脉瘤破裂出血	4	3	1	-
颞岛叶胶质瘤	4	3	1	-
合计	27	22	4	1

2.3 危险因素 全部患者术后均使用广谱抗菌药物,以第三代头孢菌素为主;其中单一用药 5 例,二联 13 例,三联 7 例,四联及以上 2 例,最多一例患者先后使用过 6 种抗菌药物。使用 2 种或 2 种以上抗菌药物者占 84.18%。使用肾上腺糖皮质激素患者 16 例。全部患者术后均留置导尿管。术后均有昏迷史;行气管切开者 23 例,使用呼吸机者 5 例;全部患者均有过深静脉置管史。见表 2。

表 2 真菌感染危险因素分析

Table 2 Risk factors for fungal infections

危险因素	平均使用时间(d)	例数	%
使用广谱抗菌药物	21.89±4.92	27	100.00
使用肾上腺糖皮质激素	8.05±1.32	16	59.26
留置导尿管	29.51±3.24	27	100.00
气管切开	5.19±0.27	23	85.19
留置气管导管	25.07±2.56	23	85.19
使用呼吸机	7.31±1.29	5	18.52
深静脉置管	24.77±2.68	27	100.00

2.4 临床特征 手术治疗后真菌感染出现的时间:1 周内 1 例,2 周 1 例,3 周 4 例,4 周 16 例,5 周以上 5 例,各部位真菌感染的临床特征见表 3。

表 3 27 例颅脑手术后重症患者合并真菌感染的临床特征

Table 3 Clinical characteristics of 27 severe patients with fungal infections after craniotomy

感染部位	n	临床特征	%
肺部	12	发热、咳嗽(白色黏液痰)、肺部啰音、X 线或 CT 检查示肺部新的病变或原病变进展	44.44
泌尿系统	8	尿液混浊,有白色絮状或片状沉淀物、尿路刺激症状	29.63
颅脑手术部位	2	发热、CT 或 MRI 示原手术部位局部病灶	7.41
消化道	4	顽固性腹泻,水样或泡沫状或豆渣样便	14.82
血流	1	不明原因发热,血培养阳性	3.70
合计	27		100.00

2.5 培养结果 本组病例共检出真菌 27 株,其分布见表 4。

表 4 感染真菌检出种类构成比(%)及感染部位分布(株)

Table 4 Constituent ratios of pathogens (%) and site distribution of fungal infections (strain)

真菌种类	肺部	消化道	泌尿道	血流	手术部位	合计	构成比
白假丝酵母菌	6	2	7	-	1	16	59.26
热带假丝酵母菌	2	1	-	-	-	3	11.11
光滑假丝酵母菌	3	1	1	1	-	6	22.23
曲霉菌	1	-	-	-	-	1	3.70
新生隐球菌	-	-	-	-	1	1	3.70
合计	12	4	8	1	2	27	100.00

3 讨论

真菌属条件性致病菌,在人体广泛存在,当机体免疫力低下时可引起机会性感染^[6]。真菌感染的发生与患者免疫功能状态明确相关^[7]。

综合分析本组患者,有不同于其他类型患者的易感因素,其中包括:(1)颅脑手术创伤大、时间较长,术中、术后可能需要输血或血液成分;(2)术后大多有一段时间神志昏迷,在昏迷的状态下,机体免疫功能下降,全身各种防御性反射减退;(3)临床治疗过程中各种有创性诊疗手段,包括气管插管、气管切开、脑室穿刺外引流、各种静脉置管和深静脉穿刺以及留置尿管等治疗手段的使用,不可避免地削弱了机体的正常防御功能,为自然界中真菌的入侵打开了门户;(4)由于神经外科患者治疗上的特殊性,部分患者在术后需使用肾上腺糖皮质激素,在一定程度上降低机体的免疫功能,使机体的耐受性降低;(5)颅脑手术后重症患者,长期卧床,机体处于负氮平衡状态,常出现低蛋白血症等营养不良状态;(6)应用全胃肠道外营养时,胃肠道黏膜萎缩、菌群失调等因素使胃肠道的屏障作用消失,出现肠道细菌移位。

由于真菌感染是在原有细菌感染的基础上发生的,本组患者临床表现缺乏特异性。发热是比较常见的症状,因此,对临床上不明原因的高热及无法解释的临床症状出现时,尤其是白细胞计数不高,出现口腔黏膜白斑,咳胶冻样痰,小便浑浊或有絮状沉淀物者,经治疗后昏迷程度转浅又加深,应考虑真菌感染的可能并及时行真菌涂片和培养,以尽快明确诊断。但因病原检出率低,加之多合并细菌性感染,给临床医生早期诊断及合理用药带来困难,因而常常延误治疗。因此,有文献^[8]指出,早期预防和经验性治疗可以显著改善真菌感染的预后。在预防性用药

方面,我们认为,颅脑手术重症患者在使用抗菌药物 1 周以上时应预防性使用抗真菌药物,目前最常用的为氟康唑,对假丝酵母菌属尤其是白假丝酵母菌有较好的敏感性^[9]。氟康唑口服,每天给药 1 次,100~150 mg/d;在预防用药期间若出现真菌感染,应立即根据病原学结果或流行病学资料调整用药。

抗真菌治疗应遵循早期诊断、早期应用高效抗真菌药物及足疗程治疗的基本原则。由于外科疾病合并的真菌感染以假丝酵母菌属居首位,本组假丝酵母菌属占 92.59%。因此,早期预防和经验性治疗主要应覆盖假丝酵母菌属。迄今为止,在假丝酵母菌属感染中仍然以白假丝酵母菌为主(本组占 59.26%),故临床经验性用药首选氟康唑静脉滴注。决定疗程的重要因素是假丝酵母菌血症的持续时间,故所有假丝酵母菌血症的患者要从外周静脉穿刺反复采血做培养。持续真菌血症患者的抗真菌药物治疗至少应维持至最后一次阳性血培养后 2 周,直至感染的临床表现完全消退。

治疗药物应根据培养及药敏结果来选择,两性霉素 B 对于大多数真菌病的治疗效果较满意,但毒副作用较大。氟康唑具有高效、低毒的优点,但氟康唑对光滑假丝酵母菌为剂量依赖敏感,临床治疗需增加剂量。采用氟康唑治疗,第 1~3 天为 400 mg/d 静脉滴注,第 4 天起改为 200 mg/d 静脉滴注,第 7~14 天起改为 150 mg/d 口服,总疗程 4~6 周。在临床症状控制不理想的情况下,加用伊曲康唑治疗,口服 100 mg/d,使用 2 周左右。

本组手术治疗颅脑真菌感染 1 例,手术彻底清除病变和周围的变性坏死组织,术后选用两性霉素 B 治疗,同时加用两性霉素 B 鞘内注射,患者经治疗 1 个月后康复痊愈。所以,当感染局限于某一部位时,应及时进行手术引流并保持通畅,再配合抗真菌药物治疗,才能取得良好的效果。

(下转第 372 页)

分离到该菌,为医院感染的重要机会性病原菌,特别是在 ICU,是医院感染呼吸机相关性肺炎的常见病原菌^[6]。碳青霉烯类抗生素由于抗菌活性强,抗菌谱广,并且对大多数 β -内酰胺酶稳定,是治疗 Ab 重症感染的首选药物之一。然而,近年来临床分离出的多重耐药 Ab 不断增加,有报道^[7]显示,多重耐药特别是耐 IPM 的 Ab,是引起医院感染暴发流行的主要病原菌,同时还会增加病死率,延长住院时间。本研究结果显示,耐 IPM 的 Ab 主要来源于 ICU、神经科、烧伤科和老年内科的呼吸道感染患者,其中痰和咽拭子标本所占比率达 74.03%。这可能与这些科室的呼吸道感染患者病情重、住院时间长和大量使用抗菌药物有关。因 ICU 患者大多数是高危人群,创伤性操作导致外源性和内源性感染机会增多,所以感染率高于普通病房。ICU 是 Ab 感染的重要场所,并有暴发医院感染的报道^[8],且预后多欠佳,而其耐药机制尚不清楚。因此,上述科室的住院患者是医务人员防治 Ab 感染的关注重点。

有研究^[9]显示,Ab 本身的易诱导性是其产生多重耐药的主要原因。由于 IPM 是 β -内酰胺酶的一种强诱导剂,易使 Ab 产生各种诱导酶和金属酶,引起外膜孔蛋白 OprD2 的缺失,同时还有反泵机制 (efflux system) 的作用,这些耐药机制是 Ab 对 β -内酰胺类抗生素特别是碳青霉烯类抗生素产生耐药的主要原因。本研究只检测了耐 IPM 的 Ab 金属酶

产生情况,其产酶率为 14.94%,高于以往报道^[10],这可能与本研究检测的 Ab 耐药性比较高有关。

[参 考 文 献]

- [1] 胡龙华,贾坤如,余方友,等. 耐亚胺培南的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志,2008,33(4): 249-251.
- [2] 王金果,余方友. 革兰阴性杆菌对亚胺培南耐药率的变迁[J]. 中国抗生素杂志,2008,33(5):300-302.
- [3] 贾坤如,胡龙华,胡晓彦,等. 革兰阴性杆菌对亚胺培南耐药率的变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(1):92-94.
- [4] 倪语星,洪秀华. 细菌耐药性监测与抗感染治疗[M]. 北京:人民军医出版社,2002:29-38.
- [5] Bou G, Oliv er A, Martínez- Beltrán J. OXA-24, a novel class D beta-lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000,44(6):1556-1561.
- [6] 郑利先,陈钢,罗志扬,等. 医院获得性肺炎危险因素及病原菌特点分析[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(5):427-429.
- [7] 欧阳育琪,林应标,黄红卫,等. 多重耐药菌感染的临床分析和耐药性监测[J]. 实用预防医学,2010,17(3):453-455.
- [8] 黄娟,谢志春,郭世辉,等. 医院感染鲍曼不动杆菌分子流行病学研究[J]. 中国感染控制杂志,2007,6(4):231-234.
- [9] 王辉,刘颖梅,陈民钧,等. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药机制的研究[J]. 中国医学科学院学报,2003,25(5):567-572.
- [10] 周小明,严子禾. 鲍曼不动杆菌感染及耐药性变化的趋势[J]. 中国抗生素杂志,2006,31(9):578-579.

(上接第 363 页)

在抗真菌治疗的同时,对细菌感染患者合理使用抗菌药物;加强营养支持,改善营养状态,补充白蛋白和维生素;使用免疫增强剂,提高免疫力,对控制真菌感染相当重要。同时,还应避免长期使用肾上腺糖皮质激素,勤换套管,尽量减少各种导管的留置时间。研究^[6]表明,在真菌感染的发生过程中,胃肠道定植起重要作用,故强调早期应用胃肠内营养。

[参 考 文 献]

- [1] 鲁菊英,顾萍,褚少朋. 125 例真菌医院感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(8):949-951.
- [2] 杨莉莉,范严严,邓英,等. 146 株念珠菌的分布及药敏结果分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(6):703-704.
- [3] Misushima T, Li H, Yoshida I, et al. Changes in clinical fea-

tures of fungemia in a Japanese University Hospital over a 12-year period[J]. Intern Med,1996,35(9):707-711.

- [4] 陈惠德. 深部真菌感染的临床诊治[J]. 中华医学杂志,2003,83(18):1639-1640.
- [5] 刘运生,欧阳珊. 神经系统疾病诊断治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2002:32-33.
- [6] Nucci M, Colombo A L. Risk factors for breakthrough candidemia[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002,21(3):209-211.
- [7] Richardson M D. Opportunistic and pathogenic fungi[J]. J Antimicrob Chemother, 1991,28(SupplA):1-12.
- [8] 汤耀卿. 外科病人合并系统性真菌感染的经验性治疗[J]. 中国实用外科杂志,2004,24(6):328-331.
- [9] Klastersky J. Empirical antifungal therapy[J]. Int J Antimicrob Agents, 2004,23(2):105-112.