

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210319.1541.018.html\(2021-03-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210319.1541.018.html(2021-03-22))

65 例肝衰竭合并真菌感染患者临床特点及危险因素分析*

蔡秋红, 崔琦, 王余彦, 罗红春, 曾爱中[△]

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

[摘要] **目的** 通过对该院肝衰竭合并真菌感染患者资料进行回顾性分析,为临床治疗提供帮助。

方法 以该院感染科 2015 年 1 月至 2019 年 12 月住院诊断为肝衰竭合并真菌感染的 65 例患者为研究组,另选取同期住院的 65 例肝衰竭患者作为对照组。采用 SPSS26.0 软件对两组患者临床资料进行统计分析。**结果** 研究组共培养出菌株 19 株,其中白念珠菌 7 株(36.8%),光滑念珠菌 2 株(10.5%),热带念珠菌 2 株(10.5%),烟曲霉菌 3 株(15.8%)。肝衰竭合并真菌感染部位以呼吸道为主,为 40.0%;其次是消化道,为 30.8%。多因素 logistic 回归分析发现,使用广谱抗菌药、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶在两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肝衰竭患者使用广谱抗菌药易感染真菌。

[关键词] 肝衰竭;真菌感染;临床特点;危险因素

[中图分类号] R519.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)11-1821-05

Analysis of clinical characteristics and risk factors in 65 patients with liver failure complicating fungal infection*

CAI QiuHong, CUI Qi, WANG Yuyan, LUO Hongchun, ZENG Aizhong[△]

(Department of Infectious Disease, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To provide help for clinical treatment by retrospectively analyzing the data of the patients with liver failure complicating fungal infection in this hospital. **Methods** Sixty-five patients with liver failure complicating fungal infection from January 2015 to December 2019 in the partment of Infectious Diseases of the hospital served as the study group, and 65 cases of liver failure hospitalized in the same period as the control group. The clinical data of the two groups were statistically analyzed by SPSS26.0 software. **Results** A total of 19 strains were cultured in the study group, including 7 strains of *Candida albicans* (36.8%), 2 strains of *Candida smooth* (10.5%), 2 strains of *Candida tropicalis* (10.5%) and 3 strains of *Aspergillus fumigatus* (15.8%). The site of liver failure complicated with fungal infection was mainly the respiratory tract (40.0%), followed by the digestive tract (30.8%). The multivariate logistic regression analysis showed that there were significant difference in the use of broad-spectrum antibiotics and ALT and AST among the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Using of broad-spectrum antimicrobials in the patients with liver failure is susceptible to fungal infection.

[Key words] liver failure; fungal infection; clinical characteristics; risk factors

肝衰竭是由多种因素引起的以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群,病死率极高^[1-2]。细菌或真菌感染是与肝衰竭短期高死亡率相关的最常见并发症^[3]。临床中肝衰竭合并细菌感染更常见^[4-5],但合并真菌感染预后更差。一方面肝衰竭合并真菌感染的临床表现无特异性,另一

方面实验室诊断方法缺乏敏感性及特异性^[6],从而使肝衰竭合并真菌感染确诊率低,给真菌感染的诊断及治疗带来巨大挑战。本研究通过对本院感染科近 5 年肝衰竭合并真菌感染患者的病例资料进行回顾性分析,对真菌易感部位、菌株构成、合并真菌感染的危险因素等进行分析,以期对真菌感染的预防、诊断及

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81502117)。 作者简介:蔡秋红(1994-),硕士在读,主要从事肝脏疾病与感染性疾病的研究。

[△] 通信作者, E-mail: aizhong9@sina.com。

治疗提供帮助,从而改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以本院感染科 2015 年 1 月至 2019 年 12 月住院诊断为肝衰竭合并真菌感染患者为研究组,另选取同期住院诊断为肝衰竭但无真菌感染的患者作为对照组,两组患者年龄、性别、住院时间等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究符合人体试验伦理学标准,已获得本院伦理委员会批准(批准号:2020-535)。

表 1 两组患者一般资料比较($n=65$)

项目	研究组	对照组	χ^2/t	P
性别[男/女(n/n)]	52/13	44/21	2.549	0.110
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	49.9 \pm 13.9	53.0 \pm 14.0	-1.297	0.197
住院时间[M(Q1,Q3),d]	18(10.0,28.5)	18(12.0,28.5)	-0.592	0.554
合并基础疾病[n (%)]	25 (38.5)	18(27.7)	1.703	0.192
肝衰竭病因[n (%)]				
乙型肝炎	40(61.5)	37(56.9)		
酒精性肝病	3(4.6)	4(6.2)		
脂肪肝	3(4.6)	2(3.1)		
自身免疫性肝病	2(3.1)	5(7.7)	10.674	0.099
混合感染	11(16.9)	8(12.3)		
肿瘤	2(3.1)	9(13.8)		
其他	4(6.2)	0		

1.2 方法

对符合诊断标准患者的年龄、性别、住院时间、合并基础疾病、真菌感染部位、菌株构成、广谱抗菌药物及激素使用情况、抗菌药物使用时间、侵入性操作、实验室检查结果、MELD 评分、真菌治疗情况及预后等进行研究分析。肝衰竭诊断标准参照《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[1]。真菌感染诊断标准参照《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)》^[7]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS26.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析肝衰竭合并真菌感染的危险因素。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌感染种类

研究组 140 例送检标本中,共培养出菌株 19 株,见图 1。

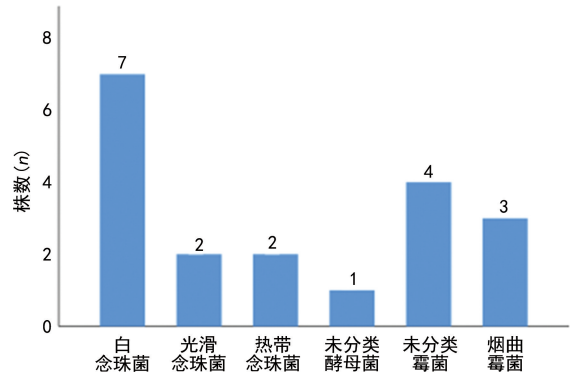


图 1 真菌种类及株数

2.2 真菌感染的分布特点

肝衰竭合并真菌感染部位以呼吸道为主,为 40.0%;其次是消化道,占 30.8%,见图 2。

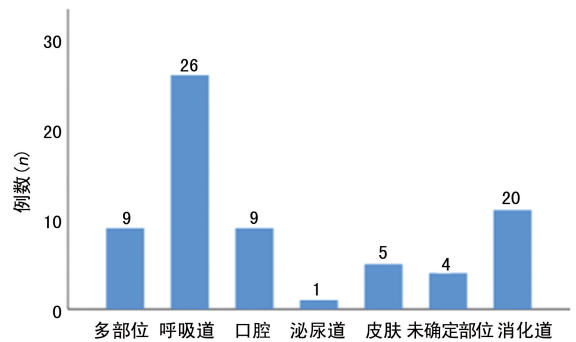


图 2 真菌感染部位及例数

2.3 真菌感染主要临床特征

纳入分析的研究组中,确诊 16 例(24.6%),临床诊断 37 例(56.9%),拟诊 12 例(18.5%)。32 例 G 试验检测中,17 例为阳性(53%);51 例 GM 试验检测中,18 例为阳性(35%)。呼吸道真菌感染以发热、咳嗽、咳痰为主要临床表现;消化道真菌感染主要表现为腹胀、腹泻;口腔真菌感染主要表现为口腔黏膜或舌背白斑附着;皮肤真菌感染以皮肤出现瘙痒、皮疹为临床表现;对于真菌感染部位不能确定的主要以发热为临床表现。

2.4 抗真菌治疗疗效

研究组中,45 例静脉使用抗真菌药,其中单独使用氟康唑治疗 11 例,伏立康唑治疗 23 例,卡泊芬净治疗 7 例;有 4 例先后静脉使用 2 种或 3 种抗真菌药。18 例采用抗真菌药外用或者外用与静脉联合用药,2 例未进行抗真菌治疗。抗真菌治疗后治愈 27 例(42.9%),死亡 12 例(19.0%),24 例(38.1%)因病情自行出院或转入下级医院继续治疗。

2.5 真菌感染的危险因素

对两组患者临床资料进行统计分析发现,研究组广谱抗菌药物及激素的使用、侵入性操作、抗菌药物使用时间、总胆红素、直接胆红素、MELD 评分较对照组高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转

移酶(AST)较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。对上述具有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析发现,使用广谱抗菌药物、抗菌

药物使用时间 ≥ 2 周在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 肝衰竭合并真菌感染相关因素分析($n=65$)

相关因素	研究组	对照组	$t/\chi^2/Z$	P
广谱抗菌药使用[n(%)]				
有	43(66.2)	13(20.0)	28.234	0.000
无	22(33.8)	52(80.0)		
激素使用[n(%)]				
有	20(30.8)	10(15.4)	4.333	0.037
无	45(69.2)	55(84.6)		
侵入性操作[n(%)]				
有	50(76.9)	38(58.5)	5.065	0.024
无	15(23.1)	27(41.5)		
抗菌药物使用时间[n(%)]				
≥ 2 周	40(61.5)	19(29.2)	13.686	0.000
< 2 周	25(38.5)	46(70.8)		
白细胞[n(%)]				
$< 4 \times 10^9/L$	12(18.5)	17(26.2)	1.110	0.292
$\geq 4 \times 10^9/L$	53(81.5)	48(73.8)		
总蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	62.74 \pm 10.35	64.48 \pm 9.79	-0.984	0.327
总胆红素[M(Q1,Q3), $\mu mol/L$]	183.20(101.55,355.85)	153.50(56.35,259.60)	-2.107	0.035
直接胆红素[M(Q1,Q3), $\mu mol/L$]	159.20(68.75,276.05)	102.60(24.35,212.05)	-2.396	0.017
ALT[M(Q1,Q3), U/L]	48.00(25.50,82.00)	113.00(34.00,446.50)	-3.642	0.000
AST[M(Q1,Q3), U/L]	76.00(39.50,119.00)	149.00(53.00,422.50)	-2.766	0.006
凝血酶原时间[M(Q1,Q3), s]	19.80(17.85,23.55)	19.70(17.70,23.65)	-0.226	0.821
国际标准化比值[M(Q1,Q3)]	1.65(1.46,2.11)	1.67(1.49,2.10)	-0.049	0.961

表 3 肝衰竭合并真菌感染的多因素 logistic 回归分析

相关因素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
抗菌药物使用时间	-0.770	0.508	2.301	0.463	0.171~1.252	0.129
总胆红素	0.003	0.010	0.102	1.003	0.984~1.022	0.749
直接胆红素	-0.001	0.011	0.006	0.999	0.978~1.021	0.940
MELD 评分	-0.025	0.043	0.330	0.975	0.896~1.062	0.565
广谱抗菌药的使用	-2.280	0.599	14.492	0.102	0.032~0.331	0.000 ^a
激素的使用	-1.126	0.671	2.820	0.324	0.087~1.207	0.093
侵入性操作	-0.218	0.552	0.155	0.805	0.273~2.373	0.693
ALT	-0.012	0.004	7.986	0.988	0.980~0.996	0.005 ^a
AST	0.004	0.002	6.706	1.004	1.001~1.007	0.010 ^a

^a: $P < 0.05$ 。

2.6 疾病预后

研究组死亡 12 例,病死率 18.5%;对照组死亡 4 例,病死率 6.2%。研究组病死率较对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

肝衰竭患者免疫功能低下,容易合并细菌或真菌感染,临床上高度怀疑存在感染时,为寻求病原学证据,会送检各种标本培养,如咽拭子培养、痰培养、血

培养等。本文研究组共送检 140 例标本,培养出菌株 19 株,阳性率 13.6%。WANG 等^[4]的研究中,有 188 例培养标本,肝衰竭合并感染(细菌和真菌)培养阳性率只有 20.94%。表明临床中肝衰竭合并真菌感染培养阳性率低。本文 65 例研究组中,临床诊断为真菌感染病例比确诊病例多(56.9% vs. 24.6%),这一结果表明肝衰竭合并真菌感染确诊困难,主要以临床诊断为主。如何提高真菌培养阳性率,需要进一步研究。BAJAJ 等^[8]的研究中,2 743 例肝硬化患者合并院内真菌感染的发生率为 12.7%。而高佳师等^[9]报道肝衰竭合并院内真菌感染率为 24.2%。所以近年来肝衰竭患者真菌感染率仍较高,对于住院肝衰竭患者,临床医生需时刻警惕真菌感染的发生。有文献研究显示,侵袭性念珠菌是住院危重患者最常见的真菌病原体^[3,7]。本研究培养出的菌株中,仍以假丝酵母菌属为主,其中白念珠菌最常见,其次是未分类霉菌及烟曲霉菌,光滑念珠菌和热带念珠菌比例相同。与荆会霞等^[10]研究结果比较,白念珠菌的比例有所下降,非白念珠菌和曲霉菌的比例有所上升。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;曲霉菌病往往与细菌免疫功能异常相关,尤其是粒细胞减少或缺乏患者。在终末期肝病中,往往同时存在黏膜屏障破坏和粒细胞减少^[11]。肝衰竭作为终末期肝病的一种,临床上仍以念珠菌和曲霉菌感染较常见。VERMA 等^[3]的研究显示,G 试验和 GM 试验在慢性急性肝衰竭合并真菌感染诊断中的灵敏度和特异度分别为 97.4%、60.0%和 43.6%、100.0%。本研究组中 G 试验的阳性率高于 GM 试验。但有文献表明,曲霉菌感染时 GM 试验阳性一般早于临床症状及影像学改变的出现,而 G 试验阳性提示曲霉菌或念珠菌感染可能,通常在临床症状及影像学改变出现数天后才表达^[12]。所以在临床工作中,可联合 G/GM 试验行动态的监测,从而提高真菌感染的早期诊断率。本院住院肝衰竭患者胆红素升高明显时 G 试验检出率低,可能导致 G 试验灵敏度及特异度均较既往研究低。

本研究中,肝衰竭合并真菌感染以肺部感染最常见,其次为消化道。朱海洋等^[13]的研究表明,肝衰竭合并真菌感染的部位以口腔和呼吸道感染为主。肝衰竭患者免疫力低下,更容易合并机会性真菌感染。既往研究表明,侵袭性曲霉菌感染对肝衰竭患者病情恶化的影响最明显,其次是侵袭性念珠菌感染^[14]。肺与外界相通,可直接吸入空气中的真菌孢子,口腔、气管内定植的菌株容易进入肺,而身体其他部位真菌亦可通过血液循环及淋巴道播散至肺^[13]。ZHANG 等^[15]的研究显示,侵袭性肺曲霉菌感染是肝衰竭患者致死性的并发症。呼吸道真菌感染以发热、咳嗽、咳

痰为主要临床表现,其临床表现无特异性,易被临床医生忽视。因此,使用广谱抗菌药物治疗较长时间后,若上述症状仍无明显好转,需考虑是否合并真菌感染,并及时留取痰标本或支气管肺泡灌洗液送检真菌培养。本文研究组病死率(18.5%)较对照组(6.2%)高。FERNÁNDEZ 等^[16]的研究中,78%的真菌感染是在慢加急性肝衰竭诊断后发生的,其 90 d 病死率为 71%。对于肝功能损伤患者,我国最新的专家共识^[17]建议,棘白菌素类肝脏毒性相对较小,在轻度肝损伤患者中无须调整剂量。而临床实际中由于经济原因,部分患者未选择棘白菌素类作为首选抗真菌治疗方案,也可能导致临床治愈率降低。肝衰竭患者多有慢性肝病基础病史,且有严重的肝功能损害,加上抗真菌药物的肝脏毒性,药物治疗耐受性差,造成治疗困难。所以肝衰竭患者一旦合并真菌感染,预后极差。

近年来,许多研究表明,由于广谱抗菌药物的使用,肝衰竭合并真菌感染的发生率在增加^[12,18]。本研究通过对肝衰竭合并真菌感染相关因素的多因素 logistic 回归分析发现,使用广谱抗菌药物是肝衰竭合并真菌感染的独立危险因素。ZHANG 等^[15]的研究结果也表明,抗菌药物的使用是肝衰竭合并肺曲霉菌感染的独立危险因素。广谱抗菌药物不仅可杀灭细菌,也可杀灭和抑制正常菌群,使益生菌减少,致病菌增多,机体抵抗力进一步下降,导致肠道真菌过量生长^[19]。肝衰竭患者免疫功能低下,长期使用广谱抗菌药物导致肠道菌群失调更容易引发真菌感染。所以肝衰竭患者在住院过程中,对于广谱抗菌药物的使用应谨慎,最好在有确切病原学证据的基础上使用抗菌药。另外,在单因素分析中发现研究组的 ALT 和 AST 比对照组低,胆红素比对照组高。ALT 多存在于肝细胞的细胞质中,而 80%的 AST 存在于肝细胞线粒体中。肝衰竭早期时肝细胞坏死,ALT 和 AST 释放进入血液中,导致 ALT 和 AST 升高;晚期时大量肝细胞坏死 ALT 和 AST 开始出现反常性下降甚至变为正常,而胆红素继续升高。在这种情况下出现转氨酶的下降可能需警惕真菌感染的发生。

参考文献

- [1] 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组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [2] VERMA N, SINGH S, TANEJA S, et al. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for

- fungal infections[J]. *Liver Int*, 2019, 39(3): 503-513.
- [3] WANG C, MA D Q, LUO S, et al. Incidence of infectious complications is associated with a high mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(16): 2204-2216.
- [4] 潘美民, 蔡春琳, 杨丽晖, 等. 重型肝炎患者发生医院感染病原菌特点及相关因素分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(24): 17-19.
- [5] RIGHI E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(38): 4311-4329.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. *中华内科杂志*, 2007, 11(46): 960-966.
- [8] BAJAJ J S, REDDY R K, TANDON P, et al. Prediction of fungal infection development and their impact on survival using the NACSELD cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 556-563.
- [9] 高佳师, 许振宇, 李璁, 等. 肝衰竭继发感染的预后分析[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(5): 271-274.
- [10] 荆会霞, 赵宁, 王俊梅, 等. 重型肝炎患者医院真菌感染相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(7): 1551-1553.
- [11] 张黎, 刘正印. 终末期肝病与侵袭性真菌感染[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(1): 13-16.
- [12] 聂青和, 杨洁. 肝衰竭并发侵袭性真菌病的诊治及预防[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(9): 1396-1399.
- [13] 朱海洋, 高红伟, 孙会卿, 等. 肝衰竭患者真菌感染临床特点与干预措施[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(23): 5404-5405, 5420.
- [14] 林芳, 王慧芬, 苏海滨, 等. 不同真菌感染对肝衰竭患者病情及预后的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(1): 35-37.
- [15] ZHANG X, YANG M, HU J, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure: Clinical presentation, risk factors, and outcomes[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(2): 819-827.
- [16] FERNÁNDEZ J, ACEVEDO J, WIEST R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1870-1880.
- [17] 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(9): 1862-1872.
- [18] 杨中原, 陈韬. 终末期肝病合并侵袭性真菌感染的治疗[J]. *传染病信息*, 2019, 32(3): 199-202.
- [19] 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.

(收稿日期: 2020-08-23 修回日期: 2021-01-11)

(上接第 1820 页)

- [12] 王成珍, 薛冬辉, 张戈. 流程化管理在经股动脉插管全脑血管 DSA 患者围术期护理中的应用[J]. *江苏医药*, 2018, 44(2): 165-167.
- [13] 孟广丽, 王翠香. 循证护理对颅内动脉瘤患者介入栓塞术后并发症、心理状态及预后的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(23): 2772-2776.
- [14] 杨志华, 苏艳, 米云娟, 等. 循证护理对脑血管狭窄介入治疗病人护理效果及并发症的影响[J]. *护理研究*, 2017, 31(30): 3896-3898.
- [15] 张亚芳, 唐晓琴, 黄青青. 质量控制理论下护理干预在急性脑血管疾病介入治疗患者中的应用价值[J]. *甘肃医药*, 2019, 38(5): 472-473.
- [16] 付成成, 朱小敏, 侯华娟, 等. 标准化健康教育在脑血管介入患者中的应用[J]. *东南国防医药*, 2019, 21(4): 426-428.
- [17] 张建红. 观察脑血管介入术心理护理与健康教育对患者的影响[J]. *临床研究*, 2018, 26(9): 151-152.
- [18] TAKENOBU K, KOSUKE M, HIROKI S, et al. Leptomeningeal collaterals strongly correlate with reduced cerebrovascular reactivity measured by acetazolamide-challenged single-photon emission computed tomography using a stereotactic extraction estimation analysis in patients with unilateral internal carotid artery stenosis[J]. *Intern Med*, 2017, 56(21): 2857-2863.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-02-23)