

每年650万人 侵袭性真菌病增多

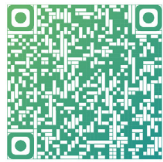
▲四川大学华西医院 曲俊彦

随着全球气候变暖、免疫缺陷人群扩大、诊断技术提高、人类活动增加、抗生素使用等因素,侵袭性真菌病(IFD)发病率呈上升趋势。《柳叶刀·传染病》最新研究估计,IFD 每年发病人数超650万,死亡人数超380万。但由于认识不足和缺乏早期诊断工具,IFD的全球负担可能远高于此。2022年10月,世界卫生组织公布了病原真菌优先性清单,以加强全球对真菌感染和抗真菌药物耐药性的应对。

1 临床对念珠菌耐药日渐重视

侵袭性念珠菌病(IC)的病原体分为白念珠菌和非白念珠菌。高危人群包括糖尿病、肾功能衰竭、腹部手术、血液透析、器官移植、肿瘤、艾滋病、留置CVC、入住ICU、激素、免疫抑制剂及广谱抗菌药物使用、老年人和婴儿。目前IC发病人数约为94万例(12.1例/10万人),念珠菌血症发病人数约为63万例(8.05例/10万人),每年约74万人死于IC,归因死亡人数约48万人,是仅次于曲霉导致IFD患者死亡的第二大重要病原体。临床类型包括念珠菌血症、播散性念珠菌病、腹腔念珠菌病及中枢神经系统念珠菌病。

过去20年间非白念珠菌感染比例持续增加,COVID-19疫情后,白念珠菌感染比例也有所增加。被称为“超级真菌”的耳念珠菌具有多重耐药、传播性强和病死率高等特征成为全球关注的焦点,引起临床对念珠菌耐药问题的重视。

关联
阅读
全文

主 编: 俞云松 刘又宁
执行主编:
陈佰义 陈良安 管向东
胡必杰 黄晓军 邱海波
王明贵 吴德沛 徐英春
本期轮值主编: 陈轶坚
编 委:
郭 强 郭 燕 刘笑芬
罗益锋 秦晓华 曲俊彦
孙文远 王 鹏 吴小津
向天新 郑旭婷

2 曲霉病患者中七成以上为肺曲霉病

侵袭性曲霉病(IA)最常见病原菌有烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉及构巢曲霉等。我国烟曲霉检出率最高,占59%,其次为黄曲霉、黑曲霉。我国曲霉病患者中约72%为肺曲霉病,其次为鼻腔、眼和其他部位感染。

最新研究表明,IA发病率已从每年20多万例升至211.6万例,预估

年死亡数约为180.1万例(85.2%),归因死亡率约72%。COPD合并侵袭性肺曲霉病(IPA)发生率2.14%~5.3%,但约80%的患者未被诊断,COPD合并IPA患者归因死亡率为83%~90%。随着唑类药物的大量应用,曲霉对三唑类药物的耐药率快速增长,近年许多国家也分离到多重耐药和泛耐药的曲霉。

3 未经治疗隐球菌脑膜炎死亡率100%

对人类致病的隐球菌属包括新型隐球菌和格特隐球菌。新生型隐球菌与免疫力低下(尤其AIDS)患者相关;格特型隐球菌主要在热带和亚热带地区,常引起免疫功能正常人群隐球菌病。新生隐球菌格鲁比变种是全球隐球菌脑膜炎的最常见病原体(80%)。

隐球菌病最常累及中

枢神经系统及肺,其次为皮肤、血、骨骼、胆道、肝和肾。最近估计隐球菌脑膜炎全球每年发病人数约为193 973例,经治患者死亡率约为60%,未治疗的死亡率为100%,全球每年约有14.7万人死亡。AIDS患者归因死亡率接近100%,非HIV患者归因死亡率为62.7%~68.3%。

4 毛霉目真菌对大多数抗真菌药物不敏感

全球范围内疾病负担报告显示,毛霉病发病率呈增长趋势,尤其亚洲地区增幅最高;印度毛霉病患病率约为1.4例/10,000人,约为发达国家的80倍。毛霉病治疗患者死亡率为25.7%,未治疗患者死亡率为100%,归因死亡率33.3%~58%。血液病和移植受者多表现为肺部

毛霉病,糖尿病患者表现为鼻脑毛霉病,外伤或烧伤者多为皮肤软组织感染。

毛霉目真菌对大多数抗真菌药物天然耐药或不敏感,常用药物包括AmB制剂、艾沙康唑、泊沙康唑。不同属毛霉对三唑类药物敏感性存在种内差异,尤其是毛霉属和根霉属。

5 罕见真菌发病率也呈增加趋势

罕见真菌,如镰刀菌、赛多孢菌属、马尔尼菲篮状菌、球孢子菌等,发病率也呈增加趋势,预估罕见真菌所致IFD发病率为0.2~0.4例/10万住院患者。

镰刀菌是临床罕见霉菌中的主要菌种,好发于血液系统肿瘤、粒缺、移植受者等免疫功能低下患者。表现为局部侵袭性和

播散性感染,如鼻窦炎、肺炎、皮肤深部感染或播散性感染、真菌血症等。镰刀菌病发病率和流行率因潜在疾病和地理区域不同而存在差异。镰刀菌病病死率较高,西班牙非粒缺及粒细胞恢复患者90d病死率约28.6%~38.1%,持续粒缺患者90d病死率高达91.3%。

老人腹胀伴停止排气排便10 d 致肺部感染

1例肺炎克雷伯菌KPC-71突变体引起的肺部感染

▲青岛大学附属泰安市中心医院 王新颖 复旦大学附属华山医院 郭燕

病例分享

主诉 男,74岁,腹胀伴停止排气排便10 d。

现病史 患者约10 d前无明显诱因出现腹痛,以左下腹部为甚,呈持续性胀痛,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,伴发热,最高体温38.5℃,伴停止排气、排便。当地县级医院胸腹部CT示:胸腹腔积液,给予对症治疗,症状未明显好转。为求进一步诊疗,急诊入院。

既往史 既往身体素质一般,肺结核40余年,已治愈。陈旧性脑梗史5年,规律口服药物对症治疗,3年前食管恶性肿瘤行手术治疗,恢复可。30年前因双侧腹股沟疝行手术治疗,恢复可。

查体 右肺听诊呼吸音粗,左肺呼吸音低,未闻及明显啰音。腹肌软,下腹部有压痛,无反跳痛,肋缘下未触及肝脏,未触及胆囊,未触及脾脏。

入院辅助检查 降钙素原5.59 ng/ml,白细胞 $2.38 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $2.01 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.38 \times 10^{12}/L$,血小板 $225 \times 10^9/L$ 。生化:总蛋白46.2 g/L,白蛋白31.6

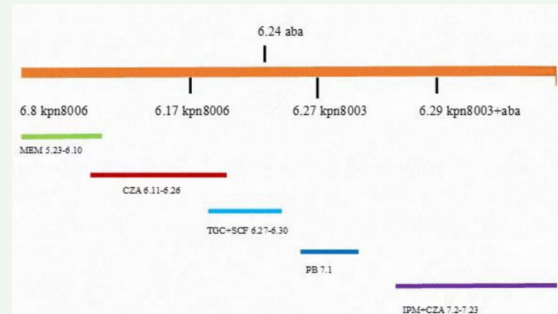


图1 患者感染期间的用药史及微生物检测结果

g/L,余未见明显异常。

诊疗过程 2024年5月23日,因大量胸腔积液行穿刺置管引流术,引流液为黄褐色,可见食物残渣,考虑存在消化道穿孔或肠管破裂。紧急行开腹探查术,术中可见结肠脾区部分肠管疝入食管裂孔,肠管破裂。行经腹食管裂孔疝修补术+横结肠部分切除术+结肠造口术+胸腔粘连松解术。术中见胸腔内大量粪水约3000ml,腹腔内见1000ml腹腔积液,冲洗至清洁干净。腹腔放置一根引流管,胸腔闭式引流管2根。术后入住ICU,予美罗培南1 g, q8h静注经验性抗感染治疗。

6月8日患者发热,体温40℃,白细胞计数上升为 $19.57 \times 10^9/L$,送检胸腔穿刺液培养,6月11

日回报碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP),命名KPN8006,药敏结果显示对头孢他啶/阿维巴坦敏感,PCR测序示产KPC-2酶。6月11日抗感染治疗方案调整为头孢他啶/阿维巴坦2.5g, q8h静注。6月24日送检穿刺液培养回报鲍曼不动杆菌,调整用药为替加环素和头孢哌酮/舒巴坦。7月1日胸腔穿刺液培养检出CRKP,命名为KPN8003,据药敏结果再次调整抗感染方案为亚胺培南+头孢他啶/阿维巴坦,2 d后患者体温较前缓解,患者降钙素原由25.55 ng/ml降至10.01 ng/ml。治疗期间连续多次复查胸腔积液细菌培养,未再检出肺炎克雷伯菌。7月23日停用亚胺培南及头孢他啶/阿维巴坦(图1)。

病例分析

肺炎克雷伯菌是一种重要条件致病菌,常寄居在人体的皮肤、鼻咽以及肠道等处,其中肠道是该菌定植的常见部位,也是引起患者感染的重要来源。肺炎克雷伯菌可引起肺部、泌尿系统、血流系统等一系列复杂的多种感染,尤其是高毒力、多重耐药的肺炎克雷伯菌感染的治疗难度大、病死率极高。本例患者由于肠管经食管裂孔进入胸腔破裂而引起肺炎克雷伯菌感染肺部。

随着肺炎克雷伯菌对常见β内酰胺类抗菌药物的耐药率越来越高,而碳青霉烯类抗菌药物的使用也越来越广泛,导致CRKP不断检出,并已成为院内感染的主要病原菌之一。

CRKP发生碳青霉

烯类耐药的重要机制是产生了碳青霉烯酶,包括A类酶主要是KPC酶,B类酶主要是NDM酶以及OXA-48样D类酶。其中KPC-2型是中国CRKP菌株中最常见的碳青霉烯酶。目前临床用于产KPC酶的CRKP感染治疗的抗菌药物主要是头孢他啶/阿维巴坦(CZA)。但随着CZA在临床的广泛应用,一些CZA耐药的KPC突变体的肺炎克雷伯菌的分离菌株不断出现。据报道已有124种突变体对CZA耐药,而约55.6%的耐CZA的KPC变体表现出与广谱β内酰胺酶相似的活性,恢复了碳青霉烯类药物的敏感性,药敏结果会显示CZA耐药,亚胺培南敏感,美罗培南中介或敏感,厄他培

南耐药。

本例患者的产KPC-71突变体,恢复了亚胺培南和美罗培南的敏感性,调整方案应用亚胺培南和CZA联合治疗控制了感染,挽救了患者生命。

快速检测KPC亚型对治疗CRKP感染尤为重要,在使用CZA抗感染治疗期间要及时、多次进行微生物病原学送检及药敏检测,以了解患者感染产KPC菌株的动态变化,调整治疗方案,合理联合应用抗菌药物,以防止CZA耐药的肺炎克雷伯菌突变体的进一步传播。

关联
阅读
全文