

扫和增强扫描无明显特点, 出现判断困难或漏诊<sup>[56]</sup>。本组 MR 未能检出的 2 个病灶, 位于原发灶内, 直径分别为 1.5 和 2.5 cm。平扫肿瘤区在 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 上都呈稍高信号, 动态增强扫描于动脉期、门脉期未见明显强化, 且与周围组织呈相似信号, 未能明确诊断。DSA 可以避开周围组织成分的干扰, 能清楚显示残癌的肿瘤血管及染色, 是 TACE 术后检出残癌较敏感和特异的方法。但常规 DSA 是二维重叠图像, 沉积的碘油容易掩盖其周围残存病灶; 其主要靠动脉期肿瘤局部无血管区和毛细血管期肿瘤染色的缺损区来判断肿瘤侧支供血, 当缺损区较小时易漏诊, 且肝癌潜在的侧支供血有 26 种之多<sup>[2]</sup>, 有时难直接找到侧支血管。本组 DSA 漏诊 2 个残癌病灶, 直径较小, 均位于肝脏边缘区, 有侧支供血。肿瘤存活的必备条件之一是存在血供, 发生在原发灶中心多与动脉栓塞不完全或栓塞的血管再通有关, 发生于肝脏边缘的残癌可能存在肝外侧支供血, 当靠近肝脏边缘区病灶出现动脉期明显强化, 应注意侧支供血的存在, 在 MR 工作站上进行血管成像后处理时, 注意寻找肠系膜上动脉、膈动脉、肾上腺动脉等侧支供血, 肿瘤区域异常强化及局部找到异常供血动脉, 是残癌存在的可靠依据。通过本研究观察, 对于较大的残癌灶, 直径在 3 cm 以上, MRI 与 DSA 均能检出, 符合率达 100%, 病灶较小且位于原发灶中心部位则 DSA 检出能力强于 MRI, 而病灶位于肝脏边缘且存在侧支供血时, 则 MRI 优于 DSA。DSA 结合 MR 可以检出几乎所有残癌病灶。DSA 对残癌具有检出率高、准确性高, 但有时不易找到肿瘤侧支供血动脉, 且有创伤性, 不适合作为常规检查方法。MRI 对软组织具有较高的分辨力, 无损伤, 本研究采用 Propeller IAVA 序列, 属薄层容积动态扫描, 可观察肿瘤动态增强表现, 了解肿瘤强化, 且可经后处理重建血管, 寻找肿

瘤供血动脉和侧支循环, 为进一步介入治疗提供指导, 是原发性肝癌患者 TACE 术后随访的理想检查方法之一。

#### 参考文献:

- [1] Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17 (3): 505-512.
- [2] Geschwind JF, Ramsey DE, Vander Wal BC, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2003, 26: 111-117.
- [3] 肖恩华, 胡国栋, 李锦清, 等. 肝细胞癌化疗栓塞方法和肿瘤坏死 [J]. 临床放射学杂志, 2000, 19: 513-515.
- [4] Yan FH, Zhou KR, Cheng M, et al. Role and limitation of FMPSGR dynamic contrast scanning in the follow-up of patients with hepatocellular carcinoma treated by TACE [J]. World J Gastroenterol, 2002, 84: 658-662.
- [5] 刘 嵘, 王建华, 周康荣, 等. 原发性肝癌碘油栓塞后磁共振成像表现与病理的对照研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 754-758.
- [6] Kubota K, Hise N, Nishikawa T, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT power Doppler sonography and dynamic MRI [J]. Abdom Imaging, 2001, 26 (2): 184-190.

(收稿日期: 2008-03-02)

## 肺移植术后曲霉菌感染的分析

肖 东 何建行 陈汉章 徐 鑫 韦 兵 殷伟强 刘 君 邱 源 邵文龙 李树本

广州医学院第一附属医院. 广州呼吸疾病研究所 (510120)

**【摘 要】** 目的 研究肺移植术后患者发生曲霉菌感染的发病率和发病过程, 探讨早期预防、检测和治疗曲霉菌感染的经验。方法 回顾性分析 2003 年 1 月—2007 年 5 月进行的 15 例单肺或双肺移植患者的临床资料, 总结肺移植术后患者发生曲霉菌感染的发病率和发病过程以及诊疗经验。**结果** 15 例肺移植患者中, 有 5 例 (33%) 患者在肺移植术后发生曲霉菌感染, 其中气道内曲霉菌寄生、孤立性曲霉菌性支气管炎和侵袭性曲霉菌性肺炎这三种类型的发生率分别为 13%、6% 和 13%。多数患者在术后 1 年内确诊。**结论** 肺移植患者术后早期较容易发生曲霉菌感染。肺移植患者术后进行早期诊断和早期治疗对防治肺曲霉菌感染有着积极的作用, 但是术前和术后早期使用抗真菌药物进行预防的效果还不确切。

**【关键词】** 肺移植 曲霉菌 感染

disease Methods Retrospective review of 15 consecutive single or bilateral lung transplantations performed at a single institution and review of the published literature Results Airway colonization isolated tracheobronchitis and invasive pneumonia due to *Aspergillus* species occurred in 13%, 6%, and 13% of our series greater than 50% of all diagnoses were made in the first 12 months after transplantation in our series Conclusion Lung transplant recipients are more prone to *Aspergillus* in early postoperative The role of antifungal therapy in *Aspergillus* airway colonization in lung transplant recipients is unclear A strategy of early diagnosis by scheduled screening bronchoscopy and early treatment for *Aspergillus* infection in lung transplant recipients is recommended

【Key words】 Lung transplant *Aspergillus* infection

曲霉菌病是临床上常见的一种系统性真菌病，是器官移植常见的合并症，近年有逐步升高的发病率<sup>[1]</sup>，临床上对曲霉菌感染的预防和诊治都比较困难。现结合文献报道，总结我院 2003 年 1 月—2007 年 5 月间共 15 例肺移植患者术后曲霉菌感染的诊疗经验，该病在肺移植术后患者中的发生发展规律，以及早期预防和早期诊疗方法作一初步探讨。

## 1 资料与方法

1.1 诊断方法和标准：所有患者在移植后均进行严格监控，出院后进行系统随访，内容包括临床症状、服药的调整、辅助检查如肝、肾、心功能、血糖血压、神经系统及血药浓度检测，定期痰液涂片镜检真菌培养药敏，以及影像学、肺功能和纤维支气管镜等检查；在病原学检测中，所有患者定期复查的痰标本，一般来自自行咳嗽，有症状时则主要来自经纤维支气管镜深部痰涂片和培养；病理标本来自纤维支气管镜刷检或活检、支气管肺泡灌洗液培养、外科手术和尸体解剖的病理标本等；以上标本检出菌丝或孢子者视为曲霉菌感染阳性。

曲霉菌感染的诊断参考《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》<sup>[2]</sup>，根据宿主因素、临床特征（包括影像学检查等）、微生物学和组织病理学，划分为确诊、临床诊断、拟诊三个诊断。标准达到确诊等级要求的肺移植患者为感染患者。

感染类型划分为：气道内曲霉菌寄生、孤立性支气管曲霉菌感染（无实质性病变）与侵袭性曲霉菌性肺炎<sup>[3]</sup>。见表 1。

表 1 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准

	宿主因素	临床特征	微生物学	组织病理学
确诊	±	+	+△	+
临床诊断	+	+	+	-
拟诊	+	+	-	-

+表示有 -表示无 △表示组织、体液、血液真菌培养阳性（除肺孢子菌外）

1.2 临床资料：回顾分析了我院 2003 年 1 月—2007 年 5 月间实施肺移植的 15 例患者的临床资料。其中男 14 例，女 1 例，年龄 22~64 岁；单肺移植 13 例，双肺移植 2 例；所有患者均无糖尿病史。术后均接受常规免疫抑制剂治疗。

术后即应用大扶康每天 0.2~0.4 mg 静滴进行预防。

术后以分离培养、组织活检为手段，从我院的 15 例患者中，确诊曲霉菌感染的有 5 例，总曲霉菌感染感染率为 33.3%，其中气道内曲霉菌寄生、孤立性曲霉菌性支气管炎和侵入性曲霉菌性肺炎这三种类型的发生率分别为 13%、6%和 13%。发生时间在术后 1~36 月。

5 例患者中有 2 例（2/5 40%）被诊断为是气道内曲霉菌寄生，没有临床症状且无支气管炎，经痰液或纤维支气管镜活检物培养后确定有曲霉菌的存在，这 2 例患者均是在术后 1 年内被检测出来的，发病时间与文献报道基本相一致<sup>[4]</sup>。

有 1 例患者（1/5 20%）出现孤立的曲霉菌性支气管炎，该患者没有明显的临床症状，于术后 8 周常规复诊中，在进行支气管镜检查时发现支气管的损伤，并在损伤处行组织培养，确诊为“曲霉菌性支气管炎”；进行抗真菌治疗 8 周后再次复查，机体里的曲霉菌已经基本消除而且支气管的损伤也修复好转。

有 2 例患者（2/5 40%）出现侵袭性曲霉菌感染。1 例发生在术后 6 个月，经纤支镜检查发现；另 1 例在术后 1 个多月时先出现气管内曲霉菌寄生，经治疗后治愈，但在术后 3 年多时再出现侵袭性曲霉菌肺炎。2 例患者都有肺部典型浸润性病变，在 X 线和 CT 上可以看见多个结节或团块状阴影，以及“晕轮征”或“新月征”。具体见表 2。

## 2 结果

在我们进行的 15 个肺移植中，术后早期每天都给予静滴注 0.2 g 氟康唑进行预防性治疗。

患有曲霉菌性支气管炎的移植患者每天 2 次口服 200 mg 依曲康唑，依临床反应而定服用 6~12 个月。有侵入性曲霉菌感染的患者，治疗方案为每天静滴注射两性霉素 B 1.0~1.5 mg/kg<sup>[2]</sup>。

针对曲霉菌寄生和孤立性曲霉菌性支气管炎的患者给予口服氟康唑、伏立康唑或者是伊曲康唑 0.2 g 每天 2 次。对于侵袭性曲霉菌感染的患者给予系统的治疗，给予两性霉素 B 5 mg 雾化，每天 2 次，加上伏立康唑 200 mg 静滴，每天 2 次。

在我们的研究中，2 例术后出现侵袭性曲霉菌感染的患者中有 1 例患者在抗感染 16 周后死亡，另 1 例患者由于

肺部阴影消失,痰培养也未见曲霉菌。见表 3

表 2 5例肺移植术后曲霉菌感染患者临床资料

性别	年龄(岁)	术前诊断	术式	感染情况	检测手段	确诊距手术时间(月)
男	45	肺囊肿	RLT	气道内寄生	纤支镜	1.5
男	64	慢阻肺	RLT	侵袭性感染	纤支镜	6
男	61	慢阻肺	LLT	气道内寄生	痰培养	4
男	41	肺泡细胞癌	BLT	曲霉菌性支气管炎	痰培养	1
男	56	肺囊肿	RLT	侵袭性感染	纤支镜	40

表 3 5例肺移植术后曲霉菌感染患者治疗情况

例号	感染情况	用药情况 (配伍、剂量、周期)	转归
1	气道内寄生	伊曲康唑 200mg po bid	感染控制
2	侵袭性感染	两性霉素 B 1.0~1.5 mg/kg iv qd	死亡
3	气道内寄生	伊曲康唑 200mg po bid	感染控制
4	曲霉菌性支气管炎	伊曲康唑 200mg po bid	感染控制
5	侵袭性感染	两性霉素 B 5mg雾化吸入 bid 伏立康唑 200mg iv qd	发生支气管胸膜瘘

### 3 讨论

45%受术术后 6个月内会有霉菌寄生,其中 3%可发展为侵害性曲霉菌病<sup>[4]</sup>。

曲霉菌感染是肺移植主要并发症之一,有报道发生率约 6.2%~12.8%<sup>[10]</sup>;且在过去 20年中,曲霉菌感染占真菌感染的比例在肺移植受体中发病率急剧升高。

在本研究中,我们发现曲霉菌的感染率为 33.3%。我们认为,有些文献显示肺移植患者中曲霉菌感染的发病率较低,有可能因忽视通过常规纤维支气管镜检查获得的资料,而低估了气道内菌寄生和曲霉菌性支气管炎这样一些类型的感染数量,若坚持定期、有效的纤维支气管镜检,总感染率显示会有提升。肺移植术后曲霉菌在气道内寄生、发生感染的原因在于:①曲霉孢子广泛存在,可通过吸入获得,家庭或医院都可存在感染源。由于肺脏是与外界环境直接相接触的器官,常常要暴露环境中且要接触一些潜在的感染性病原体 and 变应原,从而易导致移植肺术后始终面临感染的问题;②正常肺脏用于防止感染的正常生理和解剖机制(如咳嗽和黏膜纤毛的清洁功能)因为肺移植手术而被破坏和中断,增加了感染的可能性;③宿主的肺和免疫系统状态低下,而肺移植术后通常又应用长期的、大量的广谱抗生素和大剂量的免疫抑制剂,增加了感染出现的风险;④受体存在巨噬细胞和淋巴细胞与供体中的不匹配的人白细胞抗原微环境的相互作用,供体的变态反应状态也可导致受体肺的过敏性曲霉菌感染<sup>[9]</sup>;⑤肺保存或再灌注损伤、淋巴管引流受阻;移植术后支气管吻合的相关位置血供阻断,导致气腔内上皮组织的腐肉形成,为曲

菌寄生、孤立性支气管曲霉菌感染(无实质性病变)与侵袭性曲霉菌感染肺炎<sup>[3]</sup>;气道内曲霉菌寄生是指气道内孤立的没有临床症状且无支气管炎症的一种曲霉菌感染类型,经痰液或纤维支气管镜活检物培养后确定有曲霉菌的存在;孤立性支气管曲霉菌感染是指经纤维支气管镜检查显示存在支气管炎症的器质性病变,在支气管内标本中可以检测出曲霉菌,但没有临床症状;侵袭性曲霉菌病则是指出现侵袭性曲霉菌肺炎,影像学资料显示肺部存在浸润性病变、阴影以及出现空洞,或有侵犯胸膜的特征性组织学证据,有时有或没有播散到其他脏器。

我们认为,上述三类是在肺移植受体中会经常发生的曲霉菌感染类型,极可能出现在术后早期,发生类型与患者的年龄、性别、有无吸烟、移植前的基础病、急性排斥反应之间没有明显的关系<sup>[3]</sup>。

Cahill等报道大部分气道内曲霉菌寄生的患者中有 45%的人在术后 6个月就被检出有气道内曲霉菌寄生<sup>[4]</sup>。在本研究中,有 3例(3/5)没有临床症状,经痰液或纤维支气管镜活检物培养后确定有曲霉菌的存在,我们考虑为气道内曲霉菌寄生。这 3例患者均是在术后 1年内被检测出来的,发病时间与 Cahill等报道的基本相一致<sup>[4]</sup>。

在预防方面,一些研究指出对肺移植患者进行抗真菌的预防措施为雾化吸入两性霉素 B 已经被证明是有效和安全的<sup>[6]</sup>。有调查研究显示术后预防性的雾化吸入两性霉素 B可以降低侵袭性曲霉菌病的发病率<sup>[7]</sup>。另一项研究表明,每天使用 400 mg伊曲康唑是移植患者的生物安全剂量<sup>[8]</sup>,但是我们认为,这个治疗措施作为预防的作用还不是很确切。因为肺移植患者的个体差异不一,曲霉菌感染的发生受周围因素的影响较大。因此,肺移植患者是否需要常规进行预防性抗真菌治疗的价值还有待进一步研究。

对于肺移植患者术后侵袭性真菌病危险因素,有文献报道称侵袭性曲霉菌病联合巨细胞病毒(CMV)感染,主要是由于免疫功能下降和巨细胞病毒(CMV)感染造成的<sup>[9]</sup>。相反,有文献报道称一些由于患有肺囊性纤维化的患者在术前就有曲霉菌寄生,但这不是术后患者发展成曲霉菌肺炎的一个危险因素<sup>[5]</sup>。

另一个早期有效诊断侵袭性曲霉菌病的经验,是有规则地进行经纤维支气管镜取标本活检后真菌培养。支气管镜检查在肺移植术后的曲霉菌感染的诊断中占着极其重要的地位,能够及时了解整个术后过程中气道内环境情况、气管狭窄与否、通过支气管镜活检和抽吸深部痰培养,在我们的研究中就有 3例是通过这种方式发现曲霉菌,从而作出曲霉菌感染的早期诊断。另外,支气管镜检查对早期感染患者还能鉴别是气道内曲霉菌寄生或是曲霉菌性支气管炎,监测霉菌在支气管道和肺内的生长情况,进行活检显示霉菌侵犯到支气管黏膜的程度,并在治疗中明确治疗效果。在本组病例中就有 1例患者是从气道内曲霉菌寄生

霉菌感染, 我们认为有规则地进行纤维支气管镜检是必要和有效的。

治疗上, 对霉菌气管内寄生时进行抗真菌治疗的重要性还不明确。目前较统一的治疗方案是移植术后 1 年内在气管内有曲霉菌寄生的患者采取每天 2 次口服 200 mg 依曲康唑, 连续服用 6 个月。术后超过 1 年发现有曲霉菌寄生的患者可以不治疗<sup>[2]</sup>。

对于侵袭性曲霉菌感染的患者, 也有文献报道使用伊曲康唑静脉注射 (200 mg/d), 同时应用两性霉素 B (每 8 小时 200 mg/kg) 雾化吸入。并通过定期纤维支气管镜、体位排痰、X 线胸片的密切观察, 6 周后空洞关闭、症状消失, 治愈, 改为口服伊曲康唑巩固治疗 2 周<sup>[8]</sup>。

对于可疑病例确诊前, 我们建议先使用静脉用药治疗, 疗效会较好; 血清学的抗原检查和影像学检查只作为诊治过程中的辅助手段。

总之, 肺移植患者术后极易出现曲霉菌感染, 做到早期诊断、早期治疗以及积极预防感染的复发, 对于降低曲霉菌感染的发病率和死亡率是十分有效的。

参考文献:

- [1] Groll AH, Shah PM, Menzel C, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital [J]. *J Infect* 1996; 33:23-32.
- [2] 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.
- [3] Mehrad B, Pacjocco G, Martinez FJ, et al. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case

series and review of the literature [J]. *Chest* 2001; 119:169-175.

- [4] Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation [J]. *Chest* 1997; 112:1160-1164.
- [5] Mohamed Hemi, Robert B Love, Debbie Welter, et al. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest* 2003; 123: 800-808.
- [6] Döt P, Rivoire B, Le Pape A, et al. Deposition of amphotericin B aerosols in pulmonary aspergillosis [J]. *Eur Respir J* 1995; 8:1263-1268.
- [7] Calvo V, Borro M, Morales P, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation [J]. *Chest* 1999; 115:1301-1304.
- [8] Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis* 1998; 26:753-755.
- [9] 谢博雄, 姜格宁, 丁嘉安. 肺移植术后曲霉菌感染 (附 4 例报告和文献复习) [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2005; 21 (4): 219-221.
- [10] Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, et al. *Aspergillus* and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest* 2000; 118:403-407.

(收稿日期: 2008-02-20)

## 川崎病患儿 ES 和 MMP-9 水平的动态变化及临床意义

陈 刚 于明华 曾华松 张 丽 韦 茹 刘 威 陈兆鸿 刘特长

广州市儿童医院心血管科 (510120)

**【摘要】** 目的 探讨 E 选择素 (E-selectin ES)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9 MMP-9) 与小儿川崎病血管损伤中的相互关系, 为探讨冠状动脉 (简称冠脉) 损伤的机制寻找直接的依据。方法 应用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 双抗体夹心法检测 68 例川崎病 (KD) 患儿, 并随机选择同年龄段 20 例发热疾病患儿、20 例健康对照组儿童进行对比测量 ES、MMP-9, 并将 KD 患儿分为急性期、亚急性期、恢复期; 有冠脉损伤 (CAL) 组与无冠脉损伤 (NCAL) 组进行对比研究。结果 KD 患儿组的 ES、MMP-9 急性期、亚急性期均高于健康对照组和发热组, 各组间差异有显著性 ( $P < 0.01$ ); ES、MMP-9 高峰期在急性期。CAL 组急性期 ES、MMP-9 水平明显高于 NCAL 组, 差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。急性期 ES 与 MMP-9 水平存在显著正相关 ( $r = 0.643$ ,  $P < 0.01$ )。结论 ES、MMP-9 在川崎病患儿血管损伤的病理生理发生机制中起重要作用, ES、MMP-9 具有预示 KD 患儿 CAL 潜在的可能性。

**【关键词】** 川崎病 E 选择素 基质金属蛋白酶 9

Change in serum level of soluble E-selectin and MMP-9 in children with Kawasaki disease

Chen Gang, Yu Minghua, Zeng Huasong, et al. Guangzhou Childrens Hospital, Guangzhou 510120, China