

分会. 2012 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会论文集, 济南, 2012. 山东: 山东大学出版社, 2012: 137.

[27] Zhao PQ, Xu LY, Wang PM, et al. Increased expression of human T-cell immunoglobulin-and mucin-domain-containing molecule-4

in peripheral blood mononuclear cells from patients with system lupus erythematosus[J]. Cell Mol Immunol. 2010, 7(2): 152-156.

(收稿日期: 2015-02-28)

• 综 述 •

国内医院获得性假丝酵母菌血症流行病学特点*

侯天文¹综述, 冯志山²审校

(1. 中国人民解放军白求恩国际和平医院检验科, 河北石家庄 050082; 2. 河北省儿童医院, 河北石家庄 050031)

关键词: 假丝酵母菌血症; 医院内感染; 流行病学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 11. 054

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)11-1601-03

近年来, 随着免疫力低下宿主增多, 真菌感染不断增多, 特别是假丝酵母菌血症是侵袭性真菌感染最常见最严重的感染类型之一。其中医院获得性假丝酵母菌血症(NC)约占 90%, 而社区获得性较少见^[1]。由于新的抗真菌药物出现, 抗真菌预防应用和治疗策略的改变, 使 NC 流行病学规律出现了新特点。本文对国内近年来的 NC 流行病学资料综述如下。

1 发病率

根据中华医学会重症医学分会的重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南标准^[2], 重症患者侵袭性真菌感染判断标准为: 以实际血培养阳性, 并排除污染, 同时存在符合相关致病菌感染症状或危险因素, 对同一患者 1 次住院中发生 2 次以上真菌血症或短时间内多次血培养同一真菌为 1 次。吴霖等^[3]报道上海瑞金医院 2008 年 1 月至 2012 年 9 月入院的 353 907 例患者中共发现 117 例院内真菌血症(其中 111 例为 NC), 发病率为 0. 033 1%。马春芳等^[4]报道南京军区南京总医院 2009 年至 2011 年 3 年发生 113 例 NC, 年发病率分别为 0. 072% (37/5 200)、0. 077% (11/14 250)、0. 085% (13/15 250), 呈逐年上升趋势。曹彬等^[5]参照 1988 年美国疾病预防控制中心关于医院内感染的定义将 NC 定义为入院 48 h 有发热、外周血白细胞升高临床症状, 同时有至少 1 次假丝酵母菌属血培养阳性, 并以此定义为依据, 分析北京朝阳医院和协和医院的侵袭性假丝酵母菌病发生率分别为 2004 年 0. 053% 和 0. 025%, 2006 年上升至 0. 074% 和 0. 049%, 其中 NC 占 55. 8%, 因此, 其 NC 发病率为 0. 014%~0. 041%。王凌伟等^[6]对深圳人民医院 2003~2004 年的真菌血症进行了分析, 该院住院患者真菌血症发病率为 0. 099 7%, 其中 NC 为 0. 093 3%。Chen 等^[7]报道台湾南部一家三甲医院 1999 年 1 月至 2006 年 6 月共检出 909 株假丝酵母菌, 分离自 843 例患者, 其 NC 发病率为 0. 28%。ICU 是发生 NC 的重要场所^[2]。Yap 等^[8]报道香港一家拥有 1 400 张床位的教学医院内, 设有 22 张床位的内外科混合 ICU, 9 年间发生 128 例 NC, ICU 的 NC 发病率为 0. 96%。殷琪琦等^[9]对浙江大学医学院附属第一医院 ICU 2002 年 4 月至 2007 年 3 月的 NC 发病率进行了统计, ICU 出院 6 034 人次, 符合 NC 诊断 75 例, 发病率 1. 24% (范围 0. 67%~1. 56%), 发病率为 0. 15% (范围 0. 075%~0. 206%)。

2 基础疾病

成年人 NC 患者基础疾病主要包括: 恶性肿瘤、急性胰腺炎、胃肠手术、慢性阻塞性肺疾病、多发性创伤、脑血管疾病、糖尿病、器官移植、肝硬化、自身免疫性疾病、慢性肾衰竭等, 并且

大多数患者患有 2 种以上的基础疾病^[9-12]。而新生儿 NC 患儿主要为早产儿, 尤其是极低体质量新生儿, 基础疾病包括新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、窒息、宫内感染、坏死性小肠结肠穿孔、先天性食道闭锁、巨结肠穿孔、输尿管畸形、胎粪吸入综合征等^[13-14]。

3 易感因素

NC 易感因素主要包括长期大量使用抗菌药物, 尤其是 2 种以上联用^[11-12], 长期留置导尿管、中心静脉导管, 呼吸机机械通气, 前期发生细菌血症等^[3, 11-13, 15-16]。成年人患者还包括大量使用免疫抑制剂及糖皮质激素, 接受复杂的腹部手术、颅脑手术、移植手术等^[9]。新生儿患儿长期静脉营养也是 NC 的易感因素^[14, 17]。部分患者还具有粒细胞缺乏特点^[18]。

NC 患者有 38. 7% 呼吸道假丝酵母菌定植, 29. 9% 中心静脉导管定植, 12. 9% 合并腹腔假丝酵母菌感染, 6. 4% 合并泌尿道定植^[9]。张晓兵等^[16]观察到有 60% 以上的 NC 患者在血培养出血丝酵母菌前有其他部位真菌定植, 其中有 30% 以上患者与 NC 的菌种完全相同, 80% 以上的患者 NC 之前存在细菌感染, 多重耐药的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌多见。而 Yap 等^[8]报道香港某医院 61% 的患者在发生 NC 两周内未发生假丝酵母菌定植。栗方等^[19]对 2000~2010 年北京朝阳医院临床独立来源的 82 株白假丝酵母菌进行基因分型, 共测得 38 种基因型, 呈多态性分布, 侵袭性菌株多为内源性感染; 其中有 6 例患者不同来源分离株基因型完全相同, 表明部分感染菌株与定植株基因型相关, 显示部分 NC 感染菌株来源于患者自身定植菌株。

近平滑假丝酵母菌与中心静脉导管留置、高能肠外营养有关, 热带假丝酵母菌与血液肿瘤病史和粒细胞缺乏有关^[3, 20-21], 克柔假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌与机械通气及 3 个月内抗真菌药物暴露有关^[3], 年龄是发生白假丝酵母菌感染的独立危险因素, 年长者易发生白假丝酵母菌血症; 非白假丝酵母菌血症多发生在小于 65 岁接受化疗的恶性肿瘤患者, 低蛋白血症是非白假丝酵母菌血症的独立危险因素^[3, 9]; 新生儿 NC 患儿近平滑假丝酵母菌多见, 白假丝酵母菌次之^[14]。

4 临床表现与实验室检查

成年人 NC 患者表现为在应用广谱抗菌药物有效控制原有感染灶基础上, 又出现寒战、发热, 多数为弛张热(37. 9~40. 2℃), 少数为稽留热^[9, 12]; 有一定程度的昏睡, 意识改变如神情淡漠等^[16]; 多数白细胞和中性粒细胞升高, 少数减少; 部分患者(25%~50%) 出现血小板减少症、低蛋白血症^[9, 11]; 部分患者合并细菌血症, 或感染性休克等^[9, 12, 16, 18]。新生儿 NC

* 基金项目: 河北省自然科学基金项目(C2010001882)。 作者简介: 侯天文, 男, 主任技师, 主要从事临床微生物研究。

患儿表现为反复呼吸急促或暂停、发绀、腹胀、皮肤花纹、肢端发凉、拒奶、反应差等;体温波动在 38~39℃^[17]。90%以上的患者 C 反应蛋白升高,血小板水平降低,呈现血小板减少症^[14]。血清球蛋白水平, T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均比健康儿童水平降低^[22]。NC 部分患者还可出现皮疹,肝、肺多发性结节^[11,23],表明 NC 可发生内脏播散。近平滑、克柔、光滑假丝酵母菌所致 NC 中临床出现脓毒症比例远低于白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌所致脓毒症^[3]。

5 菌种分布和体外药物敏感性特点

NC 病原菌中白假丝酵母菌仍是重要的菌种,但所占比例各个研究报道不一,构成比为 3.7%~57.0%,与观察患者构成密切相关^[3-5,10,20,23-24]。其他较常见的是热带假丝酵母菌(8.9%~85.2%)、光滑假丝酵母菌(1.4%~36.4%)、近平滑假丝酵母菌(2.5%~30.1%)、克柔假丝酵母菌(2.3%~4.3%)、季也蒙假丝酵母菌(1.6%~6.0%),少见的菌种均在 5.0% 以下,如中间假丝酵母菌、葡萄牙假丝酵母菌、团假丝酵母菌、希木假丝酵母菌等。总体趋势是白假丝酵母菌分离率呈下降趋势,而非白假丝酵母菌呈上升趋势^[3-5,10-11,20,23-24]。

体外药物敏感试验显示 NC 分离株均对两性霉素 B、卡泊芬净敏感;白假丝酵母菌对氟康唑的敏感性,除个别报道在 74.0% 外^[5],其他均在 90.0% 以上,对伊曲康唑敏感性在 80.0% 以上,伏立康唑 100.0%。而光滑假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑敏感性分别在 9.1%~83.3%、9.1%~50%、76.9%~100%。克柔假丝酵母菌对氟康唑天然耐药、对伊曲康唑敏感性为 0.0%~33.3%。热带假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑敏感性分别为在 31.6%~85.3%、56.3%~90%、75.0%~95.7%。季也蒙假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑分别为 66.7%、83.3%。近平滑假丝酵母菌对氟康唑敏感性在 57.7%~95.5%,对其他药物在 90% 以上。其他少见假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑敏感性分别为 22.2%~81.8%、53.3%~63.6%、81.8%~96.7%^[3,5,7,15,19]。

6 抗真菌治疗与预后

NC 的抗真菌治疗药物最常用的是氟康唑(使用率 55.4%~91.7%)^[3,5,8],其次是卡泊芬净,少数应用两性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑、大蒜素等,单一用药者多,部分患者联用;药物疗程在 1~6 周^[3,5,8,11,25]。

NC 病死率与患者的年龄、基础疾病严重程度、合适的抗真菌治疗密切相关。国内大陆报道 NC 病死率范围在 18.8%~53.2%^[10,12,18,20,25-26],香港某医院高达 70%~78%^[8]。患者死亡是多因素的,部分真菌血症患者死于感染性休克、多器官功能衰竭,部分死于严重的基础疾病。曹彬等^[5]分析 43 例 NC 患者接受抗真菌治疗者病死率为 37.5%,而不接受抗真菌治疗者病死率高达 72.7%。殷琪琦等^[25]观察到在首次发现 NC 7 d 内,患者病死率为 9.3%,28 d 内达 38.3%。吴霖等^[3]发现真菌血症发生第 28 天和第 12 周的病死率分别为 27.4% 和 38.5%,不同菌种间无差异。7 d 内未接受合理治疗,第 28 天和第 12 周的病死率分别为 35.9% 和 43.6%,不接受合理治疗者为 25.6% 和 39.7%,但差异无统计学意义($P < 0.05$)。第 12 周病死率内科来源患者 40%、外科 20%、ICU 57.1%;>65 岁 NC 患者为 51.1%,高于 20~65 岁(32.8%)及小于 20 岁 NC 患者(0%)^[3]。中心静脉导管留置、低清蛋白血症、高急性生理与慢性健康(APACHE) II 评分^[25],感染性休克、合并细菌血症、高血清肌酐值、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分大于 10、多器官功能障碍综合征(MODS)大于 9 是 NC 患者死亡的独立危险因素^[26]。新生儿 NC 病死率为 9.8%~

35.3%,平均 21.7%,出生体质量越低、孕龄越短,NC 发病率和病死率越高^[13-14]。

7 展 望

目前国内尚缺乏有关假丝酵母菌血症多中心、大样本、前瞻性研究资料,但就目前已报道文献足见国内近年来 NC 发病率有逐年上升趋势。由于其临床表现缺乏特异性,易造成漏诊,其高病死率一直是临床感染病领域的难点。为更好地及时诊断和治疗 NC,临床医师和实验室人员不仅要发现和应用非特异性指标如血小板减少对 NC 的提示价值^[11,14],同时更要利用和研发特异性血清标志物,如 β 葡聚糖、假丝酵母菌酯醇化酶等检测,从而达到对假丝酵母菌血症快速诊疗,提高患者的治愈率。

参考文献

- [1] Lai CC, Chu CC, Wang CY, et al. Association between incidence of candidaemia and consumption of antifungal agents at a medical centre in Taiwan[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(4): 349-353.
- [2] 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, 46(11): 960-966.
- [3] 吴霖, 刘晓颖, 周敏, 等. 院内获得性真菌血症的临床特点及预后危险因素分析[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 39-44.
- [4] 马春芳, 孔倩倩, 李芳秋, 等. 133 例念珠菌血症临床与实验室分析[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(2): 145-147.
- [5] 曹彬, 王辉, 巫琳, 等. 侵袭性念珠菌院内感染的流行病学调查[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(28): 1970-1973.
- [6] 王凌伟, 吴伟元, 邱晨, 等. 62 例真菌菌血症回顾性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(1): 130-133.
- [7] Chen PL, Lo HJ, Wu CJ, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of blood Candida isolates at a tertiary hospital in southern Taiwan, 1999-2006[J]. Mycoses, 2011, 54(4): 17-23.
- [8] Yap HY, Kwok KM, Gomersall CD, et al. Epidemiology and outcome of candida bloodstream infection in an intensive care in Hong Kong[J]. Hong Kong Med J, 2009, 15(4): 255-261.
- [9] 殷琪琦, 章云涛, 方强. 重症监护病房念珠菌感染和危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(5): 464-468.
- [10] 李群, 周新, 张杏怡. 真菌性败血症 32 例[J]. 中华传染病杂志, 2008, 26(2): 97-99.
- [11] 陈兴, 侯天文, 刘培红, 等. 住院患者假丝酵母菌血症危险因素与实验室非特异性检测指标分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(2): 109-112.
- [12] 马晓波, 吕晓菊, 牛菲菲, 等. 真菌血症 31 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(1): 19-21.
- [13] 赖晓全, 于孟, 陈金敏. 新生儿真菌血症的调查与分析[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2011, 32(12): 40-41.
- [14] 余颖芳, 马晓路, 杜立中. 重症监护病房新生儿深部真菌感染临床特点分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(9): 817-820.
- [15] 徐俊芳, 叶信予, 吴菊芳. 侵袭性深部真菌感染 45 例临床和病原学分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(3): 145-148.
- [16] 张晓兵, 龚雅利, 府伟灵. 69 例真菌血症临床回顾性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(14): 1895-1897.
- [17] 楼晓芳, 李可女, 汪国芳. 15 例极低出生体质量儿假丝酵母菌败血症的护理[J]. 中华护理杂志, 2006, 41(11): 1000-1003.
- [18] 邓国华, 王爱霞. 15 例真菌败血症的回顾性研究[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(9): 594-596.
- [19] 栗方, 巫琳, 李晓莉, 等. 侵袭性白色假丝酵母菌院内传播的分子机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2740-2742.
- [20] 赵心懋, 徐英春, 杨雪松, 等. 59 例假丝酵母菌属菌血症的危险因素与预后分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(9): 1169-1170.

- [21] 栗方, 巫琳, 李晓莉, 等. 医院内侵袭性假丝酵母菌感染的流行病学趋势及变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(17): 3904-3906.
- [22] 李宏科, 郑佳丽. 45 例早产儿血液真菌感染细菌培养结果与药敏及免疫功能的探讨分析[J]. 中国优生优育, 2012, 18(3): 166-167.
- [23] 童秀珍, 彭丹心, 许多荣, 等. 急性白血病患者医院感染热带假丝酵母菌性败血症的临床特点及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(1): 41-43.

- [24] 郭靛, 康梅, 谢轶. 华西医院近年血液及脑脊液中真菌培养结果回顾分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(8): 1510-1511.
- [25] 殷琪琦, 章云涛, 方强. 75 例重症监护病房假丝酵母菌血症的死亡危险性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(5): 740-743.
- [26] 杨向红, 孙仁华, 洪军. ICU 院内假丝酵母菌血症的临床特点及预后的多因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(23): 3826-3829.

(收稿日期: 2015-02-15)

• 综 述 •

结直肠癌同时性肝转移机制研究新进展

李小锋 综述, 魏寿江 审校

(川北医学院附属医院普外科, 四川南充 637007)

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 信号通路; 机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 11. 055

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)11-1603-04

结直肠癌患者无远处转移者术后 5 年生存率已超过 70%, 而伴远处转移患者其 5 年生存率仅为 10%~20%, 其中肝转移是其主要的致死因素之一。在同时性肝转移中仅有 20%~35% 的结直肠癌患者适于手术治疗。无论是异时性肝转移患者还是同时性肝转移患者, 经合理治疗, 其 5 年生存率无明显差异。由此可见, 结直肠癌患者出现肝转移后, 其生存率及预后均较差。结直肠癌同时性肝转移是一个多步骤且复杂的过程, 多种基因、信号通路及关键分子在转移过程中发挥诱导及调节作用。因此, 了解结直肠癌同时性肝转移的发生机制对提供更好的治疗方案及改善患者的预后是非常重要的。本文对近期国内外有关结直肠癌同时性肝转移机制方面的研究文献作一综述, 以期对结直肠癌同时性肝转移的机制方面研究及其临床诊治、预防提供新思路。

1 同时性肝转移的相关机制

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路是目前公认的与大肠癌等多种肿瘤发生、发展密切相关的信号通路。它是通过激活 β -catenin 在核内的功能来调节靶基因的表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡及细胞定位调控等过程。经典的 Wnt 信号传导通路如下: Wnt 蛋白与细胞膜表面特异性受体卷曲蛋白结合激活其下游一系列作用元件, 最终使 β -catenin 游离, 并进入细胞核中与 T 细胞因子 (TCF)/ 淋巴增强因子 (LEF) 转录因子家族成员结合促进靶基因的转录, β -catenin 在该信号通路中起着将信号由胞内传递到核内的关键作用。正常状态下, β -catenin 经 α -catenin 介导和细胞骨架系统相连, 并与 E-cadherin 形成 E-cadherin/ β -catenin 复合物, 对维持正常上皮形态及细胞黏附性起重要作用, β -catenin 的酪氨酸残基的可逆磷酸化对整个 E-cadherin/ β -catenin 复合物功能起重要调控作用^[1]。Wnt/ β -catenin 信号通路在结直肠癌同时性肝转移方面可能的机制是: 在 Wnt 信号作用下, β -catenin 磷酸化受阻, 导致其在核内异常积聚, 导致 E-cadherin 失去了维持上皮细胞极性和细胞黏附功能, 同时激活了脱落及侵袭的相关基因, 这个过程对肿瘤细胞的侵袭转移是至关重要的。还有研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路下游的 TCF/LEF 可以上调血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达^[2]。刘宣等^[3] 运用蛋白质印迹法及酶联免疫吸附试验检测人肠癌 HCT-116 细胞的 β -catenin 及 VEGF 的表达, 并对培养的人肠癌 HCT-116 细胞给予 GSK3 β

抑制剂进行干预, 结果表明, 抑制 GSK-3 β 表达对人肠癌细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路起激活作用, GSK-3 β 抑制剂激活 Wnt/ β -catenin 信号通路能够明显上调 VEGF 表达 ($P < 0.01$)。上述研究结果表明 Wnt/ β -catenin 信号通路在结直肠癌同时性肝转移过程中对肿瘤细胞迁移、侵袭及血管生成方面起着十分重要的作用, 其中对 Wnt 信号抑制及 β -catenin 调控是此信号通路的关键环节。

1.2 Notch 信号通路 Notch 信号通路是通过局部细胞间相互作用控制细胞增殖、分化、凋亡、迁移与黏附的一种途径, 它在进化中非常保守, 在发育过程的调控中发挥重要作用。它在肿瘤发生、发展过程中的作用机制是: Notch 受体在邻近细胞产生的配体活化作用下, 通过一系列分子间的相互作用, 依据不同的组织或细胞背景, 对肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡等过程发挥不同的调控作用。在多种组织肿瘤的发生过程中均出现了 Notch 信号通路的异常, 如在前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌等多种肿瘤细胞及其衍生的细胞系中, 均存在 Notch 受体及配体的异常表达^[4]。有研究表明, ApcMin / + 小鼠腺瘤发展至恶性肿瘤起始细胞的自我更新必需有 Notch 信号通路的异常激活^[5], 这是否表明 Notch 信号通路的异常激活与结肠癌的发病相关, 而结肠癌肝转移的发生是否与此通路中调节基因相关? AES 基因已被证实是 Notch 信号通路的抑制基因, 它能通过抑制 Notch 信号通路而抑制内皮细胞的迁移, 从而抑制肿瘤细胞的转移。Sonoshita 等^[6] 研究在人结直肠癌同时性肝转移肿瘤小鼠移植瘤模型中提出了 Notch 信号在肿瘤细胞中促进其转移形成的机制: Notch 信号受体在癌细胞中表达, 而配体在间充质细胞表达。在原发肿瘤中, Notch 信号激动剂主要分布在肿瘤血管附近的癌细胞、转移性病变中, 不但微小转移灶中发现 Notch 信号激活的细胞, 而且在紧邻间充质干细胞的大转移灶外围也有 Notch 信号激活的细胞, Notch 信号高的地方, AES 基因表达明显较低; 在 AES 和 APC 双基因敲除的小鼠, Notch 信号抑制可抑制肿瘤的侵袭与血管增生等恶性改变。虽然上述研究关于 Notch 信号通路均表现出促癌及促进转移作用, 但 Kim 等^[7] 通过研究指出在结直肠癌中特定条件下, notch 信号对 Wnt / β -catenin 信号通路靶基因起抑制作用, 表现出抑癌作用的一面, 这可能与肿瘤所处的发展阶段有关。综合以上研究表明, notch 信号通路在结直肠癌的发