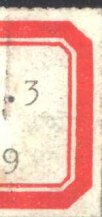


念珠菌病



在真菌中念珠菌对
人体感染率最高！
研究念珠菌病的临
床症状和治疗方法
是一项重要的课题



念珠菌病

龙 振 华

青海人民出版社

封面设计 - 光绍天

念 珠 菌 病

龙 振 华

*

青海人民出版社出版

(西宁市西关大街96号)

青海省新华书店发行 青海新华印刷厂印刷

开本: 787×1092毫米 1/32 印张: 4.5 插页: 2 字数: 91,000

1982年4月第1版 1982年4月第1次印刷

印数: 1—2,200

统一书号: 14097·69 定 价: 0.42元

前 言

自从抗菌素及免疫抑制剂广泛应用于临床以来，因菌群失调或免疫力降低，内脏及皮肤粘膜被真菌感染者日渐增多。活体组织检查及尸体解剖表明，经常感染人体的真菌有念珠菌、毛霉菌、根霉菌、隐球菌、曲霉菌、着色真菌等，其中念珠菌的感染率最高。

念珠菌可以侵入粘膜、皮肤、内脏、骨骼及神经系统等，因此，念珠菌病的临床症状及症征也是多种多样的。有些症状易与其他疾病的症状混淆，往往导致误诊。

随着医学真菌学的发展，人类对念珠菌感染所致疾病的认识逐渐加深，国内外有关念珠菌病的报告及研究资料日益增多。但是，较全面地介绍这种疾病的书籍尚未见。本人在中国医学科学院皮肤病研究所工作期间曾有诊治念珠菌病的点滴经验，并搜集了一些有关资料，编成本书，供各科临床医师及医学研究人员参考。

在本书编写过程中，蒙李世荫副教授，王端礼副教授，郭可大教授审阅，并提出宝贵的修改意见，谨此一并致谢。

龙 振 华

于北京积水潭医院真菌室

一九八一年八月

目 录

第 一 章	念珠菌与念珠菌病	1
第 二 章	念珠菌病发病因素	3
第 三 章	念珠菌与粘膜癌变	11
第 四 章	口腔念珠菌病	14
第 五 章	皮肤念珠菌病	18
第 一 节	皮肤念珠菌病分型	18
第 二 节	念珠菌性唇炎	23
第 三 节	念珠菌性指(趾)间糜烂症	24
第 四 节	念珠菌性间擦疹	27
第 五 节	念珠菌性甲沟炎和甲病	29
第 六 节	丘疹型皮肤念珠菌病	32
第 七 节	限局性角质增殖性念珠菌病	34
第 八 节	念珠菌性须疮	36
第 九 节	念珠菌性痤疮	38
第 十 节	外阴阴道念珠菌病	40
第十一节	念珠菌性龟头炎	47
第十二节	先天性皮肤念珠菌病	50
第十三节	婴儿泛发性皮肤念珠菌病	52
第十四节	慢性皮肤粘膜念珠菌病	56
第十五节	念珠菌性肉芽肿	61

第十六节	念珠菌疹	66
第十七节	某些与念珠菌感染共存的皮肤病	69
第六章	支气管或肺念珠菌病	72
第七章	消化道念珠菌病	77
第八章	念珠菌性食道炎	81
第九章	泌尿道念珠菌病	85
第十章	念珠菌性脑膜炎	88
第十一章	播散性念珠菌病	92
第十二章	念珠菌分离与鉴定简介	98
第十三章	抗念珠菌药物简介	110
第十四章	外用抗念珠菌药物的配方及制备	126

参考文献

附图 念珠菌及念珠菌病照片

第一章 念珠菌与念珠菌病

1842年Gruby氏从鹅口疮患者的病灶上分离出酵母样菌。1853年Robin氏对肠伤寒患者尸检时分离出同样的酵母样菌，并命名为白色粉孢（*oidium albicans*）。直到1923年Berkhout氏才将本菌纳入他提出的新属——念珠菌属（*candida*）中。1934年被Diddens氏及Lodder氏采用，并确定白色念珠菌为此属内的真菌。此后，世界各国不断发现新的念珠菌菌种，1942年Diddens氏及Lodder氏确定念珠菌有25种和8个变种。1952年Lodder氏及Rij氏又确定为30种和6个变种。1970年Lodder氏确定为81种。

能够对人类或动物致病的念珠菌有7种，属于致病性念珠菌，它们在医学真菌学分类中的位置如下：

纲 不全菌纲（不全菌类，Fungi imperfect）

目 丛梗孢目（*Moniliales*）

科 隐球菌科（*Cryptococcaceae*）

亚科 隐球菌亚科（*Cryptococcoideae*）

属 念珠菌属（*Candida*）

种 白色念珠菌（*C.albicans*）

类星形念珠菌（*C.stellatoidea*）

热带念珠菌（*C.tropicalis*）

克柔氏念珠菌（*C.krusei*）

近平滑念珠菌 (*C. parapsilosis*)

高里氏念珠菌 (*C. guilliermondii*)

假热带念珠菌 (*C. pseudotropicalis*)

念珠菌引起的疾病谓之“念珠菌病”(candidiasis)。念珠菌病又名moniliasis, 但现今医学真菌学家考虑Monilia(丛梗孢)多属于腐物寄生菌, 故弃其名。目前国内念珠菌病是指candida引起的疾患, 临床上分为粘膜、皮肤、内脏三大类。

我国首见的一例念珠菌病是1929年由 Kurotchkin氏及朱章赓氏发现的。患者为男性, 58岁, 患支气管念珠菌病, 由其痰中分离出热带念珠菌。1954年以后从尸检中不断发现白色念珠菌感染。1957年陈雅芬氏等报告, 在沈阳地区1955年开始发现念珠菌性呼吸道感染增多, 她报告的45例继发性念珠菌呼吸道感染, 分离出白色念珠菌者43例, 热带念珠菌者1例, 假热带念珠菌者1例。1960年以后, 国内在抢救大面积烧伤病人中, 屡见并发念珠菌菌血症或播散性念珠菌病的报告。婴儿食道念珠菌病, 念珠菌性脑膜炎(脑脓肿), 念珠菌性心内膜炎等, 在尸检中亦有发现。皮肤念珠菌病及口腔粘膜念珠菌病更明显地有所增多, 并发现三种特殊类型皮肤念珠菌病。1957年本人首先报告4例婴儿泛发性皮肤念珠菌病。1978年又首先报告2例Hauser-Rothman型念珠菌性肉芽肿。1978年中国医学科学院皮肤病研究所首先报告丘疹型皮肤念珠菌病。国内所报告的内脏、皮肤、粘膜念珠菌病, 其病源菌主要是白色念珠菌, 其次是热带念珠菌、假热带念珠菌、克柔氏念珠菌、近平滑念珠菌及类星形念珠菌。

第二章 念珠菌病发病因素

念珠菌是一种内源性真菌，健康人的口腔、阴道、消化道等处可以带菌，但不引起疾病。非致病性念珠菌在某种条件下可转化为致病性真菌。故将致念珠菌病的病原菌称之为“条件致病菌”。现已证明下列因素与诱发念珠菌病有直接或间接的关系。

一、与病原菌（念珠菌）本身有关的因素

（一）念珠菌的菌种和菌株的毒性取决于有毒性物质的代谢产物。例如，Dubios氏（1957）曾从破坏了的白色念珠菌细胞中获得水溶性内毒素，将此内毒素给小白鼠静注，可引起较高的致死率。而于肠道外给予亚致死量，则仅引起动物脱毛现象。由此可见，念珠菌的毒性强弱，可以引起轻重不同的症状。

（二）寄生的酵母型（yeast form）念珠菌不能引起念珠菌病。在消化道或阴道内寄生的酵母型念珠菌，并无致病性；只有当条件适合、发育成为菌丝型（mycelial form）时才有致病性。Ward氏的试验证明，培养基中用的葡萄糖如被糖原、淀粉或糊精所代替，可使酵母型转变为菌丝型，由于菌丝对人体的免疫活性细胞的抵御能力较强，故能在组织中繁殖形成病灶。

二、与宿主防御功能有关的因素

(一) 人体内存在一种抗真菌成份 (antifungal component), 故有防御念珠菌感染的能力。Roth氏 (1961) 报告, 血清中有一种抗真菌成份, 能抑制白色念珠菌生长, 也能抑制隐球菌、组织包浆菌生长, 这种抗真菌成份, 在初生的婴儿 (1~3月) 体内都有, 但较其母体为低; 当发育到6~12个月时, 可以达到成人水平。Further氏研究血清中抗念珠菌成份时, 发现对热带念珠菌、近平滑念珠菌、类星形念珠菌、假热带念珠菌和高里氏念珠菌比对白色念珠菌有更大的效能, 故白色念珠菌较易于引起念珠菌病。

(二) Louria氏及Brayton氏 (1964) 报告, 人体内可能存在一种保护机体不患念珠菌病的“血清因子”, 其分子量在10,000~12,000之间, 在健康儿童及成人體內均可发现, 但是在肝炎、肝硬变、糖尿病性氮质血症 (diabetic azotemia)、粘膜皮肤念珠菌病及系统性念珠菌病中含量减少。

(三) 最近的一些报道认为, 全血有杀伤真菌的作用。Dvavies氏及Denning氏 (1972) 的实验证明, 血液中白细胞可以清除白色念珠菌, 全血有杀伤真菌的作用。据试验, 每毫升血液中有10~1,000个白色念珠菌细胞, 则可能有65~75%被杀死; 如增加到 10^6 个/毫升, 则只有35~40%被杀死。被杀伤的念珠菌细胞假菌丝宽度增大到200微米。对小的芽生孢子也一样有效。但血浆及血清并不能杀死念珠菌。Lehrer氏 (1969) 指出, 嗜中性白细胞、单核白细胞及嗜酸细胞具有可以消化及杀死白色念珠菌的功能, 其杀伤能力并不一致 (见下表)。

正常人白细胞杀伤白色念珠菌的能力

文 献 作 者	国 籍	年 代	杀伤念珠菌能力 (平均值)
Lehrer氏等	美 国	1969	29.0 ± 7.4
Clilgren氏等	美 国	1971	32.2
Goldman氏等	英 国	1973	25.2 ± 7.7
Belcher氏等	美 国	1973	28.0 ± 7.5
Kernbaun氏等	法 国	1974	32.0 ± 7.6
Xanthou氏等	希 腊	1975	27.5
Moosmann氏等	德 国	1975	31.0 ± 2.0
平 均 值			29.2 ± 2.6

三、宿主防御功能或免疫功能被干扰, 以及有利于念珠菌生长繁殖的条件因素

(一) 事实证明, 由于应用类固醇皮质激素(简称SH)可以招致局部或系统性念珠菌感染。多数学者证明, 给动物内服SH之后, 只能增加动物对念珠菌的敏感性, 但不能直接促使念珠菌的生长。有人曾用小剂量白色念珠菌注射于小白鼠腹腔, 同时给以氢化可的松, 观察两周后, 发现激素量越大, 死亡率越高。Louria氏及Browen氏(1960)曾指出, SH能改变宿主的抵抗力, 减弱网织内皮系统的功能, 减少炎症反应、抗体形成, 改变抗原抗体反应。西山千秋氏等(1977)认为, 内服及外用SH引起真菌病扩散的原因有: (1) SH有抗炎作用, 亦有增加真菌活力的作用; (2) SH引起宿主免疫功能降低, 促进及扩散感染; (3) SH对人体的真菌病灶有抗炎、抗渗出作用及抗体产生抑制作用;

(4) 通过动物实验证明, SH对真菌毒素有增强作用。

(二) 免疫抑制剂或抗代谢药物的影响。这类药物与SH是一样的, 它干扰或减弱网织内皮系统的功能, 降低抗体形成及抗原抗体反应, 抑制细胞免疫和引起轻度低 γ -球蛋白血症。在慢性病患者中尤为突出, 其真菌感染部位动员炎症细胞的能力较差, 细胞吞噬能力迟缓。用环磷酰胺、白血宁、氨甲喋呤、瘤可平等剂之后, 粘膜表面易出现小溃疡, 造成真菌由此侵入繁殖播散的条件。

(三) 广谱抗菌素的应用招致菌群失调, 促进念珠菌的繁殖。在人体肠道中所存在的细菌和真菌, 经常保持共生状态。长期大量应用广谱抗菌素破坏了它们的平衡, 某些可以产生抗念珠菌物质的固紫染色阴性菌被抑制, 于是真菌获得较丰富的营养而加快繁殖速度。还有, 某些能合成复合维生素B族的肠道细菌被抑制, 使维生素B族缺乏, 导致组织抵抗力降低, 因而有利于真菌生长。大量应用抗菌素之后, 可使人体蛋白质代谢在短时间内平衡失调, 也易遭致白色念珠菌继发感染。

多数学者证明, 抗菌素并无直接促进白色念珠菌生长的作用。Lipnik氏(1952)证实, 培养基中加入带胶囊的金霉素和氯霉素, 可以刺激白色念珠菌生长。将无胶囊的金霉素和氯霉素加入培养基中, 则无此现象。他还发现胶囊中 CaHPO_4 及 Na_2HPO_4 是刺激白色念珠菌生长的主要物质。因此, 不服带胶囊的四环素的抗菌素, 可防止刺激肠道寄生念珠菌生长。张永圣氏(1964)在研究各型念珠菌致病机理时, 初步证明金霉素、土霉素、合霉素皆可加速实验动物的

死亡。他也会发现对抗菌素敏感的细菌（肺炎双球菌、乙型溶血链球菌）的死亡菌体成份，具有不同程度的促进白色念珠菌增殖的作用。

Saligman氏指出，抗菌素可以增加白色念珠菌的毒性。动物试验证明，被致病性白色念珠菌感染之后，同时给予抗菌素，则显著增加白色念珠菌的毒性。临床上也可以见到这种现象。患局部念珠菌病的人，大量应用抗菌素之后，引起全身播散及念珠菌性心膜炎者，国内已有报告。

（四）免疫异常和免疫功能失调皆可使患者对念珠菌感染增加易感性。现已知，细胞性免疫功能低下者，尤其是已患有先天性细胞性免疫功能不足的人，内服类固醇皮质激素或接受X线照射，将发生暂时性细胞性免疫功能被抑制，从而导致真菌的感染。在临床上可以见到先天性免疫异常，无 γ -球蛋白血症及新生婴儿缺乏胸腺功能的患者，常患有念珠菌病。影响免疫功能的网织内皮系统疾患，如淋巴瘤、何杰金氏病、急性或慢性白血病等也容易并发念珠菌病。

当然，长期应用类固醇皮质激素和免疫抑制剂，造成念珠菌病发生，也与细胞性免疫功能受到影响有关。

四、宿主患有代谢性疾患或内分泌疾患的因素

（一）血清铁代谢异常现已被认为是致使念珠菌感染的重要因素之一。免疫异常与铁的代谢异常有因果关系：

1. 血清铁缺乏时，血清中存在不饱和输铁素（transferrin），它使白色念珠菌增殖抑制因子减少。

2. 缺铁时出现的口角炎、舌炎，可以导致白色念珠菌的侵入。

3. 缺铁时引起的铁酶系统 (iron-enzyme system) 异常, 致使细胞免疫机构不全。

4. 缺铁时肠道内正常菌丛发生变化, 白色念珠菌相对增殖。

以上四种条件同时具备, 可能是招致念珠菌感染的原因。

(二) 内分泌异常, 则容易感染念珠菌病。现知念珠菌性肉芽肿或慢性粘膜、皮肤念珠菌病患者, 常并发内分泌异常, 而且所显示的内分泌功能异常, 几乎都是功能降低。如甲状腺功能低下, 副肾皮质功能低下, Addison氏病, 特发性副甲状腺功能过低症及脑下垂体功能低下等。但是念珠菌病有时可以早发于内分泌异常前3~10年, 因此它们的因果关系, 尚需要进一步探讨。

(三) 糖尿病患者易招致皮肤念珠菌病。究其原因是糖尿病患者的皮肤表面pH值低, 有利于白色念珠菌生长。当表皮受到轻度损伤, 适于念珠菌侵入时, 局部表皮pH值低和含糖量较高, 皆有利于念珠菌的繁殖和蔓延。亦有人认为是由于糖尿病患者的皮肤表皮角质层中脂肪酸、类固醇及游离脂肪酸等含量皆比正常人低, 因此其表皮抑制真菌的作用减弱, 易被真菌感染。二者观察结果不同, 尚需要验证。

五、其它因素

(一) 适于念珠菌感染和繁殖的工作及生活条件。洗衣工人、屠宰工人、水果罐头工人等, 因手常处于水的浸泡中, 皮肤被浸软, 抵抗力降低, 适合念珠菌的侵入及繁殖。肥胖妇女或糖尿病患者的腋窝、乳房下、肚脐及大腿根部皱

折易潮湿，适于念珠菌繁殖，因而易患皮肤念珠菌病。白义杰氏等（1964）曾调查过大连市某罐头制品厂，在车间工人的手指间或甲廓部，分离出念珠菌者占59.4%。在高温潮湿的条件下工作，也易在间擦部患皮肤念珠菌病。

（二）念珠菌感染与肿瘤的关系。Hutter氏及Collins氏（1962）从文献中搜集肿瘤并发真菌感染者202例，发现其中56%是念珠菌感染，而患念珠菌感染的病人中有61%是白血病和淋巴瘤患者。Roth氏指出，发病率高与血清中缺少“抗念珠菌成份”有关。在某些血液病中，如急性白血病，末期的慢性白血病，何杰金氏病，多发性骨髓炎等，已有所减少。但是在原发性及继发性红血球增多症，淋巴肉瘤，各型癌症的不同时期，并用抗癌药物治疗，其血清中抗念珠菌活性正常。

血清中“抗念珠菌成份”在患有皮肤念珠菌病、糖尿病、红斑狼疮及急性皮炎等并不显示减少。

（三）口服避孕药与念珠菌感染的关系。自Gaffe氏及Grotle氏等（1965）介绍4例因口服避孕药引起念珠菌性阴道炎报告之后，此病逐渐被人重视。Porter氏及Lyle氏（1966）报告13例，其中有3例服制霉菌素治疗无效，停药避孕药之后症状消失。Pumpianski氏（1974）统计1963~1971年间妇产科20,028病人中，发生念珠菌性外阴阴道炎的新患者从8.2%增至8.7%。但是在口服避孕药者与不用者之间比较，被感染者增加3倍。Walsh氏指出，服这种药之后，糖的代谢改变，血糖量增加；这种情况常常是阴道念珠菌感染的条件。口服避孕药直接影响内分泌功能，间接促进

糖的代谢，可能是招致念珠菌感染的原因。

总的看来，念珠菌病的发病因素是多方面的，主要可归纳为五个方面：（1）与念珠菌的毒性、菌种寄生生殖形态（菌丝型）有关。（2）与宿主防御功能减弱有关。例如，宿主的血清中含有抗真菌成份保护人体不患念珠菌感染的“血清因子”减少，全血液杀伤真菌的能力减弱。（3）宿主防御功能或免疫功能被干扰。例如，长期内服类固醇皮质激素、免疫抑制剂或抗代谢药物的影响，使宿主防御功能减弱或免疫功能降低，长期应用抗菌素，招致菌群失调，使念珠菌得以繁殖。（4）宿主患有代谢性疾患及内分泌疾患的因素，包括缺铁、糖尿病及内分泌功能低下，皆可诱发念珠菌病。（5）其它因素，包括工作及生活条件适于念珠菌的寄生繁殖，口服避孕药及肿瘤因素等也可诱发念珠菌感染。

上述五个方面的因素，有时相互影响，相辅相成，促使念珠菌感染繁殖及扩散，引起局部、内脏或系统性念珠菌感染。

第三章 念珠菌与粘膜癌变

1960年发现黄曲霉毒素可诱发肝癌，真菌致癌问题才引起重视。已经发现多种致病性真菌具有致癌作用。近年来对近平滑念珠菌、白色念珠菌的致癌作用较为重视。Blank氏等用白色念珠菌提取物注射于小鼠，从而发生白血病、肺肿瘤、乳腺癌或皮下肿瘤者比对照组显著。

口腔粘膜被白色念珠菌长期感染之后，可使粘膜呈白斑（leukoplakia）样表现，甚至有的发展为原位癌或早期鳞癌。Williamen氏（1969）报告2例、Eyre氏（1971）报告3例慢性口腔念珠菌病有2例癌变。Jansen氏（1963）报告15例念珠菌性唇炎，其中有3例类似粘膜白斑病，经活检证实1例为粘膜癌。Cawson氏（1969）随诊10例口腔慢性增殖性念珠菌病，至少6例发生癌变。从上述记载看来，念珠菌长期感染显然是粘膜癌变诱因之一。

我国肿瘤工作者夏求洁氏等曾在食管癌的癌旁增生上皮组织中发现真菌，在70例中有2例，约占30%。我们（1977）在林县观察49例早期食道癌组织切片，发现组织中存在真菌者有30例，占61.2%；可以从组织切片中确定为芽生菌（或酵母样菌）者有18例，故念珠菌在食管粘膜内寄生于癌旁上皮细胞及粘膜层中，对致癌是否有关，值得重视。我们及夏求洁氏等都曾发现，真菌存在的部位并无明显的局