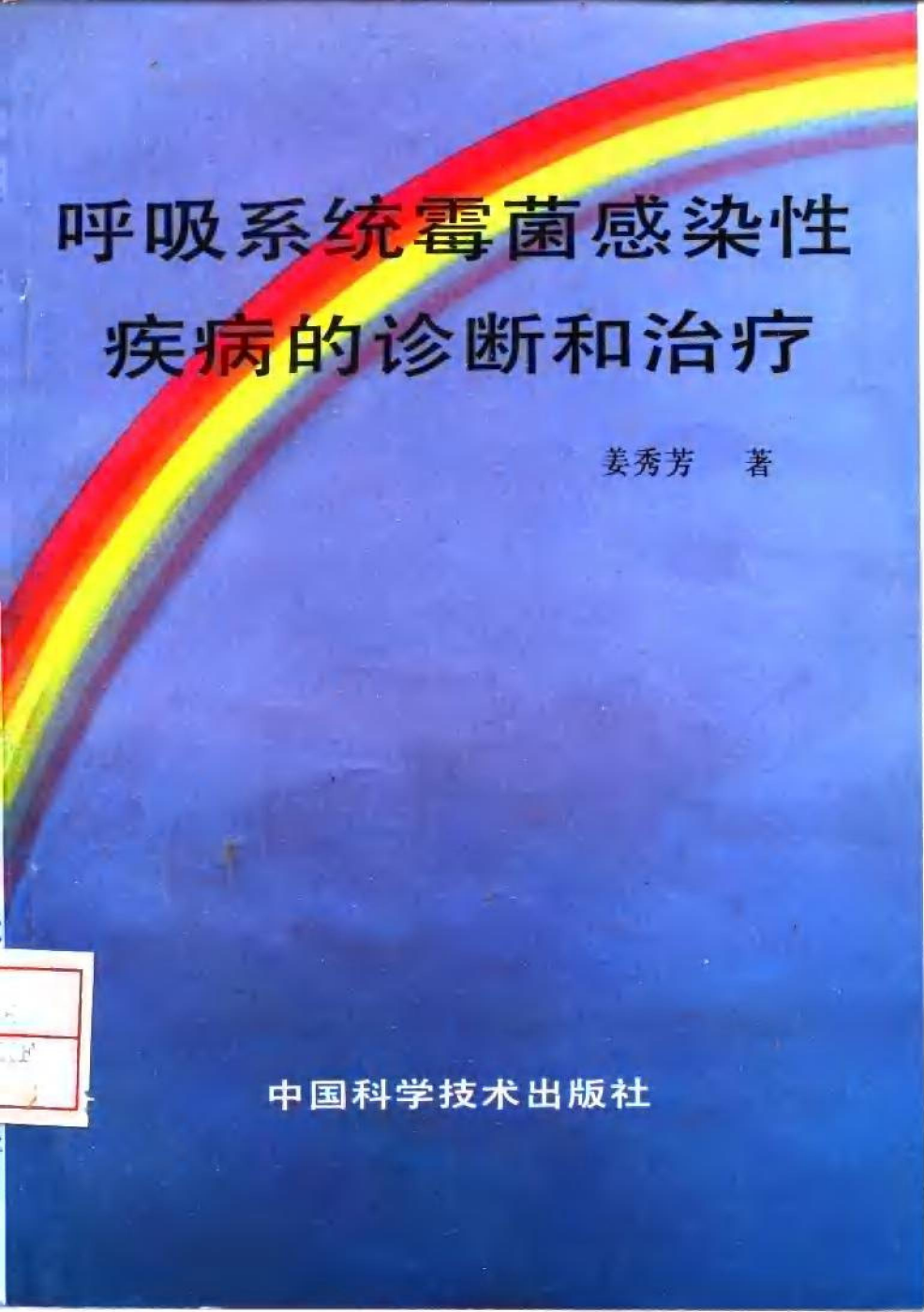




呼吸系统霉菌感染性 疾病的诊断和治疗

姜秀芳 著

中国科学技术出版社

呼吸系统霉菌感染性疾病的诊断和治疗

姜秀芳 著

中国科学技术出版社

• 北 京 •

图书在版编目 (CIP) 数据

呼吸系统霉菌感染性疾病的诊断和治疗/姜秀芳著.
—北京: 中国科学技术出版社, 1996. 12
ISBN 7-5046-2284-2

I. 呼… II. 姜… III. 真菌病-呼吸系统疾病, 感染性-
诊疗 IV. R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 23708 号

中国科学技术出版社出版

北京海淀区白石桥路 32 号 邮政编码: 100081

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

北京怀柔燕文印刷厂印刷

*

开本: 787×1092 毫米 1/32 印张: 4.125 字数: 120 千字

1996 年 12 月第 1 版 1996 年 12 月第 1 次印刷

印数: 1—2000 册 定价: 6.50 元

内 容 提 要

本书结合医疗实际，就呼吸系统霉菌感染性疾病，从病原学、流行病学、感染途径、发病机理和病理、临床表现、诊断和治疗等方面进行了系统的介绍，并选择有代表性的病例及图片作了临床分析。全书通俗易懂，实用性强，可作为从事呼吸系统疾病的医护人员、医学院师生的业务参考书，也是霉菌感染性疾病患者配合治疗、早日康复的良师益友。

前 言

霉菌广布于自然界，霉菌可以致病。这些道理早已为世人所知。但是，为什么有关霉菌感染的疾病，特别是霉菌深部感染的疾病，以往似乎并不多见，只是近年来才在世界范围内受到关注呢？这主要归结于以下几方面的原因：第一，由于在病原学方面对霉菌的培养和鉴定技术要求较高，没有相当专业水平的人员难以胜任，因此在许多医疗单位往往不能成功地培养和辨认霉菌。第二，正因为霉菌遍布于自然界，人们便往往把培养、发现的致病霉菌误以为是自然界的污染所致，而未看作是致病原。第三，由于霉菌深部感染的疾病，例如肺霉菌病，常常表现为隐匿性进展，不易引起病人和医生应有的重视，而将其归入一般性气管炎和支气管炎，或支气管哮喘，更有甚者，被长期误诊为神经官能症。

具有悲剧色彩的现实情况是：不管人们是否认识或承认，长期以来，由于抗生素、激素、细胞毒药物和免疫抑制剂的应用，以及近年来，随着器官移植技术的发展和成功，霉菌深部感染导致的肺霉菌病，其发生率确有日益增多的趋势。这一点，越来越被临床实践所证实。

全面总结、具体分析肺霉菌病患者的症状，科学而准确地进行病原学和病理形态的鉴别，对肺霉菌病作出正确的诊断和给予有效的治疗，迅速而彻底地解除病人的痛苦，已成为在这一领域内从事临床、科研、教学的医务工作者当前的一项重要任务。

使笔者常感到不安的是，在日常门诊工作中，许多患者每每带着极为恐惧和困惑的神情提出各种各样的问题。他们

申述痛苦的症状，疑虑能否痊愈，悲观沮丧，缺乏信心，几至有轻生之念。面对这些忍受病魔缠身之苦的人们，限于各种原因，笔者难以一一详细作答，为此，总有一种隐隐的歉疚之意。

在有关方面和好心的朋友的鼓励下，笔者把近几年来临床工作中接触的病例筛选出一部分，加以分析和整理，写成此书，以期就正于医学界同仁，或许能使从事这方面工作的同道们，能更有兴趣、更下功夫开拓这样一个既古老又崭新的医学领域；也希望病友们在阅读之后，能得到一些启发，消除顾虑，坚定信心，增强战胜肺霉菌病这一凶恶病魔的勇气，早日康复。倘能如此，将不胜欣慰。

由于笔者水平所限，纵有良好意愿，疏漏和错讹之处，恐难以避免，望医学界同道和病友们不吝指正，以便笔者在今后工作中，不断得到提高，更好地为患者服务。

姜秀芳

1995年9月于北京

目 录

第一章 霉菌感染与机体的防御机制.....	(1)
第一节 霉菌的微生物学概论.....	(1)
第二节 霉菌感染与机体的防御机制.....	(2)
第三节 霉菌的致病类型.....	(5)
第二章 呼吸系统霉菌病概述.....	(7)
第一节 呼吸系统霉菌病的感染途径.....	(7)
第二节 呼吸系统霉菌病的易感因素.....	(7)
第三节 呼吸系统霉菌病的临床表现.....	(9)
第四节 呼吸系统霉菌病的诊断	(13)
第五节 呼吸系统霉菌病的治疗和预防	(15)
第三章 组织胞浆菌病	(20)
第四章 球孢子菌、副球孢子菌和芽生菌病	(26)
第一节 球孢子菌病	(26)
第二节 副球孢子菌病	(28)
第三节 芽生菌病	(29)
第五章 支气管—肺念珠菌病	(32)
第六章 肺曲霉菌病	(39)
第七章 肺青霉菌病	(55)
第八章 肺隐球菌病	(59)
第九章 肺毛霉菌与其他少见肺霉菌病	(62)
第一节 肺毛霉菌病	(62)
第二节 少见肺霉菌病	(64)
第十章 放线菌病	(66)
第十一章 器官移植患者的霉菌感染	(69)

第十二章	艾滋病 (AIDS) 患者的肺霉菌病	(74)
第十三章	肺霉菌病 112 例临床分析	(77)
第一节	一般资料	(77)
第二节	结果分析	(78)
第三节	讨论与小结	(81)
附录 1	病例介绍	(84)
附录 2	肺霉菌感染图片	(102)
附录 3	参考文献	(121)

第一章 霉菌感染与机体的防御机制

第一节 霉菌的微生物学概论

霉菌，一般又称为真菌，其实真菌的涵义更为广泛，其种类包括非致病菌如食用菌等在内。为了讨论方便，本书仅将真菌中的致病菌限定为霉菌加以讨论。

霉菌和细菌同为致病原，但是从微生物学的角度看，两者有着本质的区别，其主要表现为以下三个方面：

(1) 霉菌，如同哺乳类动物细胞，为真核生物(eukaryotes)，具有彼此分离的细胞核，由各自的细胞膜形成边界，并包容有数个染色体在内。而细菌则为原核生物(prokaryotes)，具有单一连续的染色体，无真正的核或核膜。

(2) 霉菌可以有性繁殖或无性繁殖。当配偶发生时，表现为有性的完全状态，通过完全状态形成孢子，以寄生或腐生方式吸取养料，一般都有分支或不分支的菌丝体。当其完全状态不能被确认时则为常知菌的非配偶状态。细菌则没有上述特征。霉菌的孢子在分类学上具有重要意义。

(3) 霉菌体内无叶绿素和其他进行光合作用的色素，但其组织结构类似植物，有别于细菌和其他微生物。其二期状态突出表现为：在自然环境中以分枝状菌丝体的植物特性生长；在宿主体内的组织中则以圆形或卵圆形单细胞酵母菌形态存在。

第二节 霉菌感染与机体的防御机制

霉菌病的发生是机体与霉菌之间相互作用的结果。这种相互作用的最终结局取决于三方面的条件：霉菌的致病性；机体的免疫功能状态；环境条件对机体与霉菌之间关系的影响。

一、霉菌的致病性

霉菌引起感染，首先必须与宿主细胞接触。引起病变的决定因素是霉菌的毒力、数量和侵入途径。此外，霉菌胞壁中的酶类也参与促进感染和侵入宿主细胞的作用。有些霉菌具有抗吞噬能力及致炎成分。例如，新型隐球菌有宽厚的多糖荚膜，可以抵抗吞噬细胞的吞噬。有些霉菌对机体的不同器官有倾向性的侵袭作用。例如：曲霉菌易侵犯人的呼吸道，隐球菌易侵犯脑膜引起隐球菌性脑膜炎。

二、机体的免疫功能状态

健康人对霉菌有天然的高度抵抗力。机体的体液免疫和细胞免疫均可在感染过程中发挥作用。

1. 机体的屏障作用 人体与外界环境接触最广泛的部位是皮肤。正常完整的皮肤或粘膜可抵御霉菌的入侵，呼吸系统则为防御霉菌入侵的第二道屏障。呼吸道对进入的异物、尘粒或微生物起着过筛作用。上呼吸道的鼻、咽喉和副鼻窦能温化、湿润和过滤吸入的空气，咽喉和会厌的关闭反射可防止吸入的分泌物进入气道。下呼吸道包括气管、支气管、细支气管和肺泡，其防御的生理屏障为完整的上皮细胞层。咳嗽反射和纤毛的连续性的波浪式摆动，对下呼吸道起到维持

清洁的保护作用。

2. 细胞的吞噬作用 肺泡的防御机能依赖于各种吞噬细胞,主要由肺泡巨噬细胞和中性多核白细胞完成。活化的肺泡巨噬细胞有吞噬微生物的能力,不过,有少数病原菌只有在 γ -干扰素的辅助条件下巨噬细胞才能将其杀灭。中性多核白细胞抗拒肺泡内的感染表现为炎症反应,如果宿主的防御机能足以消灭病原菌的侵害,那么病变将通过急性炎症过程而使病情自限。反之,如果入侵的病原菌足以抵抗宿主的防御机能,则将引起全身性的感染,有时还会危及宿主的生命。

3. 机体的免疫功能 机体的免疫系统包括体液免疫和细胞免疫以及补体成分的参与。

(1) 体液免疫是B细胞在抗原刺激下增殖、分化,形成浆细胞产生并释放各类免疫球蛋白,从而发挥其免疫作用。在呼吸道的分泌液中除粘液外,尚含有多种免疫球蛋白,包括IgA、IgM、IgG和IgE。当霉菌抗原侵入呼吸道后,可产生局部或全身的特异性抗体,以阻断病原菌在气道粘膜表面的粘附、繁殖、侵袭和破坏作用。免疫球蛋白的缺乏常导致机体对微生物的易感性,特别是IgG及其典型(G_2 、 G_4)的缺乏易发生反复的鼻窦感染。IgA抗感染的作用目前尚未完全研究透彻,可能是通过凝集病原体,使其不能附着于粘膜表面,从而不易在局部定位引起病变。IgE在正常人血清中含量极微,有些霉菌(如白色念珠菌、曲霉菌等)感染可引起IgE的大量产生。IgE易与皮肤组织、肥大细胞、血液中的嗜碱性粒细胞或血管内皮细胞结合,在某些霉菌抗原的刺激下,发生I型变态反应,产生特异性的IgE抗体。IgM产生于脾脏和淋巴结中,主要分布于血液中,抗全身感染的作用较强。因其分子量大,又称巨球蛋白,其杀菌、灭菌、溶菌、促吞噬

以及凝集作用均比 IgE 高 500~1000 倍。故人体若缺乏 IgM 可能引起致命性的败血症。

(2) 细胞免疫。细胞免疫主要是 T 淋巴细胞在抗原刺激下产生各种淋巴因子和致敏的淋巴细胞的免疫反应。各种淋巴因子能促进巨噬细胞对病原菌的吞噬和杀伤。当病变处于慢性感染过程时，入侵的霉菌与巨噬细胞和淋巴细胞相互作用的结果，表现为迟缓的细胞介导的过敏反应，伴病变组织内肉芽肿形成的组织病理学改变。

(3) 补体系统。补体系统具有重要的生物学活性，它参与机体的免疫应答，也可引起机体的免疫损伤。补体有溶菌作用和免疫粘附作用，能促进吞噬细胞的吞噬，增强抗体对病原菌的灭活能力和干扰病原菌在细胞内的增殖。补体的趋化作用能吸引大量的白细胞到达炎症部位，限制感染的蔓延。例如，C_{5a}能促进骨髓释放中性白细胞，增加这些细胞在循环中的数量，吸引中性白细胞到达微生物侵袭的部位，识辨、消化和杀死病原菌。在某些情况下，这种杀伤甚至不需要吞噬细胞发挥作用，仅以补体即可将微生物杀死。反之，C₃的缺乏，常可促使机体对感染具有易感性。

三、环境条件对机体与霉菌之间关系的影响

有些霉菌病有地理区域性特点，是由于霉菌的特有生态使当地居民对其产生易感性。例如美国西部干旱区域球孢子菌病发生率很高，可能与该地区病原菌的浓度高有关。而人们的生活习性、居住和工作环境也可成为影响因素。如居住于潮湿发霉的房屋，经常接触带有霉菌滋生的尘埃密布的物品，诸如草绳、木料、纸张、垃圾、腐烂的植物、种子以及鸟类的粪便、土壤等，均有感染霉菌的可能性，从而发生霉菌病。

第三节 霉菌的致病类型

霉菌对人类的致病类型以其感染部位不同可分为浅部霉菌感染和深部霉菌感染。

一、浅部霉菌感染

浅部霉菌感染是指感染的部位浅显，抗体产生不多，特异性不高。致病菌为小孢子菌属、毛（发）癣菌属、表皮癣菌属。病原菌侵入途径为皮肤、毛发和指甲。病变类型为体癣、头癣、甲癣。

二、深部霉菌感染

深部霉菌感染是指霉菌侵入人体深部器官组织或循血液淋巴系统播散至全身，机体产生相应的抗体或表现为变态反应性病变，深部霉菌感染表现为病情严重，临床症状复杂，治疗困难。依其霉菌致病的特点，可分为机会性致病霉菌感染和全身性霉菌感染。

1. 机会性致病霉菌感染 又谓条件致病霉菌引起的感染。这类霉菌遍布于自然环境中，几乎无处不在，甚至可潜伏在人体口腔或阴道粘膜内与之共生。一般情况下，很少使正常的健康人体致病，但是，当某些人的机体免疫功能低下或出现紊乱时（例如使用了大剂量激素或细胞毒制剂，抑制了吞噬细胞的功能，并使其数量下降；或长期进行广谱抗菌素的治疗，导致机体内菌群失调，有利于并使得霉菌大量繁殖；或者营养不良、糖尿病酮症、重度肺结核、晚期肿瘤的恶液质状态等），这些条件性致病霉菌可以在诸如上述条件

下，造成人体的肺部或全身性的霉菌病。因为是在特定的机会时才会出现，所以这类霉菌感染叫做机会性致病霉菌感染。最常见的条件致病霉菌有念珠菌、曲霉菌、青霉菌、毛霉菌及其他藻菌类在内的霉菌属。

2. 全身性霉菌感染 这些致病霉菌有组织胞浆菌、芽生菌、球孢子菌、副球孢子菌。这些种类的霉菌的特点是：对任何人，不管其免疫状态如何，一旦感染了此类霉菌均可发病。因为这些霉菌侵入人体后，其孢子不能被中性白细胞杀灭。如果免疫功能正常的健康人体在霉菌孢子少量侵入的情况下，可能并无症状，只在其血清中有特异抗体出现，或者表现为细胞介导的迟缓的变态反应。有些患者可以从不平稳的病情过程中逐渐恢复，病变区肉芽肿形成，呈自限性的良性结局。反之，T 淋巴细胞缺损者，其自身的防御机制不能有效地控制感染，病原菌就将随血液循环播散到血液供应丰富的深部器官，如心、肾、肝、脾和中枢神经系统等引起全身性病变。因为这些霉菌感染的疾患常常在某一地区发生、蔓延，表现为地理性区域特点，所以有人因此而称之为地方性霉菌病。这些霉菌均可以两种形态生存：在自然界，如在土壤、腐生物中以菌丝体状态存在和生长，其孢子或菌丝碎片可形成溶胶烟雾状颗粒广泛散布于空气中，当风暴引起尘土飞扬时，可造成霉菌病的暴发性流行。而在被感染的哺乳动物体内，在温度为 37°C 的条件下，组织胞浆菌和芽生菌转变为球形酵母菌状态，球孢子菌在组织内转变为球形内生孢子，并进行复制繁殖，引起霉菌性疾患。

第二章 呼吸系统霉菌病概述

第一节 呼吸系统霉菌病的感染途径

一、内源性感染

有些霉菌通常寄生于健康人口腔或咽喉部与宿主共存，并不引起疾病。而当机体抵抗力降低时，这类寄生菌便乘虚而入，引起机体病变。如念珠菌、放线菌等均属此类寄生菌。

二、外源性感染

机体通过皮损处或吸入外界环境中带有霉菌的分生孢子，从而引起呼吸道炎症或变态反应性病变。如曲霉菌。

三、继发的侵袭性肺部霉菌感染

多见于因各种因素引起宿主免疫功能低下的患者。人体内肺外部位的霉菌病灶经血液或淋巴系统播散到肺脏而引起肺霉菌病。此类霉菌为隐球菌、毛霉菌、念珠菌和曲霉菌等。

第二节 呼吸系统霉菌病的易感因素

一、创伤

创伤是常见的霉菌易感条件，无论是粘膜还是皮肤创伤均可成为霉菌入侵的通道。

二、年龄

年幼或年老者容易招致霉菌感染，特别是机会性霉菌感染，可能是由于年幼者的免疫系统不成熟，而年老者免疫系统又日见衰退的缘故。婴幼儿地方性的霉菌感染一般呈自限性，在其成长过程中往往无临床症状，但由于曾接触过霉菌的致病原，所以体内的抗体或迟缓的变态反应，常伴随其成长过程出现。如组织胞浆菌病、球孢子菌病等。

三、代谢状态

很多代谢紊乱的疾病（如糖尿病）或妇女妊娠期常伴有霉菌的过度生殖。其作用机理目前尚未完全清楚，可能与细胞外液糖的增加有关。

四、获得性免疫缺损综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)

该综合征即艾滋病，其患者受各种微生物的侵袭，最易引起机会性霉菌感染的发生。最常见的霉菌感染为白色念珠菌、曲霉菌、新型隐球菌和卡氏肺囊虫的原虫感染。

五、抗生素与免疫抑制剂的应用

使用抗生素，特别是使用广谱抗生素的治疗会导致霉菌的大量滋生。接受免疫抑制剂或激素治疗的病人，如淋巴瘤、白血病、恶性肿瘤患者均为霉菌病的易感者。因此，任何病人一旦感染了霉菌，临床医生均应对有可能的易感因素进行追查和检测。

机体感染霉菌后可能出现以下不同的后果：

(1) 机体通过炎症反应和吞噬作用将霉菌消灭，伴随细胞介导的迟缓变态反应或抗体生成，病变不再继续发展。

(2) 霉菌未被彻底消灭，致病菌以死的或活的状态再次进入体内，霉菌抗原的持续存在将进一步干扰机体，发生 IgE 抗体的 I 型变态反应，表现为哮喘症状；或形成抗原抗体复合物，出现 IgG 沉淀素，为 III 型变态反应，如农民肺。

(3) 霉菌抗原长期持续存在，也可引起局部组织肉芽肿形成，表现为迟缓的 IV 型变态反应。如果机体免疫功能极度低下，则发生侵袭性霉菌病。

总之，霉菌作为致病原，可引起特异的和非特异的免疫反应。其中，最多见的类型是以 T—淋巴细胞介导的迟缓变态反应，它是机体抗霉菌侵入时最重要的防御机制。无论是先天的或后天的免疫功能，一旦受到抑制，则将成为霉菌的易感因素，从而发生霉菌病。

第三节 呼吸系统霉菌病的临床表现

肺霉菌病的感染依其不同的菌属而有不同的发生率和临床症状。分析北京协和医院自 1993 年 7 月到 1995 年 7 月两年中收治的 112 例支气管—肺霉菌病，其中念珠菌感染者 42 例 (39%)，曲霉菌 38 例 (34%)，青霉菌 22 例 (18%)，毛霉菌 5 例 (4%)，地霉菌 2 例 (2%)，交链格孢霉菌 1 例 (1%)，枝孢霉菌 2 例 (2%)。

其临床症状表现为以下类型。

一、霉菌性气管—支气管炎

患者的免疫功能状态一般正常，多因过度劳累或原有鼻