

· 编译 ·

编者按:为帮助临床医师正确诊断和治疗曲霉病,制订合理的给药方案,美国感染病学会(DSA)组织有关专家遵循循证医学的原则更新了曲霉病的处理指南。该指南提出的建议适用于绝大多数曲霉病患者。虽然该指南所依据的临床证据均为国外资料,但由于该指南是在积累了大量的临床证据基础上修订,对我们当前临床实践仍具有重要的指导意义。现将其主要内容编译供临床参考。该指南的全文见 *Clinical Infectious Disease*, 2008, 46: 327-360。

曲霉病的治疗:美国感染病学会临床实用指南

唐晓丹¹, 李光辉²

关键词: 编译; 曲霉病; 诊断; 治疗

中图分类号: R379.6 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2008)03-0161-06

Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of Infectious Diseases Society of America

TANG Xiao-dan, LI Guang-hui (Department of Respiratory Diseases, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

曲霉属已成为免疫缺陷人群,如持续粒细胞缺乏、晚期 HIV 感染、遗传性免疫缺陷病、同种异体造血干细胞移植(HSCT)和(或)肺移植受者发病和致死的重要原因。本指南由美国感染病学会(DSA)制订,取代 2000 年版的曲霉病治疗指南。本指南旨在总结治疗各种类型曲霉病治疗的现有证据。本指南推荐强度和证据力度分级系统见表 1。

表 1 DSA 美国公共卫生署 (USPHS) 临床指南推荐分级系统

分级	定义
推荐强度	
A	推荐使用有充足证据支持
B	推荐使用有中等证据支持
C	推荐使用依据不足
证据可靠度	
	源于 1 个恰当的随机对照试验
	源于 1 个设计良好的非随机临床试验;队列研究或病例对照研究(最好 > 1 个中心);多时间序列;非对照试验的显著效果
	源于权威专家的临床经验,或描述性研究,或专家委员会报道

作者单位: 1. 复旦大学附属华东医院呼吸科,上海 200040;

2. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所。

作者简介:唐晓丹(1981-),女,住院医师,主要从事感染性疾病诊断治疗。

通讯作者:李光辉, E-mail: ligaunhui@fudan.edu.cn

侵袭性曲霉病的最常见病原真菌为烟曲霉,其次为黄曲霉、黑曲霉和土曲霉;部分医疗机构则以黄曲霉和土曲霉居多。土曲霉通常对两性霉素 B 呈现耐药,黄曲霉、*A. lentulus*、构巢曲霉、焦曲霉和灰绿曲霉等亦可对两性霉素 B 耐药。

曲霉病主要有 3 种类型即侵袭性、慢性和腐生性以及过敏性。鉴于侵袭性曲霉病在公共卫生中的重要性,该指南重点阐述各种类型侵袭性曲霉病的诊断、治疗和预防,包括侵袭性肺曲霉病、鼻窦曲霉病、播散性曲霉病和单一脏器侵袭性曲霉病等类型。腐生性曲霉病包括慢性空洞型曲霉病和曲霉球。过敏性曲霉病包括过敏性鼻炎曲霉病和过敏性支气管肺曲霉病(ABPA)。

侵袭性曲霉病的诊断按确定程度分为:确诊(proven)、拟诊(probable)和疑似(possible)。确诊病例需要组织病理学依据或自正常无菌部位标本曲霉培养阳性。拟诊病例需有宿主因素、临床依据(症状、体征和影像学特征)和微生物学证据。本指南中“侵袭性曲霉病”仅包括确诊或拟诊病例。确诊和拟诊病例均需检出病原菌,但有两个重要例外。一个例外为组织病理学显示与曲霉种高度一致的菌丝,但培养阴性;另一例外为用非培养替代指标[半乳甘露聚糖(GM)试验及 1,3- β -D 葡聚糖(G)试验检测阳性,CT 显示光晕征和空气新月征]完全符合拟诊病例的诊断标准。该诊断定义主要适用于癌症

和 HSCT的免疫缺陷患者,但新修订的诊断定义将适用对象扩展至器官移植受者、接受糖皮质激素治疗的患者以及遗传性免疫缺陷患者。

目前用于治疗侵袭性曲霉病的药物有两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (D-AMB)及其含脂制剂 (LFABs) [两性霉素 B 脂质复合体 (amphotericin B lipid complex, ABLC)、两性霉素 B 脂质体 (liposome amphotericin B, L-AMB)和两性霉素 B 胶质分散体 (amphotericin B colloidal dispersion, ABCD)]、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和卡泊芬净。迄今 FDA 仅批准伏立康

唑和 D-AMB 用于侵袭性曲霉病的初始治疗。LFABs、伊曲康唑和卡泊芬净批准用于侵袭性曲霉病的补救治疗。泊沙康唑批准用于预防粒细胞缺乏(粒缺)、白血病或骨髓增生异常综合征患者、以及发生移植抗宿主病 (GVHD)的同种异体 HSCT受者发生曲霉病的高危患者。欧盟尚批准泊沙康唑用于 D-AMB 或伊曲康唑治疗无效的侵袭性曲霉病。米卡芬净和阿尼芬净亦为棘白菌素类,对曲霉具有活性,但 FDA 尚未批准用于侵袭性曲霉病。曲霉病的抗真菌治疗总结见表 2。

表 2 曲霉病治疗指南总结

感染类型	治疗 ^a		备注
	首选	备选 ^b	
侵袭性肺曲霉病	伏立康唑 (第 1 天 6 mg/kg iv q12h, 随后 4 mg/kg iv q12h; 口服剂量为 200 mg q12h)	L-AMB (3 ~ 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ iv), ABLC (5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ iv), 卡泊芬净 (首日 70 mg iv, 继以 50 mg/d iv), 米卡芬净 (100 ~ 150 mg/d iv; 剂量尚未确定 ^c), 泊沙康唑 (初始剂量 200 mg qid, 病情稳定后改为 400 mg bid po ^d), 伊曲康唑 (剂量依不同剂型而定 ^e)	由于缺乏临床资料, 不推荐常规初始联合用药; 个别患者可加用或改为其他抗真菌药作为补救治疗; 小儿患者: 伏立康唑每次 5 ~ 7 mg/kg iv q12h; 卡泊芬净每日 50 mg/m ² ; 阿尼芬净临床经验有限; 泊沙康唑的小儿剂量尚未确定; 表 3 列出了外科干预的指征
侵袭性鼻窦曲霉病	与侵袭性肺曲霉病相似	与侵袭性肺曲霉病相似	与侵袭性肺曲霉病相似
支气管曲霉病	与侵袭性肺曲霉病相似	与侵袭性肺曲霉病相似	与侵袭性肺曲霉病相似
慢性坏死性肺曲霉病 (亚急性侵袭性肺曲霉病)	与侵袭性肺曲霉病相似	与侵袭性肺曲霉病相似	由于慢性坏死性肺曲霉病病程长达数月, 故宜选伏立康唑或伊曲康唑口服, 而非静脉给药
中枢神经系统曲霉病	与侵袭性肺曲霉病相似	与侵袭性肺曲霉病相似	在所有侵袭性曲霉病中中枢神经系统感染的病死率最高; 注意与抗癫痫药的药物相互作用
心脏曲霉感染 (心内膜炎、心包炎和心肌炎)	...	与侵袭性肺曲霉病相似	曲霉所致心内膜损伤需外科手术; 曲霉心包炎通常需行心包切除术
曲霉骨髓炎和脓毒性关节炎	...	与侵袭性肺曲霉病相似	外科切除死骨或软骨至关重要
曲霉眼部感染 (眼内炎和角膜炎)	AMB 眼内注射及部分玻璃体切除 ^f	与侵袭性肺曲霉病相似; 棘白菌素的临床资料很少	全身治疗可能对曲霉眼内炎有利; 对所有类型眼部感染均推荐眼科干预; 对角膜炎推荐局部治疗
皮肤曲霉病	...	与侵袭性肺曲霉病相似	若可行, 推荐外科切除
曲霉腹膜炎	...	与侵袭性肺曲霉病相似	...
经验治疗和先发治疗	...	经验治疗: L-AMB (3 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ iv), 卡泊芬净 (首日 70 mg iv, 继以 50 mg/d iv), 伊曲康唑 (200 mg/d iv 或 200 mg bid 口服), 伏立康唑 (首日 6 mg/kg iv q12h, 继以 3 mg/kg iv q12h; 口服 200 mg q12h)	在具有侵袭性真菌感染证据的高危人群中 (如肺部渗出或 CM 试验阳性), 先发治疗是经验治疗的合理延伸
侵袭性曲霉病的预防	泊沙康唑 (200 mg q8h)	伊曲康唑 (最初 2 d 200 mg q12h iv, 继以 200 mg/d iv) 或伊曲康唑 (200 mg 口服 q12h); 米卡芬净 (50 mg/d)	高危患者 (GVHD、AML 和 MDS 伴粒细胞缺乏患者) 预防应用泊沙康唑有效

接表 2

感染类型	治疗 ^a		备注
	首选	备选 ^b	
曲霉球 ^c	不治疗或外科切除	伊曲康唑或伏立康唑;与侵袭性肺曲霉病相似	曲霉球的药物治疗作用未定;AMB对于空洞的穿透力甚微,而伊曲康唑穿透性良好
慢性空洞型肺曲霉病 ^d	伊曲康唑或伏立康唑	与侵袭性肺曲霉病相似	绝大部分患者罹患先天性免疫缺陷;可能需长期治疗;外科切除可导致严重并发症;IFN- 治疗有反应
过敏性支气管肺曲霉病	伊曲康唑	口服伏立康唑(200 mg q12h口服)或泊沙康唑(400 mg bid口服)	糖皮质激素是治疗的基石;伊曲康唑可减少激素的用量
过敏性曲霉鼻窦炎	无需治疗或伊曲康唑	缺乏其他药物的资料	...

注释: ABLC,两性霉素 B 脂质复合体; AMB,两性霉素 B; AML,急性髓细胞白血病; bid, 1天 2次; GVHD,移植物抗宿主病; iv,静脉给药; L-AMB,两性霉素 B 脂质体; MDS,骨髓增生异常综合征; po,口服; qid, 1天 4次。

^a大部分类型曲霉病的最佳疗程尚未确定。绝大部分专家治疗肺部曲霉感染时,用药至所有的临床和影像学表现消失或稳定。其他需考虑因素包括感染部位(如骨髓炎)、免疫抑制程度和疾病严重程度。若可行,免疫缺陷状态的逆转对于侵袭性曲霉病的良好预后至关重要。

^b备选(补救)治疗用于首选治疗无效或不能耐受的患者。

^c已评价了米卡芬净作为侵袭性曲霉病补救治疗的疗效,但该适应证尚需进一步研究,而且剂量尚未确定。

^d欧盟已批准泊沙康唑用于侵袭性曲霉病的补救治疗,但对其是否可作为曲霉病的首选治疗尚未进行评价。

^e伊曲康唑治疗侵袭性肺曲霉病的剂量决定于其剂型。胶囊剂量为 600 mg/d ×3 d,继以 400 mg/d,口服液并未批准用于侵袭性曲霉病,虽然部分病例报道中应用伊曲康唑口服液。研究伊曲康唑静脉制剂 200 mg q12h iv ×2 d,继以 200 mg qd 的试验有限(尚未确定这是否为合适剂量)。

^f在个案报道中绝大部分以两性霉素 B 去氧胆酸盐为初始治疗。虽然在随机试验中以伏立康唑治疗的大部分病例为肺部侵袭性曲霉病,但伏立康唑在肺外或播散性曲霉感染中的成功治疗经验使我们推断伏立康唑在这些感染中同样有效,因此对这些感染的大部分患者推荐伏立康唑作为首选治疗。

^g新近的分类将曲霉球分为两类:慢性空洞型和单一曲霉球。后者不需抗真菌治疗,但在某些情况下需要外科治疗,而前者需要长期抗真菌治疗。

一、侵袭性曲霉病的抗真菌治疗

(一)侵袭性肺曲霉病 侵袭性肺曲霉病如不进行适当治疗,几乎均发展为预后极差的致死性肺炎,在粒细胞患者特征性表现为出血性梗死或进行性坏死性肺炎。而且,如无适当治疗尚可播散至中枢神经系统或直接侵犯胸腔内组织,包括心脏和大血管。

高度怀疑侵袭性肺曲霉病的患者,均应在进行诊断检查的同时及早进行抗真菌治疗(A-)。由于伏立康唑初始治疗患者的存活率和有效率明显优于 D-AMB,故不推荐以 D-AMB 作为初始治疗(A-)。初始治疗首选伏立康唑静脉滴注或口服(A-)。伏立康唑口服最大量为 4 mg/kg(B-)。重症患者推荐静脉给药(A-)。初始治疗备选药物为 L-AMB(A-)。补救治疗药物有 LFABs(A-)、泊沙康唑(B-)、伊曲康唑(B-)、卡泊芬净(B-)或米卡芬净(B-)。补救治疗需在明确诊断的情况下进行,治疗选择包括改用 AMB 及其含脂制剂或棘白菌素(B-);如加用吡咯类药物,应考虑先前治疗、宿主因素和药动学。应用伊曲康唑时推荐监测血药浓度以确定其吸收情况(B-)。伏立康唑初治失败的患者不推荐伊曲康唑作为补救治疗,因作用机制相同可能交叉耐药,而且伊曲康唑的生

物利用度不稳定且有毒性(B-)。

由于缺乏严格的前瞻性对照试验,不推荐常规初始联合治疗(B-)。然而,在补救治疗时可加用其他抗真菌药,或联合应用其他类型的抗真菌药(B-)。此外,应用吡咯类药物进行预防或抑菌治疗的患者如发生侵袭性曲霉病,建议改用其他类型的抗真菌药(B-)。逆转免疫缺陷状态(如减少糖皮质激素剂量)或粒细胞恢复对侵袭性肺曲霉病治疗成功至关重要。外科切除曲霉感染组织对部分患者可能有益(B-)。

侵袭性肺曲霉病的抗真菌疗程最短为 6~12 周;对免疫缺陷患者,应持续治疗直至病灶消散。对病情稳定的患者,可口服伏立康唑治疗。侵袭性曲霉病患者治愈后,如预期将发生免疫抑制,可再次应用抗真菌药以预防再发(A-)。

侵袭性肺曲霉病的治疗监测包括临床评价(症状和体征)、影像学评价(定期肺部 CT 检查)。肺部 CT 检查的频率视肺部炎症浸润速度而定。在治疗的最初 7~10 d,尤其是在粒细胞恢复的情况下,肺部炎性渗出的范围有可能增大。此外,血清 GM 测定在治疗监测中很有应用前景。虽然 GM 随病程不断升高提示预后不良,但 GM 恢复至正常水平并不

能作为停止抗真菌治疗的唯一标准(B-)。

1. 曲霉种类的影响:在治疗曲霉病时尚需考虑不同曲霉种的影响。绝大部分烟曲霉对 AMB、伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑和卡泊芬净敏感。然而,绝大部分土曲霉对 AMB 耐药,因此土曲霉感染的初始治疗应选用三唑类而非 AMB(A-)。先前应用吡咯类药物者,应根据药敏试验指导治疗;在获知药敏结果前宜选用 AMB、LFAB 或棘白菌素。

2. 集落刺激因子的使用:免疫抑制状态的逆转对于侵袭性肺曲霉病的治疗非常重要。粒缺患者应用粒细胞集落刺激因子或粒-巨噬细胞集落刺激因子可获益(B-)。

细胞因子如 IFN- 能增强单核细胞、巨噬细胞的吞噬杀菌作用。个案报道提示 IFN- 可作为非粒缺的免疫缺陷患者(如慢性肉芽肿病)中侵袭性曲

霉病的辅助治疗(B-)。

3. 粒细胞输注的作用:虽然这一治疗尚存在争议,但对于严重粒缺患者,补充足量的粒细胞可改善预后。粒细胞输注也可用于慢性肉芽肿病患者的侵袭性曲霉病和其他难治性感染。

4. 免疫抑制治疗的处理:糖皮质激素停用或减量对于成功治疗侵袭性曲霉病十分关键(A-)。对于慢性免疫缺陷患者来说,在免疫缺陷期间持续抗真菌治疗似乎预后更佳(A-)。

5. 咯血和外科治疗:咯血是侵袭性肺曲霉病的严重并发症,外科切除为清除病灶的唯一方法。外科切除病灶既可提供确诊依据,又可完整清除感染病灶,见表 3。外科治疗的适应证为病灶邻近大血管或心包、单个病灶引起的咯血、病灶侵蚀胸壁(B-)。强化化疗或 HSCT前切除肺部病灶为相对适应证(B-)。

表 3 侵袭性曲霉病外科治疗的适应证

感染类型	外科操作	备注
肺部病灶接近大血管或心包	肺部病灶切除	可阻止肺部病灶侵蚀大血管和心包
心包炎	心包切除术	心包切除术可降低心脏周围的真菌负荷量并防止心脏压塞
邻近肺部病灶侵蚀胸壁	肺部病灶切除	病灶切除可缓解疼痛并防止发生胸膜 皮肤瘻
曲霉脓胸	胸腔置管引流	减少胸腔内的真菌负荷
单个空洞所致持续咯血	空洞切除术	可防止出血性咯血;其他治疗咯血的措施包括相应血管栓塞术和烧灼术;然而,出血可能复发
皮肤软组织感染	清创术,广泛外科切除术	如有指征,清创和切除的范围需要进行外科评价
静脉导管和人工装置感染	去除导管和人工装置	去除感染的导管和人工装置有明确的清除效果
心内膜炎	赘生物和感染瓣膜切除术	赘生物可位于瓣膜或心脏内壁上;单个心脏内室病灶可以切除,尤其当赘生物有柄时
骨髓炎	感染骨清创术	对坏死和感染的骨质清创可减少真菌负荷,并且提高药物渗透性;外科判断决定清创范围
鼻窦炎	感染组织切除	切除的范围取决于外科判断
脑部病灶	感染组织切除	切除的范围主要取决于部位、神经系统后遗症、手术路径和外科判断

注释:适应证取决于多种因素,病损的严重程度、外科判断、患者对手术的耐受能力以及可选择的药物治疗的作用。

(二)气管支气管曲霉病 在肺移植受者中,早期治疗气管支气管曲霉病可预防吻合口破裂和移植肺损伤,也可缓解气管支气管的溃疡损害。初始治疗选用伏立康唑(B-)。应用卡泊芬净或其他棘白菌素类缺乏经验。由于 D-AMB 具有肾毒性,所以如应用多烯类则宜选用 LFAB(B-)。免疫抑制剂减量是提高疗效的重要举措。D-AMB 或 LFAB 气雾剂有利于药物在感染部位(通常是吻合口)形成高浓度,然而该方法尚未标准化,有待进一步研究(C-)。未接受肺移植的免疫缺陷患者发生气管支气管曲霉病时,治疗同肺移植患者。

支气管镜检查是气管支气管曲霉病最重要的早期诊断方法。因为气管支气管曲霉病在早期常不表现为肺部渗出,此时影像学检查不能发现感染征,而支气管镜检查则可发现感染。肺部 CT 检查可以帮

助评价其他肺组织有否受累。

(三)慢性坏死性肺曲霉病(CNPA;亚急性侵袭性肺曲霉病) 该病多发于有基础肺疾患和低度免疫抑制性治疗(长期全身应用皮质激素)患者。对肺功能已受损和残存少量肺储备功能的患者进行抗真菌治疗可预防肺组织进行性破坏。对该病治疗的临床证据有限,今有少数小规模、非对照开放研究的报道显示治疗可选口服伊曲康唑(B-)。虽然近期研究显示伏立康唑(和推测泊沙康唑)亦可能有效,但临床资料尚少(B-)。由于疗程长,宜选用伏立康唑或伊曲康唑口服治疗。若可行,免疫抑制剂应减量。

(四)单个器官,肺外侵袭性曲霉病 局灶性肺外侵袭性曲霉病可以是单个器官感染或者是播散性感染中的一个器官受累。由于肺外曲霉病极少见,

有关这些感染的治疗资料很少。虽然迄今关于抗真菌治疗方面影响最大的一项前瞻性随机临床试验(比较伏立康唑和 D-AMB)中大部分病例由侵袭性肺曲霉病构成,然而根据这项试验的高论证强度,对于这些少见的侵袭性曲霉病,推荐伏立康唑作为首选治疗(B-)。其备选治疗和补救治疗和侵袭性肺曲霉病相似。

(五)中枢神经系统(CNS)曲霉病 治疗 CNS曲霉病可减少神经系统功能缺损的发生率、提高存活率。当侵袭性肺曲霉病患者出现神经系统体征或CT、MRI不能解释的异常时,侵袭性诊断和治疗干预非常重要。初始全身治疗首选伏立康唑(A-)。对伏立康唑不能耐受或治疗无效的患者,可替代选用伊曲康唑、泊沙康唑或 LFABs(B-)。很少有资料支持棘白菌素类单药作为 CNS曲霉病的补救治疗。也有联合应用伏立康唑和卡泊芬净治疗 CNS曲霉病的报道,但资料极少。外科切除病灶疗效确切,可防止发生严重的 CNS后遗症,改善预后。积极处理邻近组织的感染如鼻窦或椎体感染也是治疗的一个重要部分。基础免疫缺陷状态的逆转是 CNS曲霉病治疗成功的重要条件。使用糖皮质激素有害,应尽量避免应用(C-)。对 CNS曲霉病不推荐鞘内注射或病灶内注射抗真菌药(B-),而推荐全身大剂量应用抗真菌药以使脑实质内达到更高的药物浓度。因为鞘内注射 AMB不能穿透软脑膜反而易引起化学性蛛网膜炎、癫痫和剧烈头痛等。

硬膜外曲霉病是 CNS曲霉病的一种少见表现,通常源于椎体脓肿向硬脑膜侵犯。其标准治疗为全身抗真菌治疗加外科引流。

(六)侵袭性鼻曲霉病 对于侵袭性鼻曲霉病,早期诊断、全身性应用抗真菌药物和外科处理(当有指征时)甚为重要。需仔细权衡患者的免疫状态、外科治疗的必要性、伴发的凝血障碍和外科处理相关病死率。虽然本适应证缺乏随机临床试验资料,但 AMB、伊曲康唑、伏立康唑或(推测)泊沙康唑为初始治疗的适当选择。若已明确由曲霉所致,则初始治疗宜选伏立康唑(B-)。由于三唑类药物对接合菌无抗菌活性,所以在未获病原学依据或组织病理学检查结果之前,初始治疗宜选 AMB,以覆盖可能存在的接合菌(A-)。泊沙康唑可用于肺外曲霉病的补救治疗,而且对接合菌具有抗菌活性,不过临床资料有限(B-),目前只有少量数据支持棘白菌素类在鼻窦曲霉病中的治疗。

侵袭性鼻腔鼻窦曲霉病的治疗主要为联合药物治疗和外科处理。大部分侵袭性鼻窦曲霉病患者需要全身性抗真菌治疗。虽然外科切除病灶在治疗中

占重要地位,在某些情况下可以治愈感染,但在粒细胞患者中行大范围切除或反复切除可增加病死率。在外科切除感染病灶后,D-AMB局部冲洗常被用来作为全身抗真菌治疗的辅助治疗(但在全身性应用抗真菌药物的情况下,这种局部冲洗的作用尚未得到明确)。

(七)曲霉心内膜炎、心包炎和心肌炎 早期诊断、早期有效药物和外科治疗是预防栓塞和瓣膜功能失代偿的关键。病例报道显示伏立康唑有效,可作为首选药物(B-)。D-AMB为沿用治疗,并应在术后继用至少6周(B-)。由于感染瓣膜置换术后存在感染复发的可能,强烈推荐口服伏立康唑或泊沙康唑终生抗真菌治疗(C-)。

曲霉心脏感染的预后很差。曲霉心内膜炎的治疗关键是抗真菌治疗联合外科处理,单独药物治疗很少成功。真菌性心内膜炎的治疗原则为早期积极外科切除病灶,在发生急性瓣膜功能不全之前即手术。手术后应继续抗真菌治疗以清除心脏残余病灶和转移病灶。曲霉心包炎治疗成功的关键是积极行外科心包切除或心包引流以防迅速发生的心脏压塞。

(八)曲霉骨髓炎和脓毒性关节炎 对于曲霉骨髓炎和关节炎,应尽可能联合应用药物和外科治疗(B-)。CT和(或)MRI检查对疾病分期和指导外科治疗非常重要。虽然目前关于伏立康唑治疗曲霉性骨髓炎的经验有限,但伏立康唑应对本适应证有效(B-)。以往,D-AMB是曲霉性骨髓炎合适的治疗(B-)。在免疫正常患者中至少应治疗6~8周,对免疫缺陷患者,则应进行长期抑菌治疗或在免疫缺陷时期持续治疗。

(九)曲霉眼内炎和曲霉角膜炎 曲霉眼内炎和曲霉角膜炎为危及视力的感染,需迅速进行眼科手术和药物治疗以保存和恢复视力。曲霉角膜炎疼痛剧烈,所以止痛也是治疗的重要部分。若不及时诊治,曲霉角膜炎可能发展至需要角膜移植或并发眼内炎。

对于曲霉眼内炎,在诊断性玻璃体穿刺后,静脉应用 AMB和玻璃体内注射 AMB加部分玻璃体切割术可挽救视力(B-)。备选治疗为伏立康唑玻璃体内注射或全身应用(B-)。曲霉角膜炎需要急诊进行眼科处理,应用 AMB、伏立康唑或伊曲康唑进行局部和全身性抗真菌治疗(B-)。对有角膜穿孔可能或药物治疗下仍有进展的患者应进行眼外科治疗。

(十)皮肤曲霉病 皮肤曲霉病可为曲霉病血流播散所致,或为创伤性、或医院设备相关性感染所致。皮肤曲霉病可为原发性,但更多为继发于免疫缺陷患者的播散性曲霉病,在免疫功能正常者罕见。

由播散性曲霉病继发的皮肤病损,推荐伏立康唑作为初始治疗(A⁻),备选治疗包括L-AMB(A⁻)、泊沙康唑、伊曲康唑或棘白菌素类(B⁻)。外科治疗可能有用,尤其是原发性皮肤曲霉病。皮肤活检对诊断和鉴别诊断(如镰孢菌属和接合菌)非常重要。

(十一)曲霉腹膜炎 曲霉腹膜炎为持续性非卧床腹膜透析(CAPD)的并发症。建议拔除腹透导管并应用D-AMB局部(加入腹透液中)和静脉应用D-AMB(B⁻)。伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑可作为补救治疗(C⁻)。

(十二)食管和胃肠道曲霉病 一旦诊断明确,需立即进行药物治疗,有指征时外科治疗,以防止并发致命性出血、穿孔、梗阻和梗死。全身抗真菌治疗同播散性侵袭性曲霉病。

(十三)肝曲霉病 肝曲霉病首选药物治疗(C⁻)。发生肝外或肝周胆管阻塞者,应外科治疗(C⁻)。对于药物治疗无效的局限性病灶,推荐外科处理。

(十四)肾曲霉病 药物治疗联合外科处理。肾盂引流可减少输尿管梗阻等并发症,并可用来进行肾盂肾盏D-AMB灌注。现有的抗曲霉药物均能渗透至肾实质。然而,这些药物均非主要经肾排泄,因此到达肾盂的量并不多。所以肾盂肾盏和输尿管曲霉感染需要肾造瘘以局部灌注D-AMB。

粒缺伴发热经广谱抗菌药治疗无效假定存在侵袭性曲霉病患者的经验治疗

长期粒缺的高危患者,经广谱抗菌药治疗但仍持续发热,推荐经验性抗真菌治疗,可选择AMB、LFAB_s、伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净(A⁻)。粒缺<10 d的患者不推荐经验性抗真菌治疗,除非有其他证据提示侵袭性真菌感染(B⁻)。

侵袭性曲霉病的预防

在具有侵袭性曲霉病高危因素的HSCT受者(同时发生GVHD)、AML以及MDS患者中,推荐泊沙康唑预防应用。伊曲康唑可能有效,但因耐受性差应用受限(B⁻)。在上述高危患者和其他高危患者中抗真菌药的预防应用仍有待进一步研究。

二、慢性和腐生性曲霉病

(一)曲霉球和慢性肺曲霉病 新近的分类将曲霉球进一步分为慢性空洞型肺曲霉病(CCPA)和肺曲霉球。肺曲霉球和慢性肺曲霉病的特征为肺部一个或多个空洞伴血清曲霉抗体阳性。患者通常具有肺部基础疾患,如空洞型肺结核、组织胞浆菌病、纤维囊性结节病、大泡型肺气肿或囊性肺部疾病。肺曲霉球为曲霉菌丝、纤维素、黏液和细胞坏死碎片

缠结在一起的团块,位于肺部空腔或扩张的支气管内。曲霉球的诊断通常为临床和影像学诊断,无肺活检证据。典型的X线胸片表现为空洞内球形病变,有时可移动,其内有不规则透光区,伴局部胸膜增厚。CCPA患者肺部具有多发空洞,其内可含或不含曲霉球,患者有肺部或全身症状,且炎症指标增高。

抗真菌治疗(包括伊曲康唑、伏立康唑或假定泊沙康唑)的可能受益相对大于风险(B⁻)。对一些已经仔细评价过治疗风险的单个曲霉球患者来说,外科切除或腔内抗真菌治疗可能是恰当的治疗。CCPA患者需长期全身抗真菌治疗,可能需终生治疗(B⁻)。

(二)耳曲霉病 以硼酸、醋酸或吡咯类乳剂局部冲洗耳道可能有效根除耳曲霉病(C⁻)。对于难治性或鼓膜穿孔的患者,宜选用伏立康唑、泊沙康唑或伊曲康唑(C⁻)。

三、过敏性曲霉病

(一)过敏性支气管肺曲霉病(ABPA) 过敏性支气管肺曲霉病为一种过敏性肺病,与曲霉引起的气道炎症破坏有关。治疗为联合应用糖皮质激素和伊曲康唑(A⁻)。

诊断该病的7项主要标准:阵发性支气管梗阻(哮喘);外周血嗜酸粒细胞增多;曲霉抗原划痕试验即刻阳性反应;有曲霉抗原沉淀抗体;血清IgE水平升高;肺部渗出病史(游走性或固定渗出);中央型支气管扩张。次要诊断标准:多次痰涂片或培养曲霉阳性;咳褐色的斑块状物;特异性针对曲霉抗原的IgE水平升高;对曲霉抗原存在型过敏反应(皮肤延迟反应)。ABPA可逐渐从急性激素敏感性哮喘发展至激素依赖性哮喘,再发展至纤维性终末期肺病形成蜂窝肺。

(二)过敏性曲霉鼻窦炎(AAS) 阻塞症状者宜内镜下引流(C⁻)。抗真菌治疗选用伊曲康唑(C⁻)。鼻腔局部或全身应用糖皮质激素对部分患者可能有用(C⁻)。有鼻窦阻塞症状的患者,内镜下鼻窦引流的益处大于手术风险。全身应用糖皮质激素有益,但长期应用可发生严重并发症。鼻腔局部应用糖皮质激素有部分效果而且吸收良好,但持续大剂量应用可使鼻黏膜损伤或萎缩。在过敏性曲霉性鼻窦炎患者中应用伊曲康唑的益处大于潜在的毒性(C⁻)。

无论AAS或ABPA患者都存在同时接受抗组胺药的可能,因此郑重警告:需评价抗真菌药和这些药物之间的潜在相互作用,如QT间期延长等。

收稿日期:2008-02-20