

## 深部真菌感染诊断治疗进展

李光辉

关键词: 深部真菌感染; 念珠菌病; 曲霉病; 隐球菌病; 诊断; 治疗

中图分类号: R379.4; 379.6; 379.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2008)04-0277-04

### Update: diagnosis and treatment of systemic fungal infections

LI Guang-hui. (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

近 20 余年来深部真菌感染呈持续增多趋势, 1980—1990 年, 美国医院获得性深部真菌感染率由 2% 增加至 3.8%, 念珠菌血流感染增加 5 倍。据欧洲一份报道在教学医院的尸检病例中, 真菌感染由 1978—1982 年的 1.6% 增加至 1988—1992 年的 4.1%。美国医院感染监测资料 (NNIS) 显示: 1995—2002 年期间念珠菌血症占医院获得性血流感染中的第 4 位, 但病死率居首位。美国疾病预防控制中心 (CDC) 于 1992—1993 年进行的大系列流行病学研究显示, 深部真菌感染的年发病率为 178.3/ 百万。其中, 念珠菌病年发病率为 72.8/ 百万, 隐球菌病为 65.5/ 百万, 曲霉病为 12.4/ 百万, 球孢子菌病为 15.3/ 百万, 组织胞浆菌病为 7.1/ 百万<sup>[1]</sup>。CDC 同期进行的另一项大系列流行病学研究显示念珠菌血症的年发病率为 8~10/ 10 万, 病死率 29%~40%, 1 岁以下婴幼儿年发病率高达 75/ 10 万, 65 岁以上老年人年发病率达 45/ 10 万<sup>[2]</sup>。深部真菌感染预后差, 病死率高, 例如侵袭性念珠菌病的病死率为 10%~49%, 侵袭性曲霉病可高达 62%~85%, 粒细胞缺乏患者曲霉感染病死率超过 90%, 镰刀菌属感染病死率更可高达 79%~87%, 播散性接合菌病病死率 96%, 赛多孢菌属感染病死率为 58%<sup>[3]</sup>。

深部真菌感染增多的主要原因为发生严重真菌感染的高危人群增加。研究显示深部真菌感染的基础疾患为 HIV 感染 (47.4%)、恶性肿瘤 (14.7%)、糖尿病 (9.9%)、慢性肺部疾患 (9.3%)、腹部和心脏手术 (7.6%)、淋巴瘤 (4.0%)、白血病 (3.1%)、透析

(3.1%) 和器官移植 (1.3%) 等<sup>[1]</sup>。

深部真菌感染主要由条件致病性真菌, 如念珠菌属、曲霉属和隐球菌属所致, 占造血干细胞移植、器官移植和其他免疫缺陷患者真菌感染的 80% 以上<sup>[3]</sup>。近年临床分离的念珠菌属中非白念珠菌增多 (如热带念珠菌、光滑念珠菌等), 其耐药程度亦较高; 上世纪 60 年代和 70 年代, 念珠菌血流感染中由白念珠菌所致者占 85%~90%; 1998—2000 年 CDC 资料显示: 白念珠菌所致者仅占 45%, 而非白念珠菌所致者占 55%, 包括光滑念珠菌 (24.5%)、近平滑念珠菌 (13.3%)、热带念珠菌 (12.2%)、克柔念珠菌 (2.0%)、葡萄牙念珠菌 (1.0%)、其他念珠菌 (1.1%)<sup>[4]</sup>。在免疫缺陷患者中进行的研究显示, 1990—1994 年非白念珠菌所致的血流感染由 40% 增加至 53%。此种改变可能与预防性应用氟康唑有关。一些少见的真菌感染亦有所增多, 如接合菌属、赛多孢菌属、镰刀菌属等, 主要见于血液系统恶性肿瘤和骨髓移植患者。

#### 一、深部真菌病的诊断进展

深部真菌感染的诊断主要依赖于病原学检查, 包括病原真菌直接镜检、培养和组织病理学检查, 但这些方法灵敏度差, 耗时久, 难以满足临床需要。快速、敏感、特异性高和非侵袭性检测技术为近年研究的目标。近年来, 一些替代指标主要用于检测真菌的抗原、细胞壁成分和特异性核酸, 对深部真菌感染的诊断有一定辅助作用。

血清学诊断方法应用免疫和生化的方法检测血清和其他体液中的真菌细胞壁和胞质抗原, 如检测新型隐球菌和荚膜组织胞浆菌的多糖抗原, 用于隐球菌脑膜炎和播散性组织胞浆菌病的快速诊断。检测体液中的巴西副球孢子菌抗原, 可用于副球孢子菌病的诊断和随访。特异性抗体检测可用于诊断地

作者单位: 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040。  
作者简介: 李光辉 (1962-) 男, 主任医师, 主要从事感染性疾病诊断治疗。  
通讯作者: 李光辉, E-mail: liguanghui@fudan.edu.cn。

方性真菌病,例如芽生菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病、副球孢子菌病和青霉菌。最有价值者为半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)和(1,3)-D-葡聚糖(glucan)的检测<sup>[5]</sup>。

**GM 检测:**亦称 GM 试验。GM 为曲霉细胞壁的特异性细胞壁多糖成分,一般于发病 5~8 d 后开始增高,侵袭性曲霉病时可自血液、支气管肺泡灌洗液和脑脊液中检测。GM 试验用于造血干细胞移植受者和血液系统恶性疾病患者侵袭性曲霉病的诊断,亦可用于判断病情、评估治疗反应。灵敏度为 80.7%,特异度为 89.2%。连续 2 次以上阳性结果的特异度提高。阳性标准为检测值 0.5。但本试验结果可受到真菌感染部位、真菌释出 GM 的量、使用抗真菌药和某些抗菌药以及某些食物等因素的影响。使用哌拉西林-他唑巴坦、阿莫西林-克拉维酸患者也可能出现假阳性<sup>[5]</sup>。

**(1,3)-D 葡聚糖检测:**也称 G 试验或 BG 试验。(1,3)-D 葡聚糖为真菌细胞壁成分,可在念珠菌属、曲霉属、毛孢子属、镰刀属、枝顶孢属和酵母属等所致侵袭性真菌感染患者血清中存在。G 试验用于血液系统恶性肿瘤患者深部真菌感染和真菌血症的诊断,除接合菌和隐球菌外多种侵袭性真菌感染都可能为阳性,可用于血液、支气管肺泡灌洗液、脑脊液的检测,灵敏度 67%~100%,特异度 90%,连续 2 次阳性时特异度增至 96%。阴性预测值 100%。临床研究显示正常人群中浓度一般 < 10 pg/mL,均值一般为 2.7 pg/mL,而真菌感染患者则浓度一般 > 20 pg/mL。G 试验阳性对诊断真菌感染并无特异性,仍应进行其他确证试验和真菌鉴定。体液中的蛋白酶可干扰检测结果。输注白蛋白或球蛋白、血液透析、输注抗肿瘤的多糖类药等可出现假阳性。迄今,G 试验并未在儿科和实体器官移植患者进行评价<sup>[5]</sup>。

GM 试验和 G 试验联合用于诊断侵袭性曲霉病时特异度达 100%,阳性预测值达 100%,但需除外影响灵敏度和阴性预测值的因素。G 试验一般早于 GM 试验出现阳性结果。

PCR 可扩增和检测特异性的 DNA 序列,用于生长缓慢或难以培养的真菌。PCR 具有高灵敏度及特异度。但 PCR 诊断方法尚未批准用于临床。

## 二、深部真菌感染诊断定义的国际共识

2002 年 EORTC/MSG 共同发表了有关“癌症和造血干细胞移植患者机会性侵袭性真菌感染诊断定义的国际共识”<sup>[6]</sup>。依据真菌感染的可能性,将诊断定义分 3 个级别:确诊病例(proven)、拟诊病例

(probable)和疑似病例(possible)。虽然制定者说明该定义只适用于新药临床试验研究和(或)流行病学研究,但目前该定义的推广,促进了医师在该领域内的交流。2005 年,指南制定专家组根据既往的反馈,对指南进行修订以使侵袭性真菌感染的诊断标准更加明确。新标准的适用对象扩展到所有接受器官移植的患者、接受激素治疗的患者以及重度免疫缺陷患者。

新标准将就以下 5 个方面做主要变更<sup>[7]</sup>。

(一)名称 将以前标准中的侵袭性真菌感染,改为侵袭性真菌病,特指由真菌感染引起的疾病。

(二)疑似的定义 宿主因素加深部真菌感染特异临床特征和表现,无真菌学依据、无法获得标本或检查结果阴性。删除了原标准中的宿主因素加微生物学标准。

(三)宿主因素 中性粒细胞缺乏、类固醇激素治疗被保留在新的标准中。同时增加了 3 个新的宿主因素:接受异体造血干细胞移植、接受 T 细胞免疫抑制剂的治疗、先天性重度免疫缺陷。原来标准中的 3 项,如:(1)高危患者持续发热 > 96 h,经恰当广谱抗菌药治疗无效;(2)体温 > 38 或 < 36,且存在下列任何一种易感因素: 先前 60 d 内粒细胞缺乏 > 10 d; 先前 30 d 内曾使用或正在使用强效免疫抑制剂; 先前粒细胞缺乏时有曾确诊或拟诊为侵袭性真菌感染; 症状性艾滋病患者;(3)移植植物抗宿主病(GVHD)被删除。

(四)临床特征 新标准中临床标准不再分主要和次要标准。

(五)真菌学检查 新标准中,真菌学检查既包括直接镜检,又增加了血中抗原测定,如已经被标准化的 G 试验、GM 试验。

修订的定义以宿主因素、临床特征和真菌学依据,来确定确诊或拟诊患者是否患有深部真菌病。如果患者有宿主高危因素,也有临床特征表现,但是没有任何真菌学诊断依据,则定义为疑似患者。如果患者有宿主高危因素,也有临床特征表现,同时有任何真菌学诊断依据,则应定义为拟诊患者。确诊病例仍然需要获得患者的组织学标本,或是直接镜检,或者是通过培养获得阳性结果。确诊患者的诊断,可无宿主因素或其他临床特征。

## 三、深部真菌病治疗策略<sup>[8-9]</sup>

深部真菌感染患者的治疗策略根据不同情况可分为预防性治疗、先发治疗(pre-emptive therapy)、经验治疗和目标治疗。

(一)预防性治疗 即对尚未发生真菌感染的

高危患者给予抗真菌药,可减少侵袭性真菌感染并减少抗真菌药的全身应用,降低与真菌感染相关的病死率和某些中性粒细胞缺乏和器官移植患者的总病死率。用于预防性应用的药物有氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B(常规制剂和脂质性)、泊沙康唑。该治疗理念使绝大多数无真菌感染的患者暴露在药物的不良反应中。目前认为预防性治疗适应证为:急性白血病诱导期采用细胞毒药物者;同种异体造血干细胞移植受者及自身骨髓移植患者;应用增强免疫抑制剂者; AIDS 患者;肝移植受者术后早期。

(二) 经验治疗 中性粒细胞减少症发热患者经恰当抗菌药物治疗 4~6 d 后仍持续发热,原因不明者可予以经验性抗真菌治疗。经验性治疗中药物的选择不仅要考虑药物的确切疗效,更应考虑药物的安全性。上世纪 80 年代研究已证实:中性粒细胞减少伴发热患者经广谱抗菌药治疗 3~7 d 后仍持续发热者,其中约 25%~30% 的患者可能发生侵袭性真菌感染;经验性应用两性霉素 B(常规制剂)可减少上述患者此后发生侵袭性真菌感染患病率及病死率。经验治疗可选用两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体(AmBisome)、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和卡泊芬净<sup>[10]</sup>。

(三) 先发治疗 是对高危患者已有真菌感染迹象但尚无临床表现的患者进行抗真菌治疗。现已确认对移植受者应监测 CMV 抗原、CMV 培养和基因检测,如确证患者存在 CMV 脱壳时,在出现临床症状前开始抗病毒治疗,可提高治愈率。因此提示对高危患者采取先发制抗真菌治疗,可能是有益的。但实际应用的病例不多,问题是尚缺少合适的替代指标提示真菌感染迹象如 GM 试验、G 试验、PCR 检测等,在病程中需多次检测实验指标或 CT 检查等。目前尚需更多临床研究资料证实病原真菌监测方法的灵敏度、预测价值及可靠性等,以确定先发抗真菌治疗的适应证。

(四) 目标治疗 对已明确病原真菌的深部真菌感染患者,采用针对病原真菌抗真菌药治疗。

### 1. 念珠菌病<sup>[10-11]</sup>

(1) 念珠菌血症:首选氟康唑、卡泊芬净、米卡芬净。替换治疗为常规两性霉素 B、两性霉素含脂制剂、伏立康唑或氟康唑联合两性霉素 B 常规制剂(仅开始的 5~6 d 使用两性霉素 B),严重感染时可以考虑氟胞嘧啶联合两性霉素 B。疗程一般为末次血培养阳性后 2 周。

(2) 慢性播散性念珠菌病(肝脾念珠菌病):临床情况稳定者通常选用氟康唑。两性霉素 B 或两性

霉素 B 含脂制剂可用于急性危重或难治性感染患者。难治性感染可联合氟胞嘧啶。亦可初始两性霉素 B 1~2 周后继以氟康唑长程治疗。疗程用至病灶钙化或损害消失,尤其是仍需接受化疗或免疫抑制治疗者。

(3) 肺念珠菌病:治疗选用两性霉素 B。血行播散性念珠菌病继发的肺炎应以治疗播散性念珠菌病为主。

(4) 念珠菌心内膜炎:应手术置换瓣膜。抗真菌药首选单用两性霉素 B 或两性霉素 B 联用氟胞嘧啶,疗程为术后至少 6 周或更长。

(5) 念珠菌脑膜炎:初治宜选用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶。氟康唑可用于病情控制后的后续治疗和长期抑制治疗。疗程至症状体征消失后至少 4 周。

(6) 食管念珠菌病:需全身用药治疗。首选氟康唑或伊曲康唑口服。替换治疗为伏立康唑,或两性霉素 B,或卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净。疗程为临床改善后 14~21 d。

2. 曲霉病<sup>[12]</sup>:以烟曲霉感染最为常见,其次为黄曲霉和其他曲霉。

(1) 侵袭性肺曲霉或肺外曲霉病:多发生在器官移植和化疗后中性粒细胞缺乏患者,通常为骨髓移植的晚期并发症。由于病死率高,因此一旦怀疑本病应及时积极地予以抗真菌治疗,而不必等待确诊。治疗首选伏立康唑,替换治疗为两性霉素 B 脂质体、两性霉素 B 脂质复合体、卡泊芬净和伊曲康唑。上述方案如治疗反应良好,2~3 周后可改为伏立康唑口服剂。米卡芬净、阿尼芬净和泊沙康唑对曲霉亦具良好活性,但并未批准用于该适应证。

(2) 曲霉球:抗真菌药物治疗的效果尚未证实,但有研究显示伊曲康唑、伏立康唑可能有益。

(3) 过敏性支气管肺曲霉病:治疗首选肾上腺糖皮质激素;同时辅以伊曲康唑,疗程 16 周或更长。亦可选用伏立康唑或泊沙康唑口服。

### 3. 隐球菌病<sup>[13]</sup>

(1) 中枢神经系统感染:脑膜炎患者治疗首选两性霉素 B + 氟胞嘧啶,体温正常、培养阴性后可改为氟康唑口服。HIV/AIDS 患者首选两性霉素 B 或含脂制剂 + 氟胞嘧啶;替换治疗为氟康唑,或氟康唑 + 氟胞嘧啶。应用上述方案病情显著改善后均改为氟康唑口服 10 周或用至脑脊液转阴,而后予以抑制治疗。

(2) 非中枢神经系统感染:所有非脑膜感染患者均应进行腰椎穿刺以除外脑膜炎。治疗首选氟康唑

静脉或口服。不能服用吡咯类、或肺部感染严重、或病情进展迅速者,宜先予以两性霉素 B,病情好转后改用氟康唑口服。替换治疗为伊曲康唑口服液 6~12 个月或两性霉素 B + 氟胞嘧啶。免疫缺陷者非脑膜感染的治疗同脑膜感染。

4. 赛多孢菌感染<sup>[11]</sup>:赛多孢菌通常对两性霉素 B 耐药,已成为免疫缺陷宿主的主要病原菌。治疗首选伏立康唑,替换治疗为泊沙康唑。

5. 镰刀菌属感染<sup>[11]</sup>:首选伏立康唑,替换治疗为两性霉素 B 或含脂制剂、泊沙康唑,后者治疗 20 例两性霉素 B 治疗无效的镰刀菌病的有效率为 50%,其中 67%骨髓抑制恢复。

6. 接合菌病<sup>[11]</sup>:接合菌包括毛霉、根霉、根毛霉和犁头霉等。常见于免疫缺陷者,病死率高。标准治疗为两性霉素 B 或其含脂制剂。新一代吡咯类抗真菌药泊沙康唑在体外及体内对接合菌均具有活性,治疗 24 例其他抗真菌药治疗无效的接合菌病患者的有效率为 79%。

#### 7. 地方性真菌感染

(1) 皮炎芽生菌病<sup>[14]</sup>:首选伊曲康唑,替换治疗为两性霉素 B。

(2) 球孢子菌病<sup>[15]</sup>:轻中度肺部感染患者选用伊曲康唑或氟康唑。重症或播散性感染患者选用两性霉素 B 或含脂制剂,病情显著改善后改为伊曲康唑或氟康唑。快速进展性球孢子菌感染可选用两性霉素 B + 氟康唑。脑膜炎治疗首选氟康唑,替换治疗为两性霉素 B 静脉给药 + 鞘内注射。疗程自数月甚至数年不等,且部分患者需予以抑制性治疗以防复发。

(3) 组织胞浆菌病<sup>[16]</sup>:轻症患者勿需治疗;中度感染选用伊曲康唑;重症感染包括脑膜炎选用两性霉素 B 含脂制剂,病情显著改善后改为伊曲康唑。

(4) 孢子丝菌病<sup>[17]</sup>:治疗措施包括局部高温、碘化钾溶液,抗真菌治疗选用伊曲康唑、氟康唑、两性霉素 B 或特比萘芬等。

#### 参考文献:

[1] Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance [J]. Clin Infect Dis, 1998, 27 (5): 1138-1147.

[2] Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29

(5):1164-1170.

- [3] Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 (Suppl 1):S3-14.
- [4] Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42 (4):1519-1427.
- [5] Kedzierska A, Kochan P, Pietrzyk A, et al. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnoses of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and 1-3-beta-D-glucan antigens [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26 (11):755-766.
- [6] Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 (1): 7-14.
- [7] EORTC/BAMSG Consensus Revised definitions draft VI. [http://www.doctorfungus.org/lecture/EORTC\\_MSG\\_rev06.htm](http://www.doctorfungus.org/lecture/EORTC_MSG_rev06.htm) [DB/OL]. Accessed on Dec, 23, 2007.
- [8] 李光辉,汪复. 重视与加强深部真菌感染的临床研究 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5 (4):193-194.
- [9] 汪复. 侵袭性真菌感染的诊治现状 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7 (6):428-431.
- [10] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38 (2):161-189.
- [11] Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy [M]. Antimicrobial Therapy Inc, 37th ed, Sperryville VA USA, 2007: 94-99.
- [12] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (3): 327-360.
- [13] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30 (4):710-718.
- [14] Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30 (4):679-683.
- [15] Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41 (9):1217-1223.
- [16] Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45 (7):807-825.
- [17] Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30 (4):684-687.

收稿日期:2007-12-24