

## • 编译 •

编者按:2002 年 EORTC/MSG 制订并发表了有关免疫缺陷患者侵袭性真菌感染定义的国际共识,虽然其初衷是用于新药临床试验或(和)流行病学研究,不推荐用于临床实践,但近年来该定义仍为国内外制订侵袭性真菌感染诊断治疗指南的重要参考依据。由于原定义尚有不足之处、以及诊断技术的进展和该领域的发展需要,EORTC/MSG 组织有关专家于 2003 年开始对原定义进行了修订。修订后的定义发表在 *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46: 1813-1821, 现将其主要内容编译如下,供临床参考。

## 侵袭性真菌病修订定义

### ——欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组(EORTC/MSG)共识组

曹江红, 李光辉

**摘要:** 侵袭性真菌病(IFD)是真菌感染致死的重要原因,明确和统一此类疾病的诊断定义是提高临床研究质量的重要因素,标准的定义可加强该类研究的一致性和可重复性。2002 年 EORTC/MSG 共同发表了有关免疫缺陷患者 IFD 定义的国际共识,由于诊断技术的发展以及该领域的发展需要对原定义进行修订。此次修订始于 2003 年,经过专家多次讨论,于 2005 年初稿获得通过。经过 6 个月的意见反馈和商榷后,修订定义终稿获得批准。修订后的定义保留了诊断 IFD 原定义的 3 个级别:确诊(proven)、拟诊(probable)和疑似(possible),其中对拟诊的定义进行了扩展,并限制了疑似定义的范围。侵袭性真菌病确诊定义适用于任何患者,不考虑患者是否存在免疫缺陷的情况,而拟诊及疑似定义仅适用于存在免疫缺陷的患者。此次修订力图促进临床和流行病学研究,也可作为高危患者中其他感染的有用模式。

**关键词:** 侵袭性真菌病; 定义; 国际共识

中图分类号:R519 文献标识码:A 文章编号:1009-7708(2008)05-0321-04

## Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

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

2002 年 EORTC/MSG 发布了用于临床试验和流行病学研究的免疫缺陷患者侵袭性真菌感染(IFD)的标准定义。依据真菌感染的可能性,诊断定义分 3 个级别:确诊(proven)、拟诊(probable)和疑似(possible)。该定义规范了新药临床试验和流行

病学研究,并促进了研究者在该领域的交流。EORTC/MSG 共识的 IFI 的定义广泛用于评价抗真菌药临床疗效、制订临床实践指南、确证诊断性试验结果和开展流行病学研究。

然而,2002 年 IFI 诊断定义也存在不足之处,例如,疑似病例中包括了过多的不确定病例,特别是粒细胞缺乏、非特异性肺部渗出及广谱抗菌药治疗无效的持续性发热,但并无 IFI 证据的患者。该类患者可能仅为 IFI 的高危患者,但与疑似病例有很

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:曹江红(1981-),女,硕士研究生,主要从事感染性疾病诊断治疗。

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

大不同, 诊断为后者需要有更多特征性的肺部异常, 如侵袭性曲霉病的光晕征或空气新月征。肺部及腹部高分辨 CT 及血清和其他体液中的半乳糖甘露聚糖检测, 血清中  $\beta$ -D 葡聚糖抗原测定以及在体液中用 PCR 方法检测真菌 DNA 等越来越多的检测手段为复审定义提供更多依据。原定义仅限于癌症患者和造血干细胞移植受者; 然而, 已知 IFI 尚影响其他患者, 包括实体器官移植受者与先天性免疫缺陷患者(如慢性肉芽肿症)。

### 定义的修订

修订后的名称“侵袭性真菌病”(invasive fungal disease, IFD) 更准确的反映了由真菌感染引起的疾病。诊断 IFD 时, 应进行恰当的诊断评估以除外其他原因。本修订定义仅用于临床试验和流行病学研究, 仍保留原 IFD 的确诊、拟诊及疑似 3 个级别(表 1~3)。耶氏肺孢菌(*Pneumocystis jiroveci*) 所致感染则不包括在内。确诊和拟诊(表 1 和表 2) 标准的修改反映了血清学检查的进展, 而疑似 IFD(见表 3) 标准修订为仅包括那些很可能由真菌感染所致, 但缺乏微生物学证据的病例。因此, 拟诊和疑似 IFD 病例的诊断依然基于原定义的 3 个要素: 宿主因素、临床表现和微生物学证据。

宿主因素并不等同于危险因素, 而是识别个别

患者易发 IFD 的特征。因此, 发热对于 IFD 而言是非特异性临床表现, 已从宿主因素中剔除。宿主因素扩展到实体器官移植、先天性免疫缺陷、结缔组织疾病及接受免疫抑制剂治疗, 例如皮质类固醇激素或 T 细胞免疫抑制剂(钙调素抑制剂、抗肿瘤坏死因子药物、抗淋巴细胞抗体及嘌呤类似物等)。新临床标准中不分主要和次要标准, 使证据更具特征性和客观性。例如, 多数罹患侵袭性肺曲霉病的免疫缺陷患者, 肺部 CT 呈局灶而非弥漫性渗出, 且有大结节伴或不伴有光晕征, 亦可为楔形渗出、或节段性或肺叶实变。尽管均非诊断 IFD 的特征性依据, 但亦有助于诊断。同样的考虑亦适用于 CT 或超声波检出典型病灶的慢性播散性念珠菌病患者, 但原定义中, 该类患者无需真菌学证据即可归为肝脾念珠菌感染拟诊病例。但在修订后的定义中, 这些病例则归为疑似病例。如患者存在宿主因素及肺部疾病的临床证据, 且支气管肺泡灌洗液检出曲霉、接合菌、镰刀霉、赛多孢菌或其他致病性霉则可诊断为肺部 IFD 拟诊病例。

在原定义中间接试验仅包括可确诊且已标准化者。最近研究显示, 曲霉细胞壁半乳糖甘露聚糖的酶免疫测定(EIA) 可应用血浆、血清、脑脊液和支气管灌洗液标本。 $\beta$ -D 葡聚糖试验可作为 IFD 拟诊病例的标志, 因可检测包括曲霉在内的多种真菌。

表 1 确诊侵袭性真菌病的诊断标准, 除外地方性真菌病

标本及分析	霉(molds) <sup>a</sup>	酵母(yeast) <sup>a</sup>
显微镜检查: 无菌组织	穿刺或活检标本的组织病理学、细胞病理学或直接显微镜检查 <sup>b</sup> 可见菌丝或黑色酵母样菌, 并有组织损害的相关证据	正常无菌部位(黏膜除外) 穿刺或活检标本的组织病理学、细胞病理学或直接显微镜检查 <sup>b</sup> 见酵母, 例如隐球菌属见荚膜芽生酵母、念珠菌属见假菌丝或真菌丝 <sup>d</sup>
培养		
无菌组织	经无菌操作自正常无菌部位, 和自临床、影像学诊断为感染的部位取得的标本培养出霉或“黑色酵母”, 但不包括取自支气管肺泡灌洗液、头颅窦腔和尿液标本	经无菌操作自临床或影像学显示有感染证据的正常无菌部位取得的标本(包括新鲜留置(< 24 h)引流标本)培养出酵母
血	血培养霉菌阳性 <sup>c</sup> (如镰刀霉) 并与感染病过程一致	血培养酵母(如隐球菌属、念珠菌属) 或酵母样菌阳性(如毛孢子菌属)
血清学分析: CSF	不适用	脑脊液隐球菌抗原阳性显示为播散性隐球菌病

<sup>a</sup> 如培养阳性应鉴定至菌种或属。

<sup>b</sup> 组织或细胞检查应作 Grocott-Gomori 乌洛托品银染色, 或过碘酸希夫(PAS) 染色, 以便于观察真菌结构。如可能, 局部湿片标本应作荧光增白剂染料(卡尔科弗卢尔或勃兰克福, calcofluor or blankophor) 染色。

<sup>c</sup> 血培养曲霉阳性一律视为污染。

<sup>d</sup> 念珠菌属、毛孢子菌、酵母样地霉和头状地霉亦可形成假菌丝或真菌丝。

表 2 侵袭性真菌病拟诊标准, 除外地方性真菌病

<p>宿主因素<sup>a</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 粒细胞缺乏: 粒细胞绝对计数 <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>, 且持续时间 <math>&gt; 10</math> d, 与真菌病发病即时相关</li> <li>2. 同种异体造血干细胞移植受者</li> <li>3. 长期使用类固醇激素, 平均最小剂量达每日 <math>0.3 \text{ mg/kg}</math> 泼尼松或等效剂量 <math>&gt; 3</math> 周(除外过敏性支气管哮喘患者)</li> <li>4. 过去 90 d 内应用 T 细胞免疫抑制剂, 如环孢素、TNF<math>\alpha</math> 阻滞剂、特异性单克隆抗体(如阿仑单抗, alemtuzumab) 或核苷类似物</li> <li>5. 遗传性严重免疫缺陷(如慢性肉芽肿性疾病、严重联合免疫缺陷病)</li> </ol> <p>临床标准<sup>b</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 下呼吸道真菌病<sup>c</sup>: CT 符合下列 3 项中 1 项: 致密影, 边界清晰的损害, 伴或不伴有光晕征(halo sign) 空气新月征(air crescent sign) 空洞</li> <li>2. 气管支气管炎: 支气管镜检见气管支气管溃疡、结节、假膜、斑点或结痂</li> <li>3. 鼻窦感染: 影像学显示鼻窦炎, 并具备下列中至少 1 项: 急性局部疼痛(包括疼痛放射至眼部) 鼻黏膜溃疡伴黑痂 自鼻窦延伸超越骨屏障, 包括进入眼眶</li> <li>4. 中枢神经系统感染, 符合下列 2 项中 1 项: 影像学检查提示局灶损害 MRI(或)CT 显示脑膜增厚</li> <li>5. 播散性念珠菌病<sup>d</sup>: 先前 2 周内念珠菌血症之后, 并符合下列 2 项中 1 项: 肝脏和(或)脾脏中有小的、周边分布的、靶状脓肿(牛眼征) 眼底检查视网膜渗出呈进行性加重</li> </ol> <p>微生物学标准</p> <p>直接检查(细胞学、直接镜检或培养):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管刷标本、或鼻窦抽取液呈霉阳性, 显示下列中 1 项: 呈现真菌成分显示为霉 培养检出霉(即曲霉、镰刀霉、接合菌和赛多孢菌)</li> </ol> <p>间接检查(检测抗原或细胞壁组分)<sup>e</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 曲霉病: 血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液标本检测出半乳甘露聚糖抗原</li> <li>3. IFD, 除外隐球菌属和接合菌: 血清 <math>\beta</math>-D 葡聚糖检测阳性</li> </ol>
--

注: 拟诊患者需符合 1 项宿主因素、1 项临床标准和 1 项微生物学标准。仅符合 1 项宿主因素、1 项临床标准, 但不符合微生物学标准者为疑似病例。

<sup>a</sup> 宿主因素并不等同于危险因素, 而是识别个别患者易发 IFD 的特征。主要适用于恶性疾病的治疗、同种异体造血干细胞移植和实体器官移植。亦适用于应用激素和其他 T 细胞抑制剂及原发性免疫缺陷者。

<sup>b</sup> 必须与微生物标准中真菌检出部位和目前病情发作即时相关。

<sup>c</sup> 需检查除外其他原因。

<sup>d</sup> 与急性脓毒症一致的症状、体征提示为急性播散性疾病, 如无则为慢性播散性疾病。

<sup>e</sup> 主要适应于曲霉病和念珠菌病, 并不适用于隐球菌属或接合菌(如根霉、毛霉、犁头霉)。核酸检测并未包括在内, 因无标准化方法。

表 3 地方性真菌病诊断标准

<p>确诊地方性真菌病</p> <p>宿主所患疾病符合地方性真菌病, 具备下列中 1 项:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自感染部位或血标本培养真菌阳性</li> <li>2. 对于有特殊形态的双相真菌(芽生菌属、球孢子菌属和副球孢子菌属) 则组织病理学或显微镜直接镜检获得相宜的形态, 如球孢子菌属的小球体、皮炎芽生菌的厚壁宽基子芽酵母和巴西副球孢子菌的多子芽酵母细胞, 以及组织胞浆菌病的外周血或组织涂片特征性的胞内酵母样真菌</li> <li>3. 球孢子菌病, 脑脊液检测出球孢子菌抗体, 或连续 2 份血标本抗体效价 2 倍稀释增高</li> <li>4. 副球孢子菌病, 连续 2 份血标本显示副球孢子菌素(paracoccidioidin) 的沉淀带</li> </ol> <p>拟诊地方性真菌病</p> <p>存在宿主因素, 包括但不局限于表 2, 加之与地方性真菌病一致的临床特征及微生物学证据, 如尿、血或脑脊液组织胞浆菌抗原阳性</p>
--

注: 地方性真菌病包括组织胞浆菌病、芽生菌病、球孢子菌病、副球孢子菌病、孢子丝菌病和马尼菲青霉感染。一般在肺部感染后 3 个月内发病。地方性真菌病无疑似诊断分类, 因宿主因素及临床特征均非特异性, 此种病例入选临床试验、流行病学调查及诊断试验评估意义有限。

## IFI 诊断类别

### 一、IFI 的确诊病例( proven IFD)

绝大多数情况需在病变组织检出真菌成分(表 1, 表 3)。

### 二、IFI 的拟诊病例( probable IFD)

至少符合表 2、表 3 所列的一项宿主因素, 一项微生物学标准, 且可能感染部位符合一项临床标准。

### 三、IFI 的疑似病例( possible IFD)

至少符合表 2 所列的一项宿主因素, 可能感染部位符合一项临床标准, 但无微生物学证据。疑似诊断分类不适用于地方性真菌病, 因宿主因素及临床特征均无特异性。

### 修订定义的不足之处

修订后的定义适用于免疫功能缺陷患者, 并不

适用于重症监护室中有可能发展成为疑似和拟诊 IFD 的危重患者。我们已意识到该问题, 但尚无法识别恰当的宿主因素, 即使可能存在真菌学证据, 如自支气管分泌物中检出曲霉或  $\beta$ -D 葡聚糖试验阳性。因此, 我们总结为, 除确诊定义外, 目前支持诊断的证据体系尚不成熟。

本定义并不能取代全面的临床病理分类和 IFD 分类, 如最近发表的曲霉病指南。不能满足 IFD 的诊断标准并不意味着不存在 IFD, 只是无足够的证据支持诊断。这正是不能将本定义用于日常临床实践的最主要原因。修订 IFD 定义是为了促进临床和流行病学研究, 并且也可作为定义在高危患者中其他感染的有用模式。

收稿日期: 2008-06-13

## 第三届亚太地区男科学论坛(3APFA 2009) 暨《亚洲男科学杂志》创刊十周年庆

第三届亚太地区男科学论坛(3APFA 2009)暨《亚洲男科学杂志》创刊十周年庆将于 2009 年 10 月 10-13 日在南京举行, 主题是“环境、生活方式和遗传/表观遗传与男性健康”。此次论坛由中国科学院上海药物研究所、上海交通大学、南京医科大学共同主办, 由《亚洲男科学杂志》编辑部和南京医科大学生殖医学实验室承办。论坛主席为《亚洲男科学杂志》主编、亚洲男科学学会执行主席、中华医学会生殖医学分会主任委员、上海交通大学医学院顾问王一飞教授, 组织委员会主席由南京医科大学生殖医学实验室沙家豪主任担任。由来自全世界 20 多个国家的男科学专家组成了大会顾问委员会和学术委员会。届时, 国内外相关领域内同道将齐聚一堂, 共同探讨影响男性健康的复杂多样的因素。

论坛围绕男性健康这一主题, 全面涵盖了男科学基础和临床研究领域的重要议题: 1. 男性健康, 全球与地区展望; 2. 精子生物学和生育; 3. 男性不育和辅助生殖技术; 4. 男性性功能障碍; 5. 老年男性, 雄激素缺乏及其治疗; 6. 前列腺疾病与前列腺癌的预防、诊断与治疗; 7. 环境对男性健康的危害; 8. 预防性传播疾病/艾滋病感染威胁生命; 9. 预防人口过多和男性避孕; 10. 替代疗法/传统医学和男科学。这些议题旨在为实验室研究与临床应用搭建一个直接有效的交流平台。基础研究工作者和临床医生都可以从中获得大量信息, 以促进学术研究和推动临床工作。

大会还安排了专题研讨会, 主要讨论男性不育、性功能障碍、前列腺疾病、人工受精技术(ART)实验室专场、中老年部分雄激素缺乏综合征等。此外, 还有“世界卫生组织精液分析标准化手册”专场讨论会及“华语专场”, “华语专场”将邀请海外华人用中文为国内代表提供前沿信息, 也把国内的研究信息与海外华人专家交流讨论。

论坛特意安排了新颖的公众活动, 如“男性健康、健康决定因素和健康促进的全方位讨论会”、“公众咨询”等。“男性健康、健康决定因素和健康促进的全方位讨论会”将邀请科研工作者、临床医生以及公众、媒体和决策者代表聚集在一起共同讨论男性健康问题。“公众咨询”让临床医生走出医院诊所, 走向公众, 使公众在轻松友好的气氛中获得自己感兴趣和需要的男性健康知识。

论坛还将为参会代表提供国家级医学继续教育学分 10 分。

### 会议秘书处

联系人: 任丹青, 张慧; 地址: 200031 上海市太原路 294 号《亚洲男科学杂志》编辑部; 电话: 021-54922824; 传真: 021-54922825  
E-mail: apfa@sibs.ac.cn; 论坛网站(注册、投稿): www.asiaandro.com/3APFA。