

【参考文献】

[1] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学, 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 353-369

[2] 中华人民共和国药典委员会. 临床用药须知. 北京: 化学工业出版社, 2005: 588-596

[3] 古德曼吉尔曼. 治疗学的药理学基础. 第10版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 999-1014

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0007-05

免疫低下患者系统性真菌感染的诊治进展

【作者】 任汉云 尹玥

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 B

系统性真菌感染 (system fungal infection, SFI) 是指由致病性真菌侵犯深部组织器官和 (或) 血液所致的严重真菌感染性疾病。近年来, 由于艾滋病、恶性肿瘤发病率的不断上升, 骨髓移植及其他器官移植的广泛开展, 免疫抑制剂及广谱抗生素的大量应用, 各种侵入性检查及治疗技术的飞速发展, 使系统性真菌感染发生率及死亡率不断上升, 在逐年扩大的免疫低下人群中, 这一问题尤为突出。

1 系统性真菌感染的现状

相比较其他感染, 真菌感染更容易被忽视。1992年 Bodey 报道 4096 例恶性肿瘤尸检结果, 显示 25% 白血病及 12% 淋巴瘤患者有深部真菌感染而生前未能作出诊断^[1]。近年来, 由于系统性真菌感染逐渐被认识以及高危人群的不断扩大, 在世界范围内系统性真菌感染率呈逐年上升趋势。美国国家医院内感染监测中心 (NNIS) 资料显示: 2004 年真菌感染率为 20 世纪 90 年代的 2.4 倍; 我国医院感染监控网 1998~1999 年的监测资料显示, 真菌感染已占院内感染的 17.1%^[2]。

由于艾滋病、恶性肿瘤发病率的增加, 化疗药物及免疫抑制剂的推陈出新及大量应用, 骨髓移植及其他器官移植的广泛开展, 使免疫低下患者人群不断扩大, 系统性真菌感染在这一人群中

的发病率更是不断升高。资料显示, 上述人群中深部真菌感染发生率为 11%~40%, 病死率 40%^[3]; 30% 粒细胞缺乏患者可出现系统性真菌感染^[4], 病死率高达 60%; 吴玉红等^[5]报道: 重型再生障碍性贫血患者并发真菌感染率 18.18%, 其中系统性真菌感染占 47.37%, 病死率 34.21%, 其中深部真菌占 61.1%。

2 免疫低下人群常见致病真菌

系统性真菌感染最常见的致病菌仍为念珠菌、曲霉菌、新型隐球菌等, 但毛霉菌、镰刀菌、根霉菌等真菌所致侵袭性感染的报道逐渐增多, 且新的机会致病菌如: 马尔尼菲曲霉菌、荚膜组织胞浆菌等引起的感染也逐渐引起临床关注。

念珠菌属是一种芽生酵母样真菌, 广泛定植于人类的各种腔道内, 是最常见的深部真菌感染的病原。常见的致病菌株有: 白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌、季也蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌等。近年来念珠菌感染的特点为: ①发病率增加, 相关死亡率升高。2000 年流行病学病原体监测与控制 (SCOPE) 项目总结 1995~1998 年美国医疗中心医源性感染结果显示: 念珠菌感染占有院内感染的第 6 位, 7%~8% 的院内感染由念珠菌引起; 院内感染所有病原体中, 念珠菌因死亡率最高 (30%~40%); 念珠菌是引起

院内感染败血症的第4大常见病原菌。②念珠菌感染中,白色念珠菌仍是最常见菌种,但呈下降趋势,非白色念珠菌比例逐渐增加^[6]。③呼吸道感染最多见,其次为泌尿道和肠道。④耐唑类菌株呈上升趋势,可能与氟康唑广泛经验性应用有关。

曲霉菌属在自然界中分布广泛,致人类感染菌种主要为烟曲霉、黄曲霉、土曲霉、黑曲霉。随着易感人群的不断扩大,侵袭性曲霉菌感染成为日益严重的临床问题:①发病率在过去的20年中增加了约8倍,成为临床上仅次于念珠菌的致病真菌。②预后差,病死率高达63%,而中枢神经系统受累者,死亡率几近100%。在感染早期进行经验性治疗者,病死率约为40%;病程>10d者,病死率达90%;未诊断未治疗者,病死率达100%。因此,提高侵袭性曲霉菌感染的生存率有赖于早期诊断及治疗。③血液肿瘤、异基因造血干细胞移植及实体器官移植、中性粒细胞持续减少(>3周)、GVHD、皮质激素治疗等是侵袭性曲霉菌感染的危险因素,但不同基础病其发病率不同。急性白血病和异基因造血干细胞移植患者的发病率最高,分别为14.3%和12.8%,心肺移植患者发病率达11%。④侵袭性曲霉菌感染临床表现缺乏特异性,常导致误诊、漏诊。

3 系统性真菌感染的危险因素

2001年欧洲制订的深部真菌感染治疗指南指出,深部真菌感染的危险因素有:①中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$,持续 $\geq 10d$ 。②给予适宜的广谱抗生素后仍持续发热 $>4d$ 。③体温 $>38^\circ C$ 或 $<36^\circ C$,并有下列情况之一者:a.前60d内曾有粒细胞减少 $>10d$;b.前30d曾用免疫抑制剂;c.既往曾有深部真菌感染;d. AIDS;e.器官移植给予免疫抑制剂者,应用激素 ≥ 3 周。高危因素为:①中性粒细胞 $<0.1 \times 10^9/L$,持续 ≥ 3 周;②中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$,持续 ≥ 5 周;③有热带念珠菌定植;④无关供者或配型不合的亲缘造血干细胞移植,器官移植给予免疫抑制剂者,皮质激素 $>1mg/kg$ 、中性粒细胞 $<0.1 \times 10^9/L$,持续1周,皮质激素 $>2mg/kg$ 持续 >2 周;⑤

大剂量化疗者。

2005年全国首届深部真菌感染学术会议纪要指出^[7]:以下情况在临床上需考虑真菌感染:①免疫抑制者,抗细菌或病毒感染治疗无效、病情不断加重;②因其他疾病长期、大量使用抗菌药物或激素后,体温持续升高或不降,可能存在真菌二重感染或继发真菌感染;③严重基础疾病,包括各种免疫功能低下,长期住院治疗,需要考虑真菌院内感染;④肺部有影像学改变,不能用其他疾病解释者;⑤中枢神经系统感染,不能确定细菌(包括结核杆菌)、病毒或其他病原体感染者;⑥侵入性操作之后;⑦不明原因发热。

4 真菌感染的实验室诊断方法

真菌感染的实验室常规诊断方法主要是形态学方法,包括组织病理学检查、显微镜涂片检查和真菌培养检查。深部真菌感染诊断的“金标准”是在组织中发现真菌病原体存在。显微镜涂片检查是最简单、实用的诊断方法,优点是简单、快速,缺点是阳性率低、无法确定病原菌种属。培养阳性对致病性真菌感染的诊断具有决定性意义,但对条件致病菌应结合临床情况进行判断,且真菌培养常因费时较长,延误治疗。

真菌感染的非形态学诊断方法^[8]包括血清学和分子生物学方法。血清学检查主要包括抗体检测及抗原、代谢产物的检测两大类。真菌感染后往往缺乏特异性抗体,即使检测到抗体也常常与真菌在体内的正常定植有关,而在免疫低下患者常因产生抗体不足造成假阴性结果,均使真菌抗体检测在临床应用上受到限制。真菌抗原、代谢产物成分检测由于敏感性高、特异性好,能够反应病情变化,对于免疫低下患者更有价值,已逐渐用于隐球菌、曲霉菌、念珠菌及组织胞浆菌感染的诊断。如半乳甘露聚糖对曲霉菌的诊断,半数患者在出现临床症状或影像学特征前即可显示出阳性结果,对早期诊断与治疗具有重要意义,缺点是某些食物与药物可致假阳性结果;系统性念珠菌病可通过检测念珠菌表面的甘露聚糖抗原来诊断;(1-3)- β -D-葡聚糖是

真菌特有的成分,可用于系统性真菌病的筛查,但无法确定种属;D-阿拉伯糖醇可用于深部念珠菌感染的诊断,并与真菌繁殖程度及代谢活性明显相关;念珠菌胞浆蛋白抗原烯醇化酶的检测可以为深部念珠菌感染提供快速诊断方法;隐球菌荚膜多糖抗原的乳胶凝集试验是隐球菌病最快速有效的诊断方法。

关于基因诊断方法和临床应用价值目前存在争议,多数学者认为,基因诊断对于鉴别细菌和真菌感染,或者用于真菌菌属之间的鉴别是有意义的。国际上已完成十几种常见病原真菌的全基因组测序工作,通过PCR、巢式PCR、实时定量PCR等方法,我们将逐渐达到对深部真菌感染快速、灵敏、定量的监测,并实施疗效监控。

5 系统性真菌感染治疗的常用药物

目前常用的有多烯类(两性霉素B和制霉菌素)、三唑类(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)、棘白霉素类(卡泊芬净和米卡芬净)等。两性霉素B通过与真菌细胞膜表面麦角固醇结合,导致细胞膜通透性增加,细胞内物质外渗死亡而发挥抗霉菌作用。但因特异性不强,同时也可与肾小管上皮细胞、肾上腺、红细胞等细胞膜上胆固醇结合,引起相应副作用。因此目前常用的多为其脂质体制剂,主要有3类:脂质体、脂质复合体、胶体分散剂,均可明显减轻其肾毒性。两性霉素B是一种广谱抗真菌药物,对念珠菌属、烟曲霉、新生隐球菌、荚膜组织胞浆菌、皮炎芽生菌、球孢子菌等均有较强的作用,对镰刀菌和其他曲霉菌敏感性稍差,对赛多孢子菌属及毛霉属耐药。迄今仍是许多深部真菌感染治疗的首选用药。制霉菌素作用机制与两性霉素B类似,但由于其口服给药不吸收,静脉给药肾毒性大,一直不被应用于系统性真菌感染的治疗。但其脂质体安全性好,抗菌谱广,对念珠菌、新型隐球菌、曲霉菌、镰刀菌、毛霉菌、根霉菌、球孢子菌属等均有抗菌活性,甚至对部分耐两性霉素B的白色念珠菌亦具有良好活性。

三唑类抗真菌药物通过抑制真菌的麦角固醇生

物合成中C-14脱甲基过程,使真菌细胞膜完整性受损而发挥作用。氟康唑对白色念珠菌、热带念珠菌、隐球菌、皮炎芽生菌、粗球孢子菌较敏感,而对曲霉菌不敏感,对光滑念珠菌及克柔念珠菌天然耐药。氟康唑的一个优点是能通过血脑屏障,但由于其抗菌谱较窄且临床应用时间长,对氟康唑耐药的白色念珠菌株逐渐增多,且由于不能兼顾防治曲霉菌感染,近年来氟康唑的临床地位有明显下降的趋势。伊曲康唑抗菌谱广,抗菌活性较强,临床耐受性好,对念珠菌、隐球菌、荚膜组织胞浆菌、皮炎芽生菌、球孢子菌等均有效。伊曲康唑抗念珠菌活性与氟康唑相当,但对曲霉菌感染有较好的疗效。因此,目前伊曲康唑已较广泛应用于系统性真菌感染的治疗中。伏立康唑为一新型的三唑类抗真菌药物,抗菌谱广、抗菌力强,对所有念珠菌属(包括克柔念珠菌、光滑念珠菌及耐氟康唑白色念珠菌株)、曲霉菌(包括通常对两性霉素B耐药的土曲霉)、新型隐球菌均显示较强的杀菌活性;对皮炎芽生菌、球孢子菌、荚膜组织胞浆菌及镰刀菌具有良好的抗菌活性;对赛多孢子菌、马尔尼菲青霉菌等少见菌亦有抗菌活性,而这些菌对氟康唑、伊曲康唑、两性霉素B均不敏感。结合菌属对该药不敏感。临床耐受性好,主要不良反应为可逆性视觉障碍。Herbrecht R等^[9]进行的随机、非盲多中心研究比较了伏立康唑与两性霉素B治疗系统性曲霉菌病的疗效和生存率:277例均为血液系统恶性肿瘤或异基因造血干细胞移植患者,总有效率伏立康唑组53%,两性霉素B组仅为32%,在曲霉菌明确感染或疑似曲霉菌感染组、中性粒细胞数量正常或减少组、感染局限于肺部组或不仅局限于肺部组、自体造血干细胞移植组、其他免疫抑制等各组中,伏立康唑均取得了优于两性霉素B的疗效;两组的生存率分别为71%和58%;曲霉菌所致死亡率在伏立康唑组为13%,而在两性霉素B组达29%。在另外一项针对念珠菌的研究中,伏立康唑对白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌的疗效与两性霉素B相当,对热带念珠菌疗效明显优于两性霉素B;

治疗起效时间与两性霉素 B 无区别。伏立康唑对氟康唑、伊曲康唑和两性霉素 B 治疗后耐药的念珠菌血症仍有 60%、56%、44% 的病例有效,而且在肾功能损害、低钾血症等不良反应率方面,伏立康唑也明显低于两性霉素 B。

棘白霉素类目前临床应用的主要为卡泊芬净及米卡芬净。该类药物的作用机制为抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶,破坏真菌细胞壁合成,卡泊芬净是第一个被美国 FDA 批准用于临床的半合成棘白霉素类药物,抗菌谱广,对白色念珠菌、非白色念珠菌及曲霉菌属均有很好的抗菌活性,对耐氟康唑或两性霉素 B 的念珠菌和曲霉菌也具有体外抗菌活性。与唑类及多烯类无交叉耐药。在 20 个国家 50 个研究机构进行的多中心双盲对照研究结果表明^[10]:卡泊芬净和两性霉素 B 对念珠菌疗效相似,但两性霉素 B 的不良反应明显高于卡泊芬净,尤其是肾毒性。对系统性曲霉菌感染,在 Keating GM 等^[11]的一项非比较性多中心研究结果表明:83 例系统性曲霉感染患者(71 例对其他治疗无效,12 例不能耐受)改用卡泊芬净后,总有效率可高达 45%。

6 系统性真菌感染的治疗原则

对于系统性念珠菌感染,根据美国抗微生物治疗指南 2005~2006 版可选择:

6.1 对临床稳定的念珠菌血行感染的患者治疗首选:①氟康唑 $>6\text{mg/kg}$ 或 400mg , qd, iv 或 po $\times 7\text{d}$, 在最后一次血培养阳性后口服 14d;②卡泊芬净第一天 70mg , iv, 以后改为 50mg , iv, qd;③两性霉素 B 0.6mg/kg , iv, qd;④脂质体两性霉素 B。如治疗反应差或恶化,可加大剂量或更换其他药物直至念珠菌感染症状、体征消失,末次阳性血培养后 14d 停药:①两性霉素 B 加量至 $0.8\sim 1.0\text{mg/kg}$, iv, qd;②氟康唑加量至 800mg , qd, iv, 并确保拔除静脉导管;③伏立康唑第一天 6mg/kg , iv, q12h, 以后 3mg/kg , iv, q12h 维持。

6.2 对念珠菌血行感染,临床不稳定、恶化或有播散的病变趋于稳定(肺、眼、肝、脾)的患者,治

疗首选:①两性霉素 B $0.8\sim 1.0\text{mg/kg}$, iv, qd;②两性霉素 B 脂质体 5mg/kg , qd;③氟康唑 $>6\text{mg/kg}$ 或 $400\sim 800\text{mg}$, qd, iv;病情稳定,症状体征消失,中性粒细胞恢复正常后可改为 400mg , qd, po $\times 14\text{d}$ 。替代治疗方案:①严重念珠菌感染:伏立康唑第一天 6mg/kg , iv, q12h, 以后 3mg/kg , iv, q12h 维持,然后改为口服;②卡泊芬净第一天 70mg , iv, 以后改为 50mg , iv, qd。

6.3 对于曲霉菌感染治疗首选:①伏立康唑第一天 6mg/kg , iv, q12h, 以后 3mg/kg , iv, q12h 维持,然后改为口服(体重 $>40\text{kg}$, 200mg , po, q12h, 体重 $<40\text{kg}$, 100mg , po, q12h);②两性霉素 B 或两性霉素脂质体;③伏立康唑联合卡泊芬净,疗效优于单用伏立康唑。二线选择:卡泊芬净第一天 70mg , iv, 以后改为 50mg , iv, qd。

我国深部真菌病的治疗原则草案:①对于白色念珠菌,优先选择氟康唑,亦可选择伊曲康唑、两性霉素 B、卡泊芬净、伏立康唑等。②对于非白色念珠菌,选择伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净。③对于曲霉菌感染传统应用两性霉素 B,目前可选用伊曲康唑,病情严重时可优先选择伏立康唑或卡泊芬净,必要时可联合两种不同类型抗真菌药物。

7 真菌感染的预防

目前对真菌感染的预防存在不同的意见,但普遍认为接受强烈化疗的白血病患者、严重中性粒细胞缺乏患者、造血干细胞移植患者,预防性抗真菌治疗是必要的。

念珠菌感染预防的常用药物仍为氟康唑,预防性服用氟康唑 400mg/d ,可以减少深部念珠菌感染的发病率和死亡率,尤其对异基因造血干细胞移植的患者有明确临床意义^[12]。但由于耐药念珠菌以及非念珠菌感染不断增多,伊曲康唑、伏立康唑等药物逐渐成为较有前途的预防性用药。

总之,随着免疫低下人群的不断扩大,系统性真菌感染已日益成为这一人群中重要的临床问题。重视系统性真菌感染,做好预防工作,对患者早诊

断、早治疗,降低死亡率,是临床医生工作重点之一。

【参考文献】

- [1] Bodey Gp, Bucltnann B, Duguid W, et al. Fungal infection in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis*, 1992, 11: 99-109
- [2] 吴安华, 任南, 文细毛, 等. 全国医院感染监控网 1998-1999 年监测资料分析. *中华医院感染学杂志*, 2000, 16 (6): 401-403
- [3] Kullberg BJ, Oude Lashot AM. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res*, 2002, 7: 183
- [4] Herbart H, Loffler J, Reitze H, et al. prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implication for the management of febrile neutropenia. *Br J Haematol*, 2000, 111: 635-640
- [5] 吴玉红, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 重型再生障碍性贫血患者并发真菌感染的临床观察. *中华医院感染学杂志*, 2005, 16 (8): 866-869
- [6] Richard MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 56 (Suppl.1): S5-S11
- [7] 缪晓辉, 翁心华. 全国首届深部真菌感染学术会议纪要. *中华传染病杂志*, 2005, 6 (23): 215-216
- [8] 李若瑜. 侵袭性真菌感染实验室诊断的现状 & 展望. *中华医学杂志*, 2005, 85 (21): 1449-1450
- [9] Herbrecht R, David W, Thomas F, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002, 347: 408-415
- [10] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, 2002, 347: 2020-2029
- [11] Keating GM, David p. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs*, 2003, 63: 2235-2263
- [12] Cornely OA, Ullmann AJ, Karthans M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2003, 101: 3365-3372

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0011-07

抗深部真菌感染药物给药系统的研究进展

【作者】 陈文倩 张强

北京大学药学院 (北京 100083)

【摘要】 近年来国内外深部真菌感染的发病率呈现逐年上升趋势,有效的治疗药物品种有限,而且普遍存在易于耐药和对机体毒副作用明显等问题。本文以目前研究中的新剂型和新载体材料为重点,对抗深部真菌感染药物的各类新型给药系统进行综述。研究工作进展表现了剂型优化在降低药物毒副作用和改善药物动力学性质上的巨大优势。

【关键词】 给药系统; 抗真菌药物; 深部真菌感染

【中图分类号】 R944; R978.5

【文献标识码】 B

深部真菌感染又称侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI), 是由深部病原菌侵入除皮肤、毛发、甲床等浅部组织以外的内脏器官和皮下组织而引起, 严重时甚至可导致全身性感染。其多发于免疫力低下人群。随着社会人口的老龄化, 广谱抗生素、肾上腺皮质激素、抗肿瘤药物和免疫抑

制剂的大量使用, 以及器官骨髓移植、介入治疗和强化化疗等技术的推广应用, 尤其是获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的流行, 使国内外的 IFI 发病率呈现逐年上升趋势^[1]。

目前可用于抗深部真菌感染的药物中应用最多的仍是早期开发的多烯类药物两性霉素 B (ampho-