

浆药物浓度。病例 3 在给予伏立康唑后, 环孢素血浆药物浓度增高约 1/3, 期间未调整环孢素给药剂量并且无其他合用药物, 因而可考虑为伏立康唑对环孢素血浆药物浓度的影响。另 6 例患者在伏立康唑治疗期间多次减少免疫抑制剂的给药剂量, 因此不能确定本药对环孢素、他克莫司血药浓度的影响程度, 但仍提醒临床医生, 在将伏立康唑与环孢素、他克莫司合用时, 应严密监测血药浓度, 根据浓度监测结果和患者临床表现及时调整后者的给药剂量, 避免药物浓度增高引起肾毒性, 以确保用药安全。

4 结论

总体来说, 伏立康唑耐受性较好, 常见的不良事件包括视觉障碍、肝功能实验值异常和皮疹等, 这与已有报道相一致, 说明其治疗恶性血液病患者真菌感染是相对安全的。但本组病例中神经系统不良反应发生率较高, 提醒医务人员加以重视。目前伏立康唑治疗安全性方面的病例报道较少, 并且恶性血液病患者的基础情况比较复杂, 并用药物较多, 因此在用药期间应严密监测患者用药情况, 及时调整治疗方案, 以保证用药安全、合理。

【参考文献】

- [1] 唐晓文, 阮长耿. 恶性血液病患者系统性真菌感染的诊断与治疗. 国外医学输血及血液学分册, 2005, 44 (12): 930-931
- [2] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案). 中华内科杂志, 2005, 44: 554-556
- [3] 胡龙华, 王文丁, 贾坤如, 等. 血液病患者医院感染与白细胞数关系的研究. 中华医院感染学杂志, 2002, 12 (3): 191-192
- [4] 沈志祥, 陈秋生. 血液病合并侵袭性真菌感染的临床特点与治疗. 中华医学杂志, 2005, 85 (21): 1447-1448
- [5] Mattiuzzi GN, Estey E, Raad I, et al. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fun infactions during induction chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Cancer, 2003, 97 (2): 450-456
- [6] Abraham OC, Manavathu EK, Cutright JL, et al. In vitro susceptibilities of Aspergillus species to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B. Microbiol Infect Dis, 1999, 33 (1): 7-11
- [7] Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46: 2546-2553
- [8] Tomaszewski K, Purkins L. The pharmacokinetics (PK) and safety of sulfobutylether-B-cyclodex- trans. In: Program and abstracts of American Society for Microbiology 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001, Chicago, Ill. Abstract A-23
- [9] Chandrasekar PH, Cutright J, Manavathu E. Efficacy of voriconazole against invasive pulmonary aspergillosis in a guinea-pig model. J Antimicrob Chemother, 2002, 45 (5): 673-676

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0021-04

深部真菌感染的诊断和治疗

【作 者】 朱曦

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R978.5; R969.3

【文献标识码】 B

深部真菌感染指致病性真菌侵犯皮下组织、黏膜和内脏, 感染器官所引起的真菌感染性疾病。常

见深部真菌病主要包括念珠菌病、隐球菌病、曲霉病、毛霉病、孢子丝菌病、马内菲青霉病、组织胞

浆菌病、副球孢子菌病和皮炎芽生菌病等。近年来,危重病人深部真菌感染呈逐年上升趋势,除临床医生对此病认识提高和诊断技术的改进外,还与下列因素有关:人口老龄化、广谱强效抗生素的大量应用;恶性肿瘤的放、化疗;导管插管,器官移植,皮质类固醇激素和免疫抑制剂的广泛使用等。而大规模的城市改建是曲霉菌感染率上升的主要原因之一。

伴随着真菌感染率的上升,其致病菌种也发生变化。在引起感染的真菌中,白色念珠菌比例下降,非白色念珠菌和曲霉菌的比例升高,一些少见的真菌感染亦有所增加,如镰刀霉属、毛孢子菌属、接合霉等。

1 深部真菌感染的流行病学

深部真菌感染多发生在有严重基础疾病的患者,预后差,病死率高。有报道器官移植受者中发生深部真菌感染的概率:肾移植后14%,心、肺移植后35%,肝移植后42%,约30%的急性白血病患者发生深部真菌感染。在美国,近10年来住院病人的深部真菌感染率已提高了2倍;而在欧洲,对各种死亡病人所做的尸体解剖中发现,从1978~1982年深部真菌感染率为2.2%~3.2%,1983~1987年感染率为5.1%,而最近10年的感染高峰已达7.3%。我国医院感染监控网分析,医院真菌感染率从1993年至1996年的13.9%上升至1998年至1999年的17.1%,1999年至2000年的24.4%。念珠菌感染病死率达30%~40%,曲霉菌感染病死率高达50%~100%。降低深部真菌感染病死率关键在于早期识别、早期给予足量、有效的抗真菌药物。但根据尸检分析,深部真菌感染的治疗率很低,只有15%~40%,多数病人在死亡前未接受过任何治疗。

危重病人真菌定植和感染的危险因素包括:急性肾功能衰竭、革兰阴性菌感染脓毒症、高龄患者、颅脑外伤、应用广谱抗生素、恶性肿瘤、烧伤、多发创伤、接受糖皮质激素治疗、器官移植、糖尿病、机械通气、肠外营养、深静脉置管、胃肠

道手术(多次手术尤甚)、腹膜炎或腹腔脓肿。

2 深部真菌感染的病原学

院内念珠菌感染最多仍为白色念珠菌,其余依次为热带念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌。白色念珠菌是引起深部真菌感染最常见的念珠菌,但是近年来其他念珠菌引起的真菌感染呈逐年上升趋势。非白色念珠菌类的其他念珠菌分离逐步增多的原因目前还不是完全清楚,但是,经验性氟康唑的广泛应用造成的选择性压力,可能是引起耐氟康唑菌株增多的主要原因。

热带念珠菌引起的真菌血症通常发生于内源性感染,院内传播病例少见。多数分离到的热带念珠菌对两性霉素B、氟胞嘧啶及三唑类药物敏感。光滑念珠菌是第三位最多见的引起深部真菌感染的念珠菌,这种真菌感染的发生率逐步增高,在接受氟康唑预防性治疗的移植患者或其他患者中非常明显,对氟康唑敏感性逐步降低。近平滑念珠菌感染几乎都发生在留置静脉导管、假肢或装有其他有创性装置的患者中。近平滑念珠菌不是机体内源性真菌,通常对两性霉素B和氟康唑敏感。克柔念珠菌多见于中性粒细胞减少症患者中,一般认为克柔念珠菌对氟康唑耐药,尤其是那些接受过氟康唑预防性抗真菌治疗或经验治疗的患者。

曲霉菌广泛分布于自然界,存在于有机质坏死物、发霉谷物、饲料、水、土壤、衣服、皮毛、鞋帽和家具中,正常人皮肤黏膜上可分离到。阴冷潮湿的环境有利于曲霉菌的滋生,抵抗力低下时吸入曲霉菌造成肺曲霉病。引起肺部曲霉感染的曲霉菌最常见是烟曲霉,其次为黄曲霉等。肺曲霉菌感染临床少见,但近几年来由于广谱抗生素、新的免疫抑制剂、抗癌药的不断涌现以及爱滋病人的增加,有关此病的报道逐渐增加。肺曲菌感染常见4种类型:①血行播散型;②变态反应型;③支气管肺炎型;④寄生空洞型又称肺曲菌球;肺曲菌球病是肺曲菌感染最为常见的一种类型。

3 深部真菌感染的诊断

深部真菌感染无特异性的临床表现是造成其误

诊率较高的主要原因,另外也缺乏充分可靠、特异、敏感的实验室诊断指标。诊断主要依赖于临床症状,因此医生的临床经验对于此病的诊断尤为重要。对应用广谱抗生素无效的感染,或在体温、症状稳定后再发生发热、感染征象的危重患者要高度怀疑深部真菌感染的可能。发热是最常见的临床表现。该发热突出表现为对所有的抗生素均无效,同时可有白细胞升高。出现肺部感染时,可见痰量加大、浓稠、拉丝等。也有病人仅为干咳。个别病人有关节疼痛等表现。

肺曲霉感染患者可以出现典型的 CT 表现—日晕征后期出现空洞呈新月状空气透光征,浸润性病灶转化为结节状病变时提示病情好转。

目前缺乏广泛认可的诊断标准。有文献将深部真菌感染的诊断分为:确诊、疑诊、可能感染。确诊标准为:①经活体组织检查或尸检证实有真菌侵入性感染的组织学证据;②除尿液或痰液外,在任何两个单独、正常无菌的封闭腔内或器官中发现有真菌感染的微生物学证据。疑诊标准为:①静脉穿刺血培养阳性;②在任何单一封闭、正常无菌腔内或器官中真菌培养阳性(如因感染而开腹探查时术中的腹腔液体、腹腔脓肿经皮穿刺引流液、腹腔穿刺引流液、胆汁导管引流液培养阳性);③按美国疾病控制中心(CDC)定义,深部外科感染坏死部位真菌培养阳性;④更换尿管前后两次尿培养阳性,或直接插管尿培养阳性。可能感染标准为:患者出现器官功能障碍,并发现有真菌定植的证据。

4 经验性抗真菌治疗

深部真菌感染治疗的关键是对患者进行早诊断、早期进行经验性治疗。应尽可能去除、纠正各种促使真菌感染发生的高危因素,拔除可能感染的静脉导管、尿管等,尤其对于中性粒细胞减少症、长期住 ICU、高龄、免疫低下患者更应该进行积极有效的治疗。

4.1 治疗真菌感染的主要药物

目前临床上治疗真菌感染的药物主要有以下 3

大类

4.1.1 作用于真菌细胞膜的抗真菌药物 ①多烯类抗真菌药:其通过与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合,使膜分解或增加膜通透性、造成细胞内容物外溢而死亡。如两性霉素 B。②吡咯类抗真菌药:羊毛甾醇 14 α -去甲基酶抑制剂,有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等,为目前临床应用最广的抗真菌药。③烯丙胺类抗真菌药:角鲨烯环氧化酶抑制剂,代表药物有布替萘芬和特比萘芬,临床多用于浅部真菌感染。

4.1.2 作用于真菌细胞壁的抗真菌药物 该类药物为葡聚糖合成酶抑制剂如卡泊芬净。

4.1.3 抑制真菌核酸生物合成的药物 代表药物为氟胞嘧啶,很少单独应用,主要与其他药物合用治疗深部真菌感染。

4.2 主要抗深部真菌感染治疗药物的作用特点

深部真菌感染主要选用两性霉素 B、伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净和氟胞嘧啶等,下面就每个药物的作用特点做简单阐述。

4.2.1 两性霉素 B 为应用较早的抗真菌药物,由于其明显的耳、肾毒性,限制了其临床应用。其特点为:抗菌谱广,几乎对所有的真菌都有较强的抗菌作用,对曲霉菌和毛霉菌效差。临床上可适用于各种深部真菌感染。药物常见的副反应包括寒战、高热、恶心、低钾、血栓性静脉炎等。

我们的用药经验包括:①小剂量开始给药,逐渐加大用药剂量。②延长给药时间,最好经注射泵缓慢给药,将每日药量 6~8h 内缓慢静脉注射,可以明显降低其副作用的发生。③给药前给予异丙嗪及(或)小剂量地塞米松。④首选中心静脉给药,尽量避免外周静脉给药。

4.2.2 脂质体两性霉素 B 抗菌机制与两性霉素 B 相同,为两性霉素 B 和脂质体组成的复合体。两性霉素 B 与脂质体结合,增加对真菌细胞膜麦角固醇的亲和力,降低对宿主细胞膜胆固醇的亲和力,提高抗真菌的活性,同时减少了两性霉素 B 毒副作用。主要用于不能耐受普通两性霉素 B 的深部真菌

感染患者。

4.2.3 氟康唑 是目前临床应用最广的抗真菌药物,分为口服、静脉两种剂型。氟康唑的分布容积较广,尿液、痰、唾液、腹腔液、阴道分泌物、胆汁、脑脊液、皮肤、肝脏、前列腺中均可获得较高的药物水平,抗菌谱广,为治疗白色念珠菌的首选药物,但对光滑念珠菌效果较差,克柔念珠菌几乎是完全耐药,对曲霉菌无效。近年来耐氟康唑的白色念珠菌亦有逐年增高趋势,加大氟康唑用量对某些病例仍然有效。

4.2.4 伊曲康唑 口服制剂主要用于治疗浅表真菌感染。静脉制剂抗菌谱广,对白色念珠菌、其他念珠菌、新生隐球菌、曲霉菌有效,尤其对耐氟康唑的克柔念珠菌、光滑念珠菌可考虑使用此药。

4.2.5 伏立康唑 其作用机制是抑制真菌细胞膜中的羊毛甾醇 14α -去甲基酶,从而影响麦角固醇的合成,导致细胞死亡。伏立康唑对酵母菌和霉菌效果好,临床用于治疗侵袭性曲霉菌、波伊德假霉样真菌、足放线病菌及镰刀菌属感染。对耐氟康唑的白色念珠菌和近平滑念珠菌以及对氟康唑先天耐药的克柔念珠菌,耐两性霉素B的曲霉菌、隐球菌等伏立康唑亦有良好疗效。虽然对唑类高度耐药的菌株可能存在交叉耐药机制,但实验研究表明,对耐氟康唑的白色念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌以及对伊曲康唑产生耐药的热带念珠菌、光滑念珠菌,伏立康唑对于上述耐药菌株的MIC明显低于氟康唑和伊曲康唑,对这些耐药株引起的深部真菌感染可能会有一定的疗效。国外也有研究表明,伏立康唑治疗侵袭性曲霉菌比两性霉素B更有效。伏立康唑耐受性好,最常见的不良反应为可逆性视觉干扰、视觉障碍,但大部分病人治疗期间症状减轻或消失。肾功能减退者如肌酐清除率 $<50\text{mL/min}$ 不宜用注射剂,口服制剂具有良好的生物利用度,适用于胃肠道功能正常的病人,特别是肾脏功能衰竭的病人,且不需调整剂量。

4.2.6 卡泊芬净 属于一类新型抗真菌药物—葡聚糖合成酶抑制剂,也被称为棘白菌素,具有独特的作用机制。卡泊芬净能抑制 $\beta-(1,3)\text{-D-葡聚糖合成酶}$ 。该酶作用于细胞膜,可催化转运尿苷二磷酸中的葡聚糖基生成 $\beta-(1,3)\text{-D-葡聚糖}$ 。 $\beta-(1,3)\text{-D-葡聚糖合成酶}$ 为真菌生长所必需,抑制该酶可使细胞壁结构异常,致使细胞破坏,细胞内容物渗漏。卡泊芬净具有广谱抗真菌活性,对耐氟康唑的念珠菌、曲霉菌、孢子菌等真菌均有较好的活性和耐受性,毒性作用小。

选择抗真菌药物要依据患者的临床状况,及医生对于可疑感染真菌类型的判断。现有资料表明,血流动力学稳定、无中性粒细胞减少的患者氟康唑敏感性仍很高;白细胞减少、血流动力学不稳定、非白色念珠菌定植如光滑念珠菌、克鲁斯念珠菌等考虑应用两性霉素B作为经验性治疗。应用氟康唑无效、效差、高度怀疑为耐氟康唑的克柔念珠菌、光滑念珠菌感染,可应用两性霉素B,不能耐受的患者可考虑使用伊曲康唑或伏立康唑。

【参考文献】

- [1] Beck-Sague C, Jarvis WR1. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980 -1990. National Nosocomial Infections Surveillance System, J Infect Dis, 1993, 167 (5): 1247 - 12511
- [2] Carol A.Kauffman. Fungal infection. Proc Am Thorac Soc, 2006 (3): 35-40
- [3] PfallerMA, McGinnisMR. The laboratory and clinical mycology. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. Clinical Mycology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003
- [4] Kume H, Muramatsu H. Immunodiagnosis and blood biochemical diagnosis of visceral candidiasis and the cutoff limits of positive. Rinsho Byori, 1996, 44 (6): 505 - 5111
- [5] Hebrechtr,Cenning DW,Patterson TF, et al. E Voriconazol ever susamphotericinB for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J med, 2002, 347 (6): 408-415
- [6] 王建钊,王英,顾军,等.伏立康唑与其他5种抗真菌药体外抗念珠菌活性的比较研究.中国皮肤性病学杂志, 2005, 19 (2) 89-92