

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0057-04

# 真菌及致病性真菌浅议

【作者】 史亦丽

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 B

## 1 真菌

真菌是指具有真正的细胞核, 产生孢子和不含叶绿素, 以寄生或腐生等方式吸取碳源、能源和其他营养物质, 一般都有分支或不分支的丝状体, 仅少数类群为单细胞(酵母菌和类酵母菌), 能进行有性和(或)无性繁殖, 具有纤维素(或其他葡聚糖)或几丁质的微纤维或两者兼有的细胞壁的有机体。

通常所说的真菌包括霉菌、酵母和蕈子。形成疏松、绒毛状菌丝体的真菌称霉菌, 如毛霉、根霉、青霉、曲霉等。酵母是单细胞真菌。由大量菌丝紧密结合形成真菌的大型子实体叫蕈子, 如蘑菇、木耳等。很多真菌对人类是有益的, 如面粉发酵, 做酱油、醋、酒和霉豆腐等都要用真菌来发酵。工业上许多酶制剂、农业上的饲料发酵都离不开真菌。许多真菌还可食用, 如蘑菇、银耳、香菇、木耳等。真菌还是医药事业中的宝贵资源, 有的可以用于生产抗生素和维生素以及酶类; 有的本身就可以入药用于医治疾病, 如中药马勃、茯苓、冬虫夏草等。

## 2 真菌的分类

真菌被人类认识和利用已有几千年, 但对真菌的系统研究则只有 200 多年的历史。真菌分类是人为界定的, 其目的在于使人们更为系统地认识真菌, 并以此为着眼点更好地认识自然界, 从人为分类向自然分类过渡。真菌的分类系统很多, 目前正处于一个从传统分类方法向现代分类方法转变的过渡时期。致病真菌分类的动态性主要发生于种的水平, 不同学派和不同方法从表型和基因型两个方面

研究一种菌种, 于是出现了原来认为是不同的菌种合并成为一个菌种, 从而出现了所谓的同种异名; 而原来认为是同一菌种却被分为不同菌种。

## 3 真菌和病毒、细菌的区别

真菌和细菌有着本质的区别, 真菌具有真正的细胞核和完整的细胞器, 故又称真核微生物; 细菌仅有原始核结构, 无核膜和核仁, 细胞器很少, 属于原核微生物; 而病毒则没有细胞结构, 属于原生微生物。

## 4 真菌抵抗力

真菌对干燥、阳光、紫外线及一般化学消毒剂有耐受力, 但充分暴露于阳光, 紫外线及干燥情况下大多数真菌可被杀死, 且对 2.5% 碘酒, 10% 福尔马林敏感, 一般可用福尔马林熏蒸被真菌感染的房间。对热敏感, 一般 60℃ 1h 可杀死真菌菌丝和孢子。

## 5 真菌的免疫性

### 5.1 非特异性免疫

人类对真菌感染有天然免疫力。包括皮肤分泌短链脂肪酸和乳酸的抗真菌作用, 血液中转铁蛋白(transferrin)扩散至皮肤角质层的抑真菌作用, 中性粒细胞和单核巨噬细胞的吞噬作用, 以及正常菌群的拮抗作用。且许多真菌病受生理状态影响, 如婴儿对念珠菌病易感, 学龄前儿童易患头癣。

### 5.2 特异性免疫

真菌感染中细胞免疫是机体排菌杀菌及复原的关键, T 细胞分泌的淋巴因子加速表皮角化和皮屑形成, 随皮屑脱落, 将真菌排除; 以 T 细胞为主导的迟发型变态反应引起免疫病理损伤能局限和消灭

真菌，以终止感染；真菌抗原的迟发型超敏反应 (delayed-type hypersensitivity, DTH) 与皮损的恢复以及防止复发密切相关。一般 DTH 反应强度与体内菌量呈反比，如 DTH 阴性则菌量增加，病情严重，而经治疗又转阳性，说明治疗有效，预后良好。体液免疫对部分真菌感染有一定保护作用，如特异性抗体可阻止真菌转为菌丝相以提高吞噬细胞的吞噬率；抗白色念珠菌抗体与菌表面甘露醇蛋白质复合物结合，阻止本菌粘附宿主细胞；全身性白色念珠菌感染，尽管其 DTH 阳性，或通过被动转移致敏淋巴细胞，还必须同时输入特异抗体才起保护作用。而 DTH 阴性者即使有抗体，也不能引起保护作用，表明抗体须在具有良好的细胞免疫基础的机体内才发生保护作用。

6 病原性真菌

真菌在自然界中分布极广，有 10 万多种，其中能引起人或动物感染的仅占极少部分，约 300 种。临床上常将致病真菌分为浅部真菌和深部真菌两类。前者侵犯皮肤、毛发、指甲，对治疗有顽固性，但对身体影响较小。后者可侵犯全身内脏，严重的可引起死亡。此外有些真菌寄生于粮食、饲料、食品中，能产生毒素引起中毒性真菌病。

6.1 浅部真菌

浅部真菌主要为皮肤丝状菌 (dermatophytes)，侵犯皮肤、毛发、指甲等角化组织引起癣症，又称癣菌 (ringworm)，分为 3 属，共 37 个种，见表 1。

表 1 癣菌的种类及侵犯部位

属名	种数	侵犯部位		
		皮肤	指甲	毛皮
毛癣菌属 (trichophyton)	21	+	+	+
表皮癣菌属 (epidermophyton)	1	+	+	-
小孢子癣菌属 (microsporum)	15	+	-	+

癣菌主要由孢子散播传染，常由于接触患癣的人或动物 (狗、猫、牛、马等) 及染菌物体而感染。在临床上同一种癣症可由数种不同癣菌引起，而同一种癣菌因侵害部位不同，又可引起不同的癣症。我国头癣的病原菌，农村主要是许兰氏毛癣

菌、断发毛癣菌等；城市为萁色毛癣菌，铁锈色癣菌等。手足癣、体癣、股癣及甲癣的病原菌以红色毛癣菌最常见，其次为石膏样小孢子菌、絮状表皮癣菌等。癣菌与癣病的关系见表 2。

表 2 癣菌与癣病的关系

病名	癣菌
发癣	铁锈色毛癣菌，萁色毛癣菌，断发毛癣菌，石膏样毛癣菌，奥杜盘氏小孢子癣菌
须癣	红色毛癣菌 萁色毛癣菌 须毛癣菌 狗小孢子癣菌
体癣	红色毛癣菌 铁锈色毛癣菌 萁色毛癣菌小孢子癣菌属
股癣	絮状表皮癣菌 红色毛癣菌 须毛癣菌 狗小孢子癣菌
脚癣	絮状表皮癣菌 红色毛癣菌 须毛癣菌
黄癣	许兰氏毛癣菌 萁色毛癣菌 石膏样小孢子癣菌
甲癣	絮状表皮癣菌 红色毛癣菌 (白色念珠菌)
叠癣	同心性毛癣菌

6.2 深部真菌

深部真菌是侵犯皮下组织和内脏，引起全身性感染的真菌，包括 4 大类。其中 3 类为致病性真菌，能感染正常人。1、2、4 类为条件致病性真菌，常感染免疫功能低下，菌群失调等特殊状态患者。近年来因广谱抗生素、激素及免疫抑制剂大量应用，本类真菌感染有所增多，且临床上恶性肿瘤、糖尿病、血液病、严重营养不良、大面积烧伤及器官移植等也常继发条件致病性真菌感染，因此已成为医学实践中的一个重要问题。侵害人体深部真菌的种类及侵害部位见表 3。

6.2.1 白色念珠菌 白色念珠菌 (monilia albican 或 canidia albicans) 通常存在于正常人口腔，上呼吸道，肠道及阴道，一般在正常机体中数量少，不引起疾病。当机体免疫功能或一般防御力下降或正常菌群相互制约作用失调，则本菌大量繁殖并改变生长形式 (芽生菌丝相) 侵入细胞引起疾病。可引起：①皮肤念珠菌病，好发于皮肤皱褶处 (腋窝、腹股沟，乳房下，肛门周围及甲沟、指间)，皮肤潮红、潮湿、发亮，有时盖上一层白色或呈破裂状物，病变周围有小水泡。②黏膜念珠菌病，以鹅口疮、口角炎、阴道炎最多见，在黏膜表面盖有凝乳大小不等的白色薄膜，剥除后，留下潮红基底，并产生裂隙及浅表溃疡。③内脏及中枢神经念珠菌

表3 侵害人体深部真菌的种类及侵害部位

菌类	菌属	菌种名称	侵害人体部位										
			肺	肝	脾	肠	心	脑膜	淋巴 结	骨	口鼻 黏膜	阴道	皮肤 指甲
类酵母菌	念珠菌属	白色念珠菌 ( <i>monilia albicans</i> )	+			+	+	+			+	+	+
酵母菌类	隐球菌属	新型隐球菌 ( <i>cryptococcus neoformans</i> )	+					+	+	+			+
	球孢子菌属	灰酪球孢子菌 ( <i>coccidioides immitis</i> )	+					+		+			+
二和真菌	组织胞浆菌属	荚膜组织胞浆菌 ( <i>histoplasma capsulatum</i> )	+	+	+	+	+		+	+	+		+
	孢子丝菌属	申克氏孢子丝菌 ( <i>sporotrichum schenckii</i> )	+						+	+			
	芽生菌属	皮炎芽生菌 ( <i>blastomyces dermatitidis</i> )	+	+	+		+	+	+	+			+
	地丝菌属	白色地丝菌 ( <i>geotrichum candidum</i> )	+			+					+		
霉菌类 (丝状菌)	曲霉菌属	烟色曲霉菌 ( <i>aspergillus fumigatus</i> )	+					+		+	+		+
	毛霉菌属	丛生毛霉菌 ( <i>mucor corymbifer</i> )						+			+		
	青霉菌属	某些青霉菌 ( <i>penicillium, sp.</i> )	+										

病，可由黏膜皮肤等处病菌播散引起，有肺炎、肠胃炎、心内膜炎、脑膜炎、脑炎等，偶而也可发生败血症。

**6.2.2 新型隐球菌** 新型隐球菌 (*cryptococcus neoformans*) 又名溶组织酵母菌 (*torula histolytica*)，是土壤、鸽类、牛乳、水果等的腐生菌，也可存在于人口腔中，可侵犯人和动物，一般为外源性感染，但也可能为内源性感染，对人类而言，它通常是条件致病菌。本菌大多由呼吸道转入，在肺部引起轻度炎症，或隐性传染。亦可由破损皮肤及肠道传入。当机体免疫功能下降时可向全身播散，主要侵犯中枢神经系统，发生脑膜炎、脑炎、脑肉芽肿等，此外可侵入骨骼、肌肉、淋巴结、皮肤黏膜，引起慢性炎症和脓肿。

**6.2.3 曲霉菌** 曲霉菌 (*aspergillus*) 在自然界分布广泛，为条件致病性真菌，常因各种因素造成机体免疫力降低时，继发传染引起疾病。最常见的有烟

曲霉菌 (*A.fumigatus*)、黑曲霉菌 (*A.niger*)、黄曲霉菌 (*A.flavus*) 等。原发曲霉菌病常局限于耳、眼睛与肺部，继发的曲霉菌病见于肿瘤、结核等病人。成年男性多见，特别在灰尘环境中工作者及家禽饲养员等。最多见的肺曲霉菌病主要表现为慢性气喘，局限性浸润性损害，或形成肉芽肿样的真菌球 (*fungus ball*)。此外皮肤、外耳道、鼻窦、眼眶及骨和脑膜等，也可发生炎症性肉芽肿，伴有组织坏死与脓肿

**6.2.4 毛霉菌** 由毛霉菌 (*mucor*) 引起的疾病，主要菌种为丝生毛霉菌 (*M.corymbifer*)，可侵犯血管壁，引起血栓、组织坏死。多继发于糖尿病或其他慢性消耗病，病程急性；症状严重者可致死；依据临床表现分为：①脑型毛霉菌病，系毛霉菌从鼻腔、付鼻窦沿小血管到达脑部，引成血栓及坏死。②肺毛霉菌病，主要表现为支气管肺炎，亦有肺梗塞及血栓形成；③胃肠道毛霉菌病，多见于回

肠末端、盲肠及结肠、食道,亦可累及胃。

近30年来,人类生活的显著变革造成了真菌感染的机会。随着社会的老齡化,广谱抗生素、抗肿瘤药、免疫抑制剂、介入治疗的广泛应用,器官移植的大量开展,尤其是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的流行,急性侵袭性真菌感染明显增多,而频繁的城市改建或许正是曲霉菌流行的重要因素之一。据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%。侵袭性真菌病多发生在有严重基础疾病的患者,预后差,病死率高。念珠菌病病死率30%~40%,曲霉菌病病死率高达50%~100%。由于大气和环境中的真菌可以随呼吸进入肺部,其他部位脏器遭受真菌感染后,病原菌也易经血流进入肺部,所以深部真菌感染以肺部最为常见。值得重视的是,无基础疾病的肺部真菌病的个案报道有所增加,患者多为青壮年,常因直接吸入病原菌而发病。而引起感染的真菌中,白色念珠菌减少,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,如镰刀霉菌、毛孢子菌属、接合霉等。大量临床资料表明,深部真菌感染的疗效及转归很大程度取决于早期诊治,但深部真菌感染的早期诊断相当困难。

现有的任何一种抗真菌药都不能对所有真菌具有抗菌活性,如氟康唑对克柔念珠菌天然耐药,对丝状真菌不具有抗菌活性;伊曲康唑、伏立康唑对毛霉无效;两性霉素B对葡萄牙念珠菌、土曲菌、毛霉抗菌活性差;卡泊芬净对隐球菌、镰刀霉、接合霉无效。此外,大多数药物对真菌仅有抑菌作用,所需疗程长,通常需数周至数月。而真菌与人体同为真核细胞,长期用药具有相当毒性。由于对真菌感染的不恰当预防性治疗可能起到了筛选天然真菌抗药菌株的作用,导致真菌对结构各异、相互无关联的抗真菌药产生不同程度的耐药性,耐药菌株不断增多。有报道27.3%菌株对氟康唑耐药,19.5%对两性霉素B耐药,16.7%的念珠菌对伊曲康唑耐药。

(上接第50页)

Education Credit, 2003, 28 (4): 268

[2] 王英, 顾军. 伏立康唑抗致病真菌的研究进展. 国外医学皮肤性病学分册, 2002, 28 (4): 268

[3] 曹永兵, 张磊, 王彦, 等. 伏立康唑及其临床应用. 中国新药与临床杂志, 2005, 24 (4): 330

[4] Sabo JA, Abdel2Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. AnnPharmacother, 2000, 34 (9): 1032-1043

[5] Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowsky JA. In vitro susceptibilities of Candida and Cryptococcus neoformans isolates from blood cultures of neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43 (6): 1463-1464

[6] 申兰慧, 石涛, 张岩, 等. 新一代广谱抗真菌药伏立康唑. 东南大学学报(医学版), 2004, 23 (1): 62

[7] 张传海, 徐飞. 抗真菌新药伏立康唑. 社区医学杂志, 2005, 3 (11): 30

[8] 崔银珠编译. 第二代三唑类抗真菌药物临床评价. 世界临床药物, 2006, 27 (7): 423-430

[9] 李光辉, 张婴元. 三唑类抗真菌新药伏立康唑. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3 (4): 246-250

[10] Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis, 2001, 33: 1447-1454

[11] 郑艳彬, 吕迁洲. 第二代三唑类抗真菌药伏立康唑. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册, 2002, 23 (2): 102

[12] Anon. Products: vfend tablets and infusion. Pharmaceutical, 2002, 269: 317

[13] 沈海蓉, 李中东, 钟明康. 新型抗真菌药伏立康唑. 中国新药与临床杂志, 2004, 23 (5): 310

[14] 冯碧敏, 叶云. 新一代三唑类抗真菌药伏立康唑的药理学性质及临床应用. 泸州医学院学报, 2006, 29 (4): 377-379