

· 诊疗方案 ·

肺真菌病诊断和治疗专家共识

中华医学会呼吸病学分会感染学组 中华结核和呼吸杂志编辑委员会

一、名词和术语

肺真菌病 (pulmonary mycosis 或 fungal disease of the lung): 由真菌引起的肺部疾病, 主要指肺和支气管的真菌性炎症或相关病变, 广义地讲可以包括胸膜甚至纵隔。虽然常与肺部真菌感染混用, 但由于存在隐性感染, 故感染不同于发病, 作为疾病状态, 肺真菌病较肺部真菌感染定义更严格。真菌性肺炎 (或支气管炎): 指真菌感染而引起的以肺部 (或支气管) 炎症为主的疾病, 是肺部真菌病的一种类型, 不完全等同于肺真菌病。

侵袭性肺真菌病 (invasion pulmonary mycosis): 指真菌直接侵犯 (非寄生、过敏或毒素中毒) 肺或支气管引起的急、慢性组织病理损害所导致的疾病。

播散性肺真菌病 (disseminated pulmonary mycosis): 指侵袭性肺真菌病扩散和累及肺外器官, 或发生真菌血症, 与原发于肺的系统性真菌病 (systemic mycosis) 大体同义。

深部真菌感染 (deep fungal infection): 指真菌侵入内脏、血液、黏膜或表皮角质层以下深部皮肤结构引起的感染, 包括局限性的单一器官感染 (如肺念珠菌病、上颌窦曲霉病等) 和 2 个及以上器官 (组织) 受侵犯的系统性真菌感染 (如播散性念珠菌病、真菌血行感染等)。与深部真菌感染相对应的概念是浅部真菌感染, 指真菌仅侵犯表皮的角质层、毛发和甲板。

局限性真菌感染是相对于全身感染而言的, 只感染特定的器官或组织, 可以是浅部或深部真菌感染; 若感染侵犯全身多脏器、组织则为全身性真菌感染或称系统性真菌感染, 这种严重的感染可以在疾病开始时就形成或因局部病变进一步发展所致。

感染 (infection): 微生物成功传播至宿主, 并随之复制、定植 (繁殖) 和入侵。感染可以是临床的或亚临床的, 也可以不产生确定疾病, 但通常伴有可检测到的宿主反应 (免疫反应)。

定植 (colonization): 微生物在宿主体内一处或

多处部位复制而没有感染证据。定植可以是感染的先导者, 也可以不是。定植是病原体携带的一种形式, 也可以是病原体传播的潜在来源。

寄生 (parasitism): 一种微生物寄生在另一种生物体内, 并从宿主获得营养。寄生仅对寄生物有利, 而对宿主有害, 如发生于原有肺空洞病变 (如肺结核空洞) 内的曲霉球。

共生 (commensalism): 也称共栖, 指 2 个种群微生物共存于一个栖息场所 (habitat) 中。若 2 种微生物互换产物, 相互依赖, 双方有利, 称为互利共生; 当一种微生物能产生某种物质或改变环境使另一种微生物生长, 但对本身并无影响时, 称为偏利共生。

携带者 (carrier): 指隐藏病原微生物而无疾病证据, 甚至没有宿主免疫反应证据的个体。病原体携带可以是潜伏期或恢复期的一种状态, 而携带者可以断续或持续地将微生物散布到环境中, 导致传播, 从而成为感 (传) 染源。

二、真菌分类

1. 主要致病性下呼吸道真菌分类见表 1。

2. 致病性真菌与条件致病性真菌的区别: (1) 致病性真菌: 或称传染性真菌, 属原发性病原菌, 常导致原发性外源性真菌感染, 可侵袭免疫功能正常宿主, 免疫功能缺陷的患者易致全身播散; 病原性真菌主要有组织胞浆菌、球孢子菌、副球孢子菌、皮炎芽生菌、足癣菌和孢子丝菌等。(2) 条件致病性真菌: 或称机会性真菌, 如念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、毛霉和青霉属、根霉属、犁头霉属、镰刀霉及肺孢子菌等。这些真菌多为腐生菌或植物致病菌, 对人体的病原性弱, 但在宿主存在真菌感染的易患因素时, 会导致深部真菌感染, 但临床上也可见到无明确宿主因素的病例。

三、肺真菌病的诊治原则及侵袭性肺真菌病的处理

(一) 肺真菌病的诊治原则^[1-2]

1. 提高对肺部真菌病的警觉和认知能力: 由于免疫功能受损宿主的增加、抗生素和免疫功能抑制等的广泛应用及侵袭性诊疗技术的开展等, 肺真菌

表 1 主要致病性下呼吸道真菌种类

菌类	菌属	代表菌种
酵母菌	念珠菌(假丝酵母菌)	白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、葡萄牙念珠菌、季也蒙念珠菌
	非念珠菌	隐球菌属:新生隐球菌 毛孢子菌属:白吉利毛孢子菌、头形毛孢子菌 酵母属:酿酒酵母菌
霉菌	曲霉	烟曲霉、黄曲霉、土曲霉、构巢曲霉、白曲霉
	非曲霉	接合菌:毛霉、根霉、根毛霉、犁头霉、小克银汉霉 暗色孢霉属:外瓶霉、德氏霉、链格孢霉、离蠕孢霉、凸脐孢霉 青霉属:马内非青霉(属双相型真菌)、橘青霉、产黄青霉、扩展青霉、斜卧青霉、软毛青霉 镰刀霉属:串珠镰刀霉、增生镰刀霉 赛多孢霉属:尖端赛多孢霉、多有赛多孢霉 链格孢霉属:交链孢霉 拟青霉菌属:拟青霉
双相型真菌	球孢子菌	粗球孢子菌、灰酪球孢子菌
	副球孢子菌	副球孢子菌
	组织胞浆菌	组织胞浆菌
	孢子丝菌	申克孢子丝菌
	芽生菌	皮炎芽生菌
地霉菌	白色地霉菌	
类真菌		肺孢子菌、奴卡菌、放线菌、葡萄状菌

注:接合菌:接合菌是指接合菌亚门中能够致病的真菌,其中临床最常见的是接合菌纲毛霉目中的毛霉属、根霉属和犁头霉属等。双相型真菌:即因温度、营养等外界环境改变既可呈酵母型(在人或动物组织内)又可呈霉菌型(在自然界环境)的真菌,常见的有组织胞浆菌及球孢子菌等

病日渐增多,引起广泛关注。但是临床上对肺真菌病的警惕性不高,常出现漏诊、误诊,错失治疗机会,甚至导致死亡。另一方面,我国肺部真菌病的病原体绝大多数为条件致病性真菌,咳痰标本分离到真菌并不足以诊断,有些临床医师对此认识不足,过诊、过治现象相当普遍。因此,应提高对肺部真菌病的警觉和认知能力,纠正“不足”和“过度”两种倾向。

2. 提高诊断水平:对高危患者施行真菌监测、CT 检查及常规随访,早期发现可疑病例。积极而慎重地开展肺活检,积极与临床微生物实验室和病理科协作,提高对真菌的诊断技能,推广已经比较成熟的血清免疫学和抗原检测,加强分子生物学检测技术的研究。

3. 区分院内与社区感染,把握宿主危险因素以及病情严重程度:肺真菌病常见于院内感染,患者大多存在明确的发病危险因素,病情严重或呈快速进展,活检组织病理学诊断受到限制,需要根据临床症状(包括影像学)结合危险因素,并尽可能获得微生物学检测资料,及早进行经验性治疗(empirical therapy)或先发治疗(pre-emptive therapy)。肺真菌病亦可以是社区感染,患者大多没有基础疾病或相关危险因素,除侵袭性感染外,尚有其他类型(如过敏型),临床表现多样,诊断技术和方法不尽相同,不应盲目采取经验性治疗。

4. 抗真菌治疗药物的选择与疗程:应根据真菌种类、病情严重程度、患者肝肾功能、药物不良反应与药物相互作用仔细选择。严重感染的患者可以考虑联合用药。疗程取决于真菌种类、感染部位、宿主危险因素有无消除以及治疗反应等。真菌性肺炎的抗真菌治疗至少应持续至肺炎基本吸收。

5. 抗真菌治疗在过敏或寄生所致肺真菌病中的作用尚不明确。

6. 肺真菌病除抗真菌治疗外,尚应积极治疗基础疾病,消除危险因素,增强免疫功能。

(二) 侵袭性肺真菌病的处理^[2]

侵袭性(或播散性)肺真菌病在各类肺真菌病中病情最严重,病死率最高,新型抗真菌药的问世为该病的治疗带来了希望。有人认为目前上市的抗真菌新药即使未显著改善侵袭性真菌病的总体预后,但加强了临床医生对真菌感染高危患者预防用药以减少发病的关注。鉴于侵袭性肺真菌病的确诊需要从肺组织同时获得病理学和微生物学的证据,按此要求在临床上势必造成多数患者失去早期治疗的机会,为此在侵袭性肺真菌病的诊断和治疗方面提倡下列策略。

1. 预防和治疗的系统化和有机结合:按一般预防(general prophylaxis)、靶向预防(target prophylaxis)、拟诊治疗(经验性治疗,empirical therapy)、临床诊断治疗(先发治疗,pre-emptive

therapy) 和确诊治疗(靶向治疗, target therapy) 的概念将预防和治疗系统化,这其中拟诊治疗和临床诊断治疗既可以认为是治疗,也可以认为是预防,预防和治疗的“整合”可以使有疾病指征的患者及早得到治疗或预防,以减少发病,改善预后:(1)一般预防:包括医院感染控制技术措施和化学(抗真菌药物)预防,后者主要指造血干细胞移植和某些实体器官(如肝、心、肺)移植的围手术期预防用药;(2)靶向预防:在高危患者预防某种特定的真菌感染及其所致真菌病,最成功的实例是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者应用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)预防肺孢子菌肺炎;(3)拟诊治疗:即经验性治疗,在高危患者临床表现和影像学征象提示真菌性肺炎(拟诊)时,即给予抗真菌药物治疗;(4)临床诊断治疗:即先发治疗,与经验性治疗的区别在于患者已经具备微生物学[分泌物或体液真菌培养和(或)血液真菌抗原及其他血清免疫学检测]阳性证据,但尚无组织病理学确诊证据,即符合临床诊断,其抗真菌治疗已有较强的选择性用药指征;(5)确诊治疗:即靶向治疗,按不同真菌选择用药。

2. 诊断依据:发病危险因素:(1)外周血 WBC < 0.5 × 10⁹/L,中性粒细胞减少或缺乏,持续 > 10 d;(2)体温 > 38 °C 或 < 36 °C,并伴有下列情况之一:①此前 60 d 内出现过持续的中性粒细胞减少(≥10 d);②此前 30 d 内曾接受或正在接受免疫抑制剂治疗;③有侵袭性真菌感染史;④AIDS 患者;⑤存在移

植物抗宿主病;⑥持续应用糖皮质激素(简称激素)3 周以上;⑦有慢性基础疾病;⑧创伤、大手术、长期住 ICU、长时间机械通气、体内留置导管、全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素等(任何 1 项)。

侵袭性肺真菌病的临床特征:(1)主要临床特征:①侵袭性肺曲霉病:感染早期胸部 X 线和 CT 检查可见胸膜下密度增高的结节影,病灶周围可出现晕轮征;发病 10 ~ 15 d 后,肺实变区液化、坏死,胸部 X 线和 CT 检查可见空腔阴影或新月征;②肺孢子菌肺炎:胸部 CT 检查可见毛玻璃样肺间质浸润,伴有低氧血症。(2)次要临床特征:①持续发热 > 96 h,经积极的抗生素治疗无效;②具有肺部感染的症状及体征:咳嗽、咳痰、咯血、胸痛和呼吸困难及肺部啰音或胸膜摩擦音等体征;③影像学检查可见除主要临床特征之外的、新的非特异性肺部浸润影。

微生物学检查:(1)气管内吸引物或合格痰标本直接镜检发现菌丝,且培养连续 ≥ 2 次分离到同种真菌;(2)支气管肺泡灌液(BALF)经直接镜检发现菌丝,真菌培养阳性;(3)合格痰液或 BALF 直接镜检或培养发现新生隐球菌;(4)乳胶凝集法检测隐球菌荚膜多糖抗原呈阳性结果;(5)血清 1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G 试验)连续 2 次阳性(表 2);(6)血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)连续 2 次阳性(表 2)^[3-5]。

3. 分级诊断的判定与对策:从临床实际和客观需要出发,建立侵袭性肺真菌病的分级诊断(表 3),

表 2 G 试验和 GM 试验的诊断意义^[3-5]

指标	1,3-β-D-葡聚糖抗原检测试验(G 试验)	半乳甘露聚糖抗原检测试验(GM 试验)
检测原理	1,3-β-D-葡聚糖特异性激活成分中的凝血因子	ELISA 法检测半乳甘露聚糖抗原
Cut-off 值	Fungitec-G 法(中华鲎试验) 阴性: < 20 ng/L 阳性: ≥ 20 ng/L Fungitell 法(美洲鲎试验) 阴性: < 60 ng/L 可疑: 60 ~ 79 ng/L 阳性: ≥ 80 ng/L	阳性: ≥ 0.5
标准检测标本	血清	血清
适用的真菌类型	适用于除隐球菌和接合菌之外的各种侵袭性真菌病	仅适用于侵袭性曲霉病
敏感性/特异性	敏感性: 67% ~ 100% 特异性: 84% ~ 100%	总体敏感性: 30% ~ 100% 恶性血液病患者的敏感性: 50% ~ 93% 总体特异性: 84% ~ 100% 恶性血液病患者的特异性: 94% ~ 99%
最早出现阳性的时间	起病后数天	发病前 5 ~ 8 d
假阳性	输注白蛋白或球蛋白 血液透析 输注抗肿瘤的多糖类药物 使用磺胺类药物 外科手术早期 标本接触纱布	以乳或乳制品为主食的婴幼儿 异体骨髓移植患者 菌血症患者 自身抗体阳性患者 使用半合成青霉素

表 3 侵袭性肺真菌病的分级诊断标准

诊断级别	危险因素	临床特征 ^a	微生物学	组织病理学
确诊(proven)	+	+	+ ^b	+
临床诊断(probable)	+	+	+ ^c	-
拟诊(possible)	+	+	-	-

注:^a包括影像学;+:有,-:无;^b肺组织、胸腔积液、血液真菌培养阳性;^c除确诊标准外,也包括特异性真菌抗原检测阳性及合格的深部痰标本连续 ≥ 2 次分离到同种真菌

分别采取相应的治疗措施,既可以避免和减少漏诊,使需要治疗的患者及时得到治疗,同时又可以防止过度诊断和滥用药物^[6]。

确诊(proven):符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、具有侵袭性肺真菌病的临床特征并具有肺组织病理学和(或)如下任何一项微生物学证据:(1)无菌术下取得的肺组织、胸腔积液或血液标本培养有真菌生长,但血液标本曲霉或青霉(除外马尼菲青霉)培养阳性时,需结合临床排除标本污染的可能;(2)肺组织标本、胸腔积液或血液镜检发现隐球菌;(3)肺组织标本、BALF或痰液用组织化学或细胞化学方法染色发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内小体。治疗应根据临床病情轻重、相关器官功能对药物的耐受程度等综合衡量后选择药物,疗程至少持续达到肺部病灶大部分吸收、空洞闭合。

临床诊断(probable):同时符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、侵袭性肺真菌病的1项主要临床特征或2项次要临床特征以及1项微生物学检查依据。治疗药物的选择和疗程与确诊病例基本相同。

拟诊(possible):同时符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、侵袭性肺真菌病的1项主要临床特征或2项次要临床特征。治疗属试验性的,理论上应选择强效、广谱而不良反应少的药物,以便尽快观察治疗反应和避免不良反应,但还应结合其他因素综合考虑。试验性治疗一般应持续5~7d,必要时可延长至10d,若仍不见效,应停止试验性治疗。

四、抗深部(肺)真菌药物及其应用

(一)氟康唑(fluconazole)^[7-9]

为三唑类抗真菌剂:(1)抗菌谱:应用于酵母菌中念珠菌与隐球菌属感染,对白念珠菌与新生隐球菌效果较好,但对光滑念珠菌及克柔念珠菌基本无活性,对酵母菌以外的真菌无效。(2)药代动力学:口服迅速吸收,进食对药物吸收基本无影响;血浆消除半衰期长,每日只需给药1次;氟康唑在脑脊液中的浓度约为其血药浓度的60%。(3)临床应用:用于预防及治疗白念珠菌感染,对隐球菌病也有效。

治疗念珠菌血症、播散性念珠菌病和其他侵袭性念珠菌感染的常用剂量为第1天400mg,随后每天200mg,对重症患者每日剂量可增至400mg。治疗侵袭性隐球菌病的常用剂量为每日400mg。疗程根据临床治疗反应而确定,隐球菌病的疗程一般不少于6~8周。预防用药的剂量范围为每日50~400mg,具体剂量可根据患者发生真菌感染的危险程度而定。对有严重或迁延性中性粒细胞减少等系统性真菌感染高危因素的患者,推荐预防剂量为每日400mg,一般需要在预计可能出现的中性粒细胞减少症前数日开始服用,并持续用药至中性粒细胞计数超过 $1.0 \times 10^9/L$ 后7d。一项荟萃分析的结果表明,外科重症监护病房预防性应用氟康唑可显著降低手术患者念珠菌感染的发生率,但未能证实能否提高术后患者的生存率。文献报道氟康唑治疗22例肺隐球菌病患者,每天剂量为200~400mg,经4周治疗后有效率为83%。

(二)伊曲康唑(itraconazole)^[7-9]

属于三唑类抗真菌剂,在体内其代谢产物羟基伊曲康唑与伊曲康唑有同等抗菌活性:(1)抗菌谱:包括念珠菌属、曲霉、隐球菌和组织胞浆菌等致病真菌,对镰刀霉活性较低,对毛霉感染无效。(2)药代动力学:为脂溶性,其口服溶液制剂生物利用度比胶囊制剂提高了约60%,应用伊曲康唑和环糊精复合物制成的静脉注射剂型可以进一步提高伊曲康唑的生物利用度,环糊精几乎均以原型从肾脏排泄,未发现在体内蓄积,伊曲康唑在脑脊液中浓度较低,伊曲康唑合并西沙必利或阿司咪唑可能出现致命性心律失常,应避免同时应用。(3)临床可用于曲霉、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌等引起的真菌感染的治疗以及曲霉和念珠菌感染的预防。推荐剂量为第1、2天200mg/次,2次/d,静脉滴注;第3~14天200mg静脉滴注,1次/d,滴注时间不少于1h,其后口服200mg,2次/d;在同种异体干细胞移植患者预防性应用伊曲康唑100d,侵袭性真菌感染的发生率为9%,显著低于对照药氟康唑的25%;文献报道应用伊曲康唑治疗31例肺侵袭性曲霉病取得肯定效果,有效率为48%;对持续发热的粒细胞减少患者,采用伊曲康唑进行经验性抗真菌治疗的疗效与两性霉素B相当,但药物相关的不良反应少。

(三)伏立康唑(voriconazole)^[7-9]

属于三唑类抗真菌药:(1)抗菌谱:念珠菌属(包括光滑念珠菌及克柔念珠菌)、新生隐球菌、曲霉属、镰刀霉属和荚膜组织胞浆菌等致病真菌,对接

合菌(如毛霉等)无活性。(2)药代动力学:口服生物利用度可达 90%,约 80%由肝脏代谢,仅有 1%以原型从尿中排泄;广泛分布于人体各组织和体液,可透过血脑屏障;研究结果表明,伏立康唑与食物同服时,生物利用度约下降 20%。(3)临床可用于治疗念珠菌病(包括氟康唑耐药念珠菌引起的感染)、侵袭性曲霉病、镰刀霉引起的感染。第 1 天静脉给药 6 mg/kg(或体重 ≥ 40 kg 者 400 mg, < 40 kg 者 200 mg),1 次/12 h;第 2 天起 200 mg,1 次/12 h(< 40 kg 者减半量)。文献报道伏立康唑治疗 116 例曲霉感染患者,临床有效率为 48%,其中初期治疗即选用伏立康唑的 60 例患者临床有效率为 59%,其他抗真菌药物治疗无效或不能耐受的患者临床有效率为 38%。另一项包括欧洲、北美及印度在内的国际多中心随机对照研究结果表明,144 例侵袭性曲霉感染患者伏立康唑治疗有效率为 52.8%,而 133 例两性霉素 B 治疗有效率为 31.6%;治疗 14 周时伏立康唑组生存率为 70.8%,而两性霉素 B 组为 57.9%,两组间有效率与生存率比较,差异均有统计学意义;与伏立康唑相关的不良反应也较两性霉素 B 组低。

(四)泊沙康唑(positaconazole)^[9-10]

是一种新型三唑类广谱抗真菌药物,从伊曲康唑结构基础上衍生出来,目前只有口服制剂:(1)抗菌谱:对念珠菌、新型隐球菌、曲霉、毛孢子菌、结合菌、组织胞浆菌、镰刀霉等具有较好的抗真菌活性,但对光滑念珠菌、克柔念珠菌疗效较差;(2)药代动力学:50~800 mg 剂量范围内血药浓度和药时曲线下面积与剂量呈等比例增长,能够较好地透过血脑屏障;(3)临床应用:用于治疗曲霉、镰刀霉和结合菌等引起的难治性、对其他药物不能耐受或其他药物耐药的真菌感染。

(五)卡泊芬净(caspofungin)^[9,11]

为棘白菌素类抗真菌药:(1)抗菌谱:包括念珠菌属和曲霉,但对新生隐球菌、镰刀霉和毛霉等无活性;(2)药代动力学:血药浓度和药时曲线下面积与剂量呈等比例增长,蛋白结合率 $> 96%$,不能透过血脑屏障;(3)临床应用:侵袭性念珠菌病、念珠菌血症及侵袭性曲霉感染。用量及用法:第 1 天 70 mg,第 2 天起 50 mg,1 次/d,缓慢静脉滴注 1 h。一项随机对照研究结果表明,卡泊芬净对侵袭性念珠菌病的有效率为 73.4%,而两性霉素 B 为 61.7%,但卡泊芬净组不良反应发生率显著低于两性霉素 B 组。对两性霉素 B 或伊曲康唑疗效不佳的侵袭性曲霉

感染患者,卡泊芬净的有效率为 45%。因此,对那些传统药物治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉病患者,卡泊芬净是一种较为安全的替代药物。

(六)米卡芬净(micafungin)^[11]

棘白菌素类抗真菌药:(1)抗菌谱:对白念珠菌(包括耐氟康唑菌株)和大多数非白念珠菌和曲霉(包括耐两性霉素 B 的土曲霉)敏感。对新生隐球菌无活性;(2)药代动力学:血药浓度和药时曲线下面积与剂量成正比,消除半衰期为 13.6 h,血浆蛋白结合率 $> 99%$,在肺、肝、脾、肾等脏器浓度高,但很少进入脑脊液;(3)临床可用于念珠菌及曲霉所致呼吸道、胃肠道和血液感染的治疗与预防。米卡芬净治疗念珠菌病一般用量为 50 mg,1 次/d,静脉滴注;治疗曲霉病一般用量为 50~150 mg,1 次/d,静脉滴注;重症和难治性念珠菌病或曲霉病患者,均可根据病情谨慎地增加至 300 mg/d;米卡芬净治疗白念珠菌和非白念珠菌感染的有效率分别达 92.0%和 88.9%,治疗侵袭性肺曲霉病有效率为 77.8%。

(七)安尼芬净(anidulafungin)^[11-12]

棘白菌素类抗真菌药:(1)抗菌谱:体外抗菌谱与卡泊芬净、米卡芬净相似,对几乎所有念珠菌(包括耐氟康唑菌株)均具有强大的杀菌活性,对曲霉则表现为抑菌活性,相比较而言,安尼芬净对烟曲霉、土曲霉以及黑曲霉的抑菌活性更强,而对黄曲霉的抑菌活性则较弱,对新生隐球菌以及毛霉、根霉和犁头霉等接合菌无活性;(2)药代动力学:血药浓度和药时曲线下面积与剂量成正比,血浆蛋白结合率 $> 80%$,在体内不经过肝、肾代谢,而是在血液中进行缓慢的化学降解,消除半衰期长达 40~50 h,在肝、肾功能不全者体内无蓄积,不需要调整剂量;(3)临床应用:已批准的适应证为念珠菌血症、腹腔念珠菌脓肿、念珠菌腹膜炎以及食道念珠菌。对于念珠菌血症、腹腔念珠菌脓肿或念珠菌腹膜炎,推荐剂量为首剂 200 mg 静脉滴注,然后以 100 mg/d 静脉滴注维持,疗程应持续至末次阳性血培养后 14 d。对于食道念珠菌,推荐剂量为首剂 100 mg 静脉滴注,然后以 50 mg/d 静脉滴注维持,疗程取决于临床反应,通常需要达到或超过 14 d,或持续至症状消失后 7 d。一项多中心随机双盲临床试验的结果显示,在治疗终点、治疗结束后 2 周及 6 周,安尼芬净治疗念珠菌血症和其他侵袭性念珠菌病的总有效率分别为 76%、65%和 56%,均优于氟康唑治疗组。

(八)两性霉素 B(amphotericin B)及其含脂制剂(liposomal amphotericin B)^[7-9]

两性霉素 B 属多烯类抗真菌药,一般加有一定量的脱氧胆酸钠助溶以便静脉注射。为降低肾毒性,现已研制了 3 种含脂类的两性霉素 B 制剂:两性霉素 B 脂质分散体、两性霉素 B 脂质复合物和两性霉素 B 脂质体:(1)抗菌谱:对除土曲霉及放线菌属外的多数致病真菌敏感,包括念珠菌、新生隐球菌、曲霉属、毛霉、荚膜组织胞浆菌、申克孢子丝菌、灰酪孢子菌、巴西副孢子菌、马内菲青霉等。(2)药代动力学:脑脊液中浓度较低,几乎不被肠道吸收,血浆蛋白结合率高,可通过胎盘屏障,血浆半衰期为 24 h。(3)临床可用于曲霉、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的感染,静脉给药每天 0.5 ~ 1 mg/kg,开始以 1 ~ 5 mg/d 小剂量给药,视耐受情况每日或隔日增加 5 mg,滴注时间不短于 6 h,注意避光;含脂质剂的推荐剂量为两性霉素 B 脂质分散体 3 ~ 4 mg/kg,两性霉素 B 脂质复合物 5 mg/kg,两性霉素 B 脂质体 3 ~ 5 mg/kg,亦主张从低剂量开始逐渐增加。两性霉素 B 脂质体对侵袭性曲霉感染、念珠菌病及隐球菌病的疗效分别为 49%、74% 和 58%,普通两性霉素 B 分别为 32%、79% 和 41%。

(九) 氟胞嘧啶(flucytosine) [7-9]

氟胞嘧啶类化合物属抑菌剂:(1)抗菌谱:对隐球菌和念珠菌包括非白念珠菌有良好的抗菌作用(其他真菌则多耐药);单独应用易导致耐药,多与两性霉素 B 联合使用。(2)药代动力学:口服生物利用度为 78% ~ 90%,达峰时间 2 h,血清蛋白结合率低,可广泛分布于各器官组织,脑脊液中浓度可达血液浓度的 50% ~ 100%,清除半衰期为 2.4 ~ 4.8 h,90% 以上以原形自尿中排出。(3)用法与用量:每天 100 ~ 150 mg/kg,分 4 次口服,静脉滴注分为 2 ~ 4 次给药;成人一般每次 2.5 g,滴速为 40 ~ 100 mg/min。肾功能不全者需减量。注意监测血液和肝脏不良反应。严重肾功能不全及对本品过敏者禁用,孕妇慎用,哺乳妇女不宜使用。阿糖胞苷可使本品抗真菌作用失活。本品不宜与骨髓抑制药物同时使用。

(十) 抗真菌药物的联合应用

理论上,联合应用抗真菌药物可能具有以下好处:(1)由于不同药物的作用机制和作用靶位不同,联合用药可能产生协同或相加的抗真菌效应,或者可以更快地产生抑菌或杀菌效应;(2)由于不同药物的抗真菌谱并不完全相同,联合用药可能获得更广的抗真菌谱;(3)可以减少真菌发生继发耐药的机会;(4)可以减少毒性较大的药物的剂量,从而降

低药物不良反应的发生率。值得注意的是,体外实验和动物实验往往并不能准确预测联合治疗方案的体内疗效,目前,只有少数几个针对侵袭性念珠菌病或隐球菌病的联合治疗方案得到了随机对照临床试验结果的支持^[13-15]。

1. 侵袭性念珠菌病的多药联合治疗:对于侵袭性念珠菌病,目前国内外普遍认可的联合治疗方案为两性霉素 B + 氟胞嘧啶及两性霉素 B + 氟康唑。美国感染性疾病学会(IDSA)建议,两性霉素 B + 氟康唑可用于念珠菌血症的治疗,而两性霉素 B + 氟胞嘧啶可用于念珠菌血症、肝脾念珠菌病、念珠菌脑膜炎、念珠菌心内膜炎以及念珠菌眼内炎^[16]。两项回顾性研究结果显示,两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗侵袭性念珠菌病的疗效优于常规剂量或小剂量两性霉素 B 单药的疗效^[17]。一项随机、双盲、多中心临床试验结果显示,氟康唑(800 mg/d)联合两性霉素 B(每天 0.6 ~ 0.7 mg/kg)治疗非克柔念珠菌血症的总体有效率为 69%,而氟康唑(800 mg/d)单药治疗组的总体治疗有效率为 56%,联合治疗组的疗效明显优于氟康唑(800 mg/d)单药治疗组($P = 0.043$)^[14-15]。

2. 侵袭性曲霉病的多药联合治疗:一项针对 1966 至 2001 年侵袭性曲霉病联合治疗方案的荟萃分析结果显示,既往临床最为常用的联合治疗方案包括两性霉素 B + 氟胞嘧啶、两性霉素 B + 伊曲康唑以及两性霉素 B + 利福平,其中接受两性霉素 B + 氟胞嘧啶联合治疗组的总体有效率为 68.3%,接受两性霉素 B + 利福平联合治疗组的总体有效率为 66.7%,而接受两性霉素 B + 伊曲康唑联合治疗组的总体有效率仅 48.8%^[14-15]。

近年来受到普遍关注的联合治疗方案主要是两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质制剂 + 棘白菌素类药物以及具有抗曲霉活性的三唑类药物 + 棘白菌素类药物。一项回顾性单中心队列研究结果显示,对于两性霉素 B 治疗失败的侵袭性曲霉病(确诊或临床诊断)患者,采用伏立康唑 + 卡泊芬净联合治疗可以显著降低病死率(与采用伏立康唑单药治疗相比, $P = 0.011$)^[18]。另一项前瞻性的多中心临床研究结果也显示,在实体器官移植后继发侵袭性曲霉病的患者中,接受伏立康唑 + 卡泊芬净联合治疗者的 90 d 存活率达到了 67.5%,明显优于接受两性霉素 B 单药治疗的历史对照组患者^[19]。此外,脂质体两性霉素 B + 卡泊芬净治疗侵袭性曲霉病也有少量文献报道,但均缺乏对照研究^[15]。总体而言,对于

危及生命的侵袭性曲霉病或标准治疗失败的侵袭性曲霉病,两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质制剂 + 棘白菌素类药物、具有抗曲霉活性的三唑类药物 + 棘白菌素类药物等联合治疗方案可望成为新的治疗选择,但其有效性尚待大样本的随机对照临床试验结果进一步证实。

3. 隐球菌病的多药联合治疗^[14-15,20]:已有多项随机对照临床试验结果证实,两性霉素 B 和氟胞嘧啶联合治疗隐球菌病的疗效明显优于两性霉素 B 单药治疗,三唑类药物(氟康唑或伊曲康唑)联合氟胞嘧啶治疗隐球菌病的疗效也明显优于三唑类药物单药治疗,因此,这两类联合方案已经成为治疗隐球菌脑膜炎以及播散性隐球菌病的标准方案。

五、不同病原所致肺真菌病的诊治^[1,16,20-22]

(一)肺念珠菌病(pulmonary candidiasis)^[16,23-24]

1. 病原体:念珠菌属于隐球酵母科念珠菌属,除光滑念珠菌外,大多可以形成假菌丝,故又称假丝酵母菌。该菌广泛存在于自然界,有 300 余种,对人类致病的仅有少数几种,其分离率、危险因素和对抗真菌药物的体外敏感性见表 4。其他偶见的还有高里念珠菌(*C. quillerondii*)、皱褐念珠菌(*C. rugosa*)和星形念珠菌(*C. stellatoidea*)。目前在念珠菌病中白念珠菌的比例在减少,而非白色念珠菌在增加,这种变化在免疫功能低下者的念珠菌感染中尤其明显,可能与这些患者广泛应用抗真菌药物(特别是氟康唑)预防有关。非白念珠菌中某些种类常对氟康唑和伊曲康唑耐药,故要求实验室在分离到念珠菌时应进一步鉴定至种,以帮助临床医生选择药物。

2. 临床类型:通常根据病变部位分为:(1)支气管炎型:病变主要累及支气管及其周围组织,而未侵犯肺实质,影像学检查显示肺纹理增多、增粗且模糊。(2)肺炎型:念珠菌入侵肺泡,引起肺实质急

性、亚急性或慢性炎症性病变,影像学显示支气管炎或叶段肺炎;按感染途径将念珠菌肺炎又可分为:①原发(吸入)性念珠菌肺炎:指发生并局限于肺部的侵袭性念珠菌感染;②继发性念珠菌肺炎:指念珠菌血源性播散引起的肺部病变。原发性念珠菌肺炎少见,血源性播散是主要感染途径。还有先天型、过敏型、肺念珠菌球和念珠菌肺空洞等特殊类型,但均很少见。

3. 诊断:(1)临床症状和体征:支气管炎型症状较轻,咳嗽,咳少量白黏痰或脓痰;肺炎型的临床症状取决于发病过程(原发性或继发性)、宿主状态和肺炎的范围等,多呈急性肺炎或伴脓毒症表现,咳嗽,痰少而黏稠或呈黏液胶胨样或痰中带血,不易咳出,伴呼吸困难、胸痛等呼吸道症状;全身症状有畏寒、发热、心动过速,甚至出现低血压、休克和呼吸衰竭等;体征往往很少,部分患者口咽部可见鹅口疮或散在白膜,重症患者出现口唇发绀,肺部可闻及干湿性啰音;过敏型肺念珠菌病类似过敏性鼻炎或哮喘;肺念珠菌病临床表现没有特征性,也无特异性;经积极的抗菌治疗症状仍不见改善或出现反复,特别是存在真菌病危险因素以及怀疑念珠菌脓毒症而出现呼吸道症状的患者,则应考虑到肺念珠菌病的可能,应进一步检查。(2)影像学表现:支气管炎型表现为肺纹理增粗而模糊,可以伴肺门淋巴结增大;肺炎型可见两肺中及下部斑点状、不规则片状、融合而广泛的实变阴影,肺尖部病变少见,偶尔有空洞或胸腔积液,可以伴肺门淋巴结增大。继发性念珠菌肺炎胸部 X 线检查可以阴性,特别是使用免疫抑制剂的患者;少数患者影像学表现为肺间质病变,亦可呈粟粒状阴影或趋于融合,CT 检查可以提高敏感性,但同样没有特异性。(3)病原学和组织病理学检查:念珠菌是上呼吸道最常见的定植菌之一,通常咳痰

表 4 念珠菌对抗真菌药物的体外敏感率

菌种	占念珠菌的分离率(%)	危险因素	体外敏感率(%)					
			氟康唑	伊曲康唑 ^a	伏立康唑	两性霉素 B	卡泊芬净 ^b	米卡芬净 ^b
白念珠菌	45~63	HIV/AIDS, 手术	97(S)	93(S)	99(S)	>95(S)	(S)	(S)
光滑念珠菌	12~24	血液恶性肿瘤,三唑类预防	85~90 (S-DD)	50(R)	92(S-I)	>95(S-I)	(S)	(S)
近平滑念珠菌	11~29	三唑类预防,新生儿,异物	99(S)	4(S-DD)	99(S)	>95(S)	(S-I)	(S-I)
热带念珠菌	6~19	粒细胞减少	98(S)	58(S)	98(S)	>95(S)	(S)	(S)
克柔念珠菌	1~5	血液恶性肿瘤,三唑类预防	5(R)	69(R)	99(S-I)	>95(S-I)	(S)	(S)
季也蒙念珠菌	1	三唑类预防,用过两性霉素 B	>95(S)	? (S)	>95(S)	? R	(S)	(S)
葡萄牙念珠菌	1	用过两性霉素 B	>95(S)	? (S)	>95(S)	? R	(S)	(S)

注:^a伊曲康唑的折点仅适用于解释黏膜感染时念珠菌对其口服制剂的敏感性,静脉制剂的折点尚未确立;^b卡泊芬净和米卡芬净的体外敏感性试验方法尚未标准化,敏感性折点也未统一;S:敏感, S-DD:剂量依赖性敏感, R:耐药, S-I:敏感或中介

标本分离到的念珠菌不能作为肺念珠菌病的诊断依据;但痰标本采集最为方便,仍是临床常用的方法,应强调必须是深部咳出的合格痰标本(显微镜细胞学筛选鳞状上皮细胞 > 10 个/低倍视野或白细胞 > 25 个/低倍视野);尽可能选择下呼吸道防污染采样技术或支气管肺泡灌洗技术直接采集下呼吸道分泌物标本;G 试验有助于诊断,但不能区别侵袭性念珠菌与曲霉感染;根据技术条件,积极开展肺活检(纤维支气管镜或经皮肺穿刺);临床微生物实验室真菌检查必须同时进行革兰染色、氢氧化钾浮载片直接镜检和培养;肺炎患者在呼吸道标本检测的同时,应采血标本送真菌培养。(4) 诊断判定:根据分级诊断标准,具有发病危险因素及相应的临床表现、合格痰或下呼吸道分泌物多次(≥ 2 次)分离到同一种念珠菌,且镜检同时见到多量假菌丝和孢子作为临床诊断标准是可以接受的,如果 G 试验阳性则更加支持诊断。

4. 治疗:(1) 支气管念珠菌病:氟康唑 400 mg, 1 次/d,必要时静脉滴注;症状改善后可改为 200 mg/d,疗程持续至症状消失;或合格痰标本真菌培养连续 2 次阴性,也可选用伊曲康唑;若鉴定为耐氟康唑非白念珠菌可选用伏立康唑口服、棘白菌素类或两性霉素 B 静脉给药。(2) 原发性念珠菌肺炎:①病情稳定者给予氟康唑 400 mg, 1 次/d,静脉滴注,病情改善后改用口服;②病情不稳定者给予氟康唑 400 mg, 1 次/d,静脉滴注,联合 5-氟胞嘧啶 100 ~ 150 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,分 3 ~ 4 次静脉滴注,亦可使用伊曲康唑静脉给药;③耐氟康唑非白念珠菌病:选择两性霉素 B(除外季也蒙念珠菌及葡萄牙念珠菌)、伏立康唑、棘白菌素类。(3) 继发性念珠菌肺炎(包括原发性念珠菌病合并播散):有深静脉导管者应拔除导管,抗真菌治疗按病情处理:①病情稳定者给予氟康唑 400 mg 静脉滴注,曾接受较多三唑类(氟康唑、伊曲康唑)预防性用药者可选择卡泊芬净或米卡芬净静脉滴注,50 mg/d(白念) ~ 100 mg/d(非白念),或两性霉素 0.6 mg/kg, 1 次/d,总剂量为 5 ~ 7 mg/kg,或含脂两性霉素 B;②对于病情不稳定者,一种方法是给予两性霉素 B 0.8 ~ 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹(或相当剂量的含脂质制剂),或联合 5-氟胞嘧啶 25.0 ~ 37.5 mg/kg, 1 次/6 h,口服或静脉给药;在血培养转阴性、症状体征改善或消失、中性粒细胞恢复正常水平后改为氟康唑 400 mg, 1 次/d,口服 14 d;另一种方法是给予氟康唑 800 mg/d + 两性霉素 B 0.7 mg · kg⁻¹ · d⁻¹(或相当剂量的含脂制剂)

5 ~ 6 d 后,改为氟康唑 400 mg/d 口服;第 3 种方法是给予伏立康唑或棘白菌素类,常规剂量。(4) 念珠菌球或局限性肺部病变药物治疗效果不佳,但全身状况能耐受手术者,可考虑手术治疗。过敏型给予对症治疗,可试用激素,抗真菌药物治疗价值尚不确定。

(二) 肺曲霉病(pulmonary aspergillosis)^[22-23, 25-27]

1. 病原体:1965 年有学者将曲霉分为 18 个群,确认 132 个种,此后陆续发现和描述一些新种,其中至少有 20 种具有致病性,常见 8 种。引起肺曲霉病最常见的是烟曲霉(*A. fumigatus*),少见的有黄曲霉(*A. flavus*)、土曲霉(*A. terreus*)、构巢曲霉(*A. nidulans*)等。曲霉结构包括分生孢子头和足细胞,后者为转化的厚壁、膨化菌丝细胞。曲霉是自然界分布最广泛的真菌之一,所产生的分生孢子随气流播散,进入人体呼吸道后可以暂时黏附和寄居,如果吸入量大或人体免疫功能损害则萌发菌丝,引起发病。

2. 临床类型:(1) 寄生型:包括肺曲霉球、寄生性支气管曲霉病,以前者最常见;曲霉球通常发生在已经存在的肺空洞病变内,如肺结核空洞、支气管扩张、肺囊肿、癌性空洞、强直性脊柱炎和结节病等所致肺纤维空洞等,偶见于胸膜腔和支气管残端,属于腐物性寄生;寄生型肺曲霉病仅有轻微组织炎症反应,但易造成病变周围的血管损害。曲霉球本身由菌丝和坏死白细胞包裹而成。寄生性支气管曲霉病很难确定,也可以认为是气道曲霉定植,一般无明显组织损害和临床疾病证据,能否称为“病”尚有争议。(2) 过敏型:包括过敏性支气管曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis)、外源性过敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis)或称过敏性肺炎(hypersensitive pneumonitis)、支气管哮喘。还有学者主张从过敏性支气管曲霉病中分出支气管中性肉芽肿和黏液嵌塞型。(3) 侵袭型:包括曲霉性气管支气管炎(进一步可区分阻塞性、坏死溃疡性、假膜性等)、急性和慢性侵袭性肺曲霉病、慢性坏死性肺曲霉病(chronic necrotizing pulmonary aspergillosis)。侵袭性曲霉性气管支气管炎或称气道侵袭性曲霉病在组织学上必须是曲霉深达气道基底膜。慢性坏死性肺曲霉病也称为隐匿性侵袭性或半侵袭性肺曲霉病。也有人提出“血管侵袭性”一型,乃指曲霉所致血管栓塞和组织坏死,临床上该型与影像学显示液化和空洞的侵袭性肺曲霉病意义相同。

3. 诊断:(1) 临床症状和体征:①寄生型:肺曲

霉菌最常见或唯一的症状为咯血,从少量到大量不等;可有慢性咳嗽,偶有体重减轻,体征取决于基础疾病及其空洞大小和部位;②过敏型:过敏性支气管曲霉病在急性发作期伴有顽固性喘息、发热、咳嗽、咳黏稠或脓性痰,可见棕黄色痰栓或带血;慢性期表现为肺纤维化和支气管扩张的症状与体征;外源性过敏性肺泡炎多见于酿造工人和农民,多在吸入曲霉抗原后 4~6 h 发病,寒战、发热、咳嗽、气促、乏力和全身不适等;慢性期全身症状消退,而呈现缓慢进展的肺间质病变,咳嗽、气急等;曲霉所致哮喘与其他原因的哮喘在临床上无法区别;③侵袭型:多见于粒细胞缺乏或其他各种高危因素的患者,急性侵袭性肺曲霉病临床呈急性肺炎症状,可以迅速进展至呼吸衰竭,咯血可以是本病不同于一般细菌性肺炎的有诊断参考价值的症状,约 30% 的患者可有肺外器官受累,主要见于血流丰富的器官(心、肝、肾、脑、胃肠等)。(2)影像学表现:①寄生型:肺曲霉球表现为空洞中致密团块状阴影,占据空洞的部分或大部分,空洞的其余部分则呈半月形或新月形透光区,团块影可随体位而移动如“钟摆样”,常为单个,上叶多见,亦可以呈多发性分布于多个肺叶;②过敏型:过敏性支气管曲霉病影像学改变大多出现于病程的某一阶段,并非与急性期症状相关联,比较特征性的征象有:同一部位反复出现或游走性片状浸润性阴影,若孢子阻塞支气管可引起短暂性肺段或肺叶不张;Y 型条带状阴影(支气管黏液嵌塞),可以随时间的推移而变化;病变近端囊状圆形透光影(中央型支气管扩张),过敏性外源性肺泡炎呈弥漫性毛玻璃状间质性病变,慢性期呈纤维化或伴蜂窝肺形成;③侵袭型:急性侵袭性肺曲霉病患者 CT 检查的典型表现早期(0~5 d)为炎症阴影,周围呈现薄雾状渗出(晕影或称晕轮征,病灶周围出血所致),5~10 d 炎症病灶出现气腔实变,可见支气管充气征;10~20 d 可见病灶呈半月形透光区(空气半月征,肺栓塞和凝固性坏死所致),进一步可变为完整的坏死空洞,多为单发性,亦可呈多发性,病变大小不一,分布无明显特征,慢性患者多为单发或多发的肺部炎症浸润或结节,常伴空洞形成,侵袭性曲霉性气管支管炎的影像学常无明显改变;慢性坏死性肺曲霉病的影像学表现为空洞性病变中见球形块影,类似曲霉球,但不同的是病灶周围有显著的肺组织炎症反应,随着时间的推移可见慢性组织破坏、肺萎缩和纤维化以及单发或多发空洞,酷似慢性纤维空洞性肺结核。(3)病原学和组织学检查:①涂

片镜检和培养:选取新鲜胸腔积液、BALF 或合格痰标本制成浮载片,显微镜下观察菌丝形态(典型形态为 45° 分支的有隔菌丝),同时接种沙堡琼脂培养基,分离和进一步鉴定菌种;②GM 试验对中性粒细胞缺乏宿主的侵袭性曲霉感染的敏感性和特异性均较高,有重要的辅助诊断价值,特别是浓度为 1.0~1.5 g/L 或随访呈进行性升高者,但应用派拉西林/他唑巴坦等药物、青霉或拟青霉感染时可出现交叉反应,呈假阳性结果,对非粒细胞缺乏症患者或其他类型曲霉感染者诊断意义不大,其他体液检测 GM 目前尚缺少评价;③组织学检查:经支气管或经皮肺活检标本送检,组织学上除见炎症、坏死、脓肿和肉芽肿等病理改变外,最有诊断价值的是见到典型的曲霉菌丝,通常 HE 染色即可,但在坏死组织中菌丝着色较淡,采用吉姆萨染色或银染更为理想。(4)各型诊断判定:①寄生型:肺曲霉球依据影像特征可作出临床诊断,有时需要与其他霉菌球、空腔化错构瘤、肺癌、肺脓肿和棘球蚴囊肿相鉴别;②过敏型:过敏性支气管曲霉病公认的诊断标准包括:反复哮喘样发作、外周血嗜酸细胞增高 $\geq 1 \times 10^9/L$ 、胸部 X 线检查可见一过性或游走性肺部浸润、血清总 IgE 浓度 $\geq 1000 U/ml$ 、曲霉抗原皮试出现即刻阳性反应(丘疹及红晕)、血清沉淀素抗体阳性、特异性抗曲霉 IgE 和 IgG 滴度升高及中央型囊状支气管扩张,因为中央型支气管扩张(central bronchiectasis, CB)仅出现在病程后期,故应用该标准有过敏性支气管曲霉病-S 和过敏性支气管曲霉病-CB 之分,前者指符合除 CB 外的所有标准,后者指包括 CB 在内的所有标准;曲霉性过敏性肺泡炎的诊断前者需参考职业暴露史,曲霉性哮喘的主要表现为曲霉特异性 IgE 和曲霉皮试阳性,且无肺实质浸润;③侵袭型:侵袭性肺真菌病分级诊断标准(见前述)。

4. 治疗:(1)寄生型:肺曲霉球频繁或大量咯血时推荐手术切除,若因合并有基础疾病或肺功能损害不能耐受手术者可采用支气管动脉栓塞止血;抗曲霉药物全身应用疗效不肯定,口服伊曲康唑可能有益;文献曾报道局部应用两性霉素 B,但效果不肯定。(2)过敏型:首选激素治疗。急性期推荐剂量:泼尼松 $0.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,2 周后改为隔日给药,疗程 3 个月;减量应根据症状、胸部 X 线检查和总 IgE 水平酌定,要求总 IgE 降低 35% 以上。其后 1 年内必须密切随访,若出现血清总 IgE 升高或 X 线胸片出现浸润,即使没有症状,也需按急性期方案给予再次治疗;急性期症状严重者最初 2 周泼尼松剂量

可提高至 40~60 mg/d, 疗程亦可视病情适当延长; 慢性激素依赖性哮喘期和肺纤维化期患者需要长期应用激素, 提倡隔日服药以减少药物不良反应; 过去对抗真菌药物治疗意见不同, 但近年倾向于激素联合伊曲康唑(口服 200 mg, 1 次/d, 疗程 \geq 16 周), 后者可减少曲霉所致的炎症反应, 加速肺功能和症状的改善, 减少激素用量。吸入用激素制剂可以改善哮喘症状, 但不影响肺部浸润的吸收。(3) 侵袭型: 可选用下列药物: 伏立康唑, 伊曲康唑, 卡泊芬净或米卡芬净, 含脂质两性霉素 B。具体用药方法见表 5。

上述方案有效者在 2~3 周均可改为伏立康唑或伊曲康唑口服。药物选择参考临床病情严重程度、患者免疫状态及病情好转的速度、药物的安全性和价格等因素综合考虑。研究结果表明伏立康唑治疗侵袭性曲霉病优于两性霉素 B。也有人认为, 由于研究方案设计等多种因素的影响, 伊曲康唑、伏立康唑和棘白菌素类疗效可能没有实质性差异。美国 FDA 批准的伊曲康唑和伏立康唑的适应证包括系统性或侵袭性曲霉病, 卡泊芬净则是曲霉病的二线治疗药物。现在一般认为轻、中症肺曲霉病或作为经验性用药可选择伊曲康唑; 病情较重者则应当选择伏立康唑, 当患者不能耐受其他药物或其他药物无效时应改用棘白菌素类; 极危重患者抢救可考虑联合用药。

(三) 肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis)^[20]

1. 病原体: 隐球菌中具有致病性的主要是新生隐球菌及其变种(目前至少有 9 种), 细胞多呈圆形或卵圆形, 不形成菌丝和孢子, 出芽生殖。致病性隐球菌能在 37℃ 生长, 并具有荚膜。根据其荚膜抗原分为 A~D 4 个血清型, AD 和 BC 两个配合型在分

类学上尚有争议。不同变种及不同血清型所致感染呈现一定的地域性差异。A、D 型和 AD 型呈全球性分布, 广泛存在于土壤和鸽粪中, 免疫功能抑制(尤其是 AIDS) 患者容易感染, 而格特变种(B、C 血清型) 和上海变种(B 型) 则见于热带和亚热带地区。我国以 A 型居多, 未见 C 型。

2. 临床类型: (1) 无症状型: 仅在 X 线检查时偶然发现, 见于免疫机制健全者; (2) 慢性型: 起病隐匿, 症状类似肺结核, 很少有阳性体征; (3) 急性型: 表现为急性肺炎, 病情可迅速进展, 导致呼吸衰竭。多见于 AIDS 和其他原因所致严重的免疫功能抑制患者。

3. 诊断: (1) 临床症状和体征: 从无症状到急性肺炎表现, 差异甚大, 无特异性, 合并脑膜炎者可有头痛、头晕、呕吐等脑膜刺激征。(2) 影像学表现: 结节或团块状阴影较为常见, 占 40%~60%, 单发或多发, 见于一侧或双侧肺野, 常位于胸膜下, 大小不一, 直径 1~10 cm, 边缘光整, 也可表现为模糊或有小毛刺。常有空洞形成, 洞壁比较光滑, 早期可在呈现结节性密度影中有均匀一致、非常规整的低密度区。结节或团块伴光整的低密度坏死或空洞对肺隐球菌肺病有重要的诊断参考价值, 特别是呈多发性时, 此种征象多见于免疫机制健全的患者; 肺实质浸润占 20%~40%, 单侧或双侧, 与其他病原体肺炎难以区别, 多见于免疫功能低下患者; 弥漫性粟粒状阴影或肺间质性病变比较少见, 可发生在 AIDS 患者; 胸腔积液较少见, 一旦出现, 抽取积液进行病原体检查有重要诊断意义。(3) 病原学和组织病理学检查: ① 脑脊液涂片: 在怀疑肺隐球菌病而且有免疫损害的患者或者合并神经系统症状者, 常规行腰椎穿刺, 取脑脊液 3~5 ml, 离心涂片, 加等量墨汁镜

表 5 侵袭性肺曲霉病抗真菌药物的选择及用法

治疗阶段	静脉		口服
	首选	可选	
初始治疗	VCZ: 6 mg/kg, 1 次/12 h, 第 1 天; 以后为 4 mg/kg, 1 次/12 h	AmB: 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ AmB 脂质体: 3~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ITZ: 200 mg, 1 次/12 h, 第 1 天、第 2 天, 然后 200 mg/d	VCZ: 400 mg/d ITZ 口服液 400 mg/d
补救治疗	CF: 70 mg, 第 1 天, 然后 50 mg/d VCZ: 6 mg/kg, 1 次/12 h, 第 1 天; 以后 4 mg/kg, 1 次/12 h (初始治疗未用者) AmB 脂质体: 3~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹		-
危及生命或标准治疗失败后的联合治疗	CF + VCZ: VCZ 单药治疗失败时, 仍可用于联合治疗 CF + AmB 脂质体 AmB 脂质体 + 5-FC AmB + 5-FC		-

注: VCZ: 伏立康唑, AmB: 两性霉素 B, CF: 卡泊芬净, ITZ: 伊曲康唑, 5-FC: 氟胞嘧啶

检,可见隐球菌透亮厚壁荚膜,阳性率达 85% ~ 90%;②痰和下呼吸道采样培养阳性率不高,亦少特异性,但在 AIDS 或其他免疫抑制患者仍有诊断参考价值;③抗原检测:多糖抗原检测隐球菌荚膜特异性高,快速灵敏,目前主要采用乳胶凝集法,脑脊液标本隐球菌抗原乳胶凝集试验敏感性和特异性较高,肺隐球菌病患者血清抗原检测阳性率 < 40%,因此提倡应用 BALF 和胸腔积液送检;类风湿因子阳性、肿瘤、慢性脑膜炎、红斑狼疮、结节病和毛孢子菌感染患者可出现交叉反应,故在检测时应采用标准对照;④组织病理学检查:凡有条件者应采用经皮或经支气管肺活检,进行病理组织学检查。在肉芽肿或胶冻样病灶见到典型的有荚膜、窄颈、芽生但无菌丝的酵母型菌,有确诊意义。(4)分级诊断判定:根据分级诊断标准进行诊断。近年来国内报道的病例多数因怀疑肿瘤行剖胸手术而确诊。因此提倡在无宿主因素而影像学提示本病可能时尽可能通过经皮或经支气管肺活检确诊,以避免不必要的手术。

4. 治疗:(1)免疫功能正常者的肺隐球菌病:①无症状者:医学观察或口服氟康唑 200 ~ 400 mg/d,疗程 3 ~ 6 个月;②轻、中症状患者:口服氟康唑 200 ~ 400 mg/d,疗程 6 ~ 12 个月;或伊曲康唑 200 ~ 400 mg/d,疗程 6 ~ 12 个月;不能口服者应用两性霉素 B $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (总量 1 ~ 2 g);③重症患者:两性霉素 B $0.5 \sim 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (或相当剂量含脂制剂) + 5-氟胞嘧啶 37.5 mg, 1 次/6 h 口服,退热或培养转阴(约 6 周)后,改用氟康唑 200 mg/d 口服,可持续至 24 个月;④合并隐球菌脑膜炎患者:首选两性霉素 B $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 5-氟胞嘧啶 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续 2 周,然后改用氟康唑 400 mg/d,维持治疗至少 10 周;也可采用两性霉素 B $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 5-氟胞嘧啶 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续治疗 6 ~ 10 周,或两性霉素 B 脂质制剂 $3 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续治疗 6 ~ 10 周。(2) HIV/AIDS 或其他免疫抑制者的肺隐球菌病:①轻中症患者:氟康唑或伊曲康唑,剂量同免疫功能健全者,终生使用;②重症患者:诱导期两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶使用 2 周,巩固期氟康唑 400 mg/d 连用 10 周,以后加强期氟康唑 200 ~ 400 mg/d,终生应用;③合并隐球菌脑膜炎患者:强化期治疗首选两性霉素 B $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 5-氟胞嘧啶 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续 2 周,然后改用氟康唑 400 mg/d 维持治疗至少 10 周;也可采用

两性霉素 B $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 5-氟胞嘧啶 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续治疗 6 ~ 10 周,或两性霉素 B $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续治疗 6 ~ 10 周,或氟康唑 400 mg/d 连续治疗 10 ~ 12 周,或伊曲康唑 400 mg/d 连续治疗 10 ~ 12 周,或氟康唑 400 mg/d + 5-氟胞嘧啶 $100 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续治疗 6 周,或两性霉素 B 脂质制剂 $3 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续治疗 6 ~ 10 周。强化期治疗结束后应继续终生维持治疗,维持治疗可选的药物为氟康唑(200 ~ 400 mg/d,口服)、伊曲康唑(400 mg/d, 1 次/d,口服)或两性霉素 B(每次 1.0 mg/kg,每周 1 ~ 3 次静脉注射)。(3)肺隐球菌病的手术治疗指征:肺隐球菌病通常很少需要手术治疗,但对于抗真菌治疗后仍持续存在的局限性病变或复发性局限性病变可以考虑手术治疗。(4)对术前未经化疗而手术切除的肺隐球菌病缺少研究,专家建议术后口服氟康唑 200 ~ 400 mg,疗程 2 ~ 4 个月。

(四)肺毛霉病(pulmonary mucormycosis)

1. 病原体:毛霉目毛霉科真菌属接合菌纲(*zygomycotina*),故肺毛霉病也称肺接合菌病。毛霉科下最常见的致病菌属为根霉属、毛霉属、犁头霉属和小克银汉霉属。一般说根霉好侵犯鼻和鼻窦,而毛霉好侵犯下呼吸道。接合菌在显微镜下具有一定的特征性:体细胞也是发育良好的菌丝体,多数菌种的菌丝表现为多核、宽大而无分隔,分支不规整且有一定角度,但不象曲霉呈 45° 角,在组织切片上毛霉呈直角分叉。根据假根、孢囊梗和孢子等特点,可以区别毛霉、根霉和犁头霉。

2. 临床类型:(1)肺毛霉病:从支气管肺炎至大叶性肺炎不同程度的炎症病变,可伴空洞和毛霉菌形成、胸腔积液等;肺血管损害致血栓形成和肺梗死,并可造成支气管-胸膜瘘、支气管-皮肤瘘、支气管-动脉瘘等。(2)播散性肺毛霉病:见于极度免疫功能损害宿主,暴发性起病并播散可累及任何肺外器官,而以肺和中枢神经系统病变最为常见。

3. 诊断:(1)临床症状和体征:有高热、咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气急等,无特征性,但咯血和胸痛是比较突出和有诊断参考价值的症状,体征通常很少。(2)影像学表现:初起表现为支气管肺炎,迅速融合成大片实变,常有空洞形成;若有较大肺血管栓塞,则可见底部贴近胸膜的楔形阴影,有诊断参考意义。(3)病原学和组织学检查:呼吸道分泌物易污染, BALF 检查可能有参考价值,但缺少证据,故应尽可能采用活检标本镜检和培养。(4)分级诊断判定:

参考诊断分级。

4. 治疗:目前临床有确切疗效的是两性霉素 B, 应迅速增量至 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 总量为 $2.5 \sim 3.0 \text{ g}$, 通常需要与氟胞嘧啶联用, 以改善疗效。有文献报道泊沙康唑 (posaconazole) 对肺毛霉病有一定的疗效, 可作为两性霉素 B 无效或不能耐受时的替代药物, 建议剂量为 200 mg , 1 次/8 h 口服。糖尿病酸中毒和中性粒细胞减少是发生肺毛霉病的重要危险因素, 迅速控制此类基础疾病, 对改善预后十分重要。对于肺部局限性病变者, 如能承受手术, 可行外科手术治疗。

(五) 肺孢子菌病^[28-31]

1. 病原体:肺孢子菌在分类学上长期以来被划归原虫, 为纪念其发现人, 被称为卡氏肺孢子虫 (*pneumocystis carinii*, PC)。自 1988 年起许多研究结果表明该病原体 16SRNA 编码基因核苷酸序列与真菌具有高度同源性, 介于子囊菌和担子菌之间, 为一个独立的属。研究结果还显示 PC 的不同株型存在宿主特异性, 卡氏肺孢子菌主要感染鼠类, 而引起人类肺炎的是伊氏肺孢子菌 (*pneumoicystis jirveci*, PJ)。在 2001 年的国际会议上一致同意重新修改命名, 以肺孢子菌代替卡氏肺孢子菌, 而成为一个属, PJ 和 PC 为不同的种。肺孢子菌肺炎英文名为 *pneumocystis pneumonia*, 删去 *carinii*, 但缩写仍为 PCP。

2. 临床类型:(1)流行型(经典型或婴儿型):曾发生在早产儿和营养不良的婴幼儿;(2)散发型(免疫功能抑制型):见于 AIDS 和其他原因的细胞免疫功能抑制患者。

3. 诊断:(1)临床症状和体征:发热、干咳和渐进性呼吸困难是 PCP 的主要临床症状, 即使肺内出

现大片炎症改变, 但体征很少; AIDS 和非 AIDS 免疫功能抑制患者并发 PCP 的临床表现、治疗反应和预后明显不同(表 6), 目前我国报道的 PCP 多数发生在非 AIDS 的免疫功能抑制患者, 但 AIDS 患者正在增加, 由于缺少预防性化疗, PCP 仍然是其最常见的机会性感染, 对两种临床情况都应该注意识别。(2)影像学表现:早期呈弥漫性肺泡和间质浸润性阴影, 迅速融合而成为广泛肺实变, 可见支气管充气征, 一般不累及肺尖、肺底和肺外带, 少见改变有局限性结节状阴影、空洞形成、胸腔积液、肺门淋巴结肿大等; 接受预防性喷他咪雾化吸入的 AIDS 患者的 PCP 影像学表现变得不典型:病变以上叶多见, 囊样改变和自发性气胸发生率增加, 无异常发现者亦时有所见;(3)病原学和组织学检查:①痰或导痰标本以及 BALF 应用吉姆萨染色法显示孢子(红色), 或应用哥氏银染色法、甲苯胺蓝-D 染色法显示包囊壁(分别呈黑色和蓝色)仍然是目前常用和经典的病原学诊断方法;②组织印片或切片应用上述染色法除发现该病原菌外, 组织切片还可以借助 HE 或 PAS 染色了解宿主的组织病理反应。③PCR 检测被认为是最有发展前途的诊断技术, 而且可以用于疗效监测和流行病学研究, 但仍有待进一步深入研究和评价。(4)分级诊断判定:参照分级诊断标准, 只要有病原学证据即可确诊, 组织学证据不是必需的。

4. 预防和治疗:(1)推荐用药(表 7):近年来, 国内有少数文献报道卡泊芬净单药治疗肺孢子菌病有效, 但目前尚缺乏大样本的前瞻性研究结果。(2)PCP 预防性化疗主要推荐用于 HIV/AIDS 患者。首选低剂量甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 (TMP-SMZ), 可改善患者的耐受性, 不良反应严重者可考虑另选方案。

表 6 AIDS 和非 AIDS 免疫功能抑制患者肺孢子菌肺炎的表现

指标	AIDS	非 AIDS
发病情况	缓起低热, 干咳气急逐渐加重, 一旦出现呼吸衰竭则病情迅速进展	突然起病, 迅速进入呼吸衰竭
潜伏期	4 周	2 周
影像学表现	双侧肺间质浸润, 逐渐进展至肺泡实变。约 10% 或更多患者胸部 X 线检查可以正常, 但 CT 显示毛玻璃样改变	表现更显著, 进展更迅速。很少见到胸部 X 线检查正常者
低氧血症	相对较轻	严重
肺内菌体负荷	低	高
肺中性粒细胞数和炎症反应	少, 相对较轻	多而重
导痰诊断率	高	低
TMP-SMZ 治疗	有效, 治疗反应慢(5~9 d), 不良反应多	效佳, 反应快(3~5 d), 不良反应少
病死率	10%~20%, 随着机械通气需要的增加, 病死率上升	30%~60%

注: AIDS: 获得性免疫缺陷综合征, TMP-SMZ: 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑

表 7 肺孢子菌肺炎预防和治疗用药

药物	预防性用药		治疗性用药	
	途径	剂量	途径	剂量
首选				
TMP-SMZ	口服	1DS 或 1SS, 1 次/d	口服, 静脉	2DS, 1 次/8 h; 5/25 mg/kg*, 1 次/8 h
备选				
TMP-SMZ	口服	1DS, 3 次/周		
氨苯砜	口服	50 mg, 2 次/d 或 100 mg, 1 次/d		
氨苯砜	口服	50 mg, 1 次/d 或 100 mg, 1 次/周		
+ 伯氨喹啉	口服	50 mg, 1 次/d 或 15 mg, 1 次/周		
+ 亚叶酸	口服	25 mg, 1 次/周		
喷他脒	气雾吸入	300 mg, 1 次/月	静脉	4 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹
阿托伐醌	口服	1500 mg, 1 次/d	口服	750 mg, 2 次/d
TMP			口服	320 mg, 1 次/8 h
+ 氨苯砜			口服	100 mg, 1 次/d
+ 克林霉素			口服, 静脉	300 ~ 450 mg, 1 次/6 h
+ 伯氨喹啉			口服	15 ~ 30 mg, 1 次/d
辅助治疗				
泼尼松			口服, 静脉	40 mg, 1 次/12 h × 5 d 40 mg, 1 次/d × 5 d 20 mg, 1 次/d × 11 d

注:TMP-SMZ:甲氧苄啶-磺胺甲噁唑;DS:双剂量片(强化片)含 TMP 160 mg, SMZ 800 mg;SS:单剂量片:含 TMP 80 mg, SMI 400 mg; *TMP/SMZ 剂量

也有人认为 TMP-SMZ 预防的广泛应用对细菌的生态学不利,包括肠道和呼吸道菌群耐药率增加,同时也可能导致肺孢子菌对磺胺耐药。氨苯砜和氨苯砜-伯氨喹啉是最有效的替换预防方案,不能耐受磺胺类的患者同样可能对氨苯砜难以耐受。喷他脒雾化吸入虽然不及 SMZ,但也是有效的,其优点是每月给药 1 次,十分方便,便于督导,但其不能均匀分布于两肺全部区域,特别是伴有慢性阻塞性肺疾病(COPD)的患者;文献报道该药可导致肺外肺孢子菌病,而且价格较贵;阿托伐醌预防同样有效,但花费较高。预防化疗的指征是 CD4⁺ < 200/mm³ 或出现口腔念珠菌病,疗程需持续至 CD4⁺ > 200/mm³ 后 3 个月;预防性化疗在非 HIV/AIDS 的免疫功能抑制者应用尚缺少成熟经验,有主张在造血干细胞移植(HSCT)时应用 TMP-SMZ 单剂量或双剂量片 1 片,1 次/d,术前 2 ~ 3 周开始使用,至移植日起计 6 个月,而有慢性移植抗宿主病、持续接受免疫功能抑制剂的患者用药应 > 6 个月;HSCT 亦可选择氨苯砜口服或喷他脒雾化吸入;实体器官移植可参照使用,心、肝、肺移植者疗程 ≥ 1 年或终生使用。(3) 经验性治疗仅限于临床和影像学表现高度怀疑 PCP 且病情严重[呼吸空气中动脉血氧分压(PaO₂) < 70 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa]、病情迅速进展或缺

少诊断设施时;尽管应用 TMP-SMZ 经验性治疗十分方便,但鉴于该药为一种抗菌药物,并考虑肺孢子菌对磺胺可能会出现耐药,凡是有条件的医疗机构均应开展病原学检测,而不应普遍推广或不适当地提倡经验性治疗。(4) 激素的应用:激素抑制 PCP 的炎症反应和由此造成的肺损伤可使中重度 PCP 的病死率降低近 50%;目前普遍推荐在 PaO₂ < 70 mm Hg、PA-aO₂ > 35 mm Hg 或 BALF 中性粒细胞 > 10% 均使用激素作为辅助治疗,并主张在 TMP-SMZ 前 15 ~ 30 min 给药,在 PaO₂ > 70 mmHg 的 PCP 患者应用激素亦可获益,但不主张常规使用。在 AIDS 并发 PCP 时应用激素已没有争议,但在非 AIDS 的其他免疫功能抑制患者尚无更多经验;已确诊 PCP 的患者同时使用激素,在拟诊患者经验性治疗时是否也同时使用激素尚缺少研究。(5) 抗肺孢子菌治疗疗程:在 AIDS 并发 PCP 时疗程为 3 周,非 AIDS 患者可缩短至 14 d,临床需要视治疗反应进行个体化处理。评估 TMP-SMZ 无效或治疗失败需要观察 4 ~ 8 d 才能判断,确定无效再改用其他方案。AIDS 在疗程结束后仍需继续预防性用药。

(六) 我国少见的肺真菌病

1. 肺组织胞浆菌病:我国报道数十例,早期报道的患者多为归国华侨,绝大多数经病理组织学诊断,

没有组织标本微生物分离鉴定的结果作印证。因为在组织学上组织胞浆菌与马内菲青霉等有时不易鉴别,故不少学者认为我国是否存在本病尚属疑问。但应用组织胞浆素皮试进行的流行病学调查结果显示,我国组织胞浆菌感染率接近 10%,中东部气候温暖、潮湿地区的感染率较西北部高。本病临床表现多种多样,与结核病颇为类似。不同类型患者抗原和抗体检测的阳性率有差异,精确诊断应为组织学和微生物学检查同时发现该菌。免疫功能正常者轻症时可以不治疗;中度或免疫损害患者选用伊曲康唑,过去主张疗程 1 年,近来认为短程同样适用。重症则首先应用两性霉素 B,总量达 1.0 g,然后改用伊曲康唑口服治疗 9 个月。若合并脑膜炎则不推荐使用伊曲康唑。

2. 肺马内菲青霉病:马内菲青霉为青霉属中唯一的双相型、原发致病性真菌。本病主要分布于东南亚地区,我国广西、海南等地有报道,好发于 HIV/AIDS 和其他原因所致的免疫功能低下患者,近年发病率有增加的趋势。经呼吸道吸入,原发感染在肺部,类似结核或细菌性肺炎、肺脓肿。很容易经血行或淋巴播散,主要损害网状内皮系统,呈现所谓“进行性播散性马内菲青霉病”。诊断重在提高警惕,确诊需要真菌培养鉴定和病理组织学检查。治疗选用两性霉素 B,2 周后改用伊曲康唑口服治疗 10 周。HIV/AIDS 患者应长期使用伊曲康唑。

参 考 文 献

- [1] 秦启贤. 临床真菌学. 上海:复旦大学出版社,2001:410-430.
- [2] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). 中华内科杂志,2006,45:697-700.
- [3] Chamilos G, Kontoyiannis D. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol*, 2006,44:S163-S172.
- [4] Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*, 2004, 39:199-205.
- [5] Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*, 2004,4:349-537.
- [6] 何礼贤,邵长周. 侵袭性肺部真菌病的分级诊断和治疗. 中华结核和呼吸杂志,2006,29:297-298.
- [7] 刘又宁,方向群. 抗真菌药物及其临床应用. 中华结核和呼吸杂志,2006,29:298-299.
- [8] Flückiger U, Marchetti O, Bille J, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly*,2006,136:447-463.
- [9] Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Invasive fungal infection--laboratory diagnosis and antifungal treatment. *J Microbiol Immunol Infect*,2006,19:178-188.
- [10] Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5:775-785.
- [11] Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy*,2007,27:369-388.
- [12] Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis*,2006,43:215-222.
- [13] Muñoz P, Singh N, Bouza E. Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infections: should a combination of antifungal drugs be used? *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19:365-370.
- [14] Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy--what value are they? *J Antimicrob Chemother*,2004,54:854-869.
- [15] Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al. Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*,2005, 18:163-194.
- [16] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*,2004,38:161-189.
- [17] Ader F, Nseir S, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect*,2005,11:427-429.
- [18] Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*,2004,39:797-802.
- [19] Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*,2006,81:320-326.
- [20] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*,2000,30:710-718.
- [21] 赵蓓蕾,施毅,桑红. 现代肺部真菌病学. 北京:人民军医出版社,2004:97-184.
- [22] Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*,2000,30:696-709.
- [23] Gilbert DN, Moellring RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 36 th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc., 2006:75-83.
- [24] Sims CR, Ostrosky-zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Arch Med Res*,2005, 36:660-671.
- [25] Yao Z, Liao W. Fungal respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2006,12:222-227.
- [26] Franquet T, Müller NL, Giménez A, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*,2001,21:825-837.
- [27] Agustí C, Rañó A, Aldabó I, et al. Fungal pneumonia, chronic respiratory diseases and glucocorticoids. *Med Mycol*,2006,44: S207-S211.
- [28] Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*,2004,350:2487-2498.
- [29] 翁心华. 卡氏肺孢子虫的重新命名与分类. 中华内科杂志, 2005,44:717.
- [30] Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, et al. New insights into transmission, diagnosis and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA*,2001,286:2450-2460.
- [31] Durand-Joly I, Chab M, Soula F, et al. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *FEMS Immunol Med Microbiol*,2005, 45:405-410.

(收稿日期:2007-08-30)

(本文编辑:李文慧)