

侵袭性真菌感染治疗新进展

李梦 廖万清

(第二军医大学附属长征医院病原真菌分子生物学研究所,上海 200003)

【摘要】 随着免疫受损人群的增多,近年来侵袭性真菌感染的发生率逐渐升高,由此导致的致病率也逐年上升。如何及时诊断并有效的治疗侵袭性真菌感染已成为临床上面临的挑战之一。该文就侵袭性真菌感染的流行病学、病因学及现有的治疗策略等方面进行综述。

【关键词】 侵袭性真菌感染;流行病学;抗真菌药;治疗

【中图分类号】 R 756.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2012)07-0047-05

The situation in the treatment of invasive fungal infections

LI Meng, LIAO Wan-qing

(Shanghai Key Laboratory of Molecular Mycology & PLA Key Laboratory of Fungal Diseases, ChangZheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

【Abstract】 The incidence of invasive fungal infections (IFIs) had increased over the last decade with the rise of risk population of patients who suffered from immunologic deficit. The morbidity and mortality of IFIs are high and the management of these conditions is a great challenge. This article reviews the epidemiology of the IFIs, the recently developed antifungal agents and the newly therapeutic strategies.

【Key words】 invasive fungal infections; epidemiology; antifungal agents; treatment

[Chin J Mycol, 2012, 7(1): 47-51]

近年来,随着大剂量免疫抑制剂、化疗药物以及广谱抗生素的滥用,使得免疫抑制的患者逐渐增多,导致侵袭性真菌感染病例不断增加。而目前我们所掌握的关于 IFI 的诊断方法和治疗手段均存在局限性,其患病率与致死率逐年增加,已经成为临床上面临的重要课题。我们就有关侵袭性真菌感染的流行病学、病因学及现有的治疗策略等方面进行文献综述。

1 流行病学和病因学

侵袭性真菌感染 (IFI) 又称深部真菌感染或系统性真菌感染。近年来 IFI 的发病率显著上升,同时引起 IFI 的病原菌谱也发生了变化。以往常见的白念珠菌感染呈下降趋势,而非白念珠菌、曲霉以及其他的少见真菌呈上升趋势,且耐药率逐年增加。

念珠菌寄生在人体黏膜表面,曲霉则较为普遍存在。在严重免疫低下的人群这两种真菌都是常见的机会感染病原菌。念珠菌是侵袭性真菌感染中最常见的病原体,其中白念珠菌感染占到 50% 以上,但近年来近平滑念珠菌,克柔念珠菌也逐渐成为侵袭性真菌感染的病因^[1-3]。在侵袭性曲霉感染中,烟曲霉、黄曲霉是最常见的致病菌。

侵袭性真菌感染多报道发生在严重中性粒细胞缺乏、血液系统肿瘤、接受造血干细胞移植、移植抗宿主疾病的患者中。其他疾病导致免疫缺陷的患者中也有报道发生,如接受实体脏器移植的患者、AIDS 患者以及接受其他免疫抑制治疗的患者^[4]。

2 抗真菌药物

近年来随着一些新的抗真菌药物如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净的研发上市,他们在抗真菌活性、抗菌谱、安全性以及生物利用度等方面都体现出明显的优势,目前在临床上得

作者简介:李梦,女(汉族),博士研究生在读。E-mail: lemonlives@gmail.com

通讯作者:廖万清, E-mail: liaowanqing@sohu.com

到广泛应用。

两性霉素 B 是长达 30 a 来治疗侵袭性真菌感染的标准用药,但是其毒性限制了广泛的应用,近年随着两性霉素 B 脂质体的出现,该问题得到一定程度的缓解^[5]。氟康唑以及伊曲康唑等唑类药物的出现为侵袭性真菌感染的治疗开拓了新的前景。但是氟康唑存在抗真菌的窄谱性,伊曲康唑也存在吸收的问题,早期的伊曲康唑仅有口服的胶囊剂型,其生物利用度的个人差异十分大,下表列出了近年来随着生物制剂技术的发展,出

现了伊曲康唑口服液制剂,溶液剂型较之胶囊有更好的生物利用度,但胃肠道耐受性较差。由于环糊精基团的加入,伊曲康唑也出现了静脉用药剂型,静脉给药可以很好的解决口服给药生物利用度个体差异大的问题,但目前临床还未广泛开展应用。近年来新的唑类和棘白菌素类的新型抗真菌药物不断发展,但是他们的抗真菌作用仍然需要进一步的研究论证。近年来新出现并已获得批准可在临床使用的抗真菌药物及其各自特性(见表 1)。

表 1 新型抗真菌药物的一般特性

Tab. 1 Summary of new antifungal agents for invasive fungal infections (IFI)

分类	给药途径	适应症	不良反应
伏立康唑	三唑类 静脉、口服、滴眼	侵袭性曲霉,非中性粒细胞缺乏患者的念珠菌血症,发生在皮肤、腹部、肾脏、膀胱和食道的念珠菌感染,无法耐受其他治疗的严重镰刀菌感染	肝功能损害,光敏性皮炎,视力改变,幻觉、谵妄
泊沙康唑	三唑类 口服	高风险、免疫抑制患者的侵袭性曲霉和念珠菌感染的预防性治疗	肝功能损害、胃肠道不适
卡泊芬净	棘白菌素类 静脉	中性粒缺乏患者中不明原因发热的经验性治疗,念珠菌血症,发生在腹内的念珠菌脓肿和腹膜、胸膜的念珠菌感染,食道念珠菌病,不能耐受其他治疗的曲霉感染	静脉炎、恶心、肝功能损害
米卡芬净	棘白菌素类 静脉	食道念珠菌病,接受造血干细胞移植的患者抗念珠菌感染的预防性治疗	静脉炎、恶心、肝功能损害
阿尼芬净	棘白菌素类 静脉	念珠菌血症和发生在腹内的念珠菌脓肿和腹膜的感染,食道念珠菌病	组胺样反应、腹泻、肝功能损害

2.1 广谱三唑类

第二代唑类药物包括伏立康唑及泊沙康唑都属于广谱抗真菌药物。他们通过抑制细胞色素 P450 起作用^[6],他们具有广谱抗真菌活性、耐受性好的特点。这些新型抗真菌药物对念珠菌包括克柔念珠菌,氟康唑耐药的念珠菌以及曲霉都有作用。伏立康唑对结合菌没有作用,泊沙康唑则有一定的抑制作用^[7]。

伏立康唑于 2002 年通过美国 FDA 批准上市使用。伏立康唑有静脉注射和口服两种给药途径。在体内有良好的生物利用度,口服生物利用度可高达 90%。伏立康唑已经获得认可批准使用在治疗侵袭性曲霉病,非中性粒细胞缺乏患者的念珠菌血症,发生在皮肤,腹部,肾脏,膀胱的播散性念珠菌感染,也可以应用于食道念珠菌病以及严重的由于镰刀菌和毛孢子菌引起的感染而又无法耐受其他治疗或对其他治疗反应不佳者。对于土曲霉引起

的感染,伏立康唑也是用药选择之一^[8-9]。

2006 年泊沙康唑获得美国 FDA 批准上市使用。泊沙康唑在结构上和伊曲康唑同源,但是较之伊曲康唑有更广的抗菌谱,更好的生物利用度,及更少的药物相互作用。泊沙康唑对大部分的真菌都有抑菌作用,对新生隐球菌,毛孢子菌,包括对氟康唑耐药的克柔念珠菌和近平滑念珠菌在内的念珠菌都有杀菌作用,对两性霉素 B 天然耐药的烟曲霉在内的曲霉亦有抑制作用。泊沙康唑是首个发现对接合孢子菌有抑制作用的唑类药物。有研究发现泊沙康唑对某些霉菌如拟青霉菌、镰刀菌、青霉菌等亦有一定的抑制作用。目前该药还只有口服剂型。研究发现空腹情况下泊沙康唑的生物利用度为 8% ~ 47% 不等,若同脂性食物或蛋白质同服,其生物利用度可提高 4 倍。但是在治疗病情严重的患者过程中缺乏静脉给药途径阻碍了泊沙康唑在临床上的应用。泊沙康唑多用于高风险免疫

抑制人群曲霉和念珠菌感染的预防性治疗。在预防性治疗的双盲临床试验中,泊沙康唑表现出比氟康唑和伊曲康唑更良好的预防突发性真菌感染作用。近来有研究发现在治疗食道念珠菌感染中它和氟康唑有着相同的疗效,还有报道将其应用在曲霉、接合菌、镰刀菌感染的抢救性治疗^[10-11]也有一定的疗效。目前,泊沙康唑除了用于中性粒细胞低下患者和骨髓移植患者等高危人群的预防性抗真菌感染治疗外,还获批用于侵袭性曲霉感染的二线治疗以及临床上某些真菌如毛霉、足放线菌等感染的抢救性治疗。

总之,第二代三唑类凭借其抗菌的广谱性、生物利用度高、给药方式便利、不良反应少的优势,在预防治疗侵袭性真菌感染中越来越受到人们的青睐。但是,在使用这些药物的时候要注意避免与其他药物(如环磷酰胺、他克莫司等)的相互作用产生的不良反应。

2.2 棘白菌素类

棘白菌素类是脂肽类化合物,其作用机制是抑制 β -1-3-甘露糖的合成^[2]。 β -1-3-甘露糖是许多真菌细胞壁的重要组成成分之一,棘白菌素类抑制 β -1-3-甘露糖的合成从而阻碍真菌细胞壁的合成,导致菌体内渗透压改变,菌体破裂死亡^[12]。而哺乳类动物的细胞并没有细胞壁,因此棘白菌素类药物具有特异的抗真菌作用。和三唑类药物不同的是棘白菌素类药物不通过 CYP450 系统发挥其抗真菌作用,因此较之唑类药物有更少的和其他药物的相互作用,具有耐受性良好和不良反应少^[2]的特性。

棘白菌素类药物对于念珠菌是良好的杀菌药物,对曲霉则只显出抑制作用^[13-14]。值得注意的是,虽然棘白菌素类药物对念珠菌属的体外药物敏感性方法已经得到标准化了,但如何定义对临床用药有指导意义的 MIC (最小抑菌浓度)临界值还有待进一步研究和商榷^[2]。

目前得到批准认可临床使用的棘白菌素类药物有卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净。

棘白菌素类药物被用于治疗侵袭性念珠菌感染归因于他对念珠菌属的作用广谱性,体外实验中快速的杀菌作用以及良好的临床反应。在治疗侵袭性曲霉方面棘白菌素选用标准还有待进一步的研究明确,但目前对于罹患侵袭性曲霉感染而又对其他治疗反应不佳或者无法耐受其他治疗的患者,

棘白菌素类药物是经批准的替代选择用药。

总之,棘白菌素类特异的抗真菌机制和现有临床资料取得的疗效使得他们成为病情危重而又不能耐受其他治疗的患者抢救性治疗^[15-17]中的良好替代,其独特的作用靶点也让其与其他类别抗真菌药物一起应用于联合治疗,用于改善人体药物耐受性、减少药物不良反应及降低耐药率的发生。

3 侵袭性真菌感染的防治策略

对于侵袭性真菌感染的处理存在存在“两难”:难诊断、难治疗。当前诊断技术的局限性导致很多病例到晚期才能得以诊断。由于侵袭性真菌感染确诊的困难以及该病的高死亡率,研究者们提出了一系列防治侵袭性真菌感染的策略。

3.1 预防性治疗

预防性治疗目的在于保护高风险人群,防止罹患侵袭性真菌感染。氟康唑已经被证实可以减少骨髓移植患者中念珠菌感染的发病率^[18-19]。但是近年来耐药念珠菌的增多和曲霉感染的增加对氟康唑用于预防性治疗提出了挑战。伊曲康唑是免疫抑制患者预防侵袭性曲霉感染的更佳选择^[20],但口服给药方式的依从性缺陷限制了其广泛的应用。

由于侵袭性曲霉感染的高死亡率,研究者们开始考虑应用新型的抗真菌药物如伏立康唑、泊沙康唑代替氟康唑用于高风险人群的预防性治疗。最近有研究显示在接受造血干细胞移植和移植抗宿主疾病的患者曲霉感染的预防性治疗中,泊沙康唑比氟康唑显示出了更好的预防效果^[12-13],但是高昂的经济负担是其推广应用的一大障碍,且可能发生胃肠道不适、头晕、皮疹、肝酶升高等不良反应。

3.2 经验性治疗

当临床上出现了不明原因的发热而抗生素治疗无效时,常常启动经验性的抗真菌治疗。有报道^[17-18]发现在抗细菌治疗方案中加入抗真菌药物可以降低侵袭性真菌感染的发病率,尤其是降低念珠菌属的感染发生率。

3.3 临床早期治疗

临床早期治疗(也有称先发治疗或抢先治疗)是指通过影像学研究、实验室标志物或二者结合(而不是仅凭发热)发现疑似 IFI 病例后,不等确诊即开始治疗。临床早期治疗与经验性治疗

的区别在于患者的微生物学(包括血液真菌抗原及其他血清免疫学检测)阳性,但无组织病理学确诊依据^[21]。

经验性治疗主要是针对临床疑诊真菌感染的患者,给予抗菌谱覆盖曲霉菌和念珠菌的抗真菌药物治疗。抢先治疗则是当免疫功能低下等真菌感染高危患者,临床症状尚无表现,但已有实验室真菌检测指标阳性,如半乳糖甘露糖(GM)检测阳性时,即给予积极的广谱抗真菌药物治疗。

单纯的发热症状并不足以支持启动相关抢先治疗,但可以提醒我们积极开展各种可运用的辅助检查,即便某项检查结果是阴性的,也应该在短时间内重复检测。如果存在感染高风险而且持续发热的患者连续几次检查都未发现肺部有浸润,建议做肺泡细胞灌洗做镜检和培养以及其他如 GM 检测^[22]。血浆或血清 GM 检测能够为侵袭性曲霉感染的早期诊断提供帮助^[23]。

3.4 确诊病例的治疗

对于已确诊的侵袭性真菌感染,首先应该仔细评估患者的临床状况和感染出现的危险因素。持续存在的免疫抑制会阻碍致病真菌的完全清除。因此推荐逐渐减少免疫抑制制剂的用量。

根据临床情况慎重的选择抗真菌药物或治疗方案。在中性粒细胞缺乏患者中由念珠菌和曲霉引起的感染,两性霉素 B 脂质体都是有效的。

在许多侵袭性真菌感染的病例中,唑类药物一直是静脉注射两性霉素 B 的最佳替代选择。氟康唑可以用于治疗念珠菌和新生隐球菌的感染,给药途径可以口服或静脉注射。伊曲康唑对念珠菌、隐球菌和曲霉均有抑制作用,但由于其生物利用度的不稳定性限制了它在临床上的广泛应用。而伏立康唑凭借良好的抗菌性、生物利用度、不良反应少的优势已成为治疗曲霉感染的标准用药。泊沙康唑是二代唑类药物中有望在临床得到广泛应用的代表。目前为止,它的应用还局限于预防性治疗、二线抢救性治疗中^[12,24]。

卡泊芬净和阿尼芬净目前在临床上多用于念珠菌和曲霉导致的感染^[15-16]。

3.5 药物经济学

目前临床上用于治疗侵袭性真菌感染的抗真菌药物大多价格昂贵,无论对社会还是个人都是沉重的经济负担,因此对于临床上何时启动抗真菌治疗,经验性治疗和抢先治疗是否有其开展的必要

性,面对众多同种类的抗真菌药物中如何取舍都是临床工作者需要权衡考虑的问题。

现在不少研究者开始尝试从药物经济学的角度来评估抗真菌药物。药物经济学从长远的角度综合考虑了治疗所用药物,无效或不当治疗,以及治疗用药所致不良反应等所产生的费用,较为全面客观的评价了抗真菌治疗及药物的疗效-经济效益,对临床治疗起了重要的指导作用^[25-27]。Al-Badriyeh D^[28]对侵袭性真菌感染治疗的统计分析发现,较之其他临床常用抗真菌药物(包括两性霉素 B 及其脂质体)伏立康唑具有更好的疗效-经济效益。Herbrecht R^[29]等发现泊沙康唑在治疗侵袭性曲霉感染时较之伊曲康唑和(或)两性霉素 B 有更好的治疗效果及更少治疗费用。目前关于侵袭性真菌感染的治疗的药物经济学研究还不是很多,某些概念问题仍存在争议,如疾病的严重程度分级、治疗成功的判断等^[25],随着相关研究的深入,药物经济学必将在指导临床治疗及恰当选择治疗用药上发挥重要的作用。

4 小 结

侵袭性真菌病发病率不断增加,临床实验室的各项检查技术也在不断发展,其在侵袭性真菌病的早期诊断中发挥着越来越大的作用。同时抗真菌药物的研制速度在近些年明显加快,不断有更广谱、更高效、更安全的抗真菌药物引入临床,为侵袭性真菌感染的早期治疗提供了越来越有效的手段。在临床上,应该综合评估患者的整体情况后酌情选择对应的抗真菌药物。有研究发现治疗启动的时间比药物种类的选择要重要的多^[30-31]。因此,早期发现,适时启动治疗,根据患者个体化情况,综合考虑,酌情合理选择药物并制定出高效低毒的治疗方案对于治疗侵袭性真菌感染至关重要。

参 考 文 献

- [1] Bennet JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(11): 1154-1159.
- [2] Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(Suppl 1): S3-14.
- [3] Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(10): 4419-4431.
- [4] Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and

- early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3):402-409.
- [5] Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial) [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(10):1289-1297.
- [6] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5):630-637.
- [7] Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, et al. *In vitro* susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(1):45-52.
- [8] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8):408-415.
- [9] Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less common, emerging, or refractory fungal infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(9):1122-1131.
- [10] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4):335-347.
- [11] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4):348-359.
- [12] Keating GM, Figgitt DP. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis [J]. *Drugs*, 2003, 63(20):2235-2263.
- [13] Groll AH, Kolve H. Antifungal agents: *in vitro* susceptibility testing, pharmacodynamics, and prospects for combination therapy [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23(4):256-270.
- [14] Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, et al. *In vitro* antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(4):1144-1146.
- [15] Petrovic J, Ngai A, Bradshaw S, et al. Efficacy and safety of caspofungin in solid organ transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(10):3117-3120.
- [16] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(25):2020-2029.
- [17] Maertens J, Raad I, Pettrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11):1563-1571.
- [18] Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(Suppl 1):S38-43.
- [19] Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host [J]. *Transpl Infect Dis*, 2006, 8(3):128-139.
- [20] Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies; evidence from a meta-analysis of 3,597 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4615-4626.
- [21] 周新. 侵袭性真菌感染的新动向和治疗新策略 [J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 7(14):1-2.
- [22] Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1):253-259.
- [23] Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, et al. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(3):448-457.
- [24] Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(1):2-12.
- [25] Hennen CR. Pharmacoeconomic evaluations of antifungal therapies [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(7):1751-1758.
- [26] Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, et al. Pharmacoeconomics—an aid to better decision-making [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, 19 Suppl 1:34-39.
- [27] Johnson MD, Kleinberg M, Danziger L, et al. Pharmacoeconomics of antifungal pharmacotherapy—challenges and future directions [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(15):2617-2632.
- [28] Rubio-Terres C, Grau S. Pharmacoeconomics of voriconazole [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(6):877-887.
- [29] Herbrecht R, Rajagopalan S, Danna R, et al. Comparative survival and cost of antifungal therapy: posaconazole versus standard antifungals in the treatment of refractory invasive aspergillosis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(10):2457-2464.
- [30] Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(2):244-251.
- [31] Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(1):25-31.

[收稿日期] 2011-09-18

[本文编辑] 卫凤莲