

再谈肺真菌病的诊治

The diagnosis and treatment of pulmonary mycosis

邓颖¹ 刘晓璐¹ 邵荣伟¹

[关键词] 肺真菌病;流行病学;诊断;药物治疗

Key words pulmonary mycosis;epidemiology;diagnosis;drug therapy

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.007

[中图分类号] R519 [文献标志码] A



专家简介:邓颖,女,博士,主任医师,硕士生导师,哈尔滨医科大学附属第二医院急诊医学科主任、急诊医学教研室主任。黑龙江省医学会急诊分会主任委员,中华医学会急诊分会委员,中国医师协会急诊分会常委,黑龙江省急危重症住院医师培训委员会主任委员,国家卫计委指控专家及能力建设继续教育委员会委员,研究型医院脓毒症委员会常委,哈尔滨市医学会急诊分会副主任委员。

自 2011 年美国呼吸与重症医学杂志(ATS)发布了《成人呼吸及重症患者真菌感染治疗指南》以来,各领域的专家学者又对其进行了解读与补充,国内外各种真菌感染的诊治指南也不断问世,使我们对肺真菌病已不再陌生。但由于现有真菌诊断及治疗的局限性,如何快速诊断和开始适当的治疗非常具有挑战性。因此,肺真菌感染仍然是急诊科乃至 ICU 一个比较棘手的问题。

1 肺真菌病的流行病学

1.1 肺真菌病的真菌分类

肺真菌病依据致病条件可分为真性致病菌与条件致病菌。真性致病菌既能侵入正常宿主,也能使免疫功能低下的患者感染,而条件致病菌常侵犯肿瘤、血液病、HIV 感染等免疫功能受损的患者。对于免疫功能受损的患者,真性致病菌所致的感染常常是致命的。主要致病的真菌种类大致上可分为 4 类:酵母菌类,如念珠菌、隐球菌;霉菌类,如烟曲霉、黄曲霉和接合菌、暗色孢霉、青霉等;双相真菌类,包括球孢子菌属、副球孢子菌属、组织胞浆菌属、孢子丝菌属、芽生菌属、地霉菌属;类真菌类的肺孢子菌、奴卡菌、放线菌、葡萄状菌等。一项大规

模多中心研究结果显示,在总共 476 例的非血液恶性疾病患者中最终确定肺真菌病发病率较高的菌属依次为肺曲霉病(37.9%)、肺念珠菌病(34.2%)、肺隐球菌病(15.6%)、肺孢子菌病(4.8%)、肺毛霉病(2.1%)^[1]。

1.2 肺真菌病的易患人群

近些年的调查显示真菌感染有逐年增长的趋势,肺脏又是最容易受侵袭的器官,占有内脏真菌感染的 60% 左右。在病情危重且复杂的患者,长期应用广谱抗菌药物、糖皮质激素及免疫抑制剂的患者,因放疗、HIV 感染等致免疫功能低下的患者,合并糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等慢性基础疾病的患者,长期应用侵入性监测与治疗手段的患者,以及大器官及骨髓移植的患者中,均有较高的发病率和病死率^[2]。

2 肺真菌病的诊断措施

2.1 微生物学检测

①痰标本和气管镜检查直接镜检到菌丝或连续 ≥ 2 次培养分离到同种菌属真菌;②支气管肺泡灌洗液(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。

2.2 血清学检查

①乳胶凝集法测定发现隐球菌荚膜多糖抗原

¹哈尔滨医科大学附属第二医院急诊医学科(哈尔滨, 150001)

通信作者:邓颖,E-mail:ldlrrr@163.com

阳性;②血清 1,3- β -D-葡聚糖抗原检测试验[Diagnostic Value of(1,3)- β -D Glucan,G 试验]连续 2 次阳性;③半乳甘露聚糖抗原检测试验(galactomannan antigen detection,GM 试验)连续 2 次阳性。

G 试验与 GM 试验应用于临床的主要区别与要点如下:G 试验适用于除隐球菌和接合菌之外的各种侵袭性真菌病,最早出现阳性时间为起病后数日,G 试验敏感性 67%~100%,特异性 84%~100%,假阳性可见于应用白蛋白、球蛋白、抗肿瘤类多糖类药物、磺胺类药物,血液透析或标本接触纱布等;而 GM 试验适用于侵袭性曲霉病,在发病前 5~8 d 就可出现阳性,GM 试验总体敏感性 30%~100%,特异性 84%~100%,假阳性可见于以乳或乳制品为主食的婴幼儿、异体骨髓移植患者、菌血症、自身抗体阳性患者、使用半合成青霉素尤其是哌拉西林/他唑巴坦。G 试验和 GM 试验均可应用于 BALF 中,但诊断阈值和应用价值仍有争议^[3]。

2.3 分子生物学检查

聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)是目前研究较多的技术。PCR 能精确鉴定到菌种,目前已发表的 PCR 检测主要集中在曲霉菌或念珠菌属物种上。同时,PCR 具有定量分析,速度快等优点,但假阳性率过高。普遍认同 PCR 数据应与其他发现结合使用,包括宿主因素,临床表现,放射成像和其他生物标志物^[4-5]。16 项研究的荟萃分析显示,每周两次使用 PCR 筛查侵袭性曲霉病,两个连续的阳性结果对于确认侵袭性曲霉病的诊断是必要的,敏感性为 75%,特异性为 87%^[6]。

2.4 肺真菌病的影像学检查

影像对于肺部感染的诊断至关重要。胸部 X 线是用作筛查的诊断工具;然而,它的敏感性有限,并且在高达 10% 的肺病患者中显示正常结果,同时也缺乏特异性。有报道 HRCT 可以比胸片检查提前 5 d 检测到肺炎,HRCT 在前 7 d 检测到的肺炎数量是胸部 X 线检查数量的 6 倍。

胸部 CT 扫描被广泛应用于肺真菌病的诊断。当结节或肿块靠近大血管时,推荐使用增强 CT。真菌性肺炎的 CT 表现与细菌性肺炎、结核、脓肿及肿瘤等单从影像学上不易识别。不同菌种在 CT 上虽有各自表现,但也经常重叠,特异性较少,仅凭影像学误诊率较高。尽管如此,CT 在真菌感染的诊断中仍然起着重要作用,对基本病理变化可以进行良好的成像观察。肺部真菌感染的 CT 表现可

以为散在的结节、肿块或斑片状病灶,晕征、半月板征等。可以同时有两种或以上的特征在一张影像中出现。如白色念珠菌感染主要表现为大小不同,边界清楚的结节影,也可表现为磨玻璃结节,伴有树芽征或晕征,有些患者肺腺泡实变,肺部 CT 表现为双肺呈弥漫性粟粒状阴影,但一般不累及肺尖,且较粟粒型肺结核影像粗大且稀少,这对于鉴别诊断有一定的价值。肺部隐球菌主要表现为单个或多发的结节或肿块,多发性结节可呈集中性或分散性,结节周围常有晕征;肿块多为孤立的不规则性肿块,空洞少见,特点为纵隔、肺门淋巴结不肿大;也可表现为斑片状或粟粒状阴影,并且病变分布为肺叶或肺段。曲霉菌常寄生于肺内原有空洞或空腔中,内腔的特征在于球体的密度不均匀,边缘粗糙,可伴肺门淋巴结增大,其特征性表现为霉菌球。原发性肺部孢子菌病多表现为两肺多发结节,以下叶多见,靠近胸膜,边界不清、直径为 0.5~3.0 cm,部分相互融合,结节内几乎无钙化影,部分结节内可见低密度的空泡影,这是原发性孢子菌病的特征之一,可合并小叶间隔增厚、纵隔及肺门淋巴结肿大及少量胸腔积液。

肺磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)是已被引入肺实质评估的新诊断工具,具有不使用电离辐射的巨大优势。在最近的一项研究中,Yan 等^[7]发现在检测侵袭性真菌肺部感染时,3-Tesla MRI 的敏感性优于 HRCT(90.5% vs. 86.9%)。但也有报道 MRI 检测血管侵袭性曲霉病的初始症状(即晕征)时,其敏感度低于 HRCT。

2.5 T2 磁共振(T2MR)

T2MR 的纳米诊断方法是最近发展的技术。T2MR 可以利用全血样品来检测和鉴定念珠菌属。物种鉴定的平均时间为 4.4 h,总敏感性为 91.0%,对于非白色念珠菌种类总体具有高度特异性,约为 99.4%,其中光滑念珠菌为 99.9%,近平滑念珠菌为 99.3%。该研究还报道了光滑念珠菌的检出限极低(1 CFU/ml),白色念珠菌的检测限为 2 CFU/ml,近平滑念珠菌的检测限为 3 CFU/ml^[8]。

2.6 促炎细胞因子的检测

在侵袭性曲霉病的免疫标志物研究中发现,治疗 1 周后持续升高的促炎性细胞因子(白细胞介素-6)和 C-反应蛋白水平与治疗失败和病死率增加有相关性,出现这种趋势的可能解释为宿主过度的促炎反应可能是有害的,并且加重诱导组织损伤^[9]。这些关于生物标志物效用的最新发现能够早期识别具有潜在的不良反应的侵袭性曲霉病

患者,从而指导早期开始积极抗真菌治疗^[10]。

2.7 病理学检查

病理学是诊断肺部真菌感染的金标准,但常常由于它的有创性使其应用受限。

3 肺真菌病的药物治疗

近些年,抗真菌药物的研究不断取得了新进展,抗真菌感染药物的可选择范围亦得到相应扩展。抗真菌药物一般以结构和作用机制分类,其中按结构可分为多烯类(包括制霉菌素、两性霉素 B 以及两性霉素 B 脂质制剂等)、唑类(包括克霉唑、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑等)、核苷类(包括灰黄霉素、氟胞嘧啶等)、丙烯胺类(包括萘替芬、特比萘芬和布替萘芬等)、棘白菌素类(包括卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净等)以及其他合成抗真菌药物;按作用机制可分为作用于真菌细胞壁、细胞膜或核酸的抗真菌药物。肺部常见真菌感染的治疗措施如下。

3.1 隐球菌肺部感染

不是每一个从肺部分离出隐球菌的人都需要抗真菌治疗。在一些人中隐球菌可能仅仅是在气道中的定植菌,即便有微小的隐球菌肺结节,如果没有症状可能也不需要治疗,但对于细胞介导免疫功能受损的患者,例如器官移植后接受免疫抑制治疗的,血液系统恶性肿瘤,接受化疗,生物制剂,以及长期使用激素的人,应该给予抗真菌治疗^[11]。轻度隐球菌性肺病或无症状定植的免疫抑制个体(特别是感染艾滋病毒或进行器官移植的个体),在排除中枢神经系统或播散性疾病后,可单独用氟康唑治疗,标准剂量是 400 mg,1 次/d,持续 6~12 个月。严重隐球菌性肺部感染或轻度肺部疾病并发播散性或中枢神经系统感染时,更积极的治疗是必要的,在这些病例中,首先诱导治疗静脉注射两性霉素 B(AmB; 0.7~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和氟胞嘧啶(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹)静脉(或)口服 2 周,随后使用氟康唑,每天一次 400 mg,至少 8 周。在没有氟胞嘧啶(或不耐受)的情况下可考虑的替代为 AmB 持续更长时间或增加氟康唑的剂量和持续时间。对于那些有肾功能不全风险的患者(主要是肾移植的患者)应使用脂质体 AmB 代替 AmB。值得注意的是,氟康唑对隐球菌的疗效优于其他唑类,每日使用的剂量可高达 1200 mg,毒性最小,并且具有良好的中枢神经系统渗透性。替代性唑类(如伊曲康唑)可用于耐药菌株或氟康唑不耐受的罕见患者。诱导后,器官移植或其他严重免疫抑制的氟康唑维持治疗应持续 6~12 个月。在接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 患者中,持续至少 3 个月,直到

CD₄ 计数达到 200 或更高。在感染 HIV 的患者中,抗逆转录病毒治疗应在隐球菌治疗开始后 5 周进行,以降低免疫重建炎症综合征的风险,这对于中枢神经系统隐球菌感染尤其严重和有害。有学者认为,严重的隐球菌感染可能与严重的炎症反应和潜在威胁生命的急性呼吸窘迫综合征有关,在这种情况下,建议短期(约 1 周)口服皮质类固醇,尽管很少有证据支持这种做法。值得注意的是,最近发现地塞米松对隐球菌性脑膜炎患者没有益处^[12]。

3.2 肺曲霉病

对于血液系统疾病化疗相关的粒细胞缺乏的患者推荐使用霉菌预防性治疗,早期开始治疗可降低病死率。伏立康唑与 AmB 相比在血液病患者中显示出生存益处(71% vs. 58%),不良反应相对较少,特别是没有肾毒性,因此被推荐为一线用药。然而,由于广泛的药物间相互作用以及血清水平的个体间差异较大,使用伏立康唑时,建议进行治疗药物监测。伏立康唑一般首次 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射,然后 4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射;口服剂量为 300 mg/d,脂质体 AmB(3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射)可以作为等效替代品,但尚未进行比较研究^[13]。

3.3 肺念珠菌病

在血液培养出念珠菌的患者,无论是否存在临床症状都应接受抗真菌治疗。由于非特异性临床表现以及诊断试验的敏感性差,对于念珠菌肺炎的治疗主要是基于临床怀疑。根据欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)的最新指导方针,所有非中性粒细胞减少症患者(无论潜在疾病如何)应主要接受棘球蛋白(卡泊芬净 70/50 mg/d 或阿尼芬净 200/100 mg 或米卡芬净 100 mg)或脂质体 AmB 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的治疗,对于中性粒细胞减少症患者,棘球蛋白和两性霉素 B 都可以作为首选^[14]。而氟康唑应用于所有敏感菌的维持治疗,一般建议念珠菌血液培养阳性的患者每天采集血培养,第一次血培养阴性后持续治疗 14 d。

3.4 肺孢子菌病

由于质膜中缺乏麦角甾醇,肺孢子菌对多烯和唑类不敏感。目前的治疗方案主要基于磺胺甲恶唑/甲氧苄啶(TMP-SMX),在初始 PO₂ < 70 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa)的 HIV 患者中,皮质类固醇可以提高生存率。治疗持续时间在 HIV 阳性患者中持续 3 周,而非 HIV 患者通常被给予 14 d 疗程。对 TMP-SMX 不耐受的情况下,克林霉素加伯氨喹啉是个选择。

肺部真菌病极大地威胁着人们的健康,现阶段

的诊疗措施已经有了很大的进步,但如何精准地早期诊断以及发现新的,更少的副作用,更少的耐药,更强有效的抗真菌药物的新靶点都是我们需要攻克难题。

参考文献

- [1] 刘又宁,余丹阳,孙铁英,等. 中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(2):86-90.
- [2] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133-163.
- [3] Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections[J]. J Infect, 2014, 69(3): 278-283.
- [4] McCarthy MW, Walsh TJ. PCR methodology and applications for the detection of human fungal pathogens [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2016, 16(9): 1025-1036.
- [5] Ricna D, Lengerova M, Bezdicek M et al. Detection and identification of fungi in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients using pan-fungal PCR[J]. Folia Microbiol(Praha), 2019, 64(3): 421-428.
- [6] Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(2): 89-96.
- [7] Yan C, Tai X, Wei Q, et al. Lung MRI of invasive fungal infection at 3 Tesla: evaluation of five different pulse sequences and comparison with multidetector computed tomography(MDCT)[J]. Eur Radiol, 2015, 25(2): 550-557.
- [8] Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(6): 892-899.
- [9] Chai LA, Netea MG, Teerenstra S, et al. Early proinflammatory cytokines and C-reactive protein trends as predictors of outcome in invasive aspergillosis[J]. J Infect Dis, 2010, 202(9): 1454-1462.
- [10] Chai LY, Hsu LY. Recent advances in invasive pulmonary aspergillosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17(3): 160-166.
- [11] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.
- [12] Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(6): 542-554.
- [13] Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, et al. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007-2009[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(10): 1846-1854.
- [14] Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(Suppl 7): 53-67.

(收稿日期:2019-07-22)