

## 深部真菌感染的先发治疗

### Preemptive therapy of systemic fungal infections

李光辉(LI Guang-hui)

(复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040)

(Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[关键词] 真菌;深部真菌感染;先发治疗

[中图分类号] R379 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)01-0001-02

近 20 年来,机会真菌所致侵袭性感染显著增高,同时其发病率和病死率也随之增高,主要的机会真菌感染为白假丝酵母菌、新生隐球菌和烟曲霉所致;但近年来,其他机会真菌亦日益重要,如非白假丝酵母菌、除烟曲霉外的其他曲霉、毛孢子菌属、红酵母属、接合菌属(根霉、毛霉等)、镰刀霉属、赛多孢菌属以及各种暗色真菌等<sup>[1]</sup>。

深部真菌感染患者的治疗策略根据不同情况可分为预防治疗(prophylactic therapy)、经验治疗(empirical therapy)、先发治疗(preemptive therapy)和目标治疗(target therapy)<sup>[2-3]</sup>。上述治疗策略中,先发治疗目前尚缺乏国际公认的定义,许多问题仍有待进一步阐明。

先发抗真菌治疗是对已有真菌感染迹象但尚无临床表现的患者进行抗真菌治疗。现已确认对移植受体应监测巨细胞病毒(CMV)抗原、CMV 培养和基因检测,如确证患者存在 CMV 脱壳时,在出现临床症状前开始抗病毒治疗,即先发治疗,可提高治愈率。由此提示对高危患者也可采取先发抗真菌治疗,可能是有益的。临床研究证明早期检测和早期治疗可提高深部真菌病患者的存活率;但实际应用的病例不多,问题是尚缺少合适的替代指标提示真菌感染迹象。近年来,由于诊断技术的进展和认识的提高,如肺部高分辨 CT 的早期特征性改变(光晕

征等)、血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)、血清 1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G 试验)以及聚合酶链反应(PCR)等分子生物学方法的特异性检测,使先发治疗成为可能<sup>[3-4]</sup>。其重要意义在于尽可能降低经验性治疗所导致的抗真菌药物的过度使用及其所致不良反应,降低真菌耐药及医疗费用增加的可能性,并可有效治疗经替代指标诊断的深部真菌感染患者。2008 年美国感染病学会《曲霉病治疗指南》指出,先发治疗为经验治疗的逻辑延伸,定义为对高危患者除发热和粒细胞缺乏外,尚有替代指标阳性的患者进行早期抗真菌治疗<sup>[5]</sup>。

临床实践中对有高危因素的患者开展连续检测,如发现替代指标中 GM 试验、G 试验阳性或肺部高分辨 CT 出现特征性改变即可开始抗真菌治疗。

GM 试验:半乳甘露聚糖抗原为曲霉细胞壁的特异性细胞壁多糖成分,一般于发病 5~8 d 后开始增高,可自侵袭性曲霉病患者的血液、支气管肺泡灌洗液和脑脊液中检测。GM 试验可用于造血干细胞移植受者和血液系统恶性疾病患者侵袭性曲霉病的诊断,亦可用于判断病情进展、评估治疗反应;其敏感性为 80.7%,特异性为 89.2%,连续 2 次以上阳性者特异性增高。阳性标准为 OD 值 $\geq 0.5$ 。但本试验结果可受到真菌感染部位、真菌释出 GM 的

[收稿日期] 2008-08-13

[作者简介] 李光辉(1962-),男(汉族),河南省鲁山县人,主任医师,主要从事感染病的诊断与治疗、细菌耐药性、医院感染防治、抗感染药物临床研究。现任复旦大学附属华山医院抗生素研究所临床室副主任、医院感染管理科常务副主任、医院感染管理委员会副主任、中华预防医学会医院感染控制分会委员、中华医学会感染病分会细菌与真菌专业组委员、中华医学会上海分会感染与化疗学会委员、上海市医院感染专家委员会委员,《中华医院感染学杂志》编委、《中国感染与化疗杂志》与《药物流行病学杂志》常务编委。曾在美国纽约奥尔巴尼医学院感染科、英国伦敦大学皇家伦敦医院医学微生物科、瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡医学院霍定医院临床细菌科作访问学者。擅长难治性感染、医院获得性感染、免疫缺陷者感染及多重耐药菌感染的诊断与治疗。近年在国内外核心期刊发表论文 40 余篇,参编 10 余部药理学专著。

[通讯作者] 李光辉 E-mail: liguanghui@fudan.edu.cn

量、使用抗真菌药和某些抗菌药以及某些食物等因素的影响。假阳性见于新生儿双歧杆菌定植、支气管肺泡灌洗液应用复方电解质注射液、应用哌拉西林/他唑巴坦及阿莫西林/克拉维酸、其他真菌(青霉菌属、组织胞浆菌属、芽生菌属)感染患者。虽然存在上述问题,GM 试验仍有较好的临床实用性,尤其是用于高危患者连续监测时<sup>[3-9]</sup>。

G 试验:用于血液系统恶性肿瘤患者深部真菌感染和真菌血症的诊断。除接合菌属和隐球菌属外多种侵袭性真菌感染都可能为阳性,可用于血液、支气管肺灌洗液、脑脊液的检测;敏感性 67%~100%,特异性 90%,连续 2 次阳性时特异性可增至 96%,阴性预测值(指试验阴性者无病的可能性)100%。临床研究显示<sup>[3,5,8]</sup>,血清 1,3  $\beta$ -D-葡聚糖抗原在正常人群中血浓度一般 $<10$  pg/mL,而真菌感染时则浓度一般 $>20$  pg/mL;体液中的蛋白酶可干扰检测结果;输注白蛋白或球蛋白,使用葡聚糖污染的试管、医用纱布、血液透析使用深度薄膜过滤器,输注抗肿瘤的多糖类药,体外试验应用头孢菌素类、碳青霉烯类药和氨苄西林/舒巴坦等可出现假阳性。迄今,G 试验并未在儿科和实体器官移植患者中进行评价。

PCR 方法用于诊断真菌感染是研究的热点,可扩增和检测特异性的 DNA 序列,用于生长缓慢或难以培养的真菌感染的诊断。PCR 检测具有高度敏感性及特异性。目前仍处于研究阶段,尚未被批准用于临床<sup>[3-4]</sup>。

GM 试验和 G 试验联合用于诊断侵袭性曲霉病时特异性达 100%,阳性预测值达 100%,但需除外影响敏感性和阴性预测值的因素。G 试验一般早于 GM 试验出现阳性结果。

免疫缺陷患者肺部高分辨 CT 显示光晕征和空气新月征为诊断侵袭性肺曲霉病的重要特征,但该影像学改变并非特异性,亦可见于其他真菌或病原体感染。如接合菌属、镰刀霉属、赛多孢菌属等血管侵袭性真菌感染以及铜绿假单胞菌、奴卡菌也可表现为光晕征和其他与侵袭性曲霉相似的影像学特征<sup>[5]</sup>。

先发治疗有赖于临床医生的警惕性及实验室诊断技术的进步。目前非培养病原诊断方法是研究的

热点。新的血清学诊断方法,包括半乳甘露聚糖检测、 $\beta$ -D-葡聚糖检测以及对于真菌特异 DNA 的 PCR 技术,与临床表现、微生物培养,尤其是 CT 扫描一起,为开始先发治疗、监测疾病的病程和评价治疗的反应提供了更多的参考价值。但目前先发治疗尚存在许多问题有待解决,首先是缺乏可靠的替代指标,尤其是病原特异性的替代指标;其次是缺乏临床研究资料,难以确定适应证、适用人群,提示可能的病原真菌,以及建议可供选用的具体治疗方案。先发治疗药物选择应参考所检测到的真菌种类而定。治疗应足量、足疗程,以免复发。

#### [参考文献]

- [1] Pfaller M A, Pappas P G, Wingard J R. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends [J]. Clin Infect Dis, 2006,43(Suppl 1):S3-S14.
- [2] 李光辉,汪复. 重视与加强深部真菌感染的临床研究[J]. 中国抗感染化疗杂志,2005,5(4):193-194.
- [3] 李光辉. 深部真菌感染诊断治疗进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(4):277-280.
- [4] 汪复. 侵袭性真菌感染的诊治现状[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(6):428-431.
- [5] Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008,46(3):327-360.
- [6] Kedzierska A, Kochan P, Pietrzyk A, et al. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnosics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and 1-3-beta-D-glucan antigens [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007,26:755-766.
- [7] Maertens J, Deeren D, Dierickx D, et al. Preemptive antifungal therapy: still a way to go [J]. Curr Opin Infect Dis,2006,19(6):551-556.
- [8] Herbrecht R, Berceanu A. Beta-D-glucan detection test: a step toward preemptive therapy for fungal infections in leukemic patients? [J]. Clin Infect Dis,2008,46:886-889.
- [9] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study [J]. Clin Infect Dis,2005,41(9):1242-1250.