

WHO 首次发布 19 种重点真菌病原体清单 侵人性真菌感染的防治迫在眉睫

▲解放军总医院呼吸与危重症医学科 刘又宁



刘又宁 教授

10 月 25 日, WHO 针对侵袭性真菌病 (IFD) 首次发布重点真菌病原体清单, 旨在呼吁各国政府和研究人员做出重大努力, 加强对名单上 19 种真菌的应对, 关注并推动进一步的研究和政策干预措施, 以加强全球应对真菌感染和抗真菌耐药性的能力。这份重点真菌病原体清单的发布对于我国来说有何启示?

WHO 发布的重点真菌病原体清单

极度优先级	高度优先级	中度优先级
 新生隐球菌	 光滑念珠菌	 赛多孢霉属
 耳念珠菌	 组织胞浆菌属	 多育赛多孢
 烟曲霉	 真菌性足菌肿病原体	 球孢子菌属
 白念珠菌	 毛霉目	 克柔念珠菌
	 镰刀菌属	 格特隐球菌
	 热带念珠菌	 马尔尼菲篮状菌
	 近平滑念珠菌	 耶氏肺孢子菌
扫一扫 关联阅读全文		 副球孢子菌属

侵人性真菌感染明显增多

众所周知, 感染性疾病的病原体有多种, 大致可分为: 原虫、细菌 (包括立克次体、螺旋体、支原体、衣原体等)、真菌、病毒等。到目前为止, 我们日常医疗工作的重点仍是应对细菌感染。因为细菌感染更多发、更常见, 也经常威胁生命。同时, 人类也成功开发出品种繁多、作用机制各异的有效抗菌药物。但随着抗菌药物的进步, 道高一尺魔高一丈, 细菌耐药的“本事”也不断增强, 以致在 2017 年 WHO 正式发布了重点耐药细菌的清单。

说到病毒感染, 以“新冠”、SARS 等为代表的呼吸道病毒传

染病, 已令全世界疲惫不堪。但目前除 AIDS、埃博拉等少数超级致命病毒感染外, 日常见到的大多数病毒感染, 都是轻症、自限的。不过与抗细菌及下述的抗真菌治疗相比, 抗病毒治疗药物大多数效果更不能令人满意。令人担心的是, 倘若某日某种传染性强, 致死率高的病毒在世界范围大流行, 因尚缺少疫苗与真正有效药物, 将导致灾难发生。

在抗细菌治疗尚看不到终点在何处, 抗病毒治疗更令人失望之时, 因各种原因, 其中也包括抗细菌药物的过度应用, 侵人性真菌感染, 特别是重症、威胁生命、缺少

更有效药物的真菌感染明显增多。

在我大学刚毕业的年代, 说到真菌, 第一印象只是皮癣, 临床很少看到肺真菌病等侵人性真菌感染。而现今, 曲霉、毛霉、隐球菌、念珠菌、马尔尼菲篮状菌等真菌引起的肺真菌病已很常见。某些已成功进行脏器、骨髓移植的患者本可期望短期内康复, 却最终死于肺曲霉病、念珠菌血症等致命真菌感染。面对上述状况, WHO 发布重点真菌病原体清单完全可以理解, 也可以说是及时的、必要的, 有划时代意义。预示人类抗感染治疗正在进入更加复杂, 说不定也是更加困难的新阶段。

结合本土、本专业实际应对侵人性真菌感染

包括真菌在内, 各种致病微生物在世界不同地区的分布与耐药特性存在很大差异。我国呼吸科、血液科等都开展了全国范围内的真菌病流行病学调查, 基本摸清了我国真菌病的主要临床特

点, 终结了按外国指南诊治中国真菌病的时代。但客观地说, 此次 WHO 公布的清单与中国的实际情况基本符合。

本人曾牵头对中国肺真菌病做过 10 年跨度的多中心回顾性分析, WHO 列出的四种最优优先级的真菌有三种: 烟曲霉属、新生隐球菌、白色念珠菌都是肺真菌病最常见的病原体; 其次是毛霉菌、耶氏肺孢子菌、马尔尼菲篮状菌等。与国外报告主要不同是白色念珠菌引起的下呼吸道感染, 在我国可能并不罕见。

WHO 的“清单”只能提纲挈领地对我们提出警示, 特别偏重高层次的总体应对措施。作为临床医生, 我们一定要结合国内本地区、本专业的实际情况来应对侵人性真菌感染。比如地方性真菌病, 在我国南方与东南亚以马尔尼菲篮状菌为多见。欧美国家常见的组织

胞浆菌感染, 在我国相对较少。同样是新型隐球菌感染, 在我国南方更常见, 北方相对少见。隐球菌所致中枢系统感染往往是致命的, 但在肺部往往表现为局灶性结节, 缺少临床症状。同样是白色念珠菌, 在痰中分离到意义不大, 如在血中分离到, 则很可能为念珠菌血症。

细菌感染, 特别是耐药细菌感染, 已令我们焦头烂额。但相对细菌, 真菌感染的诊治则更加任重道远。如真菌培养鉴定比细菌需要更长的时间, 真菌体外药敏测定更加复杂, 对临床指导意义也有限。特别是对于毛霉等越来越常见的耐药真菌, 目前我们可选择手段仍然很少。因此, 笔者想强调一句, 与耐药细菌感染同样, 我们除治疗外更要重视预防, 比如减少不必要的广谱抗菌药物、肾上腺皮质激素、各种免疫抑制剂的应用等。

毛霉: 潜藏自然界的可怕对手

▲江苏省第二中医院呼吸与危重症医学科 贺彬婵 徐小勇
 南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科 施毅

毛霉菌曾被称为接合菌病, 是一种侵袭性真菌病。近年来, 毛霉菌全球发病率逐渐增加, 其诊断困难、进展迅速、病死率高, 对临床医生来说是极可怕的“对手”, 需引起高度重视。毛霉菌是由毛霉目真菌引起的感染性疾病, 其中最常见的是根霉属、毛霉属、横梗霉属等。感染可能来源于毛霉菌孢子的吸入、摄入受毛霉污染的食物, 或毛霉接种到破损的皮肤或伤口中。毛霉菌主要发生在严重免疫功能低下的宿主, 也可见于糖尿病控制不佳或免疫正常患者。

警惕毛霉菌相关临床迹象

粒缺、造血干细胞移植或实体器官移植患者 存在持续性发热或呼吸道症状, 胸部 CT 出现反晕征、> 10 个结节、胸腔积液。
糖尿病患者 颜面部疼痛、鼻窦炎、眼球突出、黑朦, 头颅 CT 提示骨破坏, 头颅 MRI 提示累及眼眶、大脑。
外伤患者 存在持续性发热或呼吸道症状或外伤后出现焦痂样改变。
无潜在疾病的患者 腰痛、发热、无菌性血尿患者, 超声 / 腹部 CT 显示有肾脏增大、无肾积水、伴肾低密度区、皮质边缘征。
成人糖尿病透析患者或使用广谱抗菌药物的营养不良或早产儿 伴有腹部肿块、腹胀、呕吐胆汁, 伴或不伴有消化道出血, 腹部 CT 或 MRI 提示孤立性腹部肿块。

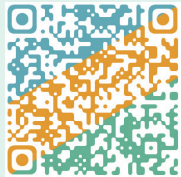
有临床迹象的高危人群需进一步完善检查, 包括: (1) 影像学检查: 若诊断鼻窦炎, 强烈建议行内窥镜检查以诊断毛霉菌, 若怀疑眼或脑部疾病, 则应行核磁共振检查以代替 CT; (2) 完善 G 实验和 GM 实验以行鉴别诊断, 并评估是否存在混合感染; (3) 活检标本: 推荐使用荧光染色及特殊染色 (PAS/GMS) 行直接镜检, 推荐活检组织培养及药敏, 在新鲜标本和原位切片上使用分子方法; (4) 血清、BALF 和其他体液中 DNA 检测较有前景, 如 mNGS。毛霉菌暂缺乏明确的生物标记物, 诊断依赖于组织病理学和微生物学。临床医生需注意, 标本的采集至关重要, 尤其是开放性伤口, 需清除表面痂皮后采集新鲜的组织块。

毛霉菌的治疗遵循“三原则”, 立即纠正和控制引起毛霉菌的病因; 积极采取外科清创手术或病灶切除手术; 早期积极应用抗真菌药物全身治疗。在纠正病因的基础上, 首选手术治疗联合系统性抗真菌治疗。一旦有机会, 尽早行手术治疗, 力求切缘阴性的全病灶切除, 并根据需要重复切除或清创。系统性抗真菌治疗对怀疑患有毛霉菌的免疫功能低

下患者, 应立即启动治疗, 并尽快确诊。

一线单药抗真菌治疗: 脂质体两性霉素 B 5~10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。应从治疗的第一天开始就给予足量, 避免缓慢增加药物剂量。用药期间若出现严重的肾毒性, 可以在必要时减少剂量。当感染累及中枢或发生在实体器官移植者中时, 推荐使用 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的脂质体两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质复合物。肾功能不全的患者, 可静脉使用艾沙康唑或泊沙康唑。目前联合用药的证据尚不确切。

治疗期间, 每周行影像学检查, 并评估治疗反应性。若脂质体两性霉素 B 初始治疗失败, 推荐更换为艾沙康唑、泊沙康唑静脉制剂。若艾沙康唑或泊沙康唑初始治疗失败, 推荐脂质体两性霉素 B 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。目前没有明确的疗程, 数周至数月不等, 建议疗程 3~6 个月, 直到症状缓解、免疫抑制逆转和影像学完全缓解。



扫一扫
关联阅读全文