

· 标准与讨论 ·

重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)

中华医学会重症医学分会

ICU 患者是侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)的高发人群,且 IFI 正成为导致 ICU 患者死亡的重要病因之一。当前,国内外有些学者把 IFI 称为侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD),对此尚有争论。为使重症医学工作者对 IFI 有一个全面、系统的认识,中华医学会重症医学分会组织相关专家,依据近年来国内外研究进展和临床实践,制定了重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南,旨在指导与规范我国 ICU 医生的临床医疗实践工作。

一、ICU 患者 IFI 的流行病学

1. ICU 患者 IFI 的发病率:在过去的几十年中 ICU 患者 IFI 的发病率不断升高,占医院获得性感染的 8% ~ 15%。以念珠菌为主的酵母样真菌和以曲霉为主的丝状真菌是 IFI 最常见的病原菌,分别占 91.4% 和 5.9%。在美国,念珠菌血症已跃居院内血源性感染的第 4 位。研究显示,器官移植受者真菌感染的发病率为 20% ~ 40%,而 AIDS 患者发生真菌感染的可能性高达 90%。尽管抗真菌的非药物治疗措施越来越受到重视,且不断有新的抗真菌药物问世,但 IFI 的发病率仍呈明显上升趋势。

2. ICU 患者 IFI 的重要病原菌:ICU 患者 IFI 的病原菌主要包括念珠菌和曲霉。ICU 患者 IFI 仍以念珠菌为主,其中白念珠菌是最常见的病原菌(占 40% ~ 60%)。但近年来非白念珠菌(如光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌等)感染的比例在逐渐增加。

侵袭性曲霉感染的发生率亦在逐渐上升,占有 IFI 的 5.9% ~ 12.0%。曲霉多存在于潮湿阴暗且缺乏通风的环境中,其孢子飘浮于空气中易被患者吸入。曲霉属中最常见的是烟曲霉、黄曲霉及黑曲霉,焦曲霉与土曲霉较少见。另外,赛多孢霉属、镰孢霉属、接合菌中的根霉属与毛霉属的感染率亦有所升高。

3. ICU 患者 IFI 的病死率:ICU 患者 IFI 的病死率很高,仅次于血液系统肿瘤患者。

侵袭性念珠菌感染的病死率达 30% ~ 60%,而念珠菌血症的粗病死率甚至高达 40% ~ 75%,其中光滑念珠菌和热带念珠菌感染的病死率明显高于白念珠菌等其他念珠菌。

尽管 ICU 患者侵袭性曲霉感染发生率低,但其病死率高,是免疫功能抑制患者死亡的主要原因。

4. ICU 患者 IFI 的高危因素:在 ICU 中,IFI 除了可发生于存在免疫抑制基础疾病或接受免疫抑制治疗的患者外,更

多的则是发生于之前无免疫抑制基础疾病的重症患者,这与疾病本身或治疗等因素导致的免疫麻痹/免疫功能紊乱有关。

与其他科室的患者相比,ICU 患者最突出的特点是其解剖生理屏障完整性的破坏。ICU 患者往往带有多种体腔和血管内的插管,且消化道难以正常利用,较其他患者具有更多的皮肤、黏膜等解剖生理屏障损害,故使得正常定植于体表皮肤和体腔黏膜表面的条件致病真菌以及环境中的真菌易于侵入原本无菌的深部组织与血液。

ICU 患者 IFI 的高危因素主要包括:(1)ICU 患者病情危重且复杂;(2)侵入性监测与治疗手段的广泛应用;(3)应用广谱抗菌药物;(4)常合并糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤等基础疾病;(5)糖皮质激素与免疫抑制剂在临床上的广泛应用;(6)器官移植的广泛开展;(7)肿瘤化疗/放疗、HIV 感染等导致患者免疫功能低下;(8)随着 ICU 诊治水平的不断提高,使重症患者生存时间与住 ICU 的时间延长。

二、IFI 常见病原真菌的特点

引起 IFI 的病原体可分为两类:真性致病菌与条件致病菌。前者仅由少数致病菌组成,主要包括组织胞浆菌与球孢子菌,它们可侵入正常宿主,也常在免疫功能低下的患者中引起疾病。在免疫功能受损的患者中,由真性致病菌所致的感染常为致命性的。条件致病菌主要包括念珠菌与曲霉,多侵犯免疫功能受损的宿主。念珠菌、曲霉、隐球菌、毛霉是最常见的引起 IFI 的病原菌。

1. 致病性念珠菌:念珠菌是最常见的一类条件致病菌,常见的致病性念珠菌(假丝酵母菌)有:白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、季也蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌。

念珠菌培养产生酵母样菌落。显微镜下,除光滑念珠菌外,大部分念珠菌在玉米吐温琼脂培养基上均可产生假菌丝及芽孢,白念珠菌还可产生厚膜孢子。在 37℃ 血清中培养 2 ~ 3 h,可长出芽管,是重要的实验室鉴别特征。

念珠菌广泛存在于自然界中,大多无致病性。作为人体的正常菌群,只有在机体防御机制受损时才会致病。其毒力由多种因素决定,包括念珠菌与组织的黏附性、念珠菌酵母相-菌丝相的双相等,同时念珠菌感染与机体防御功能密切相关。

2. 致病性曲霉:曲霉为条件致病菌,致病性曲霉的种群主要包括烟曲霉、黄曲霉和土曲霉等。曲霉的鉴定主要依赖形态学特征:通常以菌落形态和分生孢子头的颜色进行群的划分;然后以分生孢子的形态和颜色、产孢结构的数目、顶囊

的形态以及有性孢子的形态等进行种的鉴定。培养条件应标准化,常用的培养基为察氏琼脂或察氏酵母浸膏琼脂。

曲霉孢子 $2 \sim 5 \mu\text{m}$ 大小,易在空气中悬浮。吸入孢子后可引起曲霉病,肺和鼻窦最易受累,依据宿主的免疫状态可产生多种不同的临床类型。对免疫功能正常的个体,曲霉可成为过敏原或引起肺或鼻窦的局限性感;对免疫功能严重受损者,曲霉可在肺或鼻窦处大量生长,然后播散至身体其他器官。

3. 致病性隐球菌:隐球菌属中新生隐球菌是最常见的致病菌,它包括两个变种,即新生隐球菌新生变种和格特变种,前者广泛分布于世界各地,常存在于鸽粪等鸟类的排泄物中,几乎所有的 AIDS 患者并发的隐球菌感染均是由该变种引起;后者主要分布于热带、亚热带地区,可从桉树中分离到。

新生隐球菌培养产生奶油色酵母样菌落,显微镜下可见球形或椭圆形酵母细胞,直径 $2 \sim 5 \mu\text{m}$,第一代培养物有时可见小的荚膜。脑脊液直接涂片可见隐球菌的酵母细胞有较宽的荚膜。

健康人对该菌有免疫力,只有当机体抵抗力下降时,病原菌才易侵入人体致病。该菌最常侵犯中枢神经系统,也可引起严重的肺部病变,其主要感染途径为呼吸道。隐球菌病好发于 AIDS、糖尿病、晚期肿瘤、系统性红斑狼疮、器官移植等患者。

4. 双相真菌:双相真菌是指在人体和 37°C 条件下产生酵母相,而在 27°C 条件下产生菌丝相的一类真菌,为原发性病原真菌。主要包括申克孢子丝菌、马尔尼菲青霉、荚膜组织胞浆菌、粗球孢子菌、副球孢子菌、皮炎芽生菌。除孢子丝菌病多为皮肤外伤后感染外,其他真菌主要由呼吸道感染,但绝大多数感染者无症状,为自限性疾病,少数患者可发展为严重的系统性损害。

5. 致病性接合菌:接合菌纲包括毛霉目与虫霉目,其中毛霉目的致病菌主要包括毛霉、根霉、根毛霉和犁头霉;虫霉目的致病菌有蛙粪霉与耳霉,主要通过微小外伤和昆虫叮咬而感染。

接合菌可引起接合菌病。毛霉目所致感染最为常见,又称毛霉病,其发病有多种易感因素,如高血糖、代谢性酸中毒、大剂量应用糖皮质激素、白细胞减少等,大多数患者通过吸入空气中的毛霉孢子而感染,其次是食入或外伤致病,肺与鼻窦最常受累。

6. 卡氏肺孢子菌:卡氏肺孢子菌主要引起肺部感染,称为卡氏肺孢子虫肺炎 (*pneumocystis carinii* pneumonitis, PCP),主要见于 AIDS 与免疫功能受损者。

关于卡氏肺孢子菌的分类迄今仍有争议。近年来分子生物学研究显示,卡氏肺孢子菌与真菌有 60% 的相似性,而与原虫只有 20% 的相似性,故支持卡氏肺孢子菌为真菌的观点。该菌目前尚不能在体外培养获得,主要依靠直接涂片六胺银染色诊断。PCR 技术可作为辅助诊断手段。

三、IFI 的定义

IFI 系指真菌侵入人体组织、血液,并在其中生长繁殖引致组织损害、器官功能障碍、炎症反应的病理改变及病理生理过程。对于重症患者 IFI 的定义目前尚无统一定论,危险(宿主)因素、临床特征、微生物检查构成了此定义的基础。

四、重症患者 IFI 的诊断

重症患者 IFI 的诊断分 3 个级别:确诊、临床诊断、拟诊。

IFI 的诊断一般由危险(宿主)因素、临床特征、微生物学检查、组织病理学 4 部分组成。组织病理学仍是诊断的金标准。

(一) 确诊

1. 深部组织感染:正常本应无菌的深部组织经活检或尸检证实有真菌侵入性感染的组织学证据;或除泌尿系、呼吸道、副鼻窦外正常无菌的封闭体腔/器官中发现真菌感染的微生物学证据(培养或特殊染色)。

2. 真菌血症:血液真菌培养阳性,并排除污染,同时存在符合相关致病菌感染的临床症状与体征。

3. 导管相关性真菌血症:对于深静脉留置的导管行体外培养,当导管尖(长度 5 cm)半定量培养菌落计数 $> 15 \text{ CFU/ml}$,或定量培养菌落计数 $> 10^2 \text{ CFU/ml}$,且与外周血培养为同一致病菌,并除外其他部位的感染可确诊。若为隧道式或抗感染导管,有其特殊的定义,可参见相应的导管相关性感染指南。

(二) 临床诊断

至少具有 1 项危险(宿主)因素,具有可能感染部位的 1 项主要临床特征或 2 项次要临床特征,并同时具备至少 1 项微生物学检查结果阳性。

(三) 拟诊

至少具有 1 项危险(宿主)因素,具备 1 项微生物学检查结果阳性,或者具有可能感染部位的 1 项主要临床特征或 2 项次要临床特征。

(四) 诊断 IFI 的参照标准

1. 危险(宿主)因素:

(1) 无免疫功能抑制的患者,经抗生素治疗 72 ~ 96 h 仍有发热等感染征象,并满足下列条件之一的为高危人群。

① 患者因素:

I. 老年(年龄 > 65 岁)、营养不良、肝硬化、胰腺炎、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等肺部疾病、肾功能不全、严重烧伤/创伤伴皮肤缺损、肠功能减退或肠麻痹等。

II. 存在念珠菌定植,尤其是多部位定植(指同时在 2 个或 2 个以上部位分离出真菌,即使菌株不同)或某一部位持续定植(指每周至少有 2 次非连续部位的培养呈阳性)。

若有条件,高危患者每周 2 次筛查包括胃液、气道分泌物、尿、口咽拭子、直肠拭子 5 个部位的标本进行定量培养,计算阳性标本所占的比例。当定植指数(CI) ≥ 0.4 或校正定植指数(CCI) ≥ 0.5 时有意义。CI 的诊断阈值:口咽/直肠拭子标本培养 $\text{CI} \geq 1 \text{ CFU/ml}$,胃液/尿 $\text{CI} \geq 10^2 \text{ CFU/ml}$,痰 $\text{CI} \geq 10^4 \text{ CFU/ml}$;CCI 的诊断阈值:口咽/直肠拭子标本培养 $\text{CCI} \geq 10^2 \text{ CFU/ml}$,胃液/尿/痰 $\text{CCI} \geq 10^5 \text{ CFU/ml}$ 。

②治疗相关性因素:

I. 各种侵入性操作:机械通气 > 48 h、留置血管内导管、留置尿管、气管插管/气管切开、包括腹膜透析在内的血液净化治疗等。

II. 药物治疗:长时间使用 3 种或 3 种以上抗菌药物(尤其是广谱抗生素)、多成分输血、全胃肠外营养、任何剂量的糖皮质激素治疗等。

III. 高危腹部外科手术:消化道穿孔 > 24 h、反复穿孔、存在消化道瘘、腹壁切口裂开、有可能导致肠壁完整性发生破坏的手术及急诊再次腹腔手术等。

(2) 存在免疫功能抑制的患者(如血液系统恶性肿瘤、HIV 感染、骨髓移植/异基因造血干细胞移植、存在移植抗宿主病等),当出现体温 > 38℃ 或 < 36℃,满足下述条件之一的为高危人群。

①存在免疫功能抑制的证据,具备下述情况之一:

I. 中性粒细胞缺乏($< 0.5 \times 10^9/L$)且持续 10 d 以上;

II. 之前 60 d 内出现过中性粒细胞缺乏并超过 10 d;

III. 之前 30 d 内接受过或正在接受免疫抑制治疗或放疗(口服免疫抑制剂 > 2 周或静脉化疗 > 2 个疗程);

IV. 长期应用糖皮质激素(静脉或口服相当于泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上 > 2 周)。

②高危的实体器官移植受者:

I. 肝移植伴有下列危险因素:再次移植、术中大量输血、移植后早期(3 d 内)出现真菌定植、较长的手术时间、肾功能不全、移植后继发细菌感染等。

II. 心脏移植伴有下列危险因素:再次手术、巨细胞病毒(CMV)感染、移植后需要透析、病区在 2 个月内曾有其他患者发生侵袭性曲霉感染等。

III. 肾移植伴有下列危险因素:年龄 > 40 岁、糖尿病、CMV 感染、移植后伴细菌感染、术后出现中性粒细胞减少症等。

IV. 肺移植伴有下列危险因素:术前曲霉支气管定植、合并呼吸道细菌感染、CMV 感染、糖皮质激素治疗等。

③满足上述无免疫功能抑制的患者中所述的任意一条危险因素。

2. 临床特征:

(1) 主要特征:存在相应部位感染的特殊影像学改变的证据。

如侵袭性肺曲霉感染的影像学特征包括:早期胸膜下密度增高的结节实变影;光晕征(halo sign);新月形空气征(air-crescent sign);实变区域内出现空腔等。是否出现上述典型影像学特征,取决于基础疾病的种类、病程所处的阶段、机体的免疫状态,ICU 中大部分无免疫功能抑制的患者可无上述典型的影像学表现。

(2) 次要特征:满足下述可疑感染部位的相应症状、体征、至少 1 项支持感染的实验室证据(常规或生化检查)3 项中的 2 项:

①呼吸系统:近期有呼吸道感染症状或体征加重的表现

(咳嗽、咳痰、胸痛、咯血、呼吸困难、听诊闻及肺内湿啰音等);呼吸道分泌物检查提示有感染或影像学出现新的、非上述典型的肺部浸润影。

②腹腔:具有弥漫性/局灶性腹膜炎的症状或体征(如腹痛、腹胀、腹泻、肌紧张、肠功能异常等),可有或无全身感染表现;腹腔引流管、腹膜透析管或腹腔穿刺液标本生化或常规检查异常。

③泌尿系统:具有尿频、尿急或尿痛等尿路刺激症状;下腹触痛或肾区叩击痛等体征,可有或无全身感染表现;尿液生化检查及尿沉渣细胞数异常(男性 WBC > 5 个/HP,女性 > 10 个/HP);对于留置尿管超过 7 d 的患者,当有上述症状或体征并发现尿液中有絮状团块样物漂浮或沉于尿袋时亦应考虑。

④中枢神经系统:具有中枢神经系统局灶性症状或体征(如精神异常、癫痫、偏瘫、脑膜刺激征等);脑脊液检查示生化或细胞数异常,未见病原体及恶性细胞。

⑤血源性:当出现眼底异常、心脏超声提示瓣膜赘生物、皮下结节等表现而血培养阴性时,临床能除外其他的感染部位,亦要高度怀疑存在血源性真菌感染。

3. 微生物学检查:所有标本应为新鲜、合格标本。其检测手段包括传统的真菌涂片、培养技术以及新近的基于非培养的诊断技术。包括:(1)血液、胸腹水等无菌体液隐球菌抗原阳性;(2)血液、胸腹水等无菌体液直接镜检或细胞学检查发现除隐球菌外的其他真菌(镜检发现隐球菌可确诊);(3)在未留置尿管的情况下,连续 2 份尿样培养呈酵母菌阳性或尿检见念珠菌管型;(4)直接导尿术获得的尿样培养呈酵母菌阳性(尿念珠菌 $> 10^5 \text{ CFU/ml}$);(5)更换尿管前后的 2 份尿样培养呈酵母菌阳性(尿念珠菌 $> 10^5 \text{ CFU/ml}$);(6)气道分泌物[包括经口、气管插管、支气管肺泡灌洗、保护性标本刷(PSB)等手段获取的标本]直接镜检/细胞学检查发现菌丝/孢子或真菌培养阳性;(7)经胸、腹、盆腔引流管/腹膜透析管等留取的引流液直接镜检/细胞学检查发现菌丝/孢子或真菌培养阳性;(8)经脑室引流管留取的标本直接镜检/细胞学检查发现菌丝/孢子或培养阳性;(9)血液标本半乳甘露聚糖抗原(GM)或 β -1,3-D 葡聚糖(G 试验)检测连续 2 次阳性。

五、重症患者 IFI 的预防

1. 一般预防:积极治疗原发病,尽可能保护解剖生理屏障,减少不必要的侵入性操作。已存在解剖生理屏障损伤或进行了必要的有创操作后,应注意积极保护并尽早恢复屏障的完整性。如尽早拔除留置的导管,缩短静脉营养的应用时间,早日转为肠内营养等;对有免疫功能抑制的患者,需促进免疫功能的恢复。

加强对 ICU 环境的监控,进行分区管理,建立隔离病房。严格执行消毒隔离制度、无菌技术操作规程、探视制度及洗手制度等,减少交叉感染的几率。对病房、仪器、管路等进行定期严格的消毒,尽可能减少灰尘,避免污水存留,并加强病房的通风。此外,尚需对医护人员及患者家属加强卫生宣教

力度,开展医院感染监控,了解侵袭性真菌在当地的病种及其流行状况。

推荐意见 1:预防 IFI 首先要治疗原发病,尽可能保护并早期恢复解剖生理屏障(推荐级别为 E 级)

推荐意见 2:预防 IFI 需加强对 ICU 环境的监控(推荐级别为 E 级)

2. 靶向预防:对存在免疫功能抑制的患者,预防用药可减少其尿路真菌感染的发生,同时呼吸道真菌感染和真菌血症的发生率亦表现出下降趋势。

在 ICU 中,对存在免疫功能抑制的患者(有高危因素的粒细胞缺乏患者,接受免疫抑制治疗的高危肿瘤患者;具有高危因素的肝移植与胰腺移植患者;高危的 HIV 感染患者)需进行预防治疗,预防治疗应持续到完全的免疫抑制治疗结束,或持续到免疫抑制已出现缓解。

推荐意见 3:对免疫功能抑制的重症患者应进行抗真菌药物的预防治疗(推荐级别为 A 级)

ICU 内有部分患者,如机械通气时间超过 48 h,预期在 ICU 内停留时间超过 72 h;吻合口漏;感染性休克患者等,均为 IFI 的高危人群。有研究显示,靶向预防治疗能降低真菌感染的发生率。但近期的 Meta 分析显示,预防性用药虽降低了真菌感染的发生率,但未能改善预后,且同时存在耐药、花费增加的问题。由于实施预防用药存在有不可避免的副作用,过度使用又会出现耐药的危险,故尚需进行更大规模的试验来明确预防用药的获益人群。

推荐意见 4:对 ICU 内无免疫抑制的患者一般不进行抗真菌药物的预防治疗(推荐级别为 C 级)

3. 预防性抗真菌药物种类的选择:氟康唑对预防大部分非光滑、非克柔的念珠菌感染能起到有益的作用,通常口服氟康唑 400 mg/d。有部分研究建议首剂量加倍(800 mg)。当肌酐清除率低于 25 ml/min 时,剂量要降至 200 mg/d。氟康唑静脉使用剂量成人为 200~400 mg/d。

伊曲康唑的抗菌谱广,可扩展至曲霉与非白念珠菌。预防治疗通常用伊曲康唑口服液 400 mg/d 或静脉注射液 200 mg/d。为减少口服液的胃肠不良反应,可在初始几天联合使用伊曲康唑胶囊和口服液,或短期用静脉注射液后改口服制剂。

预防性应用伏立康唑可减少肺移植患者和异基因骨髓干细胞移植等患者曲霉感染的发生,但一级预防与二级预防的研究尚在进行中。

棘白菌素类,如卡泊芬净与米卡芬净,用于 IFI 的预防有效而安全,通常卡泊芬净与米卡芬净的剂量为 50 mg/d。

两性霉素 B 脱氧胆酸盐因其输注相关反应与肾毒性,一般不用于预防治疗。有研究显示,小剂量的两性霉素 B($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg} \text{ 体重}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)用于 IFI 的预防是有益的。目前常以两性霉素 B 脂质体替代。研究表明,危重肝移植患者应用两性霉素 B 脂质体可减少曲霉感染的发生率,累积药量为 1~1.5 g,如同时接受肾脏替代治疗,药量可增至 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg} \text{ 体重}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。近年西班牙的学者汇总了 5 项两性霉素 B 脂质

体应用于肝移植患者的研究,结果显示,用 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg} \text{ 体重}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 两性霉素 B 脂质体预防真菌感染,有较好的疗效。

氟胞嘧啶的抗菌谱相对窄,有明显的毒副作用,单药使用易出现耐药,故不推荐其作为预防药物使用。

六、重症患者 IFI 的治疗

(一)抗真菌治疗原则

由于真菌感染的复杂性,目前多提倡分层治疗,包括预防性治疗、经验性治疗、抢先治疗及目标性治疗。

1. 经验性治疗:针对的是拟诊 IFI 的患者,在未获得病原学结果之前,可考虑进行经验性治疗。药物的选择应综合考虑可能的感染部位、病原真菌、患者预防用药的种类及药物的广谱、有效、安全性和效价比等因素。

关于经验性治疗的研究目前主要集中在持续发热的中性粒细胞减少症患者。对于这类患者应用唑类、棘白菌素类及多烯类药物,临床症状改善明显。

推荐意见 5:对于拟诊 IFI 重症患者,应进行经验性抗真菌治疗(推荐级别为 E 级)

2. 抢先治疗:针对的是临床诊断 IFI 的患者。对有高危因素的患者开展连续监测,包括每周 2 次胸部摄片、CT 扫描、真菌培养及真菌抗原检测等。如发现阳性结果,立即开始抗真菌治疗,即抢先治疗。其重要意义在于尽可能降低不恰当的经验性治疗所致的抗真菌药物的不必要使用,降低真菌耐药及医疗花费增加的可能性。现有的关于抢先治疗与经验性治疗比较的研究显示,患者存活率无差异,经验性治疗的花费与应用的抗真菌药物相对更多。

抢先治疗有赖于临床医生的警觉性及实验室诊断技术的进步。新的血清学诊断方法,包括半乳甘露聚糖检测、 β -D-葡聚糖检测以及对于真菌特异 DNA 的 PCR 技术,与临床征象、微生物培养,尤其是 CT 扫描一起,为开始抢先治疗、监测疾病病程、评价治疗反应提供了更多有参考价值的资料。抢先治疗的药物选择应依据检测到的真菌种类而定。治疗应足量、足疗程,以免复发。

推荐意见 6:对 ICU 内临床诊断 IFI 患者建议行抢先治疗,同时进一步寻找病原学证据(推荐级别为 E 级)

推荐意见 7:对 ICU 内 IFI 高危患者,应开展连续监测,避免不恰当的经验性治疗,尽可能实施抢先治疗(推荐级别为 C 级)

3. 目标治疗:针对的是确诊 IFI 的患者。针对真菌种类进行特异性抗真菌治疗。以获得致病菌的药敏结果为依据,采用有针对性的治疗,也可适当依据经验治疗的疗效结合药敏结果来调整用药。药物选择要参考药物抗菌谱、药理学特点、真菌种类、临床病情和患者耐受性等因素后选定。

对微生物学证实的侵袭性念珠菌感染,主要应结合药敏结果进行用药。白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌对氟康唑敏感,同时也可选择其他唑类、棘白菌素类等药物;光滑念珠菌、克柔念珠菌因对氟康唑有不同程度的耐药,治疗时不应首选氟康唑,而应选择伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、两性霉素 B 及其含脂质体等。

大部分侵袭性曲霉感染的患者多为拟诊或临床诊断,少数患者能确诊。由于其诊断困难,易出现治疗不足或治疗过度。

(二) 器官功能障碍与抗真菌治疗

ICU 患者是 IFI 的高危人群,且往往均存在多器官功能障碍或衰竭,而临床常用的抗真菌药几乎均有肝肾毒性及其他毒副作用。在抗真菌治疗过程中,如何正确选择与合理使用抗真菌药物,尽可能避免或减少器官损害,是 ICU 医生必须面对的难题。

1. 常用抗真菌药物对器官功能的影响:两性霉素 B 脱氧胆酸盐抗菌谱广,临床应用广泛,但毒副作用多。使用过程中常出现高热、寒战、呕吐、静脉炎、低钾血症及肝肾功能损害等毒性反应。

与两性霉素 B 脱氧胆酸盐相比,两性霉素 B 含脂制剂注射相关并发症少,肾毒性明显降低,肝毒性无明显差异。其中两性霉素 B 脂质体的肾毒性及注射相关并发症最少,但两性霉素 B 胆固醇复合体的肾毒性发生率较高,寒战、发热等注射相关并发症的发生率也高于两性霉素 B 脂质体。

几乎所有的唑类抗真菌药均有肝脏毒性,但目前尚缺乏 ICU 患者使用唑类药物发生肝功能损害的大规模临床调查。氟康唑对肝肾功能的影响相对较小,是目前临床最常用的抗真菌药。伊曲康唑对肝肾等器官的功能有一定影响,但肾毒性明显低于两性霉素 B 脱氧胆酸盐,其引起肝损害多表现为胆汁淤积。对充血性心力衰竭或在伊曲康唑治疗中出现心力衰竭或症状加重的患者,应重新评价使用该药的必要性。与两性霉素 B 脱氧胆酸盐相比,伏立康唑的肝肾毒性明显减少,其肝毒性具有剂量依赖性。另外,应用伏立康唑可出现短暂视觉障碍与幻觉,一般停药后多可恢复。

以卡泊芬净、米卡芬净为代表的棘白菌素类药物主要在肝脏代谢,可引起肝功能异常,但肾毒性明显低于两性霉素 B 脱氧胆酸盐。米卡芬净的不良反应与卡泊芬净类似,可导致血胆红素增高,但几乎不影响肾功能。

推荐意见 8:抗真菌药物治疗应充分考虑基础肝肾功能状态以及药物对肝肾功能的影响(推荐级别为 E 级)

2. 肝肾功能损害时抗真菌药物的选择:

(1) 肝功能不全时药物的选择与剂量调整:肝功能不全患者应用唑类药物应密切监测肝功能。转氨酶轻度升高但无明显肝功能不全的临床表现时,可在密切监测肝功能的基础上继续用药;转氨酶升高达正常 5 倍以上并出现肝功能不全的临床表现时,应考虑停药,并密切监测肝功能。

伊曲康唑用于肝硬化患者时,其清除半衰期会延长,应考虑调整剂量。对转氨酶明显升高、有活动性肝病或出现过药物性肝损伤的患者应慎用伊曲康唑。

在轻度或中度肝功能不全患者中,可在密切监测肝功能的情况下使用伏立康唑,第一天负荷量不变,之后维持剂量减半。目前尚无伏立康唑应用于严重肝功能障碍患者的研究。

卡泊芬净在轻度肝功能障碍(Child-Pugh 评分 5~6)时

不需减量,中度肝功能障碍(Child-Pugh 评分 7~9)时需减量至 35 mg/d。目前尚无重度肝功能障碍(Child-Pugh 评分 >9)患者的用药研究,若存在重度肝功能障碍应考虑进一步减量或停药。

(2) 肾功能障碍或衰竭时药物的选择与剂量调整:氟康唑 80% 由原型经肾脏排出,肌酐清除率 > 50 ml/min 时无需调整用药剂量,肌酐清除率 < 50 ml/min 时剂量减半。

伊曲康唑其赋形剂羟丙基-β-环糊精从肾脏代谢,故肌酐清除率 < 30 ml/min 时,不推荐静脉给药。口服液的生物利用度较胶囊有所提高,达 53% 以上,若患者肠道吸收功能尚可时可考虑改为口服用药,空腹服用可提高生物利用度。

伏立康唑其赋形剂磺丁-β-环糊精钠从肾脏代谢,故肌酐清除率 < 50 ml/min 时,不推荐静脉给药。口服制剂生物利用度达 95% 以上,若患者肠道吸收功能尚可,可考虑改为口服用药。

卡泊芬净主要在肝脏代谢,肾功能障碍患者无需调整药量。

3. 器官功能障碍时两性霉素 B 的使用:延长两性霉素 B 的输注时间可减少其肾毒性与相关的寒战、高热等毒性反应。研究证实,24 h 持续静脉注射或延长两性霉素 B 脱氧胆酸盐的输注时间,可增加患者对其耐受性,减少低钾、低镁血症的发生,并降低肾毒性。另外,两性霉素 B 脱氧胆酸盐价格便宜,故 24 h 持续静脉注射两性霉素 B 脱氧胆酸盐仍可作为治疗 IFI 的手段。

推荐意见 9:延长两性霉素 B 脱氧胆酸盐的输注时间可增加患者对药物的耐受性,减少肾毒性(推荐级别为 C 级)

应用两性霉素 B 时,应尽量避免合并应用有肝肾毒性的药物。非甾体类抗炎药、氨基糖苷类抗生素、造影剂、环孢素 A、他克莫司等具有明显的肾毒性,与其合用时,可增加肾损害的危险性。另外,应尽量避免两性霉素 B 与可能影响肝功能的药物同时使用,以免增加肝细胞膜的通透性,出现肝脏损害。

在使用两性霉素 B 脱氧胆酸盐的过程中,如出现肾脏基础疾病恶化或血肌酐进行性升高、使用糖皮质激素及抗组胺等药物仍出现难以耐受的注射相关副作用、使用药物总量 > 500 mg 仍无效时,应考虑换药。

使用两性霉素 B 出现的肾功能损害,在停药后数日至数月后可逐渐恢复,永久性的肾衰竭少见。两性霉素 B 的肾毒性与药量呈正相关。肾功能损害大多发生于使用大剂量两性霉素 B 后(总剂量 > 4 g)。多项研究显示,应用不同剂量的两性霉素 B 脂质体治疗 IFI,疗效并无显著差异,但两性霉素 B 脂质体剂量越大,肾功能损害及低钾血症的发生率越高。一般认为,两性霉素 B 脂质体 3~5 mg · kg 体重⁻¹ · d⁻¹ 较为适宜,不宜进一步增加用药剂量。

4. 血液透析与血液滤过时抗真菌药物剂量的调整:血液透析与血液滤过对药代动力学的影响因素复杂多样,主要影响因素有药物分子量、分布容积、血浆蛋白结合率、筛过系数、室间转运速率常数、药物代谢途径(经肾脏清除的比

例)、超滤率等。药物分子量越小、血浆蛋白结合率越低,则血液透析与血液滤过时清除越多;若药物筛过系数低,则血液透析与血液滤过时清除较少。

两性霉素 B 含脂制剂蛋白结合率高,血液滤过时无需调整药量。氟康唑蛋白结合率低,血液透析与血液滤过时能够清除,故于每次透析后常规剂量给药 1 次。伊曲康唑的蛋白结合率为 99%,血液透析不影响静脉或口服的半衰期与清除率,但 β -环糊精可经血液透析清除,故血液透析时伊曲康唑给药剂量不变,只需在血液透析前给药,以便清除 β -环糊精。伏立康唑主要在肝脏代谢,血液透析与血液滤过时无需调整药量。卡泊芬净主要在肝脏代谢,血液滤过与血液透析时亦无需调整药量(表 1)。

推荐意见 10:接受血液净化的重症患者进行抗真菌治疗时,应根据药物的清除率来调整药物剂量(推荐级别为 D 级)

(三) 免疫调节治疗

对 IFI 的治疗还包括免疫调节治疗,主要包括胸腺肽 $\alpha 1$ (thymosin $\alpha 1$)、IL、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞输注等。免疫调节治疗的目的是增加中性粒细胞、吞噬细胞的数量,激活中性粒细胞、吞噬细胞和树突状细胞的杀真菌活性,增强细胞免疫,缩短中性粒细胞减少症的持续时间等。有研究表明,免疫治疗可改善中性粒细胞减少症 IFI 患者的预后,但尚缺乏大规模随机对照研究。

(四) 外科治疗

有些 IFI 需要行外科手术治疗,如曲霉肿,外科摘除是明确的治疗方法;对鼻窦感染的治疗应联合药物与外科方法,外科清创术与引流在治疗中十分重要;对心内膜炎患者应行心脏瓣膜置换手术,且术后要实施药物治疗。当然,对 IFI 患者需要实施外科治疗的情况还很多,如骨髓炎、心包炎、中枢神经系统感染引起的颅内脓肿等。

附录:IFI 的治疗药物简述

与其他抗感染药物不同,目前抗真菌药物在中国市场可选择范围相当有限,并且受限于经济、实验测定条件和医生对真菌感染的认识。具体应用还要结合患者个人情况,并参照药品说明书。

一、多烯类

1. 两性霉素 B:(1)适应证:可用于曲霉、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的 IFI;(2)药代动力学:几乎不被肠道吸收,静脉给药较为理想。血浆结合率高,可通过胎盘屏障、血浆半衰期为 24 h。肾脏清除很慢。(3)用法与用量:静脉给药,每天 0.5~1.0 mg/kg 体重。(4)注意事项:传统的两性霉素 B 制剂具有严重的肾毒性,需对患者进行严密的肾功能及血钾水平监测。当肾功能显著下降时应予减量,并应避免与其他肾毒性药物合用。

2. 两性霉素 B 含脂制剂:目前有 3 种制剂——两性霉素 B 脂质复合体(ABLC)、两性霉素 B 胶质分散体(ABCD)、两性霉素 B 脂质体(L-AmB),因其分布更集中于单核-吞噬细胞系统如肝、脾和肺组织,减少了在肾组织的浓度,故肾毒性较两性霉素 B 去氧胆酸盐低。由于采用脂质体技术制备,故价格较昂贵。(1)适应证:可用于曲霉、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的 IFI;无法耐受传统两性霉素 B 制剂的患者;肾功能严重损害,不能使用传统两性霉素 B 制剂的患者。(2)药代动力学:非线性动力学,易在肝脏及脾脏中浓集,肾脏中则较少蓄积。(3)用法与用量:推荐剂量 ABLC 为 5 mg/kg 体重,ABCD 为 3~4 mg/kg 体重,L-AmB 为 3~5 mg/kg 体重。起始剂量为每天 1 mg/kg 体重,经验治疗的推荐剂量为每天 3 mg/kg 体重,确诊治疗为每天 3 mg/kg 体重或 5 mg/kg 体重,静脉输注时间不应少于 1 h。(4)注意事项:肾毒性显著降低,输液反应亦大大减少,但仍需监测肾功能。

二、唑类

1. 氟康唑:(1)适应证:深部念珠菌病、急性隐球菌性脑膜炎、侵袭性念珠菌病的预防与治疗。(2)药代动力学:口服迅速吸收,进食对药物吸收无影响。蛋白结合率低,肾脏清除,血浆半衰期为 20~30 h,血中药物可经透析清除。(3)用法与用量:侵袭性念珠菌病 400~800 mg/d;念珠菌病的预防:50~200 mg/d,疗程不宜超过 2~3 周。(4)注意事项:长期治疗者注意肝功能。

2. 伊曲康唑:(1)适应证:曲霉、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌等引起的 IFI。(2)药代动力学:蛋白结合率为 99%,血浆半衰期为 20~30 h。经肝 P₄₅₀ 酶系广泛代谢,代谢产物经胆汁与尿液排泄。(3)用法与用量:第 1~2 天 200 mg,静脉注射,每天 2 次;第 3~14 天 200 mg,静脉注射,每天 1 次;输注时间不得少于 1 h;之后序贯使用口服液,200 mg 每天 2 次。(4)注意事项:长期治疗时应注意监测肝功能,不得与其他肝毒性药物合用,静脉给药不得与其他药物采用同一通路。

3. 伏立康唑:(1)适应证:免疫抑制患者的严重真菌感染、急性侵袭性曲霉病、由氟康唑耐药的念珠菌引起的侵袭性感染、镰刀霉菌引起的感染等。(2)药代动力学:高危患者中呈非线性药代动力学,蛋白结合率为 58%,组织分布容积为 4.6 L/kg 体重,清除半衰期为

表 1 CVVH、CVVHD 或 CVVHDF 及 IHD 时抗真菌药物的剂量调整

药物名称	CVVH	CVVHD 或 CVVHDF	IHD
氟康唑	200~400 mg, 每 24 h 1 次	400~800 mg, 每 24 h 1 次	于每次血液透析后给药 1 次
伏立康唑	4 mg/kg 体重, 口服, 每 12 h 1 次	4 mg/kg 体重, 口服, 每 12 h 1 次	
伊曲康唑	-	-	血液透析前给药
卡泊芬净	无需调整剂量		
两性霉素 B			
两性霉素 B 脱氧胆酸盐	0.4~1.0 mg/kg 体重, 每 12 h 1 次	0.4~1.0 mg/kg 体重, 每 12 h 1 次	
两性霉素脂质复合体	3~5 mg/kg 体重, 每 24 h 1 次	3~5 mg/kg 体重, 每 24 h 1 次	
两性霉素 B 脂质体	3~5 mg/kg 体重, 每 24 h 1 次	3~5 mg/kg 体重, 每 24 h 1 次	

注:CVVH:连续静脉-静脉血液滤过;CVVHD:连续静脉-静脉血液透析;CVVHDF:连续静脉-静脉血液透析滤过;IHD:间歇性血液透析;CVVH、CVVHD 或 CVVHDF 时,置换液、透析液均为 1 L/h

6~9 h。(3)用法与用量:负荷剂量:静脉给予 6 mg/kg 体重,每 12 h 1 次,连用 2 次。输注速度不得超过每小时 3 mg/kg 体重,在 1~2 h 内输完。维持剂量:静脉给予 4 mg/kg 体重,每 12 h 1 次。(4)注意事项:中~重度肾功能不全患者慎重经静脉给药。

三、棘白菌素类

1. 卡泊芬净:(1)适应证:发热性中性粒细胞减少患者疑似真菌感染的经验性治疗,并用于治疗侵袭性念珠菌病、念珠菌血症及其他疗法难控制或不能耐受的侵袭性曲霉菌病。(2)药代动力学:血药浓度与剂量呈等比例增长,蛋白结合率 > 96%,清除半衰期为 40~50 h。(3)用法与用量:首日给予 1 次 70 mg 负荷剂量,随后 50 mg/d 维持,输注时间不得少于 1 h,疗程依患者病情而定。(4)注意事项:对肝功能受损的患者慎用。

2. 米卡芬净:是一类新型水溶性棘白菌素类脂肽,对念珠菌属、曲霉菌属引起的深部真菌感染有广谱抗菌作用,对耐唑类药物的白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌及其他念珠菌均有良好的抗菌活性,但不能抑制新型隐球菌、毛孢子菌属、镰孢属或结合菌。目前主要用于念珠菌属与曲霉菌属所致的深部真菌感染。本品体内分布广泛,血浆与组织浓度较高,主要在肝脏代谢,经胆汁排泄,与其他药物相互作用少。主要不良反应是肝功能异常,但发生率并不高。其用于治疗食管念珠菌病的推荐剂量为 150 mg/d,预防造血干细胞移植患者念珠菌感染的推荐剂量为 50 mg/d。

四、氟胞嘧啶

(1)适应证:很少单一用药,一般联合两性霉素 B 应用于全身念

珠菌病、隐球菌病。(2)药代动力学:口服迅速,几乎完全吸收,经口和非胃肠道给药均可达到相同的血药浓度,蛋白结合率低,组织分布广泛,经肾脏以原形消除,血浆半衰期为 2.5~5.0 h。(3)用法与用量:若肾功能正常,初始剂量 50~150 mg/kg 体重,分 4 次给药,6 h 1 次;若肾功能不全,初始剂量 25 mg/kg 体重,但随后的用量与间期需调整,以使血清峰值浓度达到 70~80 mg/L。(4)注意事项:每周监测血肌酐水平 2 次,调整合适剂量,规律监测血细胞计数与肝功能,当与两性霉素 B 联用时,两性霉素 B 会使氟胞嘧啶的清除率降低。

中华医学会重症医学分会侵袭性真菌感染指南工作组

顾问:王爱霞(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院感染科)

成员(按姓氏笔划排列):于凯江(哈尔滨医科大学附属第二医院 ICU);方强(浙江大学附属第一医院 ICU);刘大为(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院加强医疗科);安友仲(北京大学人民医院 ICU);李若瑜(北京大学第一医院皮肤科);邱海波(东南大学附属中大医院 ICU);徐英春(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院检验科);黎毅敏(广州医学院第一附属医院 广州呼吸疾病研究所 ICU)

(收稿日期:2007-06-22)

(本文编辑:胡朝晖)

《中华内科杂志》第九届编委会名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾 问	崔德健	高 妍	姜素椿	楼方定	陆道培	陆星华	欧阳钦	潘长玉	施桂英	斯崇文
	王爱霞	王 姮	吴 宁	项坤三	许贤豪	于中麟	赵鸣武	钟南山	朱文玲	
总 编 辑	王海燕									
副总编辑	胡大一	林三仁	钱桂生	阮长耿	王拥军	翁心华	游苏宁	曾庆馥	曾正陪	
编 委	蔡柏蔷	陈 楠	陈荣昌	陈生弟	陈世伦	陈香美	陈志哲	成 军	程明亮	丁文惠
	樊代明	高润霖	高 炜	葛均波	郭晓蕙	韩雅玲	侯凡凡	侯鉴君	侯金林	侯晓华
	胡大一	胡锦涛	胡品津	黄 烽	黄家星	黄晓军	霍 勇	贾继东	贾伟平	康 健
	邝守仁	李光伟	李 强	李太生	李为民	李学旺	李焰生	李兆申	厉有名	栗占国
	廖二元	林江涛	林三仁	林曙光	刘大为	刘国树	刘开彦	刘文忠	刘新光	刘又宁
	刘志红	陆菊明	宁 光	钱桂生	钱家鸣	邱海波	邱明才	阮长耿	沈 南	沈志祥
	谌贻璞	盛瑞媛	施秉银	施焕中	姒健敏	孙铁英	唐承薇	滕卫平	王 辰	王贵强
	王海燕	王 豪	王鲁宁	王拥军	翁建平	翁心华	吴世政	吴学思	武淑兰	徐永健
	徐肇敏	许国铭	杨林花	杨文英	游苏宁	于 力	余学清	曾庆馥	曾小峰	曾正陪
	张抒扬	张澍田	赵金垣	赵明辉	赵水平	赵一鸣	赵永强	周 东	周盛年	邹 萍