

念珠菌病诊断与治疗: 专家共识

中华医学会“念珠菌病诊治策略高峰论坛”专家组

关键词: 侵袭性念珠菌病; 皮肤黏膜念珠菌病; 诊断; 抗真菌治疗

中图分类号: R379.4 文献标志码: C 文章编号: 1009-7708(2011)02-0081-15

The diagnosis and treatment of Candidiasis: the expert consensus

Drafted by a scientific working group.

中华医学会第二届感染与抗微生物治疗论坛: 念珠菌病诊治策略高峰论坛于 2010 年 9 月 26 日在上海举行。50 余位来自血液病、重症医学、感染、呼吸、肾病、普外、烧伤、眼科、皮肤、妇科、儿科等各临床学科以及从事医学真菌实验研究的资深专家就如何规范念珠菌病的诊断和合理进行抗真菌治疗进行了深入的讨论, 拟定了“念珠菌病诊断与治疗: 专家共识”的内容纲要, 并通过了由全体专家起草“念珠菌病诊治专家共识”总则, 由各学科专家分别负责撰写本学科涉及的念珠菌病诊治细则的建议。经数月的稿件交流、意见反馈和相互审阅形成了本文, 供各科医师临床实践中参照。

一、背景

念珠菌属(*Candida species*) 是机会真菌或条件致病真菌中最常见者, 其所致疾病在侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD) 中占首位^[1]。念珠菌病可累及人体皮肤、黏膜及各内脏器官。侵袭性念珠菌病更可危及生命, 其中念珠菌血流感染(BSI) 占医院获得 BSI 中的第 4 位, 其粗病死率可高达 39.2% (ICU 47.1%)^[2]。念珠菌病, 尤其是侵袭性念珠菌病的早期诊断常很困难, 导致延误抗真菌治疗, 并影响患者预后。念珠菌属是人体内最大的真菌正常菌群, 在与外界相通的呼吸道、消化道、泌尿生殖道等器官中广泛存在, 采自这些部位的标本极易检出念珠菌, 而临床上往往将痰液、尿液、粪便等临床标本中仅培养出念珠菌属作为诊断念珠菌病的依据, 导致抗真菌药不合理的过度应用, 因此早期正确诊断念珠菌病是当前面临的重要议题。念珠菌病的病原治疗、经验治疗、预防性治疗的规范化则是目前面临的又一重要议题。近年来国内血液病科、重

症医学科、呼吸病科、器官移植科、儿科、妇科等陆续制定了各科侵袭性真菌病治疗或诊治指南, 但涉及多学科的念珠菌病的规范化诊治的建议目前尚属缺如, 这也是本届论坛提出“念珠菌病诊治策略”议题的主要原因。鉴于念珠菌病诊断和治疗的现状, 参与“论坛”的各学科专家一致认为, 在当前国内有关念珠菌病流行病学、诊断和治疗大系列临床资料很少的情况下可以借鉴国际上有大量循证医学临床证据的念珠菌病诊断和治疗指南, 结合国内临床实践经验, 提出念珠菌病的诊断和抗真菌治疗建议供各科医师参照, 以期提高念珠菌病的诊治和抗真菌药的合理应用水平。

二、流行病学

念珠菌属广泛存在于人体和环境中, 是人体正常菌群之一, 定植于人体与外界相通的各个器官, 包括口咽部、鼻咽部、胃肠道、前尿道和阴道等。在念珠菌属中引起人类感染者主要为白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌等 10 余种。内源性感染是其主要感染途径, 也存在人与人之间的传播。可以引起皮肤黏膜感染或涉及某些脏器的侵袭性念珠菌病。在 IFD 中念珠菌是最常见的机会真菌。在 ICU 患者、实体器官移植和造血干细胞移植受者的 IFD 中念珠菌属所致者占 42%^[3], 在医院获得性 BSI 中念珠菌占病原菌的 9%^[2]。侵袭性念珠菌病对患者的预后影响显著。美国报道其所致年死亡率为 0.4/10 万^[1], 也有报道其归因病死率成人为 15%~25%, 新生儿和儿童为 10%~15%^[4]。侵袭性念珠菌病可使入住 ICU 和住院时间分别延长 12.7 d 和 15.5 d, 并增加医疗费用^[5]。发生侵袭性念珠菌病的主要危险因素包括念珠菌定植、接受广谱抗菌药治疗、使用中央静脉导管、全胃肠外营养、胃肠道或心脏外科手术、住院时

通信作者: 张翌元, E-mail: yzhang39@hotmail.com;

汪复, E-mail: fuwang31@hotmail.com.

间延长、入住 ICU、烧伤、早产、中性粒细胞减少、全身应用糖皮质激素、HIV 感染、糖尿病^[6]。

在念珠菌病中以白念珠菌所致者为主,近年来在临床分离的念珠菌中,白念珠菌所占比率呈下降趋势。自 41 个国家共 142 个中心参加的 ARTEMIS 全球念珠菌属耐药监测研究结果显示在 1997—2007 年 10.5 年期间白念珠菌在念珠菌属中所占比率自 70.9% 降至 62.9%~65.0%,而近平滑念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌等非白念珠菌略呈上升^[7]。在该系列报道中白念珠菌对氟康唑仍保持敏感,耐药率为 0.9%~1.4%。参与 ARTEMIS 的中国 5 所医院 2001—2005 年间念珠菌耐药监测结果显示其菌种变迁与全球资料相仿,白念珠菌占念珠菌属分离菌的 61.5%,光滑、热带、近平滑和克柔念珠菌分别占 16.0%、14.0%、1.6% 和 1.9%。对氟康唑的耐药率白念珠菌为 2.2%,光滑、热带、近平滑和克柔念珠菌分别为 17%、5.6%、6.8% 和 82%,亦与全球 ARTEMIS 报道相仿^[8]。然而在某些科室和人群中白念珠菌所占比率下降明显。如来自 ICU 和某些免疫缺陷人群中的资料显示非白念珠菌检出率上升明显。在 ICU 念珠菌血症患者中,白念珠菌仅占 40%,近平滑念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌各占 23%、15% 和 9%^[9]。另一来自免疫缺陷者念珠菌血流感染的报道中非白念珠菌占 54%^[10]。非白念珠菌检出比率上升可能与氟康唑等唑类药物应用、经历手术和年龄 > 65 岁有关^[11]。

三、念珠菌病的诊断

念珠菌病累及人体各组织器官,临床表现各异,对其诊断标准的建议分为:①深部器官念珠菌病,其中包括与外界相通器官的念珠菌病;②皮肤黏膜念珠菌病。

(一) 深部器官念珠菌病 包括以下各系统的念珠菌病。①念珠菌血症;②心血管系统:心内膜炎、化脓性血栓性静脉炎等;③中枢神经系统:脑膜炎、脑脓肿;④骨关节感染:骨髓炎、关节炎;⑤腹膜、胆囊念珠菌病、腹腔脓肿;⑥泌尿道感染:尿道炎、膀胱炎、肾盂肾炎;⑦呼吸道感染:肺炎、肺脓肿;⑧慢性播散性念珠菌病;⑨眼内炎。

深部器官念珠菌病属 IFD,由于国内尚缺乏大系列的临床资料,专家组认为可借鉴国外基于大量循证医学临床证据的 IFD 诊断定义,结合国情提出诊断标准的建议。主要参考欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组(EORTC/MSG) 2002 年制定的免疫缺陷者机会性侵袭性真菌感染的诊断

定义的国际共识^[12]以及 2008 年 EORTC/MSG 共识组对侵袭性真菌病的修正定义^[13]。后者保留了诊断 IFD 的 3 个级别,即确诊(proven, 确定)、临床诊断(probable, 很可能)和疑似(possible, 可能),但对“确诊”的定义进行了扩展,对“临床诊断”的定义范围有所限制。

修改后的定义与原定义相仿,主要适用于药物临床试验和流行病学研究,并不推荐用于临床决策。然而该定义对 IFD 的正确诊断具有重要参考价值,因此专家组认为仍值得借鉴。但应注意的是该诊断定义用于临床试验或流行病学研究时,仅确诊(proven)和临床诊断(probable)病例可作为研究对象,疑似(possible)病例需除外。专家组认为如将该诊断定义用于临床实践,在处理符合疑似 IFD 诊断标准的病例时也可作为临床决策的参考。

参照 2008 年 EORTC/MSG 共识组的 IFD 修正定义对侵袭性念珠菌病的诊断定义如下。

1. 侵袭性念珠菌病确诊(proven)病例的诊断标准(参见附表 1) 侵袭性念珠菌病的确诊标准与其他 IFD 一样适用于所有病例,需注意的是标准中所指正常无菌部位并不包括所有与外界相通的器官,即呼吸道、泌尿生殖道、消化道等,因为上述器官是念珠菌属常见的定植部位。

2. 侵袭性念珠菌病临床诊断(probable)病例的诊断标准(参见附表 2) 侵袭性念珠菌病可参照 IFD 中临床诊断(probable)病例的诊断标准相关部分。此诊断标准不适用于所有病例,只适用于宿主因素、临床标准和微生物学标准中各符合 1 项者,需注意在临床标准中下呼吸道真菌病的 CT 影像学主要是肺曲霉病的特征性表现而非肺念珠菌病。微生物学标准中痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管毛刷所取标本、鼻窦抽取液标本只适用于霉菌,而非念珠菌。

3. 侵袭性念珠菌病疑似(possible)病例的诊断标准 至少符合附表 2 所列的一项宿主因素和可能感染部位的一项临床标准,但无微生物学证据。

4. 与外界相通器官侵袭性念珠菌病的诊断标准 呼吸道、泌尿生殖道、消化道等器官与外界相通,念珠菌属常定植于上述器官的黏膜,因此自痰液或支气管分泌物、尿液、粪便中检出念珠菌并不能诊断为念珠菌病,需有病理组织检查确诊。但许多病例由于病情危重常难以接受各种侵袭性检查,专家建议可借鉴 IFD 疑似病例的诊断标准(宿主因素和临床标准各 1 项),并参考微生物学检查结果诊断,具体建议如下。

(1) 肺念珠菌病 念珠菌肺炎和肺脓肿均甚少见^[14]。痰或支气管分泌物念珠菌检测阳性者多为定植菌^[15-16],不能据以诊断为肺念珠菌病。应从宿主因素、临床表现、微生物学 3 方面综合考虑其诊断。念珠菌肺炎疑似病例的诊断需具备以下各项: ①宿主因素 1 项; ②有感染性肺炎的临床表现,影像学检查有新出现的局灶性或弥漫性支气管肺炎(口咽部或支气管树下行感染),或细小结节状或弥漫性浸润影(血行播散)^[17]; ③可排除细菌等其他病原微生物所致肺炎; ④合格的痰或支气管分泌物标本 2 次显微镜检酵母假菌丝或菌丝阳性,以及真菌培养有念珠菌生长,且 2 次培养为同一菌种(血行播散者除外); ⑤血清 β -D 葡聚糖抗原检测(G 试验)连续 2 次阳性。

(2) 泌尿道念珠菌病 前尿道是人体念珠菌定植部位之一,因此尿液中常可检出念珠菌,多为定植菌,少数情况下系念珠菌感染。尿路念珠菌感染包括尿道炎、膀胱炎、肾盂肾炎,确诊需依据膀胱镜检及活检发现黏膜炎症改变(膀胱炎),或肾穿刺活检为肾盂肾炎。难以接受以上检查的病例,可参考 IFD 疑似病例诊断标准,即宿主因素和临床标准,结合微生物学检查结果综合考虑。念珠菌尿路感染疑似病例的诊断需具备以下各项: ①宿主因素 1 项; ②有尿路感染的临床表现和清洁中段尿白细胞增多,尿液镜检有念珠菌管型则提示上尿路感染; ③可排除细菌所致尿路感染; ④连续 2 次清洁中段尿真菌涂片可见假菌丝或菌丝或芽孢,尿真菌培养念珠菌生长,且 2 次均为同一菌种。

(3) 消化道念珠菌病 口咽部念珠菌病、食管念珠菌病诊断见“皮肤黏膜念珠菌病”部分。

(二) 皮肤黏膜念珠菌病的诊断

1. 皮肤念珠菌病 皮肤念珠菌病包括多种感染,其侵犯部位、皮损等临床表现各不相同。因此对各种皮肤念珠菌病应依据其临床特点并结合病损部位真菌学检查(直接镜检和培养)结果进行诊断,但对于深部皮肤念珠菌病的确诊,仍需依据病损部位组织病理学检查结果。

2. 外阴阴道念珠菌病(VVC) 先有抗生素的应用史、糖尿病、妊娠等 VVC 的诱发因素,局部瘙痒、疼痛并有白色稠厚、凝乳样阴道分泌物的临床症状及外阴阴道的局部炎症表现,结合阴道分泌物涂片镜检见大量酵母菌丝、假菌丝或芽孢即可初步诊断,并可开始经验性抗真菌治疗。阴道分泌物培养有念珠菌生长则有助于该病诊断。根据临床表现、微生物检查结果、宿主因素及治疗效果可将

VVC 分为单纯性和复杂性感染,后者是指由白念珠菌以外的念珠菌属引起的重症或复发性感染,或发生于非正常宿主的 VVC^[17]。

3. 口腔念珠菌病 又称鹅口疮。典型表现为在舌和口腔黏膜表面覆盖有乳白色、凝乳样斑块物,刮去斑块显露新鲜、出血创面伴疼痛,此斑块系由念珠菌、鳞状上皮细胞、白细胞、细菌、角蛋白、坏死组织和食物碎屑混合生成,斑块刮片涂片和革兰染色检查可见菌丝、假菌丝和芽孢。依据上述临床表现及涂片检查即可诊断口腔念珠菌病^[17]。

4. 食管念珠菌病 多发生在艾滋病、血液或淋巴系统恶性病变接受化疗等免疫受损患者,也有报道无原发疾病者。临床表现为吞咽梗阻感伴胸骨后疼痛,也可发生恶心、呕吐,食管镜检查可见类似口腔念珠菌病的白色斑块,毛刷取标本涂片见大量菌丝或假菌丝和芽孢。根据上述临床表现、内镜所见及涂片发现即可初步诊断为食管念珠菌病,并可予以治疗^[17-18]。确诊仍需依据内镜活检病理证实。

5. 胃、肠道念珠菌病 与食管念珠菌病相同,多发生在恶性肿瘤患者。胃念珠菌病较食管念珠菌病少见,主要病变为单个或多个溃疡,溃疡底部生长念珠菌。十二指肠、小肠和大肠念珠菌病亦可发生,内镜检查均可见溃疡、白色斑块、假膜形成等^[17]。确诊均需依据病理检查。

(三) 念珠菌病的实验室诊断 包括常规微生物学方法、组织病理学检查、免疫生化方法和分子生物学方法

1. 常规微生物学方法 ①临床标本直接涂片显微镜检是检测真菌的首要步骤,也是最快速、价效(cost/effective)比最具优势的诊断手段^[19]。一般在送检标本后 1 h 内即可为临床提供以下信息: 所见真菌属“酵母(yeast)”抑或“霉(mould)”; 镜检见假菌丝或菌丝与出芽酵母(芽孢)并存是念珠菌属的特征。此外直接镜检结果也为下一步进行真菌培养方法的选择提供依据。非无菌部位临床标本直接镜检见假菌丝及芽孢,提示该菌处于生长繁殖较旺盛状态,虽不可据此诊断念珠菌感染,但综合患者的宿主因素、临床表现、影像学和其他实验室检查结果仍可作为考虑侵袭性念珠菌病疑似病例因素之一。②临床标本真菌培养: 念珠菌属需鉴定至种。

2. 组织病理学检查 正常无菌部位组织病理学显微镜检有典型念珠菌假菌丝及芽孢,培养结果呈阳性者可确诊为侵袭性念珠菌病。

3. 免疫生化方法 包括组织胞浆抗原检测、甘露聚糖检测和 G 试验等^[19]。国内现有的 G 试验可

作为诊断侵袭性念珠菌病的辅助指标之一。

4. 分子生物学方法 念珠菌菌种鉴定可采用 PCR 方法,但方法的标准化尚待建立。

5. 真菌药物敏感试验 念珠菌等酵母菌标准化体外药敏试验方法及结果判断折点均已建立^[20],可供临床选用药物时参考^[21]。一般认为对白念珠菌不推荐常规进行药敏试验,因耐药菌株少见。对从血流或其他无菌部位分离的光滑念珠菌和怀疑对唑类药物耐药的其它非白念珠菌可进行药敏测定,对抗真菌治疗无效或需要长期应用抗真菌治疗的病例亦应进行药敏测定以排除耐药菌株的可能^[18]。

四、念珠菌病的治疗原则和治疗策略

对念珠菌病的抗真菌治疗原则是综合考虑病原真菌、患者和抗真菌药特点予以优化治疗。治疗策略包括对念珠菌病病原菌已明确的确诊(proven)和临床诊断(probable)病例,可进行针对病原菌的抗真菌治疗;对病原菌尚不明确的中性粒细胞减少和非中性粒细胞减少疑似侵袭性念珠菌病病例可予以经验治疗;对某些高危患者则有指征予以预防性抗真菌治疗。

(一) 念珠菌病抗真菌治疗原则 综合考虑罹患念珠菌病部位(病种)、感染念珠菌菌种、患者的基础和危险因素以及药物的抗真菌作用和药动学/药效学(PK/PD)特点,选用优化给药方案进行抗真菌治疗。目前用于治疗念珠菌病的抗真菌药物主要有以下 4 类:多烯类(两性霉素 B 及其含脂复方制剂)、三唑类、棘白菌素类和氟胞嘧啶。

1. 两性霉素 B 包括沿用的两性霉素 B 去氧胆酸盐(AmB-D)以及 3 种含脂复合制剂(LFAmB),即两性霉素 B 脂质体(L-AmB)、两性霉素 B 脂质复合物(ABLC)和两性霉素 B 胶体分散体(ABCD)。AmB 含脂复合制剂目前国内仅有 ABCD。AmB-D 为广谱抗真菌药,对念珠菌具有高度、快速杀菌活性。该药作为治疗播散性和深部器官念珠菌病的标准治疗药物已有 50 年,目前仍为侵袭性念珠菌病等 IFD 的主要选用药物之一。然而,明显的肾毒性和输液相关全身反应是其缺点。此外近年来 AmB-D 对光滑念珠菌、克柔念珠菌的抗菌活性有下降趋势。两性霉素 B 含脂复合制剂(LFAmB)的抗菌谱、抗菌活性、临床疗效与 AmB-D 相仿,但肾毒性降低^[22],可用于 AmB-D 治疗无效或不能耐受的侵袭性念珠菌病患者。国内可供应用的 ABCD 输液相关反应仍较多见。LFAmB 尚可用于中性粒细胞减少症患者发热疑似真菌感染时的经验治疗。AmB-D 用于敏感念珠菌侵袭性感染时,治疗剂量为每日 0.5

~ 0.7 mg/kg,治疗敏感性略差的光滑念珠菌或克柔念珠菌所致者,剂量宜增至每日 1 mg/kg^[6]。LFAmB 常用剂量为每日 3~ 5 mg/kg^[6,23]。

2. 三唑类 包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑。前三者国内均已上市。所有三唑类药物对白念珠菌均具高度抗菌活性,对光滑念珠菌抗菌活性较低,克柔念珠菌对氟康唑多呈耐药,对伊曲康唑呈剂量依赖性敏感或耐药,对伏立康唑和泊沙康唑大多敏感(参见表 1)。大规模临床试验已证实氟康唑在治疗非中性粒细胞减少患者念珠菌血症时疗效与 AmB-D 相仿^[24-25]。由于在肾毒性等安全性方面的优势,氟康唑已作为非中性粒细胞减少患者念珠菌血症的标准治疗药物。在血流动力学稳定,未使用过唑类药物的轻、中度念珠菌血症中可作为首选。氟康唑口服吸收完全(95%),也是口咽部念珠菌病、食管念珠菌病和阴道念珠菌病的标准治疗药物。此外,由于氟康唑对脑脊液和眼玻璃体的高穿透性,可用于中枢神经系统念珠菌病和念珠菌眼内炎的治疗。该药主要经肾排出,尿浓度高,可作为念珠菌尿路感染的治疗药物。伊曲康唑对念珠菌的体外抗菌活性与氟康唑相仿,由于其治疗侵袭性念珠菌病的临床研究数据甚少,一般用于黏膜念珠菌病的治疗^[18],包括作为口咽部和食管念珠菌病的备选治疗。此外也可作为中性粒细胞减少患者疑似念珠菌病经验治疗的备选药物^[18]。其口服胶囊吸收差,口服液吸收约 50%,但受食物影响,宜空腹服用^[26]。该药自尿中排出甚少^[26],不推荐用于尿路感染的治疗。伏立康唑对念珠菌属的抗菌活性高于氟康唑及伊曲康唑,克柔念珠菌对其呈现敏感,光滑念珠菌呈剂量依赖性敏感或耐药。伏立康唑有口服和静脉 2 种制剂。口服吸收完全(96%),对脑脊液和玻璃体的穿透良好^[26]。近期临床研究结果显示伏立康唑治疗非中性粒细胞减少患者念珠菌血症的疗效与初 AmB,继以氟康唑口服的疗效相仿^[27]。因此伏立康唑可作为念珠菌血症等侵袭性念珠菌病的选用药物,包括克柔念珠菌和敏感的光滑念珠菌所致的侵袭性念珠菌病^[18]。伏立康唑也可用于食管念珠菌病等黏膜念珠菌病^[18]。其尿药浓度低,不推荐用于尿路感染^[18]。泊沙康唑对念珠菌的抗菌活性与伏立康唑相仿,现仅有口服混悬液制剂,可用于中性粒细胞减少的干细胞移植受者侵袭性念珠菌病的预防,也可用作口咽部和食管念珠菌病的备选用药^[18]。

3. 棘白菌素类 卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净对念珠菌属具杀菌活性,包括对光滑念珠菌、克柔

念珠菌均具良好抗菌作用,但近平滑念珠菌的少数菌株对该类药物呈现耐药。临床研究结果显示 3 种棘白菌素类均可有效治疗念珠菌血症等侵袭性念珠菌病和食管念珠菌病。该类物质是中性粒细胞减少念珠菌血症近期有唑类药物使用史者的首选药物。此 3 种药物均仅有静脉制剂,消除半衰期长达 15~30 h,蛋白结合率高,至脑脊液、玻璃体穿透性差(0~<5%)。自尿排出<2%^[26]。棘白菌素类临床不良反应少见。肾功能减退时不需调整剂量,肝功能减退时除卡泊芬净外亦不需调整剂量。卡泊芬净在中度肝功能不全者需减量应用,重度肝功能不全者的应用缺乏资料。本类药物不宜用于中枢神经系统及尿路的念珠菌属感染。

表 1 念珠菌属药物敏感性^a

菌属	氟康唑	伊曲康唑 ^b	伏立康唑	泊沙康唑	氟胞嘧啶	两性霉素 B	棘白菌素类
白念珠菌	S	S	S	S	S	S	S
热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	S
近平滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	S-R ^c
光滑念珠菌	S-DD-R	S-DD-R	S-DD-R	S-DD-R	S	S-I	S
克柔念珠菌	R	S-DD-R	S	S	I-R	S-I	S
葡萄牙念珠菌	S	S	S	S	S	S-R	S

^a 本表摘自 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clin Infect Dis, 2009, 48: 512.

^b 伊曲康唑数据来源均为分离自口咽部黏膜念珠菌。

^c 棘白菌素类药物耐药现象在近平滑念珠菌分离株中少见。

I: 中度敏感; R: 耐药; S: 敏感; S-DD: 剂量依赖性敏感。

白念珠菌对三唑类药氟康唑耐药者少见, 可选用, 但在接受过较长疗程唑类药物治疗者或预防用药者, 需考虑念珠菌对氟康唑等唑类药物耐药的可能性。在非白念珠菌中, 大部分菌株对氟康唑敏感, 但部分光滑念珠菌耐药, 克柔念珠菌呈固有耐药, 后 2 种念珠菌感染不宜选用氟康唑、伊曲康唑, 除非药敏显示敏感, 宜选用 AmB 或棘白菌素类。伏立康唑体外对克柔念珠菌有良好抗菌活性, 对光滑念珠菌作用差于克柔念珠菌。有报道将伏立康唑用于克柔念珠菌感染的补救治疗^[28]。对侵袭性念珠菌病, 在权衡利弊后可将伏立康唑作为克柔念珠菌感染的备选药物^[6, 18], 但宜避免用于对氟康唑高度耐药 (MIC ≥ 64 mg/L) 的光滑念珠菌病患者^[18]。鉴于近年来有报道 AmB 对光滑念珠菌的 MIC 有上升 (creep) 趋势, 因此建议在 AmB 用于光滑念珠菌和克柔念珠菌感染时宜增大其治疗量至每日 ≥ 0.7 mg/kg, 但不宜大于每日 1 mg/kg^[6]。体内外试验已证实卡泊芬净对大多数念珠菌菌种, 包括光滑念珠菌、克柔念珠菌均具有良好抗菌活性, 因此是上述念珠菌所致感染的首选药物之一, 但其对近平滑念珠菌抗菌活性较低, 该药用于近平滑念珠菌感

染的疗效尚有待进一步研究。

(二) 念珠菌病的治疗策略

1. 病原治疗 对已明确病原菌患者的抗真菌治疗, 念珠菌菌种的不同是选择治疗药物的重要考虑因素之一。因为不同菌种对各类抗真菌药药敏情况存在差异(表 1)。

染的疗效尚有待进一步研究。

2. 经验治疗 对疑似侵袭性念珠菌病患者可予抗真菌经验治疗。经验治疗方案的选择需考虑以下因素: ①患者血流动力学是否稳定; ②感染严重程度; ③是否存在中性粒细胞减少; ④可能的病原真菌念珠菌对唑类耐药的可能性。先前使用过唑类药物治疗或预防者有可能出现唑类耐药或不敏感菌株, 如光滑念珠菌、克柔念珠菌等。对于血流动力学稳定、非中性粒细胞减少的非危重感染, 先前并无使用唑类药物史者, 氟康唑为首选治疗药物。血流动力学不稳定或中性粒细胞减少, 且可能为光滑念珠菌或克柔念珠菌感染者应选用两性霉素 B 或棘白菌素类。

3. 预防性治疗 在某些高危人群中预防性抗真菌药的应用, 可降低 IFD 的发病率及病死率^[29, 30]。预防性抗真菌治疗可用于以下高危人群: ①实体器官移植受者, 肝脏、胰腺、小肠移植受者中具高危因素者。肾脏、心脏移植后发生侵袭性念珠菌病的风险较低, 不需常规预防用药^[18]。肝移植受者中存在 ≥ 2 项下述危险因素者有指征预防用药: 再次移植、血肌酐值 > 176.8 mmol/L (2 mg/dL)、胆总管空肠吻合术、术中 使用血制品 ≥ 40 u, 移植前至少 2 d 和移植后 3 d

发现真菌定植^[31]。②血液系统恶性肿瘤接受化疗的中性粒细胞减少者。③同种异基因干细胞移植受者。④ICU 的高危患者。在 2009 IDSA 念珠菌病治疗指南^[18] 中预防性治疗方案如下: ①对实体器官移植受者推荐氟康唑每日 200~400 mg (3~6 mg/kg) 或 LFAmB 每日 1~2 mg/kg 治疗至少 7~14 d 此用于肝脏、胰腺及小肠移植术后念珠菌病高危患者的预防性抗真菌治疗。②对于 ICU 住院患者, 推荐氟康唑每日 400 mg (6 mg/kg) 用于侵袭性念珠菌病发病率较高的成人病房内的高危患者。③对于化疗后的中性粒细胞减少患者推荐在诱导化疗期间应用氟康唑每日 400 mg (6 mg/kg) 或泊沙康唑 200 mg 每日 3 次口服 (国内尚无此药) 或卡泊芬净每日 50 mg。伊曲康唑口服每日 200 mg 亦有效。④对于中性粒细胞减少的干细胞移植受者, 推荐在中性粒细胞减少危险期应用氟康唑每日 400 mg (6 mg/kg) 或泊沙康唑 200 mg 每日 3 次或米卡芬净每日 50 mg。

4. 治疗药物监测 对于需要长程 (疗程 ≥ 4 周) 抗真菌治疗的深部器官或难治性念珠菌病患者建议进行血药浓度监测, 以保证药物疗效或减少毒性反应。建议对氟胞嘧啶、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑进行血药浓度监测^[25, 32]。

五、各种念珠菌病的抗真菌治疗方案

近期美国、欧洲等陆续发布了基于大量循证医学临床证据制定的念珠菌病治疗指南^[18, 33-35], 值得在临床实践中借鉴。下列各种念珠菌病的抗真菌治疗方案, 主要参考自美国“念珠菌病治疗临床实践指南” (附表 3)^[18], 也参考自欧洲有关白血病和造血干细胞移植受者中抗真菌治疗指南^[33], 以及成人非中性粒细胞减少住 ICU 患者侵袭性念珠菌病的处理等^[34, 35], 同时也参考了国内制定的 IFD 等的治疗或诊治指南的相应部分, 包括血液病/恶性肿瘤患者^[36]、实体器官移植患者^[37]、重症患者^[38]、肺真菌病患者^[39-40]、儿童侵袭性肺真菌病患者^[41]和妇科真菌病患者^[42]的诊治指南。

(一) 深部器官念珠菌病 (参见附表 3)

1. 念珠菌血症

(1) 非中性粒细胞减少成人患者念珠菌血症

①首选治疗: 首选氟康唑或卡泊芬净等棘白菌素类。血流动力学稳定的非危重感染, 先前未使用过唑类药物者首选氟康唑, 血流动力学稳定的中重度感染, 近期使用过唑类药物或存在克柔念珠菌或光滑念珠菌高危因素者宜首选棘白菌素类。对于分离菌可能对氟康唑敏感 (如白念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌) 病情稳定的患者在棘白菌素类初治后可转换

为氟康唑完成疗程。近平滑念珠菌对棘白菌素类体外敏感性较低, 部分菌株耐药, 建议选用氟康唑治疗近平滑念珠菌血症; 对已用棘白菌素治疗病情改善, 血培养转阴者也可继续完成全疗程。光滑念珠菌血症首选棘白菌素类, 在缺乏药敏资料情况下不推荐使用氟康唑或伏立康唑。对于已用氟康唑或伏立康唑治疗且临床症状改善, 血培养转阴者也可继续使用唑类药物完成治疗。②备选治疗: 不能耐受氟康唑或棘白菌素类者或不能获得上述药物者可选用 AmB-D 或 LFmB (国内仅有 ABCD), 对于分离菌可能对氟康唑敏感者, 在病情稳定后建议将 AmB-D 或 LFAmB 换为氟康唑。伏立康唑可作为克柔念珠菌或该药敏感的光滑念珠菌血症转为口服时的治疗药物。③各种治疗药物成人剂量如下: 氟康唑首日 800 mg (12 mg/kg), 继以每日 400 mg (6 mg/kg); 卡泊芬净首日 70 mg, 继以每日 50 mg; 阿尼芬净首日 200 mg, 继以每日 100 mg (国内未上市); 米卡芬净每日 100 mg; AmB-D 每日 0.5~1 mg/kg; LFAmB 每日 3~5 mg/kg; 伏立康唑首日 400 mg (6 mg/kg) 每日 2 次, 继以每日 200 mg (3 mg/kg) 每日 2 次。疗程均为首次血培养转阴, 感染症状、体征消失后继续治疗 14 d。上述治疗方案也适用于小儿, 但需注意剂量的差别。对所有念珠菌血症患者强烈建议在治疗开始后 1 周内进行扩瞳眼底镜视网膜检查, 并常规进行血培养, 以明确念珠菌血症有无播散或念珠菌是否已被清除。念珠菌血症有留置血管内导管者, 应尽可能拔除, 研究显示拔除静脉内导管可缩短念珠菌血症病程, 并可降低病死率^[43-44]。

(2) 中性粒细胞减少患者念珠菌血症 棘白菌素类和 LFAmB 可首选用于大多数患者, 对近期未使用过唑类药物的非危重感染者, 推荐使用氟康唑。在不同念珠菌菌种感染中, 近平滑念珠菌感染初始治疗推荐氟康唑或 LFAmB; 光滑念珠菌感染首选棘白菌素类, 也可选用 LFAmB。棘白菌素类和 LFAmB 虽为首选, 但其价格和 LFAmB 的毒性影响其应用。克柔念珠菌血症, 推荐选用棘白菌素类或 LFAmB 或伏立康唑。在念珠菌血症治疗同时需覆盖霉菌时可选用伏立康唑。

中性粒细胞减少患者念珠菌血症治疗药物的剂量、疗程均与非中性粒细胞减少患者念珠菌血症相同, 但有关其静脉内导管的拔除尚有争议。因为在该类患者中难以区分念珠菌血症经肠道抑或经血管内导管播散发病, 且支持拔管的研究资料也不足, 在指南^[18] 中专家建议当该类患者念珠菌血症持续时, 如条件许可, 仍需考虑拔除静脉导管。

2. 心血管系统念珠菌病

(1) 念珠菌心内膜炎 对自身瓣膜心内膜炎 (NVE) 患者首选 AmB-D 联合氟胞嘧啶, 鉴于 AmB-D 的肾毒性, 目前 IDSA 指南^[18] 中推荐 LFAmB 替代 AmB-D。备选药物为卡泊芬净。对于病情稳定、血培养已转阴, 念珠菌为氟康唑敏感者, 可转为氟康唑继续治疗。建议进行瓣膜置换, 抗真菌治疗需持续至瓣膜置换术后 6~8 周, 如有瓣膜周围脓肿等迁徙病灶者疗程需更长。人工瓣膜心内膜炎 (PVE) 治疗方案同 NVE, 在不能经受换瓣手术的患者需在初治后以氟康唑作终生抑菌治疗。

(2) 念珠菌心包炎、心肌炎 念珠菌心包炎者可选用 AmB-D 或 LFAmB、氟康唑或棘白菌素类, 疗程常需数月, 建议心包开窗或心包切除治疗。念珠菌心肌炎治疗用药方案同心包炎。

(3) 化脓性血栓性静脉炎 治疗方案同心包炎及心肌炎。推荐外科切开引流或切除静脉 (外周静脉), 疗程为血培养首次转阴后继续治疗 2 周。

3. 疑似侵袭性念珠菌病的经验治疗 念珠菌血症等侵袭性念珠菌病的早期诊断非常困难, 具有念珠菌病的危险因素 (见前述), 出现不明原因发热的重症患者, 结合血清学诊断方法, 如 G 试验等的阳性结果, 可予以该类患者经验治疗。

(1) 非中性粒细胞减少患者疑似侵袭性念珠菌病经验治疗 同该类患者确诊念珠菌血症的治疗方案, 首选棘白菌素类或氟康唑, LFAmB 或 AmB-D 为备选治疗药物。

(2) 中性粒细胞减少患者疑似侵袭性念珠菌病的经验治疗 在血液系统恶性肿瘤、同种异基因造血干细胞移植及其他严重基础病的中性粒细胞减少患者, 如出现发热, 经广谱抗菌药治疗 4 d 后持续不退时可予以经验性抗真菌治疗, 在该人群的抗真菌经验治疗应覆盖酵母和霉菌。由于肾毒性等毒性反应的减少, 国外指南^[18] 将 LFAmB 替代 AmB-D 作为首选, 在不能获得 LFAmB 情况下 AmB-D 仍可谨慎选用。卡泊芬净和伏立康唑均可作首选药物。氟康唑抗菌谱未能覆盖霉菌, 因此只宜在下列情况下应用: 侵袭性曲霉病低危人群, 无任何临床表现提示曲霉病者, 先前未用过唑类药物者, 以及当地流行病资料提示患者属唑类耐药念珠菌感染的低危人群者^[31]。有临床研究结果显示伊曲康唑与 AmB 疗效相仿, 但毒性较低, 也可作为经验治疗的选用药物。

4. 中枢神经系统 (CNS) 念珠菌病 CNS 念珠菌感染可累及脑膜和脑实质, 常并发于播散性念珠菌病, 也可发生在脑室分流、腰穿、神经外科手术后。

临床表现为脑膜炎和脑脓肿, 后者为脑实质多发性小脓肿或单个大脓肿, 或弥漫性炎症。病原菌 90% 为白念珠菌, 偶可见热带念珠菌等。脑脊液或脑组织培养获念珠菌, 结合临床表现和脑脊液炎症改变可确诊。初始抗真菌治疗宜予 AmB-D (每日 0.7~1 mg/kg) 联合氟胞嘧啶 (每次 25 mg/kg, 每日 4 次)。氟康唑 (每日 400~800 mg, 即 6~12 mg/kg) 可用于病情控制后的后续治疗或长期抑制治疗。指南中现推荐 LFAmB 替代 AmB-D 作为初始治疗药物^[18], 此主要基于 LFAmB 较之 AmB-D 的肾毒性减轻, 可应用其较高的治疗量 (每日 3~5 mg/kg)。AmB 与氟胞嘧啶的联合具有协同抗菌作用, 氟胞嘧啶血脑屏障穿透性高, 因此 AmB-D 或 LFAmB 联合氟胞嘧啶是最宜初治方案。氟康唑通常不作为首选治疗药物, 仅在不能应用 AmB 时可选用, 也有氟康唑联合氟胞嘧啶治疗者。抗真菌治疗疗程需持续至临床症状、体征、脑脊液及影像学异常消失。神经外科术后的 CNS 感染者除抗真菌治疗外尚需去除脑室引流等人工装置。

5. 念珠菌眼内炎 由血源播散或直接眼内感染发病, 后者常发生于眼部手术后。念珠菌可感染眼内任何结构, 一旦眼内炎发生, 治疗常很困难。眼内炎可由眼底镜所视视网膜特征性病变结合伴发的念珠菌血症 (约半数患者) 诊断, 但确诊需依据玻璃体培养或组织病理学检查结果。治疗须采用全身给药。对病变呈进展性或危及黄斑的病例, 首选 AmB-D (每日 0.7~1 mg/kg) 联合氟胞嘧啶 (每次 25 mg/kg, 每日 4 次); 病情不太严重者可选用氟康唑首日负荷量 800 mg, 即 12 mg/kg, 继以每日 400~800 mg (每日 6~12 mg/kg)。AmB-D+ 氟胞嘧啶或氟康唑治疗无效或不耐受者可选用 LFAmB (每日 3~5 mg/kg), 或伏立康唑 (首日 6 mg/kg, 每 12 小时 1 次, 继以 3~4 mg/kg, 每 12 小时 1 次)。全身给药疗程至少 4~6 周。对眼内炎或玻璃体炎重症患者需采用手术治疗。

6. 念珠菌骨关节感染 念珠菌骨髓炎及关节炎非常少见。骨髓炎通常由血源播散发病, 可累及椎骨和椎间盘、腕骨、股骨、胸骨等, 血培养常阴性。诊断需经感染部位穿刺。念珠菌关节炎多并发于播散性念珠菌病, 也可并发于外伤、外科手术、关节内注射皮质激素、海洛因注射、风湿性关节炎和 AIDS 患者。念珠菌骨髓炎和关节炎的治疗均可首选氟康唑 (每日 400 mg, 6 mg/kg) 全程治疗, 或 AmB-D (每日 0.5~1 mg/kg) 或 LFAmB (每日 3~5 mg/kg) 治疗至少 2 周, 继以氟康唑完成疗程。骨髓炎总疗程

6~12 月。关节炎疗程至少 6 周。棘白菌素类可作为备选药物,治疗至少 2 周后转为氟康唑治疗完成疗程。骨髓炎患者常需进行外科清创治疗,关节炎患者需充分引流,人工关节患者常需摘除假体。

7. 慢性播散性念珠菌病 又称播散性念珠菌病或念珠菌血症综合征,也称肝、脾念珠菌病。该病可累及多个脏器,以肾、脑、心肌和眼为多见,也常累及癌症接受化疗患者的肝、脾,但肺、胃肠道、皮肤和内分泌腺体等器官较少累及,血培养常呈阴性。该感染的病理改变特征为弥漫性小脓肿伴急性化脓性和肉芽肿性炎症反应。该病的生前诊断率很低,确诊需依据侵及脏器的病理组织学检查。初始予 AmB 治疗 1~2 周,继以口服氟康唑数月为首选治疗方案,AmB 可用 AmB-D(每日 0.5~0.7 mg/kg)或 LFA mB(每日 3~5 mg/kg)。如患者病情较为稳定,也可初始治疗选用氟康唑(每日 400 mg, 6 mg/kg)。备选治疗方案为先以棘白菌素治疗数周后继以氟康唑治疗。疗程应持续至病灶消散,以防复发,常需数月。进行化疗或干细胞移植者需在免疫抑制期全程予以抗真菌治疗。

8. 泌尿道念珠菌病 尿液中检出念珠菌应首先区别系定植抑或感染,如为感染者予以抗真菌治疗。在此次论坛中专家建议综合考虑宿主因素、临床表现、尿常规及尿真菌检查结果诊断泌尿道念珠菌感染(见本文“诊断”部分)。

(1) 无症状念珠菌尿 如患者不属免疫低下、低体重出生新生儿等高危人群,尿常规亦属正常的无症状念珠菌尿患者,一般为菌定植。不需予抗真菌治疗。如属高危人群,或将接受泌尿外科手术的患者,在念珠菌定植情况下易发生播散性念珠菌病,可在术前、术后予以数日氟康唑(每日 200~400 mg, 3~6 mg/kg)或 AmB-D(每日 0.3~0.6 mg/kg)。

(2) 膀胱炎 首选氟康唑,备选药物 AmB-D 或氟胞嘧啶。氟康唑每日 200 mg(3 mg/kg),疗程 2 周,对氟康唑耐药念珠菌所致者,可选用 AmB-D(每日 0.3~0.6 mg/kg) 1~7 d 或氟胞嘧啶(25 mg/kg, 每日 4 次),疗程 7~10 d。一般不推荐 AmB-D 膀胱冲洗,仅在克柔念珠菌或光滑念珠菌等唑类耐药菌难治性感染时应用。

(3) 肾盂肾炎 首选氟康唑(每日 200~400 mg, 3~6 mg/kg),疗程 2 周,备选 AmB-D(每日 0.5~0.7 mg/kg) 单用或联用氟胞嘧啶(25 mg/kg, 每日 4 次),疗程 2 周,如疑有播散性念珠菌病时,治疗同念珠菌血症。

(4) 泌尿系统真菌球 在泌尿系统的任何部位

均可见真菌球,除全身抗真菌治疗外,常需外科手术清除病灶,AmB-D 的局部灌注亦为有效的辅助治疗措施。全身用药宜选氟康唑(每日 200~400 mg, 3~6 mg/kg)或 AmB-D(每 0.5~0.7 mg/kg)单用或联用氟胞嘧啶(25 mg/kg, 每日 4 次)。

9. 肺念珠菌病 由于咽部及气道内念珠菌定植常见,呼吸道分泌物念珠菌培养阳性对念珠菌肺炎诊断缺乏特异性,确诊需依据肺组织病理学结果。对难以行病理检查患者,本次论坛专家对疑似念珠菌肺炎的诊断标准提出了建议(见本文“诊断”部分)。念珠菌肺炎多为血源播散性念珠菌病波及肺部的表现,少数情况下可自口咽部或支气管树内定植念珠菌下行感染,尤其在接受机械通气的患者中较易发生。因此对念珠菌肺炎的抗真菌治疗可参照念珠菌血症。

10. 念珠菌腹腔内感染(腹膜炎、胆囊炎和腹腔脓肿) 由腹膜透析引起的成人念珠菌腹膜炎可予以氟康唑全身应用,在并无证据表明扩散到其他器官的情况下也可采用 AmB-D 局部滴注治疗(AmB-D 置于透析液中,浓度为 2~4 mg/L)。该疗法可致局部疼痛及腹膜粘连,影响了其临床应用^[17]。

对胃肠道手术后腹腔引流液念珠菌阳性者并不宜予抗真菌治疗,但对取自闭合腹腔标本培养念珠菌阳性,结合临床表现诊断为重症社区获得性腹腔内感染或卫生保健相关腹腔内感染的患者可予以全身性抗真菌治疗^[45]。由白念珠菌所致者选用氟康唑,由氟康唑耐药念珠菌属所致者可选用棘白菌素类。对危重患者推荐初始治疗予棘白菌素类替代三唑类。两性霉素 B 不推荐作初始治疗。对新生儿患者,疑为念珠菌感染时应予以抗真菌经验治疗,如分离菌为白念珠菌时宜选用氟康唑^[45]。

11. 新生儿播散性念珠菌病 低体重早产儿是新生儿罹患念珠菌血流感染的主要危险因素。由于新生儿的机体防御屏障功能尚未发育完全,因此感染易播散至各脏器,其中易播散至中枢神经系统,表现为脑膜脑炎。新生儿播散性念珠菌病的首选治疗方案为 AmB-D(每日 1 mg/kg)或氟康唑(每日 12 mg/kg)。LFA mB(每日 3~5 mg/kg)可作为备选治疗药物,但仅可选用于泌尿系统未累及者。对于无菌体液和/或尿培养念珠菌阳性的新生儿建议进行腰椎穿刺和扩瞳眼底检查。如无菌体液培养持续阳性,则应进行泌尿生殖系、肝、脾的影像学检查。在侵袭性念珠菌病发病率较高的育婴室中,对出生体重 < 1 000 g 的新生儿可考虑氟康唑的预防性应用,并注意观察抗真菌药的耐药性和相关毒性反应。

以及关注新生儿的神经发育状况。

(二) 皮肤黏膜念珠菌病

1. 皮肤念珠菌病 包括念珠菌间擦症、尿布皮炎、甲沟炎和甲真菌病、毛囊炎、龟头炎、念珠菌性肉芽肿、泛发性皮肤念珠菌病等。皮肤念珠菌病的治疗以局部外用抗真菌药为主,常用咪唑类药物,包括咪康唑、克霉唑、酮康唑、联苯苄唑、舍他康唑等;其他包括阿莫罗芬、环吡酮胺、制霉菌素等,每天外用 1~2 次,疗程 2~4 周,少数患者皮损广泛,或损害波及毛发及甲板,单用外用药难以控制者也可选用三唑类抗真菌药全身应用。对播散性新生儿皮肤念珠菌病的低出生体重早产儿有高度危险进展为播散性念珠菌病者推荐应用 AmB-D 每日 0.5~1 mg/kg,总剂量为 10~25 mg/kg,氟康唑为备选药物^[31]。

2. 慢性皮肤黏膜念珠菌病 该病较为罕见,是一组发生于不同组织的皮肤黏膜念珠菌感染,可累及皮肤、黏膜、毛发和甲,病程长而持续。该病常在婴儿期发病,先出现口腔念珠菌感染(鹅口疮),其后感染至甲,再侵及皮肤,其严重程度不等,自单一感染至严重毁容的念珠菌肉芽肿病变。患者常伴有先天性免疫缺陷,部分与自身免疫调节基因异常有关。对皮肤黏膜病变的局部抗真菌药应用仅有轻度改善作用,需全身抗真菌治疗。治疗药物主要为唑类抗真菌药^[46],包括氟康唑、伊曲康唑等,2009 年念珠菌病治疗指南将氟康唑列为首选药物^[18],治疗疗程需数月甚至数年,以减少复发,并需密切注意真菌耐药性发生的可能。

3. 口咽部念珠菌病 对轻症患者推荐口咽部局部用制霉菌素混悬液(4~6 mL,每日 4 次,浓度

10 万 u/mL) 或制霉菌素锭剂(1~2 片,每日 4 次,20 万 u/片),或克霉唑锭剂(每次 10 mg,每日 5 次),中、重度感染者推荐首选氟康唑口服(每日 100~200 mg,3 mg/kg)。备选方案为:对氟康唑难以控制者推荐伊曲康唑口服液每日 200 mg 或泊沙康唑混悬液口服(400 mg,每日 2 次×3 d,继以每日 400 mg×28 d)。对其他药物治疗无效的病例,推荐使用伏立康唑(200 mg 每日 2 次)或 AmB-D 口服混悬液。对难治病例也可静脉用棘白菌素类或 AmB-D(每日 0.3 mg/kg)。

4. 食管念珠菌病 需进行全身性抗真菌治疗,推荐氟康唑为首选药物。口服氟康唑每日 200~400 mg(3~6 mg/kg),疗程 14~21 d,不能耐受口服治疗者可静脉应用氟康唑每日 400 mg(6 mg/kg),也可给予 AmB-D(每日 0.3~0.7 mg/kg)或棘白菌素类。对氟康唑难以控制感染的患者,推荐备选药伊曲康唑口服液(每日 200 mg),或泊沙康唑混悬液(400 mg,每日 2 次),或伏立康唑静脉/口服制剂(200 mg,每日 2 次),疗程均为 14~21 d。上述备选治疗药物以及 AmB-D、棘白菌素类宜选用于顽固性难治病例。

5. 胃肠道念珠菌病 抗真菌治疗建议参照食管念珠菌病。

6. VVC 单纯性 VVC 予抗真菌药局部应用,各种局部用抗真菌药疗效相仿。单纯性 VVC 亦可单剂口服氟康唑 150 mg 治疗。对于复发性 VVC(定义为 1 年内发作 ≥4 次),推荐先予以局部外用或口服唑类药物 10~14 d,继以口服氟康唑 150 mg,每周 1 次,治疗 6 个月^[18,47]。

附表 1 侵袭性真菌病确诊(proven)病例的诊断标准^a

标本及分析	霉(molds) ^b	酵母(yeast) ^b
显微镜检查: 无菌组织	穿刺或活检标本的组织病理学、细胞病理学或直接显微镜 ^c 可见菌丝或黑色酵母样菌,并有组织损害的相关证据	正常无菌部位(黏膜除外)穿刺或活检标本的组织病理学、细胞病理学或直接显微镜 ^c 见酵母成分,例如隐球菌属见荚膜芽生酵母、念珠菌属见假菌丝或真菌丝 ^e
培养		
无菌组织	经无菌操作自正常无菌部位,和自临床、影像学诊断为感染的部位取得的标本培养出霉或“黑色酵母”,但不包括取自支气管肺泡灌洗液、头颅窦腔和尿液标本	经无菌操作自临床或影像学显示有感染证据的正常无菌部位取得的标本(包括新鲜留取(<24 h)的引流标本)培养出酵母
血	血培养霉菌阳性 ^d (如镰刀霉)并与感染病过程一致	血培养酵母(如隐球菌属或念珠菌属)或酵母样菌阳性(如毛孢子菌属)
血清学分析: CSF	不适用	脑脊液隐球菌抗原阳性显示为播散性隐球菌病

^a本表摘自 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Clin Infect Dis 2008, 46: 1816(见参考文献 13),该诊断标准不包括地方性真菌病,侵袭性念珠菌病确诊标准参见本表“酵母(yeast)”部分。

^b如培养阳性应鉴定至菌种或属。

^c组织或细胞检查应作 Grocott-Gomori 乌洛托品银染色,或过碘酸希夫(PAS)染色,以便于观察真菌结构。如可能,局部湿片标本应作荧光增白剂染料(卡尔科弗卢尔或勃兰克福,calcofluor or blankophor)染色。

^d血培养曲霉阳性一律视为污染。

^e念珠菌属、毛孢子菌、酵母样地霉和头状地霉亦可形成假菌丝或真菌丝。

附表 2 IFD 临床诊断(probable) 病例的诊断标准^{a, b}

宿主因素 ^c	
1.	粒细胞缺乏: 中性粒细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9/L$, 且持续时间 > 10 d, 与真菌病发病即时相关
2.	同种异体造血干细胞移植受者
3.	长期使用皮质类固醇, 平均最小剂量每日 0.3 mg/kg 泼尼松或等效剂量 > 3 周(除过敏过敏性支气管哮喘患者)
4.	过去 90 d 内应用 T 细胞免疫抑制剂, 如环孢素、TNF α 阻滞剂、特异性单克隆抗体(如阿仑单抗, alemtuzumab) 或核苷类似物
5.	遗传性严重免疫缺陷(如慢性肉芽肿性疾病、严重联合免疫缺陷病)
临床标准 ^d	
1.	下呼吸道真菌病 ^e : CT 符合下列 3 项中 1 项: 致密影, 边界清晰的损害, 伴或不伴有晕轮征(halo sign) 空气新月征(air crescent sign) 空洞
2.	气管支气管炎: 支气管镜检见气管支气管溃疡、结节、假膜、斑点或结痂
3.	鼻窦感染: 影像学显示鼻窦炎, 并具备下列中至少 1 项: 急性局部疼痛(包括疼痛放射至眼部) 鼻黏膜溃疡伴黑痂 自鼻窦延伸超越骨屏障, 包括进入眼眶
4.	中枢神经系统感染, 符合下列 2 项中 1 项: 影像学检查提示局灶损害 MRI(或) CT 显示脑膜增厚
5.	播散性念珠菌病 ^f , 先前 2 周内念珠菌血症之后, 并符合下列 2 项中 1 项: 肝脏和(或) 脾脏中有小的、周边分布的、靶状脓肿(牛眼征) 眼底检查视网膜渗出呈进行性加重
微生物学标准	
直接检查(细胞学、直接镜检或培养): 痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管毛刷标本、或鼻窦抽取液呈霉菌阳性, 显示下列中 1 项: 呈现真菌成分显示为霉 培养检出霉(即曲霉、镰刀霉、接合菌和赛多孢菌)	
间接检查(检测抗原或细胞壁组分) ^g : 曲霉病: 血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液标本检测出半乳甘露聚糖抗原 IFD, 除外隐球菌属和接合菌: 血清 β -D 葡聚糖检测阳性	

^a 本表摘译自 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Clin Infect Dis, 2008, 46: 1817(见参考文献 13), 该诊断标准不包括地方性真菌病。

^b 临床诊断(probable) 患者需符合 1 项宿主因素、1 项临床标准和 1 项微生物学标准。仅符合 1 项宿主因素、1 项临床标准, 但不符合微生物学标准者为疑似(possible) 病例。

^c 宿主因素并不等同于危险因素, 而是识别个别患者易发 IFD 的特征。主要适用于恶性疾病的治疗、同种异体造血干细胞移植和实体器官移植。亦适用于应用激素和其他 T 细胞抑制剂及原发性免疫缺陷者。

^d 必须与微生物标准中真菌检出部位和目前病情发作即时相关。

^e 需检查除外其他原因。

^f 与急性脓毒症一致的症状、体征提示为急性播散性疾病, 如无则为慢性播散性疾病。

^g 主要适用于曲霉病和念珠菌病, 并不适用于隐球菌属或接合菌(如根霉、毛霉、犁头霉) 感染的诊断。核酸检测并未包括在内, 因无标准化方法。

附表 3 念珠菌病治疗推荐总结^a

感染类型或 治疗分组	治疗		备注
	首选	备选	
念珠菌血症			
非中性粒细胞 减少成人患者	氟康唑[首日 800 mg(12 mg/kg), 以后 每日 400 mg(6 mg/kg)] 或棘白菌素 类 ^b (A-I)。不同菌属的治疗推荐见 正文	两性霉素 B 含脂制剂(每日 3~ 5 mg/ kg); 或两性霉素 B 去氧胆酸盐(每日 0. 5~ 1. 0 mg/kg); 或伏立康唑[首日 2 次, 每次 400 mg(6 mg/kg), 然后每日 2 次, 每次 200 mg(3 mg/kg)](A-I)	对于中重度感染以及近期使用过唑类的患者, 予以棘白菌素类。许多病例在棘白菌素类初治后可换用氟康唑。若有可能应拔除所有血管内导管。在患者首次血培养转阴、念珠菌血症症状和体征消失后继续治疗 14 d。建议对所有患者进行眼科检查

附表 3(续)

感染类型或 治疗分组	治疗		
	首选	备选	备注
中性粒细胞 减少患者	棘白菌素类 ^b , 或两性霉素 B 含脂制剂 (每日 3~ 5 mg/kg) (A-II), 不同菌属 的治疗推荐见正文	氟康唑[首剂 800 mg(12 mg/kg), 以后 每日 400 mg(6 mg/kg)]; 或伏立康唑 [首日 2 次, 每次 400 mg(6 mg/kg), 以 后每日 2 次, 每次 200 mg(3 mg/kg)] (B-III)	棘白菌素类或两性霉素 B 含脂制剂是 绝大部分患者的首选药物。对于近期 未使用唑类且病情不太严重的患者, 推 荐使用氟康唑。若需要覆盖霉菌, 推荐 伏立康唑。建议拔除血管内导管, 但尚 存争议
疑似念珠菌病经验性抗真菌治疗			
非中性粒细胞 减少患者	治疗同念珠菌血症。推荐使用棘白菌 素类或氟康唑(B-III)。	两性霉素 B 含脂制剂(每日 3~ 5 mg/ kg) 或两性霉素 B 去氧胆酸盐(每日 0.5~ 1.0 mg/kg) (B-III)	对于中重度感染和(或)近期使用过唑 类的患者, 首选棘白菌素类。恰当的治 疗选择应基于临床危险因素、血清学检 查和培养结果。疗程尚未确定, 一旦培 养和(或)血清学检查结果转阴即应停 止治疗
中性粒细胞 减少患者	两性霉素 B 含脂制剂(每日 3~ 5 mg/ kg), 卡泊芬净(首日 70 mg, 以后每日 50 mg) (A-I), 或伏立康唑[首日 2 次, 每次 400 mg(6 mg/kg), 以后每日 2 次, 每次 200 mg(3 mg/kg)] (B-I)	氟康唑[首剂 800 mg(12 mg/kg), 以后 每日 400 mg(6 mg/kg)]; 或伊曲康唑 [每日 2 次, 每次 200 mg(3 mg/kg)] (B-I)	对于大多数中性粒细胞减少患者, 若抗 生素治疗 4 d 后仍持续发热则可开始 经验性抗真菌治疗。血清学试验和 CT 检查有助于诊断。先前预防用唑 类药物者不宜再用该类药
尿路感染			
无症状性 膀胱炎	通常不需要治疗, 除非高危患者(如新 生儿和中性粒细胞减少成人患者)或进 行泌尿系操作(A-III)	建议去除诱发因素。高危患者的治疗 与播散性念珠菌病相同。对于接受泌 尿外科手术的患者, 建议在术前和术后 使用数日氟康唑[每日 200~ 400 mg(3 ~ 6 mg/kg)] 或两性霉素 B 去氧胆酸 盐(每日 0.3~ 0.6 mg/kg)。
有症状的 膀胱炎	氟康唑, 每日 200 mg(3 mg/kg), 疗程 2周(A-III)	两性霉素 B 去氧胆酸盐 每日 0.3~ 0.6 mg/kg, 治疗 1~ 7 d, 或口服氟胞嘧啶 每日 4 次, 每次 25 mg/kg, 疗程 7~ 10 d(B-III)	对于氟康唑耐药菌株感染, 推荐采用备 选治疗。两性霉素 B 去氧胆酸盐膀胱 冲洗仅推荐用于顽固性氟康唑耐药菌 株(如克柔念珠菌和光滑念珠菌)感染
肾盂肾炎	氟康唑 每日 200~ 400 mg(3~ 6 mg/ kg), 疗程 2周(B-III)	两性霉素 B 去氧胆酸盐, 每日 0.5~ 0.7 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶 (每日 4 次, 每次 25 mg/kg); 或单独使 用氟胞嘧啶, 疗程 2周(B-III)	肾盂肾炎同时疑似播散性念珠菌病患 者的治疗与念珠菌血症相同
尿路真菌球	强烈推荐手术切除(B-III); 氟康唑 每日 200~ 400 mg(3~ 6 mg/kg) (B-III); 或 两性霉素 B 去氧胆酸盐, 每日 0.5~ 0.7 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶 (每日 4 次, 每次 25 mg/kg) (B-III)	两性霉素 B 去氧胆酸盐局部灌注可作 为全身性抗真菌治疗的辅助措施
外阴阴道念珠菌 病	单纯性阴道炎予以局部用药, 或单剂氟 康唑 150 mg(A-I)	对于复发性外阴阴道念珠菌病, 在病情 控制后予以氟康唑(每周 150 mg) 治疗 6 个月。复杂性外阴阴道念珠菌病的 治疗见章节 IV
慢性播散性 念珠菌病	对于病情稳定者, 予以氟康唑 每日 400 mg(6 mg/kg) (A-III); 对于重症患者, 予以两性霉素 B 含脂制剂 每日 3~ 5 mg/kg, 或两性霉素 B 去氧胆酸盐 每日 0.5~ 0.7 mg/kg (A-III); 病情稳定后 可换用氟康唑(B-III)	棘白菌素类 ^b 治疗数周后继以氟康唑治 疗(B-III)	两性霉素 B 含脂制剂或其去氧胆酸盐 治疗数周后, 若患者病情稳定即可换用 氟康唑。治疗应持续至病变消散(通常 数月)并贯穿整个免疫抑制期(如化疗 和移植)

附表 3(续)

感染类型或 治疗分组	治疗		
	首选	备选	备注
念珠菌骨关节感染			
骨髓炎	氟康唑每日 400 mg(6 mg/kg), 疗程 6~12 个月; 或两性霉素 B 含脂制剂每日 3~5 mg/kg, 治疗数周, 继以氟康唑每日 400 mg, 治疗 6~12 个月(B-III)	棘白菌素类 ^b , 或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.5~1 mg/kg, 治疗数周后, 继以氟康唑每日 400 mg 治疗 6~12 个月(B-III)	疗程一般较长(6~12 个月)。通常需要进行外科清创治疗
化脓性关节炎	氟康唑每日 400 mg(6 mg/kg) 治疗至少 6 周, 或两性霉素 B 含脂制剂每日 3~5 mg/kg, 数周后, 改氟康唑每日 400 mg 至疗程结束(B-III)	棘白菌素类 ^b , 或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.5~1 mg/kg, 治疗数周后, 继以氟康唑每日 400 mg 治疗至疗程结束(B-III)	疗程通常至少 6 周, 但相关研究数据很少。建议对所有患者进行外科清创治疗。对于绝大部分人工关节感染病例, 建议摘除假体
中枢神经系统念珠菌感染	两性霉素 B 含脂制剂每日 3~5 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶每日 4 次, 每次 25 mg/kg, 治疗数周, 继以氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)(B-III)	无法耐受两性霉素 B 含脂制剂患者, 氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)	治疗持续至所有症状和体征、CSF 和影像学异常消失。建议移除脑室内装置
念珠菌眼内炎	两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.7~1 mg/kg, 联合氟胞嘧啶每日 4 次, 每次 25 mg/kg(A-III); 或氟康唑每日 400~800 mg(首剂 12 mg/kg, 以后 6~12 mg/kg)(B-III); 严重眼内炎或玻璃体炎患者需要外科手术(B-III)	两性霉素 B 含脂制剂(每日 3~5 mg/kg); 伏立康唑第 1 天 6 mg/kg, 每日 2 次, 以后 3~4 mg/kg, 每日 2 次; 或棘白菌素类(B-III)	对于两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗不耐受或无效的患者, 建议选择备选治疗。疗程至少 4~6 周, 治疗至眼科复查证实病情缓解。对病原不明患者应进行诊断性玻璃体抽吸
心血管系统念珠菌感染			
心内膜炎	两性霉素 B 含脂制剂, 每日 3~5 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶, 每日 4 次, 每次 25 mg/kg(B-III); 或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.6~1 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶每日 4 次, 每次 25 mg/kg; 或棘白菌素类 ^c (B-III)	分离的念珠菌对氟康唑敏感, 并且临床稳定, 念珠菌已自血液中清除者, 可转为氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)(B-III)	强烈建议进行瓣膜置换。对于无法手术摘除感染瓣膜的患者, 推荐氟康唑长期抑菌治疗[每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)](B-III)。对于人工瓣膜心内膜炎患者, 若无法置换瓣膜, 建议予以终生抑菌治疗(B-III)
心包炎或心肌炎	两性霉素 B 含脂制剂, 每日 3~5 mg/kg; 或氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg), 或棘白菌素类 ^c (B-III)	病情稳定后, 可转为氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)(B-III)	疗程通常为数月, 但相关研究数据很少。推荐心包开窗或心包切除治疗
化脓性血栓性静脉炎	两性霉素 B 含脂制剂, 每日 3~5 mg/kg; 或氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg), 或棘白菌素类 ^c (B-III)	病情稳定后, 可转为氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)(B-III)	推荐外科切开引流或切除静脉。清除念珠菌血症后至少再治疗 2 周
起搏器、植入式心脏除颤装置(ICD)或心室辅助装置(VAD)感染	两性霉素 B 含脂制剂, 每日 3~5 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶, 每日 4 次, 每次 25 mg/kg(B-III); 或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.6~1 mg/kg, 联合或不联合氟胞嘧啶每日 4 次, 每次 25 mg/kg; 或棘白菌素类 ^c (B-III)	分离的念珠菌对氟康唑敏感, 并且临床稳定, 念珠菌已自血液中清除者, 可转为氟康唑每日 400~800 mg(6~12 mg/kg)(B-III)	强烈建议摘除起搏器和 ICDs。摘除装置后治疗 4~6 周。对于 VAD 无法摘除的患者, 建议进行氟康唑长期抑菌治疗
新生儿念珠菌病	两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 1 mg/kg(A-II); 或氟康唑每日 12 mg/kg(B-II) 疗程 3 周	两性霉素 B 含脂制剂每日 3~5 mg/kg(B-II)	对于所有疑似侵袭性念珠菌病的新生儿, 应进行腰椎穿刺及扩瞳视网膜检查(B-III)。强烈建议拔除血管内导管。疗程至少 3 周。两性霉素 B 含脂制剂仅用于肾脏未受累的患儿。当无法使用其他抗真菌药物时, 可谨慎使用棘白菌素类药物

附表 3(续)

感染类型或 治疗分组	治疗		
	首选	备选	备注
自呼吸道分泌物中分离出念珠菌 非生殖系统皮肤黏膜念珠菌病	不推荐治疗(A-III)		下呼吸道念珠菌感染罕见,确诊需要组织病理学检查
口咽部念珠菌病	克霉唑锭剂每日 5 次,每次 10 mg;制霉菌素混悬液或锭剂每日 4 次;或氟康唑每日 100~200 mg(A-I)	伊曲康唑口服液每日 200 mg;或泊沙康唑混悬液每日 400 mg(A-II);或伏立康唑每日 2 次,每次 200 mg;或两性霉素 B 口服混悬液(B-II);静脉使用棘白菌素类 ^b ,或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.3 mg/kg(B-II)	推荐中重度感染患者使用氟康唑,建议轻症患者采用克霉唑或制霉菌素局部治疗。单纯性病变者治疗 7~14 d。对于难治性病例,推荐使用伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑或两性霉素 B
食管念珠菌病	氟康唑每日 200~400 mg(3~6 mg/kg)(A-II);或棘白菌素类 ^b ;或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.3~0.7 mg/kg,(B-II)	伊曲康唑口服液每日 200 mg;或泊沙康唑混悬液每日 2 次,每次 400 mg;或伏立康唑每日 2 次,每次 200 mg(A-III)	首选氟康唑口服治疗。对于无法耐受口服给药的患者,建议予以氟康唑、棘白菌素类或两性霉素 B 去氧胆酸盐静脉滴注治疗。疗程为 14~21 d。对于难治性病例,推荐备选治疗或选用两性霉素 B 去氧胆酸盐

^a 本表摘译自 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clin Infect Dis, 2009, 48: 508-510(见参考文献 18)。

^b 成人棘白菌素类剂量:阿尼芬净(首日 200 mg,以后每日 100 mg);卡泊芬净(首日 70 mg,以后每日 50 mg),米卡芬净(每日 100 mg)。

^c 心内膜炎或其他心血管系统感染的患者,需要大剂量棘白菌素类(如卡泊芬净每日 50~150 mg,米卡芬净每日 100~150 mg,或阿尼芬净每日 100~200 mg)。

念珠菌病共识专家名单

(同一学科专家排名以姓氏笔画为序)

感染病学:王明贵¹,吕晓菊²,巩路³,吴菊芳¹,张婴儿¹,李太生⁴,李光辉¹,杨帆¹,汪复¹,陈佰义⁵,俞云松⁶,施耀国¹,翁心华¹。**血液病学:**王椿⁷,吴德沛⁸,李娟⁹,沈志祥¹⁰,邵宗鸿³,孟凡义¹¹,黄河¹²,黄晓军¹³,韩明哲¹⁴。**呼吸病学:**邓伟吾¹⁰,刘又宁¹⁵,张波¹⁶,卓超¹⁷,周建英¹²,周新⁷,施毅¹⁸,崔德健¹⁹,瞿介明²⁰。**肾脏病学:**陈楠¹⁰。**重症医学:**于凯江²¹,刘大为⁴,汤耀卿¹⁰,邱海波²²,管向东⁹。**皮肤病学及真菌实验诊断:**李若瑜²³,朱学骏²³,朱德妹¹,余进²³,章强强¹,廖万清²⁴。**器官移植:**彭志海⁷。**外科学:**任建安¹⁸,黎沾良¹⁹。**烧伤医学:**夏照帆²⁵。**妇产科学:**廖秦平²³。**儿科学:**陆权²⁶,赵顺英²⁷。**眼科:**孙旭光²⁸,赵家良⁴。

1. 复旦大学附属华山医院; 2. 四川大学附属华西医院; 3. 天津医科大学总医院; 4. 中国医学科学院北京协和医院; 5. 中国医科大学附属第一医院; 6. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院; 7. 上海交通大学附属第一人民医院; 8. 苏州大学附属第一医院; 9.

中山医科大学附属第一医院; 10. 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 11. 南方医科大学南方医院; 12. 浙江大学医学院附属第一医院; 13. 北京大学人民医院; 14. 中国医学科学院天津血液病医院; 15. 解放军总医院; 16. 空军总医院; 17. 广州呼吸病研究所; 18. 南京军区南京总医院; 19. 解放军第 304 医院; 20. 复旦大学附属华东医院; 21. 哈尔滨医科大学附属第二医院; 22. 东南大学附属中大医院; 23. 北京大学附属第一医院; 24. 第二军医大学长征医院; 25. 第二军医大学长海医院; 26. 上海交通大学附属儿童医院; 27. 首都医科大学附属北京儿童医院; 28. 北京市眼科研究所 北京同仁医院。

参考文献:

- [1] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133-163.
- [2] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospital: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(3): 309-317.
- [3] Pappas PG, Alexander B, Marrk, et al. Invasive fungal infections in hematopoietic stem cell and organ transplant recipients: overview of the TRANSNET database [abstract 671].

- In: Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of ID-SA(Boston)[G]. Alexandria VA: Infectious Diseases Society of America. 2004: 174.
- [4] Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9): 1232-1239.
- [5] Olacchia PM, Palomar M, Leon-Gil C, et al. Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004, 23(4): 323-330.
- [6] Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(2): 244-251.
- [7] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997-2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1366-1377.
- [8] 朱德妹, 张婴元, 汪复, 等. 中国 5 所医院念珠菌属对氟康唑和伏立康唑的耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(1): 14-18.
- [9] Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care[J]. BMC Infect Dis, 2006, 6: 21.
- [10] Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(12): 1695-1703.
- [11] Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis[J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(5): 445-452.
- [12] Asciuglu S, Rex JH, De Pawn B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(1): 7-14.
- [13] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [14] Kontoyannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(3): 400-403.
- [15] Rello J, Esandi ME, Diaz E, et al. The role of Candida sp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients[J]. Chest, 1998, 114(1): 146-149.
- [16] Wood GC, Mueller EW, Croce MA, et al. Candida sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(4): 599-603.
- [17] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases [M]. 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, U. S. A. 2010: 3225-3240.
- [18] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.
- [19] Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(suppl 1): S15-27.
- [20] Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard[S]. 3rd, ed. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
- [21] 徐英春, 李若瑜, 倪语星, 等. 如何正确理解抗真菌药物体外药敏试验结果对临床用药的指导价值[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(2): 128-132.
- [22] Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. Lamph/ABLC Collaborative Study Group[J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(5): 1155-1163.
- [23] Linden P, Lee L, Walsh TJ. Retrospective analysis of the dosage of amphotericin B lipid complex for the treatment of invasive fungal infections[J]. Pharmacotherapy, 1999, 19(11): 1261-1268.
- [24] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute[J]. N Engl J Med, 1994, 331(20): 1325-1330.
- [25] Phillips P, Shafraan S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997, 16(5): 337-345.
- [26] Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(Suppl 1): S28-39.
- [27] Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial[J]. Lancet, 2005, 366(5): 1435-1442.
- [28] Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, et al. Voriconazole salvage treatment invasive candidiasis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22(11): 651-655.
- [29] Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med, 1999, 131(10): 729-737.

- [30] Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, et al. Outcomes of antifungal prophylaxis in high risk liver transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(1): 40-48.
- [31] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of Candidiasis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(2): 161-189.
- [32] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(1): 24-34.
- [33] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplants: summary of the ECIL3-2009 update[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 26 July.
- [34] Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(1): 55-62.
- [35] Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(2): 206-214.
- [36] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(5): 451-454.
- [37] 中华医学会器官移植学分会. 实体器官移植患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南[J]. *中华器官移植杂志*, 2009, 30(7): 440-441, 503-506.
- [38] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11): 960-966.
- [39] 中华医学会呼吸病学分会感染学组、中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11): 821-834.
- [40] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(8): 697-700.
- [41] 中华医学会儿科学会呼吸学组、《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(2): 96-98.
- [42] 中华妇产科学分会感染性疾病协作组. 外阴阴道念珠菌病诊治规范(草案)[J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(6): 430-431.
- [43] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID mycoses Study Group and the Candidemia Study Group[J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 21(4): 994-996.
- [44] Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19(8): 602-607.
- [45] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 133-164.
- [46] Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2001, 20(2): 197-206.
- [47] Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(9): 883-876.

收稿日期: 2011-01-17

· 信息交流 ·

澳大利亚出现产金属 β 内酰胺酶 NDM-1 的多重耐药大肠埃希菌

Emergence of metallo- β -lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia

金属 β 内酰胺酶 (MBLs) 可以水解几乎所有 β 内酰胺类抗生素 (除外氨基糖苷), 包括碳青霉烯类。近来自曾去过印度的瑞典患者分离到的肺炎克雷伯菌 (05-506) 和大肠埃希菌菌株中鉴定出一种新的 MBL 命名为 NDM-1 (新德里金属 β 内酰胺酶)。本文作者报告自 1 例 67 岁澳大利亚悉尼圣乔治医院的住院患者尿液标本中分离到 1 株多重耐药的大肠埃希菌, 该患者之前曾在孟加拉国因肺炎住院治疗 12 d 以上。该株大肠埃希菌对所有 β 内酰胺酶类抗生素 (包括碳青霉烯类)、所有氨基糖苷类、氟喹诺酮类、呋喃妥因和磺胺类药物均耐药, 仅对四环素、替加环素、磷霉素和多黏菌素敏感。经分子检测这是澳大利亚第 1 次分离鉴定到 *bla*_{NDM-1} 金

属 β 内酰胺酶。此外, 该株大肠埃希菌同时产超广谱 β 内酰胺酶 CTX-M-15 及 2 个 16S rRNA 甲基化酶 (ArmA 和 RmtB), 对氨基糖苷类抗生素高度耐药。在与印度次大陆距离遥远的地区也发现产 NDM-1 菌, 提示此可能与印度族在世界各地的广泛分布有关。

Poirel L, Lagrutta E, Taylor P, et al. Emergence of metallo- β -lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4914-4916.

李颖摘译 杨帆审校

收稿日期: 2011-01-20