

第六章

深部真菌感染

临床真菌感染可根据主要侵犯的部位不同而分为浅部真菌和深部真菌感染两大类。浅部真菌病是由皮肤癣菌侵犯皮肤、毛发和指(趾)甲,寄生或腐生于表皮角质、毛发和甲板的角蛋白组织中所引起的一类疾病,简称为癣。而深部真菌病则是指侵犯角质层以下的皮肤、皮下组织或全身各系统组织器官的真菌感染。

随着骨髓移植、实体器官移植、肿瘤化疗、大剂量广谱抗菌药物的长期应用,以及糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用等因素,侵袭性真菌感染的发病率和死亡率均显著上升。为此,近年来在此领域已有诸多进展,如诊断方面建立了肺部高分辨 CT 早期诊断肺曲霉病的特征性改变,开展了血清曲霉特异性抗原检测(半乳甘露聚糖试验,GM 试验),以及血清真菌特异性抗原检测[(1→3)- β -D-葡聚糖试验,BG 试验],为真菌感染的早期诊断和治疗提供了可能。与此同时,新型抗真菌药物的不断问世,如两性霉素 B 的脂质制剂、伊曲康唑的水溶制剂、伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净等,为真菌感染的有效治疗带来了希望。在此基础上,欧美、澳洲、日本等国相继出台并更新真菌感染治疗指南,我国血液病学、呼吸学科及危重病学科也先后制订和更新相应的治疗原则和指南,为提高对真菌感染的认识与交流,降低其患病率和病死率起到关键性作用。尽管如此,真菌感染依然是我们所面临的重大挑战。目前引起临床深部真菌感染主要是念珠菌病、曲霉病和新生隐球菌病,而组织胞浆菌、接合菌、赛多孢等致病菌感染也时有报道。以下着重介绍临床较为常见的 3 种深部真菌病:念珠菌病、曲霉病和隐球菌病。

一、念珠菌病

念珠菌病(candidiasis)是由各种致病性念珠菌引起的念珠菌病。近年来由于广谱抗菌药物、免疫抑制剂的广泛应用,以及恶性肿瘤、器官移植、艾滋病等高危人群的逐年增多,念珠菌病的发病率呈明显上升趋势,为目前最常见的深部真菌病。临床表现各异、轻重不一,其中,念珠菌血症已成为最常见血流感染之一,该病早期诊断、早期治疗,预后较好,延误治疗或播散性感染预后不佳。

(一) 病原学

念珠菌(*Candida*)广泛存在于自然界,为条件致病菌。其中以白念珠菌(*Candida albicans*)临床上最为常见,占念珠菌感染的 50%~70%,毒力也最强。在非白念珠菌中以热带念珠菌(*C. tropicalis*)、近平滑念珠菌(*C. parasilosis*)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)最为常见,在有些骨髓移植、重症监护病房,其比例甚至已超过白念珠菌。其他如克柔滑念珠菌(*C. krusei*)、季也蒙念珠菌(*C. guilliermondii*)、葡萄牙念珠菌(*C. lusitaniae*)、都

柏林念珠菌(*C. dubliniensis*)等均具致病性。

念珠菌菌体呈圆形或卵圆形,直径为 $2\sim 6\ \mu\text{m}$,在血琼脂及沙氏琼脂上生长均良好,最适温度为 $25\sim 37^{\circ}\text{C}$ 。念珠菌以出芽方式繁殖,又称芽生孢子。多数芽生孢子伸长成芽管,不与母细胞脱离,形成比较大的假菌丝,少数形成厚膜孢子和真菌丝,但光滑念珠菌不形成菌丝。白念珠菌 30°C 培养 $2\sim 5\ \text{d}$,在培养基表面形成乳酪样菌落。在沙氏琼脂培养基呈酵母样生长,在米粉吐温琼脂培养基中可形成大量假菌丝和具有特征性的顶端厚壁孢子。在念珠菌显色培养基(CHROMagar Candida)上,绝大多数白念珠菌呈绿色或翠绿色,克柔念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌分别呈粉红色、紫色、蓝色,其他念珠菌均呈白色,有助于临床念珠菌分离株的快速鉴别。

(二) 流行病学

1. 传染源 念珠菌病患者、带菌者以及被念珠菌污染的食物、水、医院等环境贮源是本病的传染源。

2. 传播途径 ① 内源性:较为多见,主要是由于定植体内的念珠菌,在一定的条件下大量增殖并侵袭周围组织引起自身感染,常见部位为消化道。② 外源性:主要通过直接接触感染如性传播、母婴垂直传播、亲水性作业等;也可从医院环境获得感染,如通过医护人员的手、医疗器械等间接接触感染;还可通过饮水、食物等方式传播。

3. 人群易感性 好发于严重基础疾病及机体免疫低下患者,主要包括以下几种情况:① 有严重基础疾病的患者,如糖尿病、肿瘤、艾滋病、系统性红斑狼疮、大面积烧伤、粒细胞减少症、腹腔疾病需大手术治疗等,尤其是年老体弱者及婴幼儿。② 应用免疫抑制剂治疗者,如肿瘤化疗、器官移植,或大剂量糖皮质激素使用等。③ 广谱抗菌药物的不合理应用,如长期、大剂量、多种抗菌药物的使用,引起呼吸道、胃肠道菌群失调。④ 长期留置导管患者,如长期中心静脉导管、气管插管、留置胃管、留置导尿管、介入性治疗等,各种类型的导管是念珠菌感染的主要入侵途径之一。

4. 流行特征 本病遍及全球,全年均可患病。对于免疫正常患者,念珠菌感染常系皮肤黏膜屏障功能受损所致,可发生在各年龄层,但最常见于婴幼儿,以浅表性感染为主,治疗效果好。系统性念珠菌病则多见于细胞免疫低下或缺陷患者。近20年来深部念珠菌病的发病率呈明显上升趋势,且随着抗真菌药物的广泛应用,临床耐药菌株的产生也日益增多。

(三) 发病机制

念珠菌是人体的正常菌群,通常寄生于正常人的皮肤、口腔、胃肠道及泌尿生殖道等部位黏膜上,在正常情况下,机体对念珠菌有完善的防御系统,包括完整的黏膜屏障、非特异性免疫(补体C3a、C3b的调理趋化作用,中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬作用)、特异性细胞免疫(细胞因子、干扰素等)和体液免疫(产生胞质抗体、抗芽管抗体等)。但是,当各种原因引起的正常菌群失调、正常生理屏障破坏以及人体免疫力低下时,念珠菌就会大量生长繁殖,首先形成芽管,并借助于胞壁最外层的黏附素等结构黏附于宿主细胞表面,其中以白念珠菌和热带念珠菌黏附性最强。随后芽管逐渐向芽生菌丝或菌丝相转变,并穿入宿主细胞内,在宿主细胞内菌丝又可直接形成新的菌丝,导致致病菌的进一步扩散而发生感染。念珠菌能产生水解酶、磷脂酶、蛋白酶等多种酶类,促进病原菌的黏附、侵袭作用,造成细胞变性、坏死及血管通透性增强,导致组织器官的损伤。其中以分泌型天冬氨酸蛋

白酶(SAP)的研究最多,白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌均分泌SAP,白念珠菌SAP毒力最强。

菌丝侵入机体后产生连锁炎症反应,可激发血清补体的活化、抗原抗体反应的发生,导致炎症介质的释放和特异性免疫反应发生,白念珠菌能激活抑制性T细胞,可非特异地抑制IL-1、IL-2和IFN- α 的产生,及自然杀伤细胞的分化,而且对细胞毒性细胞的活性也有抑制作用,此外,还能抑制中性粒细胞的趋化、吸附及吞噬作用,因而导致机体防御功能减弱。白念珠菌表面的补体受体(CR3)是白念珠菌的毒力因子,可与补体片段iC3b结合,介导其黏附到血管内皮细胞,对念珠菌的黏附性具有重要作用。而CR3与吞噬细胞上的整合素,由于在抗原性、结构、功能上的同源性,可抑制补体的调理趋化作用,有利于念珠菌逃避吞噬作用。此外,白念珠菌在宿主体内呈双相型,既可产生酵母相又可产生菌丝相,彼此间可以相互转化。酵母相有利于念珠菌在宿主体内寄生、繁殖,菌丝相则有利于侵袭和躲避宿主的防御功能。

念珠菌侵入血循环并在血液生长繁殖后,进一步可播散至全身各器官,引起各器官内播散。其中以肺、肾最为常见,其次是脑、肝、心、消化道、脾、淋巴结等,可引起气管炎、肺炎、尿毒症、脑膜脑炎、间质性肝炎、多发性结肠溃疡、心包炎和心肌炎等。

根据不同器官和发病阶段,组织病理改变可呈炎症性(如皮肤、肺)、化脓性(如肾、肺、脑)或肉芽肿性(如皮肤)。特殊器官和组织还可有特殊表现,如食道和小肠可有黏膜坏死和溃疡形成,严重者伴有管腔狭窄。心瓣膜可表现为增殖性改变,而急性播散性病例常形成多灶性微脓肿,内含大量中性粒细胞、假菌丝和芽孢,有时可有纤维蛋白和红细胞。疾病早期或免疫功能严重抑制者的组织病理中可无脓肿。

(四) 临床表现

急性、亚急性或慢性起病,根据侵犯部位不同,深部念珠菌病可分为以下几种临床类型:

1. 黏膜念珠菌病

(1) 口腔念珠菌病:为最常见的浅表性念珠菌病。包括急性假膜性念珠菌病(鹅口疮)、念珠菌性口角炎、急慢性萎缩性口炎、慢性增生性念珠菌病等临床类型。其中以鹅口疮最为多见,好发于新生儿,成人免疫功能低下者也易感,并常伴有呼吸道、消化道以及播散性念珠菌感染的可能。常见感染部位为颊黏膜、软腭、舌、牙龈,可见灰白色假膜附着于口腔黏膜上,边界清楚,周围有红晕。可无症状,或有烧灼感,口腔干燥、味觉减退和吞咽疼痛。剥除白膜,留下湿润的鲜红色糜烂面或轻度出血。严重者黏膜可形成溃疡、坏死。念珠菌性口角炎患者常在双侧口角处皮肤、黏膜发生皲裂,邻近的皮肤与黏膜充血,皲裂处常有糜烂和渗出物,或结有薄痂,张口时疼痛或溢血。急性萎缩型念珠菌性口炎多见于成年人,常有味觉异常或味觉丧失,口腔干燥,黏膜灼痛。可有假膜,并伴有口角炎,亦可出现黏膜充血、糜烂及舌背乳头呈团块状萎缩,周围舌苔增厚。老年患者还易出现慢性萎缩型念珠菌性口炎,又称托牙性口炎,常在上颌义齿腭侧面接触之腭、龈处见黏膜红斑,或黄白色的条索状或斑点状假膜,放置义齿时病灶处常有疼痛,90%患者斑块或假膜中可发现念珠菌。

(2) 念珠菌性食管炎:好发于艾滋病、长期卧床、贲门失弛缓症、食管狭窄,或食管肿瘤等患者。近20%患者早期可无症状,但本病最常见的症状为吞咽疼痛、吞咽困难,吞咽

食物时胸骨后疼痛或烧灼感,还常伴有鹅口疮,恶心、呕吐、食欲减退,体重减轻,而全身毒血症症状相对较轻。内镜检查多见食管壁下段局部黏膜充血水肿,假性白斑或表浅溃疡。念珠菌性食管炎是引起食管溃疡的主要原因之一,如不及时治疗可致坏死性食管炎。

(3) 念珠菌性阴道炎:较为常见,孕妇好发。外阴部红肿、剧烈瘙痒和烧灼感是本病的突出症状。阴道壁充血、水肿,阴道黏膜上有灰色假膜,形似鹅口疮。阴道分泌物浓稠,黄色或乳酪样,有时杂有豆腐渣样白色小块,但无恶臭。损害形态可多种多样,自红斑、轻度湿疹样反应到脓疱、糜烂和溃疡。皮损可扩展至肛周、外阴和整个会阴部。

2. 系统性念珠菌病

(1) 呼吸系统念珠菌病:好发于免疫低下患者,症状主要有低热、咳嗽、咳少量白色黏稠痰或脓痰,有时痰中带血丝或咯血,严重者伴高热、气促、胸闷。肺部听诊可闻及干湿性啰音,影像学检查示支气管周围致密阴影、双肺多发结节性,或间质性改变等,但均无特征性。痰直接镜检及真菌培养阳性有助于诊断,但定植与感染很难界定,肺穿刺或活检有助于确诊。

(2) 泌尿系统念珠菌病:患者常有尿频、尿急、排尿困难,甚至血尿等膀胱炎症状,少数患者也可出现无症状性菌尿,常继发于尿道管留置后。此外,播散性念珠菌病可经血行播散侵犯肾脏,肾皮质和髓质均可累及,形成脓肿、坏死及导致肾功能损害。临床表现为发热、寒战、腰痛和腹痛,婴儿可有少尿或无尿。尿常规检查可见红细胞、白细胞,直接镜检可发现念珠菌菌丝和芽孢,脓肿穿刺培养可获阳性结果。

(3) 消化系统念珠菌病:念珠菌性肠炎大多在长期应用广谱抗菌药物、免疫抑制剂过程中出现,主要表现为腹泻,儿童腹泻为持续性黄色水样或豆渣样便,泡沫多。成人则表现为轻度腹泻,初起为泡沫样或黏液样便,偶有便中带血,后期为脓血便。出血多时为暗红色糊状黏液便。多数患者伴有腹胀,累及直肠和肛门可引起肛周不适,腹痛及压痛不明显。病程中患者常有口腔念珠菌感染,腹泻、便秘可交替出现,亦可出现嗜睡、头痛、体重下降等全身不适症状。粪便镜检可见大量菌丝、芽孢,培养有念珠菌生长。

(4) 念珠菌血症(candidemia):为最常见医院获得性血流感染之一,通常是指血培养一次或数次阳性,白念珠菌最为常见,而非白念珠菌所占比例正逐渐上升。可以有临床症状如发热和皮肤黏膜病变等,严重者可发生多脏器功能障碍或衰竭,但临床表现多无特异性,且早期易被原发基础疾病或细菌感染表现所掩盖,甚或无明显症状。易感因素包括大剂量广谱抗菌药物的应用、糖皮质激素的长期应用、中心静脉导管的留置、大型手术(尤其是腹部手术)、完全胃肠外营养等。对于高危患者来说,常常会发生多个系统同时被念珠菌侵犯,形成急性播散性念珠菌病,病死率极高。可累及全身任何组织和器官,其中以肾、脾、肝、视网膜多见。确诊有赖于血培养,但阳性率不到50%。

(5) 念珠菌性心内膜炎:以白念珠菌和近平滑念珠菌最为常见,患者常有心脏瓣膜病变、人工瓣膜、静脉药瘾、中央静脉导管、心脏手术或心导管检查术后。临床表现与其他感染性心内膜炎相似,有发热、贫血、心脏杂音及脾肿大等表现,瓣膜赘生物通常较大,栓子脱落易累及大动脉,如髂动脉、股动脉为其特征,预后差。

(6) 中枢神经系统念珠菌病:较少见,主要为血行播散所致,也可感染于颅脑外伤或手术后,预后不佳。常累及脑实质,并有多发性小脓肿形成。临床表现为发热、头痛、谵妄、昏迷,脑膜刺激征阳性,但视乳头水肿及颅内压增高不明显,脑脊液中细胞数轻度增

多,糖含量正常或偏低,蛋白含量明显升高。脑脊液早期检查不易发现真菌,需多次脑脊液真菌培养。

(7) 慢性播散性念珠菌病(肝脾念珠菌病):大都发生在血液系统恶性肿瘤伴粒细胞减少患者中性粒细胞计数恢复后,出现高热、右上腹疼痛及恶心、呕吐等症状,碱性磷酸酶水平轻度升高,CT 检查可见肝脾,甚至双肾多发脓肿。组织病理检查为微小脓肿,并见出芽的念珠菌。

(8) 其他:尚有念珠菌所致腹膜炎、关节炎、骨髓炎、胆囊炎、心包炎、眼内炎等全身各部位的感染。

(五) 实验室检查

1. 直接镜检 真菌涂片镜检多使用 10% 氢氧化钾涂片,标本直接镜检可查到菌丝、芽孢或孢子。一旦发现大量菌丝和成群芽孢有诊断价值,菌丝的存在表示念珠菌处于致病状态。如只见芽孢,特别是在痰或阴道分泌物中可能属于正常带菌,无诊断价值。

2. 培养 由于念珠菌为口腔或胃肠道的正常居住菌,因此从痰培养或粪便标本中分离出念珠菌不能作为确诊依据。若采集标本是在无菌条件下获得的,如来自血液、脑脊液、腹水、胸水或活检组织,可认为是深部真菌感染的可靠依据。同一部位多次培养阳性或多个部位同时分离到同一病原菌,也常提示为深部真菌感染。所有怀疑深部念珠菌病的患者均应做血真菌培养,以提高血培养的阳性率。

3. 组织病理检查 感染病灶的组织穿刺、活检对于一些疑难病例的诊断非常重要,如肺组织、肝组织、脑组织等,组织病理切片中找到念珠菌芽孢和假菌丝或真菌丝即可确诊,通常 HE 染色可见,但真菌特殊染色更为特异,如姬姆萨(GMS)、过碘酸希夫(PAS)染色等。

4. 免疫学检测

(1) 念珠菌抗原检测:采用酶联免疫试验(ELISA)、乳胶凝集试验、免疫印迹法检测特异性抗原,如血清真菌特异性抗原(BG 试验),感染早期即获阳性,具有较好的早期诊断价值,尤其是能很好地将念珠菌的定植与感染区分开,初步的临床研究显示有较好的敏感性和特异性。但曲霉等致病性真菌感染也可阳性。其他如烯醇酶抗原检测敏感性可达 75%~85%,感染早期即获阳性,也具有较好的早期诊断价值。

(2) 念珠菌特异性抗体检测:可采用补体结合试验、酶联免疫吸附试验等方法检出念珠菌的特异性抗体,但由于健康人群可检测到不同滴度的抗体,疾病早期及深部真菌病患者多有免疫低下致抗体滴度低等因素的影响,使其临床应用受到很大的限制。

5. 核酸检测 近年来由于生物学技术的发展,核酸检测技术也已用于念珠菌的检测,如特异性 DNA 探针、聚合酶链反应(PCR)等方法,检测细胞壁羊毛固醇 C14—去甲基酶的特异性基因片段,初步试验结果较好,但目前尚未作为常规应用于临床。

6. 其他 影像学检查如胸片、B 超、CT 或 MRI 等尽管无特异性,但对发现肺、肝、肾、脾侵袭性损害有一定帮助。

(六) 诊断与鉴别诊断

黏膜念珠菌感染的诊断相对较易,都有明显的临床症状,通过涂片和培养即可确诊。呼吸道、肠道、泌尿道,以及血流念珠菌感染的临床表现有时难与细菌性感染相鉴别。通

常临床毒血症状可被原发病及伴发细菌感染所掩盖,故经抗菌药物治疗感染未能控制,且无其他原因可解释时,应考虑真菌感染的可能,确诊有赖于病原学证实。标本在直接镜检下发现大量菌丝和成群的芽孢或血液、脑脊液等无菌体液中培养分离出致病性念珠菌,具有诊断意义。在痰、粪便或消化道分泌物中只见芽孢而无菌丝可能为定植菌群,不能仅此作为诊断依据。

消化系统念珠菌病应与食管炎、胃炎、肠炎等鉴别。念珠菌性肺炎、脑膜炎、心内膜炎应与结核性、细菌性及其他真菌性感染鉴别。

(七) 预后

局部念珠菌感染如黏膜念珠菌病、念珠菌性食管炎、泌尿道念珠菌病等感染较为局限,预后较好。然而,念珠菌在任何部位的出现,均是引起侵袭性念珠菌感染的危险因素。尽管有时念珠菌菌量不多,但如果是ICU患者,或有中央静脉插管、广谱抗菌药物的长期应用、糖尿病或血液透析等高危因素存在,发生全身性、侵袭性念珠菌病的机会显著增加,一旦发生侵袭性念珠菌病,其归因病死率在成人达15%~25%,最高可达47%,新生儿及儿童10%~15%。

(八) 治疗

1. 病原治疗

(1) 治疗原则: 首先应在感染部位留取标本,进行真菌涂片、培养,一旦明确病原菌即可根据感染部位、感染严重程度、患者基础情况及病原菌种类等情况选择用药。对于严重感染患者,在病原菌未明确前,可给予经验性抗真菌治疗,待明确病原菌后,可根据经验治疗的疗效和药敏试验结果调整用药。严重感染者应选择静脉给药,必要时可联合用药。在应用抗真菌药物的同时,应积极治疗可能存在的基础疾病,增强机体免疫功能。有指征时需进行外科手术治疗。

(2) 常见念珠菌病的治疗: 所有念珠菌血症患者都应该予以抗真菌药物治疗,包括只有一次血培养念珠菌阳性和管腔内导管末端培养阳性的患者。多种抗真菌药物可用于治疗念珠菌血症,包括氟康唑、卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净、伏立康唑、两性霉素B以及两性霉素B脂质体。药物的具体选择应着重参照病情的轻重、感染部位、感染菌种的种类和体外药物敏感性,如危重患者以及唑类药物预防或经验性治疗无效患者首选棘白菌素类药物,光滑念珠菌感染也首选棘白菌素,而病情较轻或近平滑念珠菌感染者,首选氟康唑治疗。所有血管内导管都应拔除,因为有研究提示拔除导管能更快地清除血液中的念珠菌。疗程通常应在症状、体征消失,培养转阴性2周后停药。感染性心内膜炎患者应给予两性霉素B或两性霉素B脂质体联合氟胞嘧啶治疗,也有报道卡泊芬净治疗心内膜炎有效,大多数患者需联合瓣膜置换术治疗,通常在瓣膜置换术后继续抗真菌治疗6周以上。慢性播散性念珠菌病一般需要治疗数月。大部分患者开始予两性霉素B脂质体治疗,后改为氟康唑治疗,直到病灶消失。对于高危人群,如对于伴粒细胞减少症的危重患者或行复杂肝脏移植术患者,可应用抗真菌药物预防念珠菌感染,常选用氟康唑或伊曲康唑口服溶液等预防。

2. 对症治疗

(1) 一般治疗: 危重或免疫低下患者应给予高营养、易消化食物,并维持电解质平衡,以及对症支持治疗。同时应注意清洁口腔,清除残留食物,减少口腔念珠菌的定植。

(2) 去除诱因: 如粒细胞减少患者应提高白细胞总数, 免疫低下患者应增强机体的免疫力, 大面积烧伤患者应促进伤口的愈合。胃肠功能障碍或衰竭是危重患者肠道及系统性真菌感染的重要原因, 因此要改善胃肠黏膜营养和肠道微循环, 促进胃肠黏膜的修复和胃肠道功能的恢复, 防止肠道细菌易位, 维护黏膜屏障的完整性。同时, 还可应用肠道黏膜保护剂如思密达等, 可吸附病原菌和毒素, 并能通过与肠道黏液分子间的相互作用, 增强黏液屏障, 以防御病原菌的侵入。

(3) 清除局部感染灶: 如果为导管相关性菌血症, 应拔除或更换导管, 化脓性血栓性静脉炎需行外科手术治疗, 如节段性静脉切除术。对于并发念珠菌心内膜炎患者, 内科保守治疗效果较差, 需行瓣膜置换术。

(4) 基础疾病的治疗: 胃溃疡患者应服用抑酸、保护胃黏膜药物, 以促进消化道黏膜的修复。对合并有其他基础疾病如结核病、糖尿病等患者, 应积极控制原发病的治疗。

(5) 手术治疗: 对真菌性食管炎所致食管狭窄者可选用内镜下扩张或放置支架治疗, 内科治疗不能闭合瘘道或有出血、穿孔等严重并发症者应予手术治疗。

(九) 预防

对易感人群应经常检查, 并采取以下积极预防措施: ① 尽量减少血管插管及监护设施的使用次数及时间, 并加强导管插管的护理及定期更换。② 合理使用抗菌药物, 尽量避免长期、大剂量的使用。③ 加强医护人员手的清洗, 控制医用生物材料及周围环境的污染也极为重要。

真菌药物的预防应用: 对于高危患者(如器官移植、异基因造血干细胞移植等)可给予抗真菌药物治疗, 能减少侵袭性真菌感染的发生。

二、肺曲霉病

侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是由各种曲霉所引起的肺部病变。好发于免疫功能低下者, 以侵袭性病变为主, 可出现侵袭性肺曲霉病(急性或亚急性)、慢性肺曲霉病。重度免疫功能低下如骨髓或器官移植、高强度化疗等患者, 常引起严重的侵袭性肺曲霉病, 病死率高达 63%~92%, 但该病的早期诊断和积极治疗可明显提高患者的生存率。

(一) 病原学

曲霉属(*Aspergillus* spp.)是一种腐生丝状真菌, 广泛存在于自然环境中, 易在土壤、水、食物、植物和空气中生存。仅有无性期的曲霉属半知菌亚门、丝孢菌纲、丝孢菌目、丛梗孢科。存在有性期的曲霉属子囊菌亚门, 不整子囊菌纲、散囊菌目、散囊菌科。目前已知曲霉属有 300 余种, 其中致病性曲霉至少有 20 余种, 临床菌株主要为烟曲霉(*A. fumigatus*)、土曲霉(*A. terreus*)、黄曲霉(*A. flavus*)、构巢曲霉(*A. nidulans*)、黑曲霉(*A. niger*)等。曲霉特征性结构为分生孢子头和足细胞, 前者包括分生孢梗茎、顶囊、瓶梗、梗基和分生孢子, 后者为转化的厚壁、膨化菌丝细胞。分生孢子可大量释放到空气中, 孢子直径为 2~10 μm , 容易悬浮在空气中并存活很长时间。

曲霉最适生长温度为 25~30 $^{\circ}\text{C}$, 而致病性曲霉能在 35~37 $^{\circ}\text{C}$ 生长, 烟曲霉耐热性更高, 在 40~50 $^{\circ}\text{C}$ 也能生长, 多数致病性曲霉繁殖力强, 培养仅需 36~48 h, 少数菌种则需数天或数周。在培养基中均形成丝状菌落, 菌落和分生孢子的形态、颜色, 以及有性孢子

的形态各不相同,常以此进行菌种的鉴定。曲霉在组织内常见为无色分隔的菌丝,典型者呈 45° 分支,菌丝分隔有助于与接合菌相鉴别。

曲霉感染以烟曲霉最为常见,可引起各种类型的曲霉病。通常,侵袭性肺曲霉病主要为烟曲霉、黄曲霉等。曲霉球常由烟曲霉、黑曲霉等所致。土曲霉偶可引起脑曲霉病。变应性曲霉病的病原菌包括烟曲霉、黄曲霉、赭曲霉、构巢曲霉、黑曲霉、土曲霉和棒状曲霉等。黑曲霉以定植方式更为多见。

(二) 流行病学

近20余年来,由于干细胞移植、实体器官移植、肿瘤化疗、大剂量广谱抗菌药物的长期应用,以及糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用等因素,侵袭性真菌感染的患病率和病死率均呈显著上升趋势。目前侵袭性曲霉菌感染已成为粒细胞缺乏患者继发感染的重要死亡原因,尤其是白血病、骨髓移植或实体器官移植患者。近年资料还显示,非烟曲霉(non-fumigatus *Aspergillus*)如黄曲霉、黑曲霉、土曲霉等引起的侵袭性曲霉病有明显上升趋势,对传统抗真菌药物的敏感性在下降。此外,慢性肺曲霉病也有增多趋势。

(三) 发病机制

曲霉为条件致病菌,主要经空气传播,所产生的分生孢子进入上呼吸道后,可长期黏附和寄生于鼻腔和鼻咽、口咽部的黏膜上,而不引起任何症状。当鼻窦局部有慢性炎症、外伤、窦腔内有病理性分泌物潴留,或鼻内通气引流受阻时,就可以发生各种曲霉病。与此同时,曲霉的分生孢子吸入后可沿气道寄生,并可侵入肺泡,形成各型肺曲霉病。

当宿主皮肤、黏膜等完整的防御屏障受损和(或)机体免疫功能低下(尤其是中性粒细胞缺乏和吞噬细胞功能减退),导致吸入的曲霉孢子和菌丝不能被杀灭而发生侵袭性病变。与此同时,曲霉及其在体内外生长繁殖过程中产生的多种代谢产物,如黏帚霉毒素、烟曲霉素、烟曲霉酸等均具有致病性。一方面增强曲霉识别、黏附和穿透组织作用,另一方面又能降低呼吸道黏膜纤毛运动及损害其上皮细胞,并通过非特异性抑制单核-吞噬细胞的吞噬、杀菌功能,降低调理作用来逃避宿主的防御系统,有利于曲霉的繁殖和侵袭。侵入组织的菌丝具有嗜血管特性,导致血管栓塞和组织梗死。宿主的防御功能对曲霉的清除起着非常重要的作用,如肺泡吞噬细胞和上皮细胞上的病原识别受体能与曲霉菌结合,从而诱导趋化因子和细胞因子产生,活化和补充中性粒细胞和其他炎症细胞,并激活NADPH氧化酶,刺激T辅助淋巴细胞,来调节免疫反应,清除致病菌。当机体免疫力严重低下或缺陷时,就易发生侵袭性肺曲霉病,更可发生播散性病变,侵犯胸膜、心包膜,形成胸腔、心包积液,也可经血流播散至其他器官,如心脏瓣膜、肝脏、肾脏、脑、骨骼、胃肠道等。曲霉球能寄植肺内空腔中数年,有时会因曲霉球接触空腔侧壁,引起周围组织慢性炎症反应、纤维化。慢性空腔性肺曲霉病未经治疗空洞会逐渐增大,由于曲霉及其分泌物或产物,或炎症反应可直接破坏空洞周围肺组织,胸膜增厚常见。慢性肺纤维化性肺曲霉病见肺组织广泛纤维化,以及轻微慢性炎症细胞浸润,形成机制尚不十分明确。

组织病理改变:主要有慢性非特异性炎症、肉芽肿反应、凝固性坏死、化脓性炎症及血管炎性病变。急性侵袭性病变以凝固性坏死和血管炎性改变为主,在坏死组织中可见菌丝,凝固性坏死往往是病情迅速进展的标志。慢性侵袭性病变则以慢性化脓性炎症及肉芽肿反应为主,也可伴有慢性非特异性炎症,或发生凝固性坏死及真菌性血管炎改变,在化脓灶或多核巨细胞中往往能找到真菌菌丝和孢子,慢性肉芽肿反应或非特异性炎症

改变,在嗜酸性坏死组织周围可见真菌菌丝及巨细胞等炎症细胞等,肉芽肿改变提示患者对真菌有一定的免疫力,疾病进展缓慢。

(四) 临床表现

曲霉可侵犯皮肤、黏膜、肺、脑、眼、耳等全身各部位,但以肺部最为常见。侵袭性肺曲霉病可发生在任何年龄、性别和种族,尤以农民、园艺工人及免疫低下人群多见。

1. 急性、亚急性侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis) 好发于免疫功能严重低下患者,易感因素为持续粒细胞缺乏、血液系统恶性肿瘤、异基因造血干细胞移植、实体器官移植、大剂量糖皮质激素的应用等,是侵袭性曲霉病最常见的感染部位。常呈急性或亚急性起病,有发热、咳嗽、咳黏白痰或黄脓痰、胸痛、呼吸困难、咯血,控制不佳可以迅速进展至呼吸衰竭,并经血源播散,扩展及中枢神经系统等全身各组织器官,病死率极高。痰真菌涂片、培养可见曲霉菌丝,影像学可出现特征性改变(晕轮征、新月征),以及血清曲霉特异性抗原检测阳性,均有助于诊断,但确诊仍有赖于组织培养及组织病理。

2. 慢性肺曲霉病 多为烟曲霉感染。患者常无明显或仅轻度免疫功能低下患者,病变进展缓慢。主要类型包括肺曲霉球(pulmonary aspergilloma)、慢性空腔性肺曲霉病(chronic cavitary pulmonary aspergillosis, CCPA)和慢性纤维化性肺曲霉病(chronic fibrosing pulmonary aspergillosis)。

(1) 肺曲霉球:通常发生在已有肺病变空腔内,如肺结核空腔、癌性空腔等。曲霉球多为单个,由曲霉菌丝、炎症细胞、纤维、黏液以及组织碎片组成。通常不侵犯空腔壁和周围的肺组织,游离在空腔内,空腔壁较厚。由于其不侵犯空腔壁,故有较多学者将该病归入非侵袭性感染中。虽患者数月或数年可无明显症状,但偶有咯血,严重者可大咯血,未经治疗会进展为慢性空腔性肺曲霉病。

(2) 慢性空腔性肺曲霉病:中年和老年患者好发,常有慢性肺部基础疾病或轻度免疫功能低下。临床表现无特异性,轻重不一,可伴有发热、体重下降、乏力、慢性咳嗽、咯血、气促。早期肺内并无空腔性病变,以后可逐渐形成单个或多发空腔,多在肺上叶,约半数患者可有曲霉球。实验室检查多数患者在病程中可出现血清曲霉抗体阳性、曲霉抗原皮内试验呈阳性反应、痰培养阳性,偶经活检确诊。影像学新的空洞形成或逐渐增大具有一定特征性,空腔周围组织炎性浸润和局部胸膜增厚常见,也提示疾病活动。

(3) 慢性纤维化性肺曲霉病:常发生在慢性空腔性肺曲霉病或肺曲霉球基础上,故亦有学者将其归入慢性空腔性肺曲霉病。其特征性临床表现为肺纤维化和肺功能下降。影像学显示单侧或双侧肺上叶呈毛玻璃样改变。由于出现不同程度的肺纤维化,故肺功能显著下降,多数患者在休息时仍有低氧血症,需长期供氧,且Ⅰ型呼吸衰竭多见。

(五) 辅助检查

1. 实验室检查

(1) 一般检查

1) 血常规:白细胞总数和中性分类可轻度或明显增多。

2) 生化检查:血清总 IgE 水平升高是诊断和随访变应性支气管肺曲霉病(ABPA)常用方法之一。如果没有使用糖皮质激素,血清水平正常可除外该病;如果呈 2 倍以上升高,具有诊断价值。

(2) 真菌学检查

1) 直接镜检: 取痰、脓液、支气管肺泡灌洗液或活检组织病理切片等直接镜检。显微镜下见 45°分支的无色有隔菌丝。取自空气流通、供氧充足的痰液、脓腔、空腔中的标本有时可见曲霉分生孢子头。

2) 真菌培养: 室温沙氏培养基上菌落生长快, 毛状, 有黄绿色、黑色、棕色等。镜下可见分生孢子头和足细胞等曲霉特征性结构。由于曲霉无处不在, 故临床上不能仅仅根据痰培养阳性就诊断为侵袭性肺曲霉感染。痰培养对某些情况下(尤其是粒细胞缺乏伴发热)有较好的阳性预测值, 惟敏感性仅为 8%~34%, 确诊仍有赖于组织病理或无菌体液培养。支气管肺泡灌洗液真菌培养可提高诊断的敏感性和特异性。真菌培养阳性仍需进一步菌种鉴定。

3) 曲霉特异性抗原检测: 血清曲霉特异性抗原(曲霉半乳甘露聚糖)检测, 简称 GM 试验, 主要应用于血液系统恶性肿瘤或异基因造血干细胞移植患者侵袭性肺曲霉病的早期诊断, 具有较好的敏感性和特异性; 其次也可用于实体器官移植患者。方法有酶联免疫吸附试验(ELISA)和乳胶凝集试验, 近年资料还显示可用于支气管肺泡灌洗液、脑脊液等临床标本的检测。动态监测较单次检测更有临床意义, 但抗真菌药物的使用可降低其敏感性。还应注意假阳性问题, 如使用哌拉西林/三唑巴坦, 或其他真菌如组织胞浆菌感染会有假阳性。此外, 还有血清真菌 BG 试验, 也能对包括曲霉和念珠菌在内的临床常见侵袭性真菌感染作出早期判断, 但不特异于曲霉, 对念珠菌、肺孢子菌及部分丝状真菌(除外接合菌)也呈阳性, 故联合 GM 试验对侵袭性肺曲霉病的诊断临床意义更大, 可以大大降低其假阳性。

4) 组织学检查: 经皮肺穿刺或支气管镜肺活检组织真菌培养和病理检查, 肺曲霉病的组织病理反应一般为化脓性或混合性炎症反应。曲霉的组织相为无色分隔的菌丝, 宽 3~7 μm, 一般粗细均匀, 典型呈 45°分支。病理组织中多数曲霉菌丝经苏木素-伊红(HE)染色可见, 但在坏死组织中菌丝颜色较淡, 不易分辨, 可加用过碘酸希夫(PAS)或姬姆萨(GMS)染色。

5) 分子生物学检测: 主要是应用实时 PCR 技术对血液、支气管肺泡灌洗液中曲霉特异性 DNA 片段进行检测, 具有较好的敏感性和特异性, 特别是近期一些前瞻性临床研究显示有更好的特异性和阴性预测值。但是, 目前该技术尚未被正式批准临床常规应用, 主要与其假阳性和标准化问题尚未完全解决有关。

2. 影像学检查 肺部高分辨 CT 出现“晕轮征”(halo sign), 被认为是侵袭性肺曲霉病的早期特征性改变。晕轮征即在肺部 CT 上表现为结节样改变, 其周边可见密度略低于结节密度, 而又明显高于肺实质密度, 呈毛玻璃样改变。其病理基础是肺曲霉菌侵犯肺部小血管, 导致肺实质出血性梗死, 早期病灶中心坏死结节被出血区围绕, 后者在高分辨 CT 上表现为“晕轮征”, 尤其是在骨髓移植等患者中出现此征时应高度怀疑此病。病程后期(2 周左右)由于病灶组织出血、梗死、液化, 坏死组织随呼吸道排出体外, 可以形成新月样空腔, 在影像学上称之为“新月征”(air crescent sign), 为侵袭性肺曲霉病影像学的另一特征性改变, 但两者仍不能作为确诊依据, 如接合菌、军团菌、巨细胞病毒感染, 以及 Kaposi 肉瘤等非感染性疾病也可见类似的特征性改变, 进一步可行支气管镜或穿刺活检等检查帮助确诊。此外, 对于非粒细胞缺乏患者, 晕轮征和新月征相对少见, 也不一定是

早期特征性改变。肺曲霉球出现在肺内空腔中,曲霉球内含致密团块状阴影,占据空腔的部分或大部分,团块影可随体位移动而摆动。慢性空腔性肺曲霉病常为肺内多个空腔,多发性分布于多个肺叶。

(六) 诊断与鉴别诊断

1. 侵袭性肺曲霉病 该病病情凶险,进展迅速,早期诊断、早期治疗病死率可显著下降,但由于临床非特异性表现,气道分泌物培养阳性的敏感性和特异性不够,病理确诊又十分困难,故应根据宿主高危因素(如持续粒细胞缺乏、实体器官移植等)、临床特征(临床症状、体征及影像学特征性改变等)、微生物学检查(痰和肺泡灌洗液的真菌涂片、培养、GM 试验、BG 试验等)和组织病理学改变(病理切片和组织真菌培养)的结果,采取分级诊断和分级治疗的策略,分级诊断依次为:①拟诊(possible):同时符合宿主发病危险因素、临床特征或微生物学检查依据者。②临床诊断(probable):同时符合宿主发病因素、临床特征和微生物学检查依据者。③确诊(proven):肺组织病理、组织培养或无菌体液(胸腔积液)培养阳性者。此外,还需与肺部细菌、结核或其他真菌如接合菌感染等相鉴别,需与非感染性疾病如恶性肿瘤等。

2. 慢性肺曲霉病 如果肺空腔内出现真菌球,应高度怀疑肺曲霉球。其影像学特征性改变为曲霉球可随体位的变动而变动。半数患者痰培养可分离到曲霉菌,血清曲霉特异性 IgG 抗体阳性,但应用皮质激素患者可阴性。应与肺部恶性肿瘤、脓肿等相鉴别。如果患者没有严重免疫低下基础疾病,肺部症状、体征(体重下降、咳嗽、咳痰或咯血)持续一个月以上,但无播散性改变。影像学检查可见新的肺内空腔形成或逐渐增大,空腔周围组织炎症浸润和局部胸膜增厚,肺内或空腔内分离到曲霉菌或曲霉皮内抗原呈阳性反应,可诊断为慢性空腔性肺曲霉病,但确诊仍有赖于组织活检。

(七) 并发症

侵袭性肺曲霉病可并发大咯血、呼吸衰竭,可发生播散性曲霉病,经血行播散至全身各脏器,尤其是中枢神经系统,病死率极高。慢性肺曲霉病进展缓慢,但最终可发生大咯血、肺纤维化、肺功能显著降低、呼吸衰竭。部分肺曲霉球患者也会发生术后并发症,包括曲霉性脓胸、持续性气胸、支气管胸膜瘘、呼吸受限及继发细菌感染。

(八) 预后

肺曲霉病患者病情轻重不一,侵袭性肺曲霉病进展较快,尤其是严重免疫低下患者,病情可迅速恶化,病死率极高。肺曲霉球患者预后相对较好,近 10% 曲霉球可自行消失,84% 患者手术治疗效果较好。

(九) 治疗

根据不同的感染类型,选用不同的治疗方案。同时应在去除诱发因素、治疗原发疾病、增强体质的基础上进行。

1. 急性、亚急性侵袭性肺曲霉病 目前治疗侵袭性肺曲霉病常用的抗真菌药物有三唑类、棘白菌素类和多烯类,包括两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净、米卡芬净。我们在具体选择时主要根据两方面来考虑:首先,根据侵袭性肺曲霉的分级诊断,采取相应的抗真菌药物分级治疗策略,包括预防治疗(prophylaxis)、经验性治疗(empirical therapy)、诊断驱动治疗(diagnostic driven therapy)和确诊治疗(target therapy),由此参照指南选择相应治疗药物。其次,根据患者感染病原

菌、部位、病情轻重以及药物敏感性试验来确立个体化的治疗方案。

(1) 预防治疗：由于在一些高危人群中，一旦出现真菌感染，病死率极高，而早期诊断又非常困难，预防用药能大大降低患病率和病死率，故目前比较倾向的是将其应用于如血液系统恶性肿瘤伴持续粒细胞缺乏、异基因造血干细胞移植，以及有高危因素的实体器官移植患者。也有主张应用于艾滋病、ICU 等危重患者，但还缺乏足够的循证依据。

(2) 经验性治疗：是指在严重免疫缺陷、长期应用糖皮质激素治疗后，出现不明原因发热，广谱抗菌药物治疗 4 d 无效者，高度怀疑真菌感染时，可在积极寻找病因同时，经验性应用抗真菌药物治疗。

(3) 诊断驱动治疗：是指临床诊断患者已经具备微生物学〔分泌物或体液真菌培养，和(或)血液真菌抗原及其他血清免疫学检测〕阳性证据，但尚无无菌体液或组织病理学确诊证据时所采取的治疗策略。近年来，由于在诊断技术上有了新的认识和提高，如肺部高分辨 CT 的早期特征性改变(晕轮征等)、血清曲霉特异性抗原 GM 试验、血清真菌特异性抗原 BG 试验，以及 PCR 等分子生物学方法的特异性检测，诊断驱动治疗要较经验性治疗针对性更强，可避免过早治疗很有可能并非真菌感染而导致的过度治疗，所以目前更倾向于诊断驱动治疗。但有时若等到完全明了后再治疗，会错过治疗窗口，达不到满意的疗效，甚或延误病机导致死亡，因而在临床实践中治疗时机的把握有时确实很难。对于极度高危且病情危重患者，由于一旦出现侵袭性肺曲霉病，病死率极高，而早期诊断又非常困难，此时宜采用经验性治疗，甚至早期经验性治疗，可起到事半功倍的效果。而对于病情并非十分凶险的患者，我们尽可能多收集一些临床真菌感染的微生物学证据，应积极开展呼吸道等临床标本的真菌涂片、培养，以及肺部 CT 的动态监测，有条件的单位还可进行 GM 试验和 BG 试验，由此所采用的诊断驱动治疗针对性更强。但值得注意的是，当我们应用 GM、BG 试验时，对于非血液系统粒细胞缺乏或骨髓移植患者，其敏感性和特异性都很大的差异，应结合临床综合考虑其结果，以免误诊或漏诊。

(4) 确诊治疗：总的来说，应根据患者的机体免疫力、病情轻重、感染病原菌及其药物敏感性等因素来确立具体治疗方案。

2. 慢性肺曲霉病

(1) 肺曲霉球：免疫正常无症状患者通常不主张治疗，有症状者宜抗真菌药物治疗，可口服伊曲康唑，具有较好的疗效，其他抗真菌药物也有一定疗效。对于危及生命或严重咯血者主张手术治疗，术前或术后最好予以抗真菌治疗，以防胸膜曲霉病或支气管胸膜瘘等并发症发生。严重咯血者还可应急采取支气管动脉栓塞治疗。

(2) 慢性空腔性肺曲霉病：可选用伊曲康唑或伏立康唑长期治疗，也可给予泊沙康唑、米卡芬净等。疗效可根据用药后全身症状如体重、乏力，肺部症状如咳嗽、痰量、气促等，以及曲霉特异抗体效价的变化来评估。治疗后仍反复咯血者提示疗效不佳，可给予 3~4 周静脉滴注两性霉素 B 治疗。外科手术治疗因易引起严重并发症，而不推荐常规使用。慢性纤维化性肺曲霉病治疗与慢性空腔性肺曲霉病治疗相似。

(十) 预防

1. 控制传染源 加强医院感染管理，严格执行消毒隔离制度，以及规范无菌操作规程。尽可能减少灰尘飞扬，尤其是医院在装修和重建期间，应尽可能地减少施工对周围环境的污染。

2. 切断传播途径 保持室内清洁、干燥,定期更换被褥衣裤,避免接触花卉、腐败的植物(如树叶、谷物和蔬菜等),不宜进入花园、建筑工地等曲霉高污染区域。

3. 保护易感人群 对于高危人群如骨髓移植、高强度化疗、粒细胞缺乏等患者应减少空气中曲霉孢子的吸入,应勤洗手,不吸烟,若不可避免到可疑环境,应戴好标准口罩。移植患者应动态监测肺部CT变化、血清曲霉特异性抗原等。此外,对于免疫严重低下患者原发病的积极治疗,以及抗真菌药物的预防性应用也非常重要。

三、隐球菌病

隐球菌病(cryptococcosis)是由隐球菌所致全身感染性疾病,好发于细胞免疫功能低下患者,主要侵犯中枢神经系统和肺脏,亦可侵犯皮肤、黏膜、骨骼及肝脏等组织、器官。本病多见于成年人,临床感染常呈亚急性或慢性过程。近年来,由于艾滋病的流行、免疫低下患者的显著增多,隐球菌病的发病率也呈明显上升趋势,在国外已成为艾滋病患者最常见的并发症之一,同时,也是艾滋病患者死亡的主要原因之一,而早期诊断和积极治疗可降低病死率。

(一) 病原学

隐球菌属(*Cryptococcus*)至少有30多个种,其中具有致病性的绝大多数为新生隐球菌(*C. neoformans*)和格特隐球菌(*C. gattii*),过去分别称之为新生隐球菌新生变种和格特变种,其他种类隐球菌如罗伦隐球菌、浅白隐球菌等偶有引起人类感染的临床报道,而我们通常所指隐球菌主要是新生隐球菌。隐球菌呈圆形或椭圆形,直径一般在4~6 μm,大小为红细胞的2~3倍,个别可达20 μm。能保留革兰染色,PAS染色菌体呈红色,菌体为宽厚透明的荚膜所包裹,荚膜可比菌体大1~3倍,不形成菌丝和孢子,赖出芽生殖。隐球菌在普通培养基生长良好,生长最适宜温度为30℃左右,且能在37℃生长,而非致病性隐球菌在37℃不能生长。能同化D-葡萄糖、D-半乳糖、蔗糖、麦芽糖等,而不能同化乳糖、蜜二糖。其氮源主要为含氮有机化合物,但不利用缬氨酸,也不能还原硝酸盐。绝大多数隐球菌产生尿素酶,在隐球菌胞内有酚氧化酶,能作用于多巴、单酚或双酚化合物,产生黑色素(melanin),保护自身在宿主体内存活,同时又有致病性。

隐球菌荚膜的主要成分荚膜多糖是确定血清型特异性的抗原基础,并与其毒力、致病性以及免疫原性密切相关。根据隐球菌荚膜多糖的生化特性将其分为2个种和5个血清型:①新生隐球菌,有性阶段为新生线黑粉菌(*Filobasidiella neoformans*),血清型表现为A、D和AD型。②格特隐球菌,有性阶段为棒杆孢线黑粉菌(*Filobasidiella bacillospora*),血清型表现为B、C型。两种隐球菌在生化特性、流行病学分布、遗传学以及感染的严重程度等方面各不相同。

(二) 流行病学

1. 传染源 鸽粪是新生隐球菌的重要传染源,中性、干燥鸽粪易于本菌的生长,鸽子栖息多年的场所如旧房屋、塔楼等易于分离到。鸽子是本菌的携带者,鸽子的喙喙、双足均可分离到本菌,但鸽子自身却无隐球菌感染。此外,其他禽类如鸡、鹦鹉、云雀等排泄物亦可分离出隐球菌。桉树则是格特隐球菌的主要传染源,澳洲的树袋熊是格特隐球菌的携带者,在其爪、粪便中均可分离到本菌。但近年来也有学者从其他树木如杉树、橡树中分离到格特隐球菌,提示桉树并非格特隐球菌的惟一传染源。

2. 传播途径 隐球菌病一般认为主要是从呼吸道吸入环境中的酵母样细胞或担孢子,导致肺部感染。其次,消化道、皮肤也是引起感染的潜在入侵途径。一般认为人与人、人与动物之间并不直接传播。

3. 易感人群 人群普遍易感,但有一定自然免疫能力。很多健康人群可能吸入隐球菌但没有致病,或仅为自限性肺炎,而细胞免疫功能低下患者则明显易感,然而仍有近50%患者并未发现潜在的基础疾病。

4. 流行特征 隐球菌病在世界各地均有发生,可发生在任何年龄组,多见于20~50岁,儿童相对少见,男性较女性为多,呈散发性分布,然而,随着艾滋病的流行,隐球菌感染已成为艾滋病患者最常见的4个机会性感染之一。我国自1948年杨国亮教授在上海发现隐球菌病以来,全国大部分省、市均陆续有报道,且呈逐年增多的趋势。隐球菌血清型分布特点以血清型A/D最为多见,呈全球性分布,B、C型格特隐球菌则较为少见,艾滋病患者也绝大多数为A型,B型主要分布在澳洲等热带、亚热带地区,C型主要出现在美国。我国则以A、D血清型为主(绝大多数为A型,D型较少),而少数为血清型B、C型(均为B型)。

(三) 发病机制

隐球菌的发病机制是多因素的,与病原菌的菌量、毒力以及机体免疫状态等因素密切相关。

1. 病原菌在发病机制中的作用 国内外学者对隐球菌的致病性及其在发病机制中的作用进行了深入的研究。目前认为隐球菌的荚膜多糖是其最主要的致病因子,其致病的原因可能与其抑制机体免疫及增加免疫耐受性有关。体外研究显示,在补体参与下粒细胞的吞噬和杀菌作用得到加强,但荚膜多糖能抑制补体参与粒细胞的吞噬过程,削弱T细胞特异性抗隐球菌的免疫应答,从而使其能在体内存活,并具致病性。隐球菌合成的黑色素则是隐球菌的又一致病因子,它主要是通过隐球菌的酚氧化酶将体内L-多巴、多巴胺等酚化合物转化而来。黑色素缺乏株致病性明显低下,且易被宿主效应细胞所吞噬。产黑色素还能通过其抗氧化作用来清除宿主效应细胞产生毒性自由基,如超氧化物和其他氧化物,以保护隐球菌细胞免受攻击。此外,黑色素尚有抵抗紫外线和降低两性霉素B的抗菌活性。隐球菌能在37℃生长,而其他非致病性隐球菌在此温度下不能生长,亦被认为是其致病因素之一,但其具体致病机制研究尚少。而活性细胞外磷脂新近被认为是另一致病因子。实验表明大多数临床分离株均分泌具生物活性的细胞外磷脂,且认为它可破坏细胞膜及肺泡结构,使病原菌易于进入肺泡及脑组织中。由此可见,病原菌在发病机制中起着重要的致病作用。

2. 机体免疫性在发病机制中的作用 越来越多的研究表明,特异性细胞免疫和体液免疫均可发挥抗隐球菌作用,细胞免疫是机体抵抗隐球菌感染最重要的防御机制。近年来艾滋病患者隐球菌病的发病率显著上升,也从另一角度证实细胞免疫所起的重要作用。当隐球菌吸入人体呼吸道后,在补体系统的调理,以及TNF、IL、IFN等细胞因子的协同作用下,活化的吞噬细胞、中性粒细胞就易于使隐球菌局限于肺部,并最终被吞噬和清除。人体中枢神经系统的星形胶质细胞是构成血-脑屏障、脑-脑脊液屏障的重要组成部分。它在阻止隐球菌进入脑实质过程中起着关键作用,并能产生大量细胞因子和一氧化氮,抑制隐球菌的生长。同时,在脑血管周围的小神经胶质细胞、吞噬细胞在防御中也

起着重要作用,能阻止隐球菌播散至脑实质。但是,隐球菌仍然易侵犯中枢神经系统,往往首先累及脑脚间池引起脑膜炎,然后经血管周围间隙扩散至脑实质引起脑膜脑炎;还可产生多发性小囊,内含大量酵母菌,称为假性囊肿,并进一步发展形成隐球菌瘤。隐球菌易侵犯中枢神经系统的原因并不十分清楚,可能与脑脊液中缺乏调理素、可溶性抗隐球菌因子、活化补体,以及中枢神经系统有大量多巴胺,成为隐球菌产黑色素的底物,使其致病性增加有关。

本病的病理改变主要为胶质性和肉芽肿性病变。胶质性病变是由成堆的隐球菌菌体在组织内发生黏液样变性而形成。肉芽肿性病变主要由组织细胞、淋巴细胞、成纤维细胞及巨噬细胞组成,在肉芽肿中隐球菌较少。细胞免疫功能低下患者,特别是艾滋病患者的炎症反应轻微,仅见吞噬细胞浸润,但以弥散性损害为主;而机体免疫功能正常患者,炎症反应稍明显,可见大量淋巴细胞和活化的吞噬细胞浸润,病变相对较局限。

病变主要侵犯脑(脊)膜及脑(如大脑的各部位、间脑、脑干、小脑等),导致脑组织充血、水肿,及继发于血管病变所致脑梗死软化灶。此外,还可形成颅内肉芽肿、脑积水。肺部病变可见多数黄白色或灰白色结节,两肺上下叶、肺门及胸膜均可累及。切面呈黏液胶冻状,可见肺泡扩张,中间充满了大量隐球菌。其他如肾脏病变在肾实质的表面可见散在的泡状突起,肾小球可见隐球菌。皮肤隐球菌也可出现胶质性和肉芽肿性皮炎。

(四) 临床表现

1. 中枢神经系统隐球菌病 在中枢神经系统真菌感染中最为常见,多见于成年人,起病常隐匿,表现为慢性或亚急性过程,少数免疫低下患者可急性起病,病死率高。约12.5%患者伴有颅外感染,艾滋病患者则高达50%。97%的隐球菌脑膜炎患者在病程中出现头痛,通常头痛是最早或唯一的症状,在确诊前1~20周(平均6周)就开始出现。初起为间歇性,以后持续并进行性加重,后期头痛剧烈,难以忍受;头痛以前额、颞区为显,枕部少见。90%患者在病程中可出现发热,体温一般在39℃以下,个别患者可出现高热。发热同时也是艾滋病患者并发隐球菌脑膜炎的最早症状之一,据报道2/3以上患者均有发热。在病程中、后期部分患者可出现视物模糊、畏光、视力下降,甚至完全失明,可能与隐球菌直接导致视神经通道受损、视神经炎、视神经萎缩、脉络膜视网膜炎及颅内压高有关。除视神经受累外,其他感觉、运动神经损害相对少见,约10%患者在后期可出现听力下降、偏瘫、共济失调、腱反射亢进或减弱,以及局灶性神经系统的定位体征等。尽管隐球菌脑膜炎以脑膜炎型多见,然而约2/3患者脑膜刺激征缺如或不明显。此外,HIV感染者,常伴有严重颅外播散性感染,包括菌血症、淋巴结受累等。

2. 肺隐球菌病 大多数患者临床表现轻微,且无特异性,如咳嗽、咳少量黏痰,偶有咯血,侵犯支气管可致大量黏痰,含大量隐球菌,可伴有低热、胸痛、乏力、体重减轻,但上述症状均不显著。与肺结核相比,鲜有盗汗。个别严重者急性起病,进展迅速,预后不佳。一些无症状者往往通过肺部影像学检查发现,最常见者为单个、中等密度的结节,偶有多发结节、空洞形成。部分患者表现为肺炎或支气管周围炎改变,恶性淋巴瘤、白血病患者继发肺隐球菌病还可表现为粟粒样改变。支气管炎或肺炎患者叩诊呈浊音,呼吸音低下。粟粒样改变者肺尖或肺底部可闻及湿性啰音、胸膜摩擦音。免疫低下患者可播散至肺外。

3. 其他部位感染 由于隐球菌可通过呼吸系统、血液和淋巴系统或局部侵入等方式感染,因此全身各脏器均可累及,如皮肤、黏膜、肾脏、肾上腺、胃、甲状腺、前列腺、心脏、乳房、肝脏、脾脏、骨骼、关节等。由于各感染部位所引起的临床表现并无特异性,因此,易引起临床误诊或漏诊。

(五) 实验室检查

1. 常规检查 隐球菌感染患者外周血白细胞数正常或轻度增高,个别患者明显增高,且以中性粒细胞增多为主。隐球菌脑膜炎患者脑脊液多有不同程度的异常,呈非化脓性改变。70%患者的脑脊液压力明显增高,大多数大于200 mmH₂O。脑脊液外观清澈、透明或微混,细胞数轻至中度增多,以单核细胞增多为主,早期可以多核细胞占优势。蛋白含量呈轻度或中度增高,个别患者可达4 g/L以上。大多数患者糖含量显著下降,甚至为零。然而,艾滋病或严重免疫低下患者并发隐球菌脑膜炎时,往往脑脊液常规、生化检查正常或轻度异常。

2. 真菌学检查

(1) 直接镜检: 脑脊液墨汁涂片镜检则是隐球菌脑膜炎诊断最简便而又迅速的诊断方法。涂片以印度墨汁为佳,约70%隐球菌脑膜炎患者可获阳性结果,其中90%患者可一次查到隐球菌。一些急性重症感染的患者,外周血涂片及骨髓涂片也可发现隐球菌。此外,活检组织病理切片镜检可获阳性结果。

(2) 分离培养: 培养仍然是确诊的“金标准”,需时2~5 d,由于脑脊液中隐球菌含量较少,因此,需多次培养以提高阳性率。此外,脑外可疑病灶的标本分离培养也具有重要的临床意义。有学者认为即使没有泌尿系统和呼吸系统的症状和体征,尿和痰液的培养仍是必需的。因为在呼吸道感染的早期,血清隐球菌抗原滴度低,肺部影像学无异常,而此时痰培养可以阳性。同样,尽管没有肾脏的实质改变,尿培养也可以阳性。血培养阳性常发生在大剂量应用糖皮质激素、粒细胞缺乏症以及艾滋病等免疫抑制或缺陷患者身上。此外肺隐球菌病患者支气管肺泡灌洗液检测阳性率略高于经支气管活检,且较活检并发症要少。

(3) 免疫学检测方法: 主要是检测隐球菌的荚膜多糖特异性抗原。方法有乳胶凝集试验、ELISA和单克隆抗体法,其中乳胶凝集试验最为常用。该方法简便、快速,优于墨汁涂片,对怀疑隐球菌感染而涂片、培养均为阴性的患者更具诊断价值。现商用乳胶凝集试验不仅能检测血清和脑脊液标本,还能检测支气管肺泡灌洗液、肺穿刺吸出物、尿液中的隐球菌抗原。该方法的缺点是可以出现一定的假阳性。

(4) 分子生物学检测方法: 近年来不断发展的分子生物学方法则为隐球菌检测提供了新的诊断方法,可以特异地检出隐球菌,同时还可区别是新生隐球菌还是格特隐球菌,同时也有较好的敏感性,可测出10 pg隐球菌DNA模板及 1.0×10^3 CFU隐球菌,可用于脑脊液、痰液、支气管肺泡灌洗液及经支气管吸出物检测,具有较好的应用前景。

(六) 诊断与鉴别诊断

1. 诊断 对于临床上出现中枢神经系统感染的症状、体征,伴脑脊液压力明显增高、脑脊液糖含量明显低下的患者,应高度警惕隐球菌脑膜炎的可能,尤其是具有免疫功能低下的患者和养鸽或有鸽粪接触史者,更应高度怀疑。然而,隐球菌脑膜炎的确诊仍有赖于实验室的特异性检查,包括脑脊液印度墨汁涂片、真菌培养及隐球菌荚膜多糖特异性抗原检测。此外,组织活检病理和培养也有助于确诊。

2. 鉴别诊断 临床上,隐球菌脑膜炎很难与结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎、不典型化脑或脑肿瘤相鉴别,故对于脑脊液呈非化脓性改变的脑膜炎患者均建议行常规脑脊液真菌涂片、培养,以及隐球菌特异性抗原的检测。肺隐球菌病与原发或转移性肺癌、结节病、肺结核、肺脓肿等在影像学上难以鉴别,可通过经皮肺穿刺或支气管镜活检以及支气管肺泡灌洗液涂片、培养等方法加以明确。皮肤隐球菌病应与粉刺、传染性软疣、皮肤结核、恶性肿瘤相鉴别。皮损处隐球菌较多,通过活检易于诊断。骨、关节隐球菌病需与骨结核、骨其他真菌感染等疾病相鉴别,通过骨活检或穿刺吸出物的墨汁染色涂片、真菌培养来确诊。

(七) 预后

未经抗真菌药物治疗的隐球菌脑膜炎患者均会死亡,治疗后仍有 10%~40% 的病死率。存活者也有 20%~25% 的复发率。部分患者治愈后留有严重的后遗症,包括视力丧失、脑积水、智能减退等。临床经验表明,急性起病、出现意识障碍、血培养阳性或有严重基础疾病患者预后不佳,病死率高。

(八) 治疗

隐球菌病的治疗包括抗真菌药物治疗、对症治疗、免疫制剂治疗、手术治疗及原发病的治疗等。

1. 抗真菌药物治疗 目前隐球菌脑膜炎治疗分为三个阶段,具体如下:①急性期:艾滋病患者首选两性霉素 B(AmB),剂量为 $0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,联合氟胞嘧啶 $100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 诱导治疗 2 周。而非艾滋病患者的治疗疗程至少 4 周以上,我国因考虑到药物治疗中会出现严重不良反应,较多学者建议低剂量两性霉素 B 治疗,剂量一般维持在 $0.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 左右。②巩固期:改用氟康唑 $400\sim 800\text{ mg}/\text{d}$ 巩固治疗 10 周以上。③慢性期:氟康唑 $200\sim 400\text{ mg}/\text{d}$,长期维持治疗。急性期/巩固期的次选方案包括两性霉素 B $0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 联合氟胞嘧啶 $100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗 6~10 周,或单用两性霉素 B $0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗 6~10 周,或两性霉素 B 脂质体 $3\sim 6\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗 6~10 周。艾滋病患者也可单用氟康唑 $400\sim 800\text{ mg}/\text{d}$ 治疗 10~12 周,或伊曲康唑 $400\text{ mg}/\text{d}$ 治疗 10~12 周,或氟康唑 $400\sim 800\text{ mg}/\text{d}$ 联合氟胞嘧啶 $100\sim 150\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗 6 周。慢性期维持治疗主要是针对艾滋病或器官移植等严重免疫低下患者,因其免疫缺陷而需长期(6~12 个月)用药,甚或终生治疗。若患者不能耐受氟康唑,可换用伊曲康唑 $400\text{ mg}/\text{d}$ 口服,或两性霉素 B 静脉滴注每周 1~3 次,每次 $1\text{ mg}/\text{kg}$ 。艾滋病患者在有效抗病毒(ART)治疗后,如果患者 CD4 淋巴细胞计数持续 1 年在 $100/\mu\text{L}$ 以上,且无脑膜炎复发表现,可停用抗真菌药物维持治疗,但需密切监测病情变化,一旦 CD4⁺ 淋巴细胞再次降至 $100/\mu\text{L}$ 以下,则需恢复维持治疗,以免复发。

国内经验提示两性霉素 B 宜从小剂量开始,初始 3 d 的剂量分别为 1 mg、3 mg、5 mg,加入 5% 葡萄糖液 500 mL 内 6~8 h 缓慢静脉滴注,若无严重不良反应,第 4 d 起剂量可每日增加 5 mg,直至每日剂量达 25~35 mg,以后维持该剂量静滴,若病情较重者,剂量逐渐加量过程可缩短。疗程长短主要根据疗效来判断,一般需 2~3 个月,累积总量 2~3 g 以上方能取得较好的疗效。对少数患者根据临床症状及脑脊液变化,总剂量可超过 4 g,以达到治愈目的。对于一些难治性隐球菌脑膜炎患者,采用两性霉素 B 静脉滴注联合鞘内注射治疗较单用两性霉素 B 疗效好。鞘内注射具体用法:两性霉素 B 开始时剂

量为 0.05~0.1 mg,加地塞米松 2 mg。注入时用脑脊液反复稀释,以免因药物刺激而导致下肢瘫痪等严重后果。以后渐增加剂量至单次 1 mg 为高限,鞘内给药一般可隔天或每周 2 次,累计总量以 20 mg 为宜。

由于肺隐球菌病相对较少,目前尚缺乏随机对照试验来证实其最适药物和最佳疗程。但一般认为 HIV 阴性者,如为孤立性肺隐球菌病,无症状者可不治疗,密切随访,或口服氟康唑(200~400 mg/d)治疗 3~6 个月;如症状明显者,或有多发病灶存在时,提示有播散或病变进一步进展可能,应给予积极抗真菌药物治疗,首选氟康唑 400 mg/d 治疗 6~12 个月,或伊曲康唑 200~400 mg/d 治疗 6~12 个月,重者选用两性霉素 B[0.4~0.7 mg/(kg·d)]治疗,总量达 1 000~2 000 mg,或 2 周后改用氟康唑治疗。重症患者宜选两性霉素 B[0.7 mg/(kg·d)]联合氟胞嘧啶[100 mg/(kg·d)],病情稳定后改用氟康唑(400 mg/d),总疗程至少 6 个月以上。若为 HIV 阳性者,轻症选用氟康唑 200~400 mg/d,或伊曲康唑 400 mg/d 治疗,重者选用两性霉素 B[0.7~1.0 mg/(kg·d)],病情稳定后改氟康唑 200~400 mg/d 长期治疗。对于药物治疗无效者,还可考虑手术治疗,术后主张继续抗真菌药物治疗。

其他部位如皮肤、骨骼感染的治疗,建议全身用药联合局部手术治疗。

2. 对症支持治疗

(1) 降低颅内压:降低颅内压是降低早期病死率的关键。常用的降颅压药物是 20%甘露醇静脉快速点滴,其他还有呋塞米、白蛋白等。如果颅内压显著增高,脑室扩大且脑脊液涂片、培养持续阳性或椎管明显黏连而无法鞘内给药者,可安装脑脊液储存器(Ommaya),进一步还可行永久性脑室-腹腔内引流术。

(2) 纠正电解质紊乱:在治疗病程中以低钾血症发生率为显,由于患者纳差,钾盐摄入减少,同时由于两性霉素 B 可引起钾盐的排泄增多,最终引起顽固性低钾血症。因此,在病程中应密切注意监测血钾,及时补充钾离子。

(3) 其他:输注两性霉素 B 时即刻反应如寒战、发热、头痛等症状的处理,发生静脉炎的局部处理等。同时应注意加强饮食营养,原发基础疾病的治疗,对于免疫功能低下患者可考虑适当地给予免疫增强剂治疗。

(九) 预防

(1) 注意个人和环境卫生,做好卫生宣教工作,加强家鸽和广场鸽子饲养的卫生管理,及时处理鸽粪,防止鸽粪污染空气。

(2) 对于高危人群如恶性肿瘤、长期大剂量应用糖皮质激素、自身免疫性疾病、器官移植、艾滋病及特发性 CD4 缺乏症等患者,应避免高危环境,如流行区域的鸟排泄物或某些树木的接触,同时应高度警惕隐球菌感染发生的可能。

(3) 艾滋病的防治也极为关键,艾滋病的控制将大大降低隐球菌感染的发生。HAART 仍是艾滋病患者预防感染的最佳方法,通过提高机体细胞免疫功能而起到预防作用。

(朱利平)

【参考文献】

[1] 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). 中

- 华内科杂志,2006,45: 697~701.
- [2] 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(2007). 中华内科杂志,2007,46: 960~966.
- [3] 翁心华,朱利平. 在指南与实践中加深对危重患者侵袭性真菌感染的认识. 中华内科杂志,2008,47(12): 974~975.
- [4] 朱利平,翁心华. 侵袭性真菌感染的分子诊断在造血干细胞移植及血液恶性肿瘤患者中的应用. 诊断学理论与实践,2010,9(1): 14~18.
- [5] 朱利平,翁心华. 非艾滋病相关隐球菌脑膜炎的新认识. 临床内科杂志,2011,28(8): 521~523.
- [6] 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4次修订版). 中华内科杂志,2013,52: 704~709.
- [7] 翁心华,朱利平. 侵袭性真菌病的共识与展望. 中华内科杂志,2013,52(8): 634~635.
- [8] Zhu LP, Wu JQ, Xu B, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997~2007. Med Mycol, 2010, 48(4): 570~579.
- [9] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327~360.
- [10] 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. Clin Infect Dis, 2009, 48: 503~535.
- [11] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal diseases: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010, 50: 291~322.
- [12] 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. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: 96~128.

【思考题】

1. 简述念珠菌血症的治疗原则。
2. 简述隐球菌脑膜炎的诊断与鉴别诊断。
3. 简述肺曲霉病的诊断。