

ICU 患者肺部真菌感染的治疗 2024

肺部真菌感染很常见，但是肺部真菌感染的诊断和治疗在临床上都很困难。随着免疫功能低下患者人数的增加，真菌感染的发病率也在不断增长。因此需要提高对肺部真菌感染的认识，对诊断方法加以改进。新型抗真菌制剂已可以应对这一问题。这篇综述会详细介绍 ICU 患者常见肺部真菌感染的治疗。

传统和新型抗真菌制剂

过去十年中，有大量新型抗真菌制剂问世（表 1）。当选择抗真菌制剂时，需权衡不同药物之间的优缺点以及患者疾病的临床表现和感染特点。一般情况下，制定抗真菌治疗方案时需首先明确致病菌。同时通过真菌感染的严重程度及患者感染的特点来制定个体化的治疗方案。

表 1：目前抗真菌药物的作用机制

分类	相关药物	作用机制
多烯类	两性霉素 B 脱氧胆酸盐	结合麦角甾醇，导致真菌细胞膜孔隙的形成
	两性霉素 B 脂质体	

三唑类	氟康唑 伊曲康唑 伏立康唑 泊沙康唑	抑制真菌 C-14- α - 去甲基酶介导的羊毛 甾醇向麦角甾醇转化 合成
棘白菌素	卡泊芬静 阿尼芬静 米卡芬静	抑制真菌细胞壁上 的 β -1,3-D-葡聚糖合 成酶

1、多烯类药物

(1) 两性霉素 B：

多烯类抗真菌药物的原型就是两性霉素 B 脱氧胆酸盐。尽管毒性较大，但是这类药物仍旧是重症真菌感染的首选，特别是那些危及生命的重症感染，包括：侵袭性曲霉菌病、部分全身念珠菌病和隐球菌病、重症组织胞浆菌病、芽生菌病、球孢子菌病和毛霉菌病。

多烯类抗真菌药物与真菌细胞膜中的麦角甾醇相结合，诱导细胞缺陷，增加细胞通透性，导致细胞死亡。

两性霉素 B 脱氧胆酸盐必须静脉使用。应用期间，需密切随访肌酐、尿素氮（BUN）、血钾、血镁、全血细胞计数（CBC）和肝功能。总的来说，使用两性霉素 B 时，需密切随访患者各项指标（每天一次或每两天一次）。两性霉素 B 导致的肾毒性可突然出现。

很多医生为了避免应用两性霉素 B 后出现发热和寒战，会在应用前给予患者使用解热镇痛剂、抗组胺类药物、抗吐剂或哌替啶。两性霉素 B 需缓慢静脉滴注，一般滴注时间要超过 2-6 小时；因为快速静滴会导致威胁生命的高钾血症和心律失常的出现。

当和其他肾毒性药物联用时（如：氨基糖苷类），肾毒性作用会增加。两性霉素 B 的肾毒性是剂量相关的。对于重症免疫缺陷患者、肾功能受损患者、使用其他肾毒性药物的患者、使用两性霉素 B 剂量 $\geq 1.0\text{mg/kg/d}$ 的患者，强烈建议使用两性霉素脂质体来避免肾毒性的高发病率。肝毒性也会发生，但是比较罕见。

（2）两性霉素脂质体：

目前为止已有数种两性霉素脂质体制剂问世，包括：两性霉素 B 脂质体、两性霉素 B 脂质体复合物和两性霉素 B 胆固醇硫酸钠复合物。相比两性霉素 B 脱氧胆酸盐，这些脂质体制剂可以显著降低肾毒性。

在美国、加拿大和欧洲大部分地区，两性霉素 B 脂质体已经在很大程度上取代了两性霉素 B 的应用，特别是在免疫功能低下的患者中。但是在发展中国家，两性霉素 B 脱氧胆酸盐的应用正变得越来越多。目前几乎没有研究能证实，两性霉素脂质体的疗效要好于两性霉素 B 脱氧胆酸盐。

应进行平行对照研究来了解两性霉素 B 和两性霉素 B 脂质体的副作用。动物模型研究指出，相比两性霉素 B 脱氧胆酸盐，两性霉素脂

质体制剂中枢神经系统（CNS）浓度更高。但是尚无人体试验能证实这一点。

2、三唑类抗真菌药物

唑类抗真菌药物具有口服活性，包括：伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑。三唑类药物通过抑制真菌 C-14- α - 去甲基酶介导的羊毛甾醇向麦角甾醇转化合成来发挥作用。已有研究指出，唑类药物与人类细胞色素 P450 酶之间存在相互作用。

因此对于免疫抑制患者，唑类药物的应用是一个挑战，特别是对于同时接受多种药物治疗的患者，如：移植患者和艾滋病毒（HIV）感染患者。当唑类药物与环孢素、苯二氮卓类药物、他汀类药物和某些抗 HIV 药物同时应用时，会产生药物互相作用，导致细胞色素 P450 酶活性和代谢率的改变。

此外，所有唑类药物都会延长 QTc 间期，应用时必须特别注意；特别是当与其他可能导致 QT 间期延长的药物联用时。早期制剂，如：酮康唑，是咪唑类药物，对激素水平和肾上腺皮质功能会产生较明显的副作用，目前已被新型三唑类制剂所取代。

口服酮康唑会导致肾上腺副作用和严重肝毒性，随着毒性较低和作用更好的三唑类药物问世，酮康唑应该不再用于一线治疗。此外唑类药物是 C 类药物，不能用于孕妇。相反的是，两性霉素 B 是 B 类药物，可以用于孕妇；所以在重症感染时，首先考虑应用两性霉素 B。

（1）伊曲康唑：

伊曲康唑有一个亲脂的尾端，可以增强抗真菌活性，如：曲霉菌株。伊曲康唑能有效治疗部分曲霉菌感染、粘膜念珠菌感染、组织胞浆菌病、芽生菌病和球孢子菌病。但是伊曲康唑与蛋白结合率极高，几乎无法渗透入脑脊液，因此不能用于治疗 CNS 感染。

伊曲康唑有口服胶囊和口服溶液两种制剂。口服制剂需要在有胃酸的环境中进行吸收，因此口服胶囊应与食物或酸性饮料同时服用。应避免在使用伊曲康唑时，同时应用抑酸剂和质子泵抑制剂。为了使伊曲康唑吸收更稳定，伊曲康唑口服液中含有环糊精。伊曲康唑口服液应空腹时服用。

当使用伊曲康唑时，需常规监测伊曲康唑血药浓度。对于肾功能受损的患者，不需要调整口服伊曲康唑剂量。伊曲康唑在肝脏进行代谢，对于严重肝功能受损患者应慎用。伊曲康唑的副作用较少，包括：外周水肿、皮疹、腹泻和恶心。严重的副作用发生更罕见，包括：充血性心力衰竭、Stevens-Johnson 综合症和肝损伤。

和其他唑类药物一样，伊曲康唑与很多细胞色素 P450 代谢相关的药物同时服用时会产生相互作用。

（2）伏立康唑：伏立康唑有静脉和口服制剂两种，目前广泛应用于治疗侵袭性曲霉菌病和其他真菌感染中。和大多数唑类药物一样，当与其他细胞色素 P450 代谢及通路（包括：CYP3A4、

CYP2C9 和 CYP3A4) 相关药物联用时，需注意药物间的相互作用。

对于肝硬化患者，伏立康唑应慎用。

静脉伏立康唑制剂中含有环糊精，因此肾功能受损患者应慎用；因为环糊精会在肾脏中累积。口服伏立康唑制剂中没有环糊精，必要时可以替代静脉制剂应用。对于轻中度肾功能受损患者，不需要调整伏立康唑剂量。如果必须要在肾功能受损患者中应用静脉伏立康唑，需密切监测患者血肌酐水平。

一般情况下，伏立康唑不应用于严重肝功能受损患者中；除非没有其他药物选择、综合评估后获益大于风险时，尚可应用。伏立康唑有光敏性，所以应用时应避免日光直射。随着伏立康唑越来越多的预防性应用于严重免疫缺陷患者中，出现了不少慢性光敏反应的病例。

应用伏立康唑后也有不少非黑色素瘤皮肤癌的报道。但是免疫抑制患者本身就有不少皮肤癌的危险因素。最近研究指出，应用伏立康唑并不是导致皮肤恶性肿瘤的唯一危险因素。尽管因此，临床医生仍需关注这类患者皮肤病变和恶性肿瘤（包括黑色素瘤）的情况。

伏立康唑的副作用还包括：恶心、呕吐、皮疹和肝功能异常。目前严重肝功能异常的副作用已很少见。应用伏立康唑后确实会出现外周水肿，但是相比伊曲康唑其发生率显著下降。大约 1/3 的患者会出现视觉异常。但这一并发症通常只持续数小时，然后逐渐消散；一般数天到数周后，可恢复正常。

伏立康唑药物代谢情况因人而异，因此需定期监测血药水平。

（3）泊沙康唑：

泊沙康唑可以作为侵袭性真菌感染的有效预防性用药，包括：免疫缺陷患者的曲霉菌病和播散性念珠菌病；也可有效治疗 HIV 患者的口咽念珠菌病以及对于伏立康唑和伊曲康唑耐药的重症口咽念珠菌感染。

对于重症免疫缺陷患者，泊沙康唑作为二线用药有效治疗该难治性曲霉菌感染及球孢子菌病。泊沙康唑也可有效治疗毛霉菌病。常见副作用包括：腹部不适和腹泻。严重毒性作用包括：偶发肝功能异常。泊沙康唑会达到吸收饱和，因此为了取得最佳吸收效果，需要有充分的膳食脂肪。

对于中重度肝功能或肾功能受损患者，不需要进行剂量调整。当对药物毒性进行临床监测时，需包括肝功能检测。泊沙康唑现在已有口服控释片问世，可以取代之前吸收较差的口服混悬液。此外，静脉制剂也已问世，这可以推动泊沙康唑在重症真菌感染患者中的应用。

（4）氟康唑：氟康唑是一种低脂溶性药物，应用方便，能有效治疗白色念珠菌。氟康唑常用于预防和治疗粘膜念珠菌病和侵袭性念珠菌病，对球孢子菌病和隐球菌病也有效。对于肾功能不全的患者需调整剂量。当肌酐清除率 $< 50\text{mL/min}$ 时，氟康唑剂量需减少至 50%。接受血液透析患者在血透后需要给予全量。

相比其他唑类抗真菌制剂，如：伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑，氟康唑与其他药物间的相互作用是相对较少的，比伏立康唑还要少（伏立康唑是一个对 P450 和相关通路较弱的抑制剂）。副作用相对较少，但是也可以出现皮疹、皮肤瘙痒、头痛、恶心、呕吐和转氨酶水平的增高。

其他新兴唑类药物：针对新兴唑类抗真菌药物（如：雷夫康唑、艾莎康唑、阿巴康唑）的临床研究正在进行中。这些药物的临床有效性和适应症尚未完全确定。

3、棘白菌素类

这类药物通过抑制质膜上的 β -1,3-D- 葡聚糖合成酶、破坏真菌细胞壁来发挥作用。

（1）卡泊芬静：

卡泊芬静对白色念珠菌有杀菌作用，对曲霉菌有抑菌作用。卡泊芬静最初主要应用于治疗白色念珠菌感染。但卡泊芬静也可用于治疗中性粒细胞减少患者的发热，可作为侵袭性曲霉菌肺炎治疗中的一部分。

未经美国食品药品监督管理局（FDA）批准通过的适应症还包括：经验性应用于疑似侵袭性真菌感染患者中、预防性应用于重症免疫缺陷患者中。基础研究指出，卡泊芬静可有效治疗卡什肺孢子虫感染。但是目前尚无确切的临床研究能明确：棘白菌素是否可有效治疗卡什肺孢

子虫肺炎患者。因此，棘白菌素不应作为卡什肺孢子虫感染的一线或单药治疗方案。

由于细胞壁黑化作用，所以隐球菌对卡泊芬静是天然耐药的。卡泊芬静有静脉制剂，在肝脏代谢，所以当肝功能受损时需调整剂量。当患者存在肝功能受损、怀孕、或同时使用环孢霉素时，需慎用卡泊芬静。

有趣的是，卡泊芬静和其他棘白菌素类药物不会影响细胞色素酶系统。但是当和环孢霉素、他克莫司、利福平和特定抗 HIV 药物联用时，药物间的相互作用仍会发生。其他副作用包括：肝酶升高、面部肿胀、头痛、皮肤瘙痒和恶心。过敏反应很少见。极个别患者会对所有棘白菌素类药物出现过敏。

（2）阿尼芬静：

阿尼芬静可用于治疗念珠菌血症、侵袭性念珠菌病和念珠菌性食道炎。阿尼芬静也能有效治疗曲霉菌感染。有时阿尼芬静还能经验性的用于疑似念珠菌血症的非中性粒细胞减少患者中。阿尼芬静耐受性较好。

常见副作用包括：低钾血症和腹泻。临床常见的不良反应包括：深静脉血栓形成（DVT）以及极罕见的肝毒性。

（3）米卡芬静：

米卡芬静可用于治疗念珠菌和曲霉菌感染；获准用于治疗侵袭性念珠菌病、预防性应用于接受造血干细胞移植患者以避免侵袭性念珠菌病的出现，预防性治疗念珠菌性食道炎。副作用包括：皮疹、腹部不适伴恶心、呕吐、腹泻和黄疸。注射部位可发生静脉炎。

目前所有 3 种批准上市的棘白菌素对念珠菌感染都应视为是同样有效的

肺部真菌感染的临床特点

真菌感染可发生在免疫功能正常和免疫功能抑制 / 缺陷个体中。临床医生需关注那些可能提示为真菌感染的临床体征，如：持续性肺部浸润，伴或不伴纵隔淋巴结肿大（表 2）。部分患者也可表现为肺部和脾脏弥漫性钙化肉芽肿，特别是那些组织胞浆菌病患者。这些浸润病灶对常用抗生素治疗无效。

表 2：提示真菌感染的相关因素

因素
发热伴肺部浸润，使用常用抗生素治疗无效
明显中性粒细胞减少患者（中性粒细胞绝对计数 < 500/ μ L，病程 > 21 天），血液系统恶性肿瘤患者，接受造血干细胞移植患者，接受实体器官患者，恶性肿瘤患者接受化疗

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/058000016004006042>