

with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients[J]. AIDS, 2011, 25(15):1813-1822.

[24] D'ABRAMO A, ZINGAROPOLI M A, OLIVA A, et al. Higher levels of osteoprotegerin and immune activation/immunosenescence markers are correlated with concomitant bone and endovascular damage in HIV-Suppressed patients[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0149601.

[25] SHANKAR E M, VELU V, KAMARULZAMAN A, et al. Mechanistic insights on immunosenescence and chronic immune activation in HIV-tuberculosis co-infection[J]. World J Virol, 2015, 4(1):17-24.

[26] RIPA M, CHIAPPETTA S, TAMBUSI G. Immunosenescence and hurdles in the clinical management of older

HIV-patients[J]. Virulence, 2017, 8(5):508-528.

[27] PERA A, CAMPOS C, LÓPEZ N, et al. Immunosenescence: implications for response to infection and vaccination in older people[J]. Maturitas, 2015, 82(1):50-55.

[28] TAVENIER J, LANGKILDE A, HAUPT T H, et al. Immunosenescence of the CD8(+) T cell compartment is associated with HIV-infection, but only weakly reflects age-related processes of adipose tissue, metabolism, and muscle in antiretroviral therapy-treated HIV-infected patients and controls[J]. BMC Immunol, 2015, 16(1):72-76.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-10-25)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.049

造血干细胞移植后侵袭性真菌病治疗进展

张露芯 综述, 冀林华[△] 审校

(青海大学附属医院血液科, 西宁 810001)

关键词: 造血干细胞移植; 侵袭性真菌病; 预防; 治疗

中图分类号: R473.73

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1034-04

侵袭性真菌病(IFD)是造血干细胞移植(HSCT)后死亡的重要危险因素之一,黏膜屏障损伤、长期中性粒细胞缺乏、移植物抗宿主病(GVHD),以及机会性感染等都是 HSCT 后 IFD 的高危因素^[1]。本文就近年来 HSCT 后侵袭性真菌感染的流行病学演变、药物类型及治疗方法研究进展等方面做系统性综述。

1 流行病学

MARKOWSKI 等^[2] 研究发现, 异基因 HSCT (allo-SCT) 真菌感染率高于自体 HSCT (auto-SCT) 患者。随着氟康唑用于预防治疗 HSCT 患者的增加, 假丝酵母菌病明显下降, 而曲霉菌病有升高趋势^[3]。曲霉菌属和假丝酵母菌属仍是目前移植患者最主要的真菌致病菌, 而早期少见的接合菌所致的 IFD 所占比例上升。在曲霉菌病患者中, 烟曲霉菌感染最常见^[4], 在假丝酵母菌病患者中, 白色假丝酵母菌病比例较前降低, 而非白色假丝酵母菌、耐棘球菌素类假丝酵母菌病所占比例较前升高。其次, 随着在 allo-SCT 越来越多地使用外周血干细胞、生长因子及非骨髓性预处理方案来缩短 HSCT 后中性粒细胞缺乏的时间, 从而减少了 HSCT 早期(≤40 d)侵袭性曲霉菌 (IA) 感染的概率。但是, 随着 HSCT 提供者选择的增多(脐血或者半相合), 老年接受 HSCT 的患者也增加了患慢性 GVHD 事件以及巨细胞病毒感染的概率, 将 HSCT 后 IA 感染时间推迟到 HSCT 后 41~180 d, 甚至>6 个月^[5]。

2 治疗药物种类

2.1 多烯类 多烯类药物主要通过敏感真菌细胞膜表面的固醇结合, 破坏细胞膜的通透性, 导致细胞内重要物质外漏, 破坏细胞正常代谢而杀伤真菌。主要包括两性霉素 B、脂质体两性霉素 B、两性霉素 B 脂质复合体和两性霉素 B 胶态分散^[5]。多烯类两性霉素 B 是最早的广谱抗真菌药物, 但其缺点为高发的剂量限制性肾毒性及电解质紊乱。脂质体两性霉素 B 对肾脏毒性作用较两性霉素 B 低, 其中脂质体两性霉素 B 是最常用于免疫缺陷, 尤其是 HSCT 患者的多烯类抗真菌药物^[6]。有研究报道, 脂质体两性霉素 B 在 HSCT 患者的使用中产生了肾毒性及药物相关反应, 多数患者因肾毒性及静脉滴注不良反应而停药^[7]。若同时应用其他肾毒性药物将加强脂质体两性霉素 B 的肾毒性作用。HSCT 后的患者使用两性霉素 B 这种存在肾毒性的药物仍需要谨慎考虑^[8]。

2.2 唑类 三唑类与两性霉素 B 相比毒性较低, 主要包括伏立康唑、泊索康唑、艾沙康唑、伊曲康唑。伏立康唑是 2 代三唑类药物, 它用于成人及 2 岁以上儿童的念珠菌、曲霉菌感染。其不良反应发生率>5%, 包括: 肝脏毒性、幻视、发热、恶性及皮肤病变。另伏立康唑可能与 Q-T 间期延长、少数心律不齐、心搏骤停及猝死有关, 所以对存在基础心脏疾病的患者使用伏立康唑需谨慎。在 allo-SCT 中使用唑类预防 IFD 常延长给药期限^[9], 但在 1 项 2007—2012 年的回顾

[△] 通信作者, E-mail: 13997244508@163.com。

性研究中,对 381 例 HSCT 的患者使用伏立康唑的分析发现,随着伏立康唑使用时间延长,其鳞状细胞癌(SCC)的累计不良事件随之上升^[10]。尽管这篇文献未确定伏立康唑与 SCC 的关系,但这将提醒在 HSCT 后伏立康唑的应用时间应谨慎选择。另伏立康唑的分子结构中包含 3 个氟原子,人体对氟的摄入量超过 1.4 g/d 会出现暴露量过大相关的骨骼损害。HSCT 的患者长期使用伏立康唑在随访过程中出现了不同程度的骨骼影响,如氟过量相关的骨膜炎、外生骨疣、骨骼疾病。氟康唑用于念珠菌属、丝孢菌属、镰刀菌属感染及高危 HSCT 患者的预防。泊沙康唑的药代动力学及其安全性研究结果提示,最常见的不良反应是肝酶轻度升高、腹泻、胃肠胀气、嗜睡。文献报道了泊沙康唑静脉剂型可能出现静脉滴注相关 Q-T 间期延长及心律失常^[12]。最近研制的新型三唑类药物-艾沙康唑在治疗曲霉菌及毛霉菌上有很好的疗效^[12-13]。艾沙康唑是 2 代三唑类前体药物,特点包括呈线性分布的剂量相关药物代谢动力学、静脉及药物剂型均允许简化治疗、每日 1 次的剂量、没有可溶性相关肾毒性成分、良好的生物利用度^[14]。主要通过 14 α -脱甲基酶即羊毛甾醇去甲基酶,一种真菌细胞色素 CYP450 依赖酶是重要的细胞膜麦角固醇,使膜流动性受损,毒性 14 α -甲基化固醇的蓄积导致生长受抑,最终真菌细胞死亡^[15]。目前关于这种新型的三唑类药物在临床试验中的相关研究较少^[16-17]。2015 年艾沙康唑被美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局批准作为成人侵袭性曲霉菌及毛霉菌的治疗,研究表明^[16],艾沙康唑与伏立康唑相比抗真菌疗效相当,耐受性好,药物不良反应少。接受艾沙康唑治疗的患者其肝胆损害、幻视、皮肤及皮下组织损害要明显低于伏立康唑。艾沙康唑的耐受性较伏立康唑好,药物相互作用更少,不会出现 Q-T 间期延长,但目前尚缺乏大量数据进一步证实,因此,艾沙康唑对 HSCT 后患者的意义需待进一步评估。

2.3 棘球菌素类 棘球菌素类与两性霉素 B 相比毒性更低,是唯一一种通过与真菌细胞壁的 β -1,3-葡聚糖合酶复合物结合,抑制 β -1,3-葡聚糖多聚体合成,使病原真菌细胞壁成分遭到破坏,发挥抗真菌作用^[18],包括卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净。但棘球菌素类也存在输注相关反应,如发热、面部潮红、瘙痒、皮疹、肿胀、肝功能损害。阿尼芬净为新型棘球菌素类抗真菌药物,HSCT 合并 GVHD 患者应用阿尼芬净预防及治疗真菌感染结果提示,阿尼芬净耐受性良好,不良反应轻微^[15]。

3 预 防

3.1 一级预防 一级预防用于近期存在感染高危因素(如 HSCT、白血病诱导化疗等),既往未发生真菌感染的患者。1 项来自国内的多中心研究发现,对 HSCT 患者尤其是 allo-SCT 者行预防性真菌治疗能

明显提高患者总的生存率^[17]。多项指南将氟康唑确立为 HSCT 患者中性粒细胞缺乏期一级预防首选用药。2016 年美国传染病协会(IDSA)指出 HSCT 出现 GVHD 时有发生侵袭性曲霉菌感染的高风险,推荐以泊沙康唑预防性治疗^[19]。氟康唑无抗曲霉菌活性,而移植后患者曲霉菌感染率逐年上升,最新指南推荐移植后患者预防治疗应覆盖曲霉菌,伊曲康唑预防应用对曲霉菌感染效果要优于氟康唑,但花费较高。米卡芬净对曲霉菌病及所有霉菌病疗效明显优于氟康唑。抗真菌药物预防剂量选择没有明确规定,NEOFYTOS 等^[20]研究结果显示,以 300 mg/d 的泊沙康唑片剂口服作为预防 HSCT 后 IFD 的耐受性、安全性可靠。标准米卡芬净预防剂量是 1 mg/(kg·d),PAUW 等^[21]研究表明,高剂量米卡芬净耐受性良好。

3.2 二级预防 真菌的二级预防(SAP)用于既往有确诊或临床诊断 IFD 史而近期需要予高强度免疫抑制治疗(如大剂量化疗、HSCT)的患者。1 项国外的多中心回顾性分析表明,进行 SAP 的患者 IFD 复燃率较未进行 SAP 者降低(59% : 29%)^[21],既往有 IFD 病史的高危患者 IFD 复燃率 > 20%,必须行抗真菌二级预防。SAP 的疗程应该涵盖患者中性粒细胞缺乏期,至化疗后中性粒细胞恢复或移植后至少 3 个月或至停用免疫抑制剂^[6]。针对 IFD 的二级预防还需要参考患者既往抗真菌感染方案,有指南指出,SAP 选择药物可参照既往抗真菌感染有效的药物。

4 治 疗

4.1 经验性治疗 经验性治疗是以发热为起始点不需要任何微生物学或者影像学证据的治疗。尽管随着医学发展,影像学诊断、1,3- β -D 葡聚糖检测、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测、聚合酶链反应等诊断方法使 IFD 诊断较过去能更好地确诊,但对 IFD 的早期诊断仍存在困难,故经验性治疗仍占据重要地位。PAGANO 等^[22]发现,经验性治疗不仅能降低后期临床诊断及确诊真菌感染患者发生,还明显降低患者真菌感染相关病死率。MIYAO 等^[23]研究发现,相比其他类型抗真菌药物,低剂量两性霉素 B 不仅抗真菌作用疗效好,而且安全性及耐受性良好,成本低。由于氟康唑在预防治疗中的广泛应用,使曲霉菌及耐氟康唑念珠菌属感染在血液病患者中逐年升高,因此并不推荐以氟康唑作为经验性治疗用药。我国侵袭性真菌感染工作组推荐伊曲康唑、两性霉素、脂质体两性霉素 B、伏立康唑、米卡芬净作为经验性治疗用药^[4]。2016 年美国 IDSA 推荐脂质体两性霉素 B 为首选经验性治疗药物,其次为棘白菌素类、伏立康唑。第六届欧洲白血病感染会议(ECIL-6)将以下药物推荐为经验性抗真菌的选择:脂质体两性霉素 B、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B 复合制剂、伊曲康唑、伏立康唑,其中脂质体两性霉素 B 作为一线用药^[24]。

4.2 抢先治疗 抢先治疗的目的在于使患者早期接受针对性较强的抗真菌治疗,减少不必要的经验性治疗,减少药物相关不良反应及经济花费,但即使目前诊断真菌感染的手段及方法较过去不断进步,但恶性血液病患者侵袭性真菌感染的早期确诊仍然困难,治疗不及时、真菌感染相关病死率高仍然是威胁血液病患者的一大原因。抢先治疗可能会增加长期中性粒细胞缺乏患者的 IFD 发病率,因此目前并不推荐抢先治疗。

4.3 目标治疗

4.3.1 曲霉菌病 伏立康唑作为抗曲霉菌的一线治疗药物,在侵袭性曲霉菌病上推荐级别为 AI^[26],2016 年美国 IDSA 推荐伏立康唑为治疗侵袭性曲霉菌的一线用药,当唑类及多烯类禁用时才推荐使用棘白菌素类。2015 年 ECIL-6 指出艾沙康唑在侵袭性曲霉菌治疗中的推荐等级类似于伏立康唑,FDA 推荐艾沙康唑作为 IA 的一线替代药物。IDSA 指出两性霉素 B 脱氧胆酸盐及脂质衍生物、棘球菌素类、伊曲康唑可作为二线补救治疗,但是选择三唑类药物作为补救治疗时需考虑既往抗真菌治疗的影响、宿主因素、药物代谢动力学及可能出现耐药等多种因素。新型曲霉菌病治疗方法-曲霉菌特异性 T 细胞:研究发现,获得性免疫应答-Th 细胞群在宿主对抗曲霉菌感染上扮演了重要角色^[25]。设想转基因 HSCT 的受者-尤其是移植后期 IA 感染者,其正处于 T 细胞免疫尚未恢复的阶段,可能会从过继性 T 细胞治疗中受益。结果提示 HSCT 后曲霉菌感染患者在接受曲霉菌特异性 T 细胞克隆后曲霉菌的清除量要明显大于没有接受的患者。因此,保护性 T 细胞可能作为诊断治疗的新方法。

4.3.2 念珠菌病 多项对照试验表明,棘球菌素类药物在治疗假丝酵母菌感染方面可获得较高的有效率,且安全耐受。ECIL-6 指出棘球菌素类作为侵袭性念珠菌感染的一线选择药物。伏立康唑和氟康唑可作为既往没有接受过唑类治疗并且感染不严重患者的一线选择药物。但目前尚缺乏大量的研究数据证实 3 种棘球菌素类的抗真菌活性的比较。因此,指南对 3 种棘球菌素类推荐等级一致。脂质体两性霉素 B 可作为棘球菌素类使用禁忌患者的选择用药。

5 小 结

IFD 的诊断及治疗仍然是血液科临床医生面临的难题,诊断延迟、治疗不及时最终导致感染不易控制成为血液病患者死亡的一大原因。但是目前仍缺乏大量的随机对照试验研究 HSCT 后 IFD 的相关治疗策略、提示最适合这类人群的预防及治疗方案,故针对这类患者,早期预防需采用覆盖真菌的抗真菌药物,后期的治疗主要仍参照恶性血液病患者真菌感染治疗的相关指南。未来随着诊断技术进步及医药科学发展,对 HSCT 后 IFD 患者的管理会有新的共识,

以降低此类患者的感染率和病死率,提高患者存活率。

参考文献

- [1] GIRMENIA C,RAIOLA A M,PICIOCCHI A,et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation; a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2014,20(6):872-880.
- [2] MARKOWSKI J,HELBIG G,WIDZISZOWSKA A,et al. Fungal Colonization of the Respiratory Tract in Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients; A Study of 573 Transplanted Patients [J]. Med Sci Monit,2015,21(21):1173-1180.
- [3] 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病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J]. 中华内科杂志,2013,52(8):710-711.
- [4] NUCCI M. Use of antifungal drugs in hematology[J]. Rev Bras Hematol Hemoter,2012,34(5):383-391.
- [5] PASSWEG J R,BALDOMERO H,BADER P,et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013; recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants [J]. Bone Marrow Transplant,2015,50(4):476-482.
- [6] FALCI D R,DA R F,PASQUALOTTO A C. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B; a real-life study [J]. Mycoses,2015,58(2):104-112.
- [7] TRAN H L,MAHMOUDJAFARI Z,ROCKEY M,et al. Tolerability and outcome of once weekly liposomal amphotericin B for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease [J]. J Oncol Pharm Pract,2014,22(2):228-234.
- [8] GIRMENIA C,LORI A P. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients [J]. Expert Opin Drug Saf,2017,16(3):329-339.
- [9] MERCIER T,MAERTENS J. Clinical considerations in the early treatment of invasive mould infections and disease [J]. J Antimicrob Chemother,2017,72(1):29-38.
- [10] WOJENSKI D J,BARTOO G T,MERTEN J A,et al. Voriconazole exposure and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients [J]. Transpl Infect Dis,2015,17(2):250-258.
- [11] JEONG W,HAYWOOD P,SHANMUGANATHAN N,et al. Safety,clinical effectiveness and trough plasma concentrations of intravenous posaconazole in patients with haematological malignancies and/or undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; off-trial experience [J]. J Antimicrob Chemother,2016,71(12):3540-3547.
- [12] MAERTENS J A,RAAD I I,MARR K A,et al. Isavu-

conazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 760-769.

[13] MARTY F M, OSTROSKY-ZEICHNER L, CORNELLY O A, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 828-837.

[14] MICELI M H, KAUFFMAN C A. Isavuconazole, a New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(10): 1558-1565.

[15] YÁÑEZ L, INSUNZA A, IBARRONDO P, et al. Experience with anidulafungin in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(5): 761-767.

[16] GAO L, SUN Y, MENG F, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 97-102.

[17] PATTERSON T F, DENNING D W, FISHMAN J A, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.

[18] BARAJAS M R, MCCULLOUGH K B, MERTEN J A, et al. Correlation of Pain and Fluoride Concentration in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients on voriconazole[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): 579-583.

[19] CORNELLY O A, DUARTE R F, HAIDER S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal

disease[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(3): 718-726.

[20] NEOFYTOS D, HUANG Y T, CHENG K, et al. Safety and Efficacy of Intermittent Intravenous Administration of High-Dose Micafungin[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(Suppl 6): S652-S661.

[21] PAUW B, WALSH T J, DONNELLY J P, 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.

[22] PAGANO L, CAIRA M, NOSARI A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project[J]. *Haematol*, 2011, 96(9): 1366-1370.

[23] MIYAO K, SAWA M, KURATA M, et al. A multicenter phase 2 study of empirical low-dose liposomal amphotericin B in patients with refractory febrile neutropenia[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(1): 79-86.

[24] TISSOT F, AGRAWAL S, PAGANO L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444.

[25] CRUZ C, LAM S, HANLEY P J, et al. Robust T cell responses to aspergillosis in chronic granulomatous disease: implications for immunotherapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(1): 89-96.

(收稿日期: 2017-09-02 修回日期: 2017-11-03)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.050

阴道微生态平衡影响因素的研究进展

杨瑞雪¹综述, 熊正爱^{1,2△}审校

(1. 重庆医科大学 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: 阴道微生态; 乳酸杆菌; 激素; 抗菌药物; 免疫

中图分类号: R711.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1037-04

随着人体微生物组概念的提出与发展, 2007 年由美国主导, 中国、欧盟等参与的人体微生物组计划启动, 并于 2009 年成立国际人类微生物组研究联盟 (IHMC)^[1]。现重点研究方向包含生殖道、泌尿道、胃肠道、皮肤、口腔、呼吸道。生殖道中阴道炎具有患病率高、容易复发且并发症多等特点, 现已证实阴道炎与不孕、胎膜早破、早产、异位妊娠等相关^[2-3]。近年

来, 国内外关于阴道微生态的研究报道逐渐增多, 对于阴道炎性反应的规范化诊治逐步完善, 对影响阴道微生态平衡因素有了更加全面的认识。本文就近年来阴道微生态平衡影响因素的研究进展作以下综述。

1 阴道优势菌-乳酸杆菌

乳酸菌即通过碳水化合物发酵产生乳酸的细菌的总称, 目前发现阴道乳酸菌类别较多, 如乳酸杆菌

△ 通信作者, E-mail: 1178236544@qq.com.