

曲霉医院感染： 流行现状、诊治策略和防控要点

复旦大学附属中山医院
何礼贤

侵袭性真菌病的累积发生率

真菌病	发生率(年-百万人)				
	CPHA (1980-1982)	CDC (1992-1993)	NHDS (1996)	CDC (2000)	NHDS (2003)
念珠菌病	2.6	72.8	228.2	100.0	290.0
组织胞浆菌病	13.9	7.1	13.6	NA	NA
曲霉病	8.4	12.4	34.3	NA	22.0
隐球菌病	4.0	65.5	29.6	13.0	NA

CPHA=医院与专业活动委员会； CDC=疾病预防控制中心； NHDS=美国国立医院出院调查

念珠菌和曲霉是医院真菌感染的主要病原体

- 念珠菌属70%–90%，曲霉属10%–20%；
- 在实体器官和干细胞移植受者IFD中念珠菌亦占首位；

念珠菌42%	曲霉29%	其他霉14%
隐球菌4%	地方性真菌3%	肺孢子菌2%

Martin GS, et al. N Engl J Med 2003; 348:1546
Pappas PG, et al. Program and abstracts of 42nd IDSA. 2004:174

全美1000多家医疗机构11,881例IFI患者统计数据

美国2004 Healthcare Cost and Utilization Project—Nationwide Inpatient Sample数据库的统计。最易发生IFI的患者群体前三位是患有COPD、糖尿病、恶性肿瘤的患者。

不同基础疾病	比例%
COPD	22.2
Diabetes mellitus	21.7
Blood cancer	9.4
HIV	7.6
Solid cancer	5.9
SCT	1.9
HCT or BM	0.9

医院真菌感染类型

I型：医院获得型 (Hospital-acquired)
浅表性
侵袭性(深部)-局限性、播散性

II型：医院相关型 (hospital-associated)
II A型-内源性真菌感染
II B型-潜在性感染真菌激活

深部真菌感染的部位和种类分布

感染部位	常见致病菌
肺部	念珠菌、曲霉、隐球菌、组织胞浆菌、球孢子菌
中枢神经系统	隐球菌、球孢子菌、念珠菌、曲霉
皮肤	着色真菌、孢子丝菌、足菌肿
消化系统	念珠菌
泌尿生殖系统	念珠菌、曲霉
心血管系统	念珠菌、曲霉
骨骼和关节	足菌肿、组织胞浆菌、孢子丝菌
眼、耳、鼻	念珠菌属、曲霉、毛霉、镰刀菌

汪复等. 实用抗感染治疗学. 2004:655.

流行环节

【感染源】

医院环境中真菌（空气、土壤、水、动植物）

人体-最大污染源，每人每分钟掉7万片皮屑，含大量真菌

健康人（3000人调查）：念珠菌带菌口咽部1%，肠道23.3%

病人：带菌率更高（88.7%VS76.2%，差异显著）

空气中孢子含量：1-100 spores/m³，直径（2-3 μm）易于进入肺部

7

【传播途径】

外源性— 空气、消化道
接触
药液、器械污
染、食物
内源性—

8

【易感人群】

老年、免疫抑制、大手术或侵袭操作、广谱抗生素、烧伤、植入物、慢性消耗性疾病、静脉高营养、肿瘤……

9

医院真菌感染的暴发流行

美国CDC1981-1998统计

- ✓ 20起202例，最少一起3例，最多39例
- ✓ 血液肿瘤3；心脏外科（包括移植）3；眼外科2；BMT 1；NICU 7；风湿科 1；其他 2
- ✓ 系统性真菌和真菌菌血症16，其他4
- ✓ 白念珠菌2；近平滑念珠菌4；曲霉8；毛霉5；其他1。复数真菌2
- ✓ 深静脉导管4；液体污染1；湿化器1；建筑活动4；内源性；手污染等

10

侵袭性肺曲霉病:分类和病谱

1.半侵袭性肺曲霉病(semi-invasive pulmonary aspergillosis)

- (1) 慢性坏死性肺曲霉病 (chronic necrotizing pulmonary asp.CNPA)
- (2) 坏死性曲霉性支气管炎(necrotizing aspergillosis bronchitis)

2.侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis)

(1) 气道侵袭性曲霉病(airway invasive aspergillosis, AWIA): 组织学曲霉侵犯气道基底膜，通常没有或很少血管浸润和凝固性坏死。细分为:

- ①气管支气管炎;
- ②细支气管炎;
- ③支气管肺炎。

有时还可见阻塞性支气管曲霉病。

(2) 血管侵袭性曲霉病(angio-invasive aspergillosis,AGIA): 组织学改变为霉菌侵犯肺的小到中等大小肺动脉导致闭塞，形成出血坏死性小结节，或以胸膜为基底的楔形出血性梗死。

11

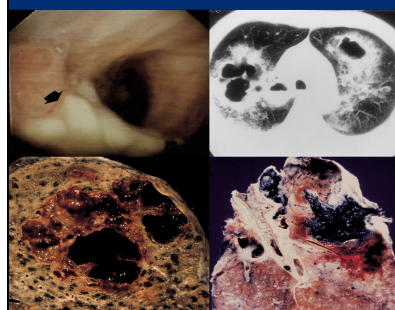
慢性坏死性肺曲霉病

致病因子(轻度免疫抑制者)

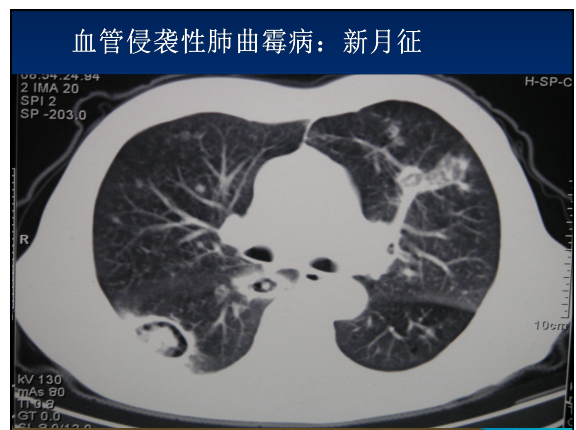
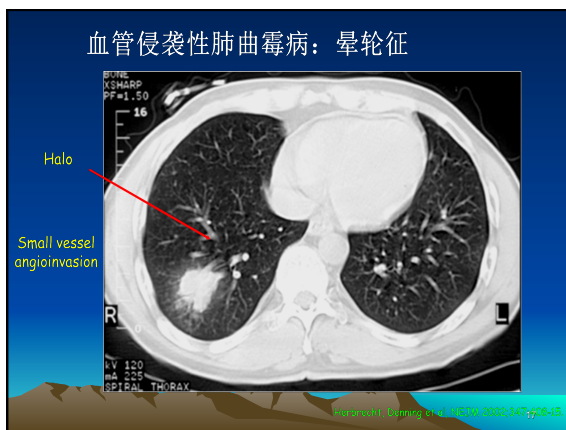
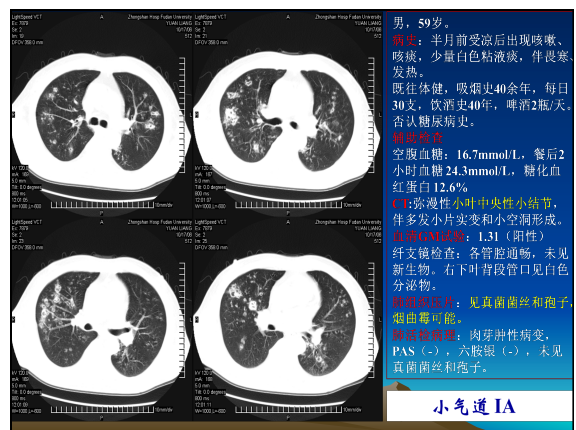
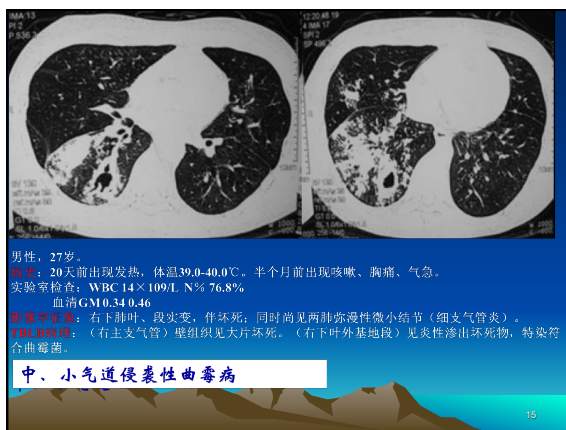
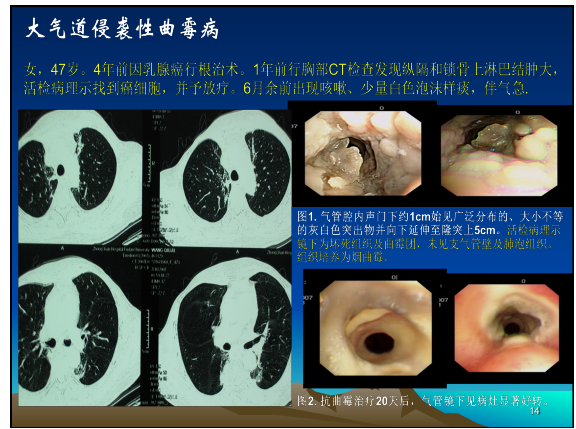
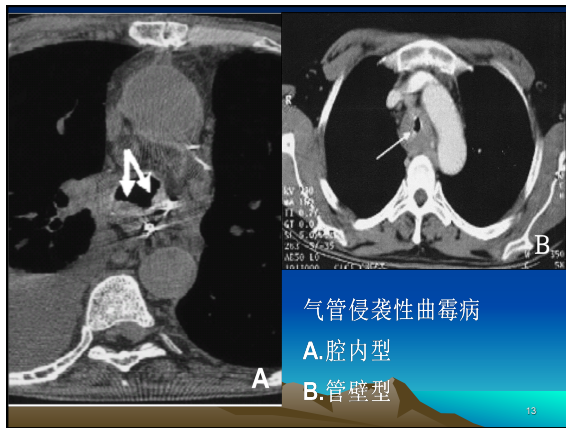
- 慢性消耗性疾病，年龄增长
- 饮酒，营养不良
- 糖尿病，囊性纤维化，COPD
- 长期激素治疗，放疗，手术
- 非活动性TB
- 尘肺
- 结节病

特点:

- 无血管侵犯。
- 组织坏死明显。
- 与活动性结核类似的肉芽肿性炎。
- 不可起播散。
- 治疗反应性。



RadioGraphics 2001; 21:825-837



诊断与治疗策略

● 诊断困难，治疗效果不理想

☐ 临床和影像学表现缺少特征

☐ 真菌实验室检查敏感性及其特异性低

☐ 严重基础疾病和治疗干预掩盖了真菌感染的临床过程和表现，如粒缺致炎症反应抑制，X线可以阴性，激素干扰发热及其热型.....

● 策略：分级诊断，抢先治疗

19

2008年IDSA曲霉病治疗指南指出多种方法用于诊断曲霉感染

诊断方法	特点	
	优势	劣势
培养	可明确区分曲霉和其它丝状真菌	<ul style="list-style-type: none"> 血培养作用有限，某些增殖性感染常为假阳性 全身使用抗真菌治疗或其它原因易导致假阴性
细胞学检查、组织病理学检查	可获得明确的曲霉菌诊断证据	<ul style="list-style-type: none"> 需侵入性手段获取标本 全身使用抗真菌治疗或其它原因易导致假阴性
CT检查	晕轮征、空气新月征等有助于早期诊断	<ul style="list-style-type: none"> 其它某些真菌或细菌感染也有可能出现相似征象 在免疫正常宿主相关研究较少
GM试验	<ul style="list-style-type: none"> 是诊断侵袭性曲霉病的替代指标 是建立早期诊断的有效辅助检查，尤其适用于存在高危因素患者的筛查时 	有一定假阳性
G试验	可早期检出侵袭性真菌感染	<ul style="list-style-type: none"> 对曲霉不具特异性 有一定假阳性
PCR检测	有较好的前景	目前方法尚未标准化，尚在研究阶段
联合GM检测与CT检查	<ul style="list-style-type: none"> 提高侵袭性肺曲霉病的检出率 可提示早期开始抗真菌治疗的时机 	—

14. Walsh TJ et al. Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-60.

20

侵袭性真菌病分级诊断

级别	危险因素	临床特征 [#]	微生物学	组织病理学
确诊(proven)	+	+	+*	+
临床诊断(probable)	+	+	+	-
拟诊(possible)	+	+	-	-

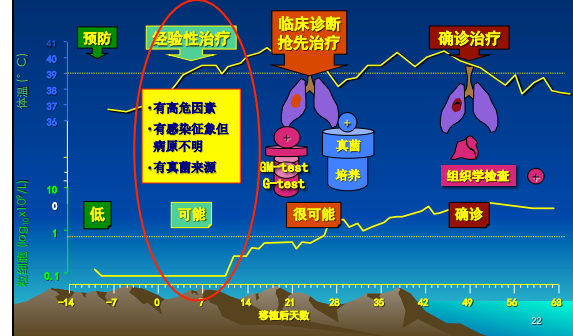
注：#包括影像学；+：有；-：无；*：肺组织、胸液、血液培养阳性

强调：1. 分级诊断主要用于侵袭性曲霉病；

2. 念珠菌血症可以参考；原发性肺念珠菌病只分确诊和临床

21

抗真菌治疗的概念



2008年IDSA曲霉病治疗指南推荐曲霉病治疗建议

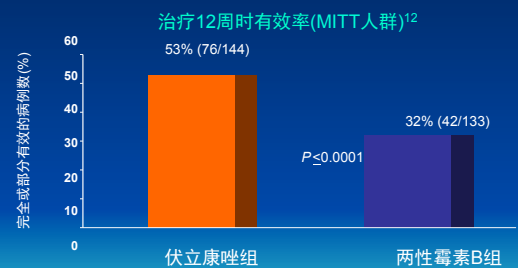
感染类型	首选药物	替代药物	备注
侵袭性肺曲霉病	伏立康唑	两性霉素B脂质体，两性霉素B脂质复合物，卡泊芬净，米卡芬净，泊沙康唑，伊曲康唑	基于相关临床资料缺乏，联合用药不推荐作为初始治疗
支气管曲霉病	同侵袭性肺曲霉病	同侵袭性肺曲霉病	同侵袭性肺曲霉病
慢性坏死性肺曲霉病(亚急性侵袭性肺曲霉病)	同侵袭性肺曲霉病	同侵袭性肺曲霉病	由于慢性坏死性肺曲霉病病程通常要延长数月，因此口服药物的三唑类药物(如伏立康唑和伊曲康唑)优于静脉剂
CNS曲霉病	同侵袭性肺曲霉病	同侵袭性肺曲霉病	在各类侵袭性曲霉病中该感染的死亡率最高
其他*	同侵袭性肺曲霉病	同侵袭性肺曲霉病	同侵袭性肺曲霉病

*其它包括：侵袭性鼻窦曲霉病，心脏曲霉病(心内膜炎，心包炎和心肌炎)，真菌菌血症和播散性真菌病，皮肤曲霉病，真菌性眼内炎

Walsh TJ et al. Clinical Infectious Diseases. 2008;46:327-63

22

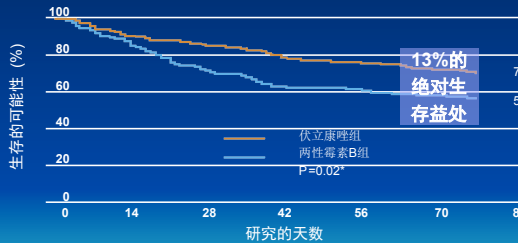
曲霉感染：伏立康唑组疗效明显高于两性霉素B组



12. Herbrecht R et al. N Engl J Med. 2002; 347(6): 408-15.

23

伏立康唑可早期并持续提高患者绝对生存益处



12. Herbrecht R et al. N Eng J Med. 2002;347(6):408-415.

25

Published results from clinical studies in proven invasive aspergillosis

Invasive aspergillosis	itra	vori	AmphoB [conv.]
Callot et al. CID(2001);33:83-90	48% 25% and 23%		
Denning et al. CID(2002);34:563-571		48% 14% and 34%	
Herbrecht et al. NEJM(2002);347:408		53% 21% and 32%	32% 17% and 15%
Stevens and Lee Arch Int Med(1997);157: 1857. With capsules!!	63% 27% and 36%		

Complete and partial response

26

抗真菌药物联合应用的指征

- 尚无足够证据证明联合治疗可以用于一线治疗
- 在下列情况可以考虑应用联合治疗
 - ✓ 标准治疗失败
 - ✓ 标准治疗不能耐受
 - ✓ 因多耐药菌感染，单药不能控制
 - ✓ 感染广泛，考虑药物分布的互补
 - ✓ 经验治疗临床需要扩大抗真菌覆盖范围

27

侵袭性肺曲霉病治疗指南-疗程

- ✓ 大部分类型曲霉病的最佳疗程尚未确定。治疗肺部曲霉感染时，治疗至所有的临床和影像学表现消失或稳定，侵袭性肺曲霉病的最短为6-12周；
- ✓ 在免疫缺陷患者，应在免疫缺陷时期持续治疗直至病灶消散
- ✓ 在病情稳定的患者中，口服伏立康唑使长期治疗变得更加方便
- ✓ 在已治疗成功的侵袭性曲霉病患者中，若预期将发生免疫抑制，重新应用抗真菌治疗能预防感染复发(A-III)。

28

预防与控制

- ❖ 监测：本底调查，发病率和漏报率
暴露人群危险因素监测、媒介因素监测
- ❖ 对媒介因素的控制（消毒灭菌）
 - § 空气：自然通风、紫外线
特殊房间：消毒、层流
 - § 物表
 - § 医疗器械
 - § 废弃物

29

热灭菌对真菌和细菌的作用

	煮沸	高压蒸汽		干热	
	100 °C	121 °C	132 °C	160 °C	180 °C
真菌孢子	2	1	<1	3	<1
细菌繁殖体	2	1	<1	3	<1
炭疽芽孢	10	3	<1	6	<1
嗜热脂肪杆菌芽孢	>500	25	4	30	5

30

化学消毒剂对真菌的作用

- 中效消毒剂：含氯制剂、碘伏、乙醇(30%)
- 高效消毒剂：过氧乙酸、戊二醛、碘酊、环氧乙烷
- 低效消毒剂：洗必泰、季胺盐类—无效

31

层流室

适用于：

BMT和主要实体器官 移植、粒

缺；

基本要求：

高效过滤系统

减少人员往来

食物

进入物品的消毒与管理

32

美国CDC医院曲霉菌肺炎预防南

■ 职工教育

■ 检测：

- 严重免疫抑制 中性粒细胞绝对计数 $<500/mm^3 \times 2w$, 或 $<100/mm^3 \times 1w$
- 有发病时维持监测，定期复查医院微生物学、组织解剖学和预后资料
- 不常规定期培养监测
- 为有利于环境改善，应监测呼吸机使用情况，室温，压力相关的参数，过滤器的有效性

33

美国CDC医院曲霉菌肺炎预防指南

【预防曲霉菌孢子传播】

A. 新建高危病人特别护理单元（HSCT受者）

1. 高效进气滤过装置（HEPA）
2. 房间定向气流
3. 正压（病人防护）
4. 封闭良好的房间
5. 每小时高效空气交换
6. 不常规使用层流

* 同种HSCT和实体器官移植受者不推荐常规采用保护性环境（protected environment）

34

B. 开展HSCT、但无曲霉菌病发病的医院

1. 异基因移植受者置于PE，而同基因HSCT实体器官移植不推荐
2. 在PE和其他高危区域保持空气处理系统运转良好
3. 建立“水害”反应计划，及时处理漏水、积水
4. 采用合适的灰尘清扫方法（湿式清洁、高危病人生活区采用HEPA、真空吸引器.....）
5. 走廊和房间不用地毯，家具不用装饰，不将植物（鲜花、干花）和水草放入房间
6. 缩短病人在非PE环境的治疗操作时间
7. 系统评估和协调感染控制策略
8. 控制医院建筑、和避免尘埃飞扬的各种活动

35

C. 已有曲霉菌发病的医院

1. 评估医院是院内还是社区获得
2. 收集和运用各种背景，流行病学和微生物学资料
3. 如确定为院内感染则继续推行防控措施，进行流行病学和环境评估，并与行政部门联系
4. 明确PE是否存在通风缺陷
5. 采用抗真菌消毒剂（如铜-8-喹啉）消毒物表

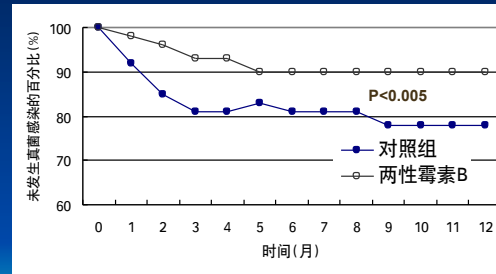
36

化学药物预防

1. 不常规推荐（未肯定）
2. 有曲霉菌病史患者接受HSCT亦不常规推荐特殊措施

37

肺移植、心脏移植和心肺联合移植患者真菌感染发生率



与对照组相比，预防性应用两性霉素B组真菌感染发生率显著降低 ($P < 0.05$)

O'Donnell et al.

