

2008年美国感染病学会曲霉菌病诊治临床实践指南解读

周为(卫生部北京医院呼吸科,北京 100730)

中图分类号: R563 文献标识码: C 文章编号: 1008-1070(2009)01-0062-06

曲霉菌属在以前一直被人们认为是一种少见的感染病因,但是目前它已经成为免疫功能低下患者致命性感染的一项重要病因。这一日益扩大的群体包括持续性嗜中性粒细胞减少症、晚期H静脉滴注感染、遗传性免疫缺陷症以及异基因造血干细胞移植或其他器官移植的患者。

由于关于曲霉菌病治疗的大规模随机试验相对较少,所以直到2008年美国感染病学会IDSA才适时重新公布了曲霉菌病的治疗指南,以替代为人们熟知的2000年版的指南。新指南旨在总结各类曲菌病的当前治疗依据,并按照美国感染学会-美国公共卫生事业局临床指南推荐的分级系统进行评分。它囊括了侵袭性曲菌病、慢性(和腐生型)曲菌病与过敏性曲菌病这3种主要曲菌病的治疗指南。与2000年版指南相比,本指南重点强调了多种真菌检测方法联合使用,抗真菌药物的规范运用以及血药浓度的监测。鉴于侵袭性曲菌病对公众健康的严重危害,因此本指南重点讲述了各类侵袭性曲菌病,包括侵袭性肺曲菌病、鼻窦曲菌病、播散性曲菌病以及多种累及单个器官的侵袭性曲菌病的诊断、治疗以及预防。本文将对从曲霉菌病的流行病学、诊断、治疗以及不同种类地区菌病的诊治原则等几个方面对指南进行较为详尽的解读。本指南推荐的分级评价标准见表1。

表1 IDSA-USPHS 临床指南推荐分级系统

分级	定义
推荐强度	
A	使用依据充足
B	使用依据中等
C	使用依据不足
依据可靠度	
I	来源于≥1个恰当的随机对照试验
II	来源于:≥1设计良好的非随机临床试验;队列研究或病例对照研究(最好>1个中心);多时间序列;非对照试验的有趣结果
III	来源于权威专家的临床经验,或描述性研究,或专家委员会报道

1 流行病学

指南中明确指出在侵袭性曲霉菌病中,最常见的病原体为烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*),其次为黄曲霉(*Aspergillus flavus*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)和土曲霉(*Aspergillus terreus*)。只在极少数机构中以黄曲霉或黑曲霉多见。其中土曲霉对两性霉素B耐药,而包括黄曲霉、*lentulus*曲霉、构巢曲霉、焦曲霉等其他曲霉菌属,也对两性霉素B显示出一定的耐药率,故应在充分考虑不同曲霉种的流行及耐药情况的前提下来选择其治疗药物。

2 诊断

正确的诊断是选择最适宜抗真菌治疗的先决条件。

2.1 诊断标准分级 根据当前的文献综述和国际共识,本指南将侵袭性的诊断分为3个级别,分别为:确诊、拟诊和疑诊。曲霉菌病的确诊需要感染部位的组织病理学证据和正常无菌部位培养阳性结果。拟诊需要同时满足患者因素、临床表现(症状、体征和放射学特征)以及微生物学证据。疑诊要求除宿主因素外,还需加上临床表现或微生物学证据的任意一项。而贯穿整个指南的“侵袭性曲菌病”这一术语,是指确诊或拟诊病例,而不包括疑诊病例。但有两种特殊情况在没有微生物学证据的前提下也可诊断为侵袭性曲菌病。第一,尽管曲霉菌培养为阴性,但组织病理学检查中可多次见到曲霉菌菌丝;第二,具有曲霉菌感染的临床表现的免疫功能低下的患者,其替代性非培养方法的检测(半乳甘露聚糖或1,3-β-D-葡聚糖的检测阳性,以及CT放射学结果相符)阳性,则可作为确诊病例。指南中特别指出“拟诊”即为确定性较高的诊断,对于确诊和拟诊的病人给予同样的治疗其临床疗效可能相似。该诊断分级的拟诊和疑诊这两个层次主要用于免疫功能低下的癌症患者和HSCT受者,而确诊标准则适用于所有人群。

2.2 病原微生物诊断 曲菌属适合在标准培养液中生长,绝大多数实验室能够鉴别菌种。再进行培养确认,以便和镰刀菌病及足放线菌病等相鉴别。即使发生全身性感染,血培养阳性率仍较低。指南认为可通过使用支气管肺泡灌洗液、经皮细针穿刺肺活检或电视辅助胸腔镜活检等方法来提高病原检查的阳性率。但是如存在之前患者曾接受全身抗真菌治疗,诊断性操作未能直接在病变部位进行等客观因素而导致患者微生物学检查阴性或患者自身情况无法耐受检查者,不能排除侵袭性曲霉感染的可能性。

鉴于上述病原检查的诸多不利条件,指南推荐可用一些非培养性的病原学诊断方法作为补充和替代。这其中主要包括检测半乳甘露聚糖的GM试验,检测1,3-β-D-葡聚糖的G试验以及扩增曲霉菌特异性基因的PCR诊断方法。这其中以GM试验最具临床价值。作为侵袭性曲菌病检测的替代性标记物,半乳甘露聚糖EIA已在动物模型和患者中被证实有效。其有意义的检测标本不仅可来自于血液,还可来自于CNS曲霉菌病患者的脑脊液和侵袭性肺曲菌病患者的支气管肺泡灌洗液中。GM试验不但可在疾病早期联合CT检查提高肺曲菌病的检出,并尽早开始抗真菌治疗,而且还可用于监测治疗。GM试验转阴是临床治疗有效的一个重要标志,当然还应结合临床表现和影像学来做出最终判断。值得注意的是,GM试验会在一些情况下出现假阳性结果,这其中包括已接受某种抗生素(哌拉西林+他唑巴坦或阿莫西林+克拉维酸)治疗;双歧杆菌定植的新生儿;支气管肺泡灌洗液混有血浆制品其他真菌(芽生菌、青霉菌、组织胞浆菌等)感染。

G试验阳性表明存在真菌感染,但并非特指曲霉

菌属感染。检测1,3-β-D-葡聚糖的Fungitell试剂盒,已获美国食品和药品管理局(FDA)批准用于侵袭性霉菌病的诊断,但由于其在侵袭性曲菌病高危人群中的研究资料有限,故在此方面的应用价值尚不肯定。扩增曲霉菌特异性基因(通常为核糖体DNA基因)的PCR诊断方法虽已显示出在侵袭性曲霉菌病诊断中的良好前景,但由于上述检测体系均未被标准化,故目前仍不能被用于临床。

对于曲霉菌属的实验室评估而言,抗真菌药物敏感试验标准方法的发展是另一项重大进步。虽然目前针对任何丝状真菌的抗菌药物的药敏折点尚不能确定。但是,临床和实验室标准协会的新进展为抗真菌药敏试验提供了具有可重复性的检测方法。采用这些方法进行深入研究,可改进侵袭性曲霉菌病治疗中抗真菌药物的选择策略。

3 治疗

过去10年中,有关抗真菌药物的研究取得了相当的进展,现已有数种针对侵袭性曲菌病的新药和治疗策略进入临床。本指南的专家组对于公布的随机、对照、观察性试验进行了全面回顾,并最终在指南中详细列出了针对每一种曲霉菌病的治疗目标、治疗选择、治疗结果、治疗依据、治疗价值、治疗的益处与危害的关键性建议。由于侵袭性肺曲霉菌病是最为常见的致命性侵袭性曲霉菌病。因此,指南对该病的关注超过了临床感染的其他方面。同时由于侵袭性肺曲霉菌病治疗的内容也适用于其他类型的侵袭性曲霉菌病,因此下面将主要以侵袭性肺曲菌病为例,介绍指南中对曲霉菌病的治疗原则。各类曲霉菌病的治疗推荐总结见表2。

表2 各类曲霉菌病的药物治疗推荐总结

感染类型	抗菌治疗 ^a		备注
	首选药物	替代药物 ^b	
侵袭性肺曲霉病	伏立康唑, 首日 6mg/kg, 静脉注射, 每 12 小时; 继以 4mg/kg, 静脉注射, 每 12 小时或 200mg, 每 12 小时口服	L-AMB 3~5mg/(kg·d), 静脉注射; ABLCS5mg/(kg·d), 静脉注射, 卡泊芬净, 首日 70mg, 静脉注射; 此后 50mg/d 静脉注射, 米卡芬净 100~150mg/d, 静脉注射; 尚未确定标准剂量 ^c , 泊沙康唑, 初始剂量 200mg 每日 4 次; 病情稳定后改为 400mg, 口服每日 2 次 ^d ; 伊曲康唑, 剂量根据不同剂型而定 ^e	基于相关临床资料缺乏, 联合用药不常规推荐作为初始治疗; 在个别患者中可考虑另外加用药物或改用另一类药物进行补救治疗; 对于儿童患者, 伏立康唑和卡泊芬净的治疗剂量分别为 5~7mg/kg, 静脉注射, 每 12 小时和 50mg/(m ² ·d); 关于阿尼芬净的临床治疗报道有限; 泊沙康唑用于儿童的治疗剂量尚未确定
侵袭性鼻窦曲霉病	同侵袭性肺曲菌病	同侵袭性肺曲菌病	同侵袭性肺曲菌病
气管支气管曲霉病	同侵袭性肺曲菌病	同侵袭性肺曲菌病	同侵袭性肺曲菌病

续表

感染类型	抗菌治疗 ^a		备注
	首选药物	替代药物 ^b	
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的疗程通常需要延长数月,因此口服给药的三唑类药物(如伏立康唑或伊曲康唑)优于静脉剂型
中枢神经系统曲霉病	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;抗菌药物和抗惊厥药物之间存在相互作用
心脏曲霉菌感染(心内膜炎,心肌炎和心包炎) ^f	同侵袭性肺曲霉病	曲霉菌属所致心内膜损伤需要行外科切除;曲霉菌性心包炎通常需要行心包切除手术
曲霉菌骨髓炎和脓毒性关节炎 ^f	同侵袭性肺曲霉病	外科切除坏死的骨和软骨,对于治疗疾病相当重要
眼部曲霉菌感染(眼内炎和角膜炎)	AMB ¹ 眼曲霉性球内注射联合部分玻璃体切除术	同侵袭性肺曲霉病 有关棘白霉素类抗生素的治疗数据有限	全身性治疗可能对曲霉菌性眼内炎有益;对各种眼部感染均建议眼科干预和治疗;角膜炎适于局部药物治疗
皮肤曲霉病 ^f	同侵袭性肺曲霉病	有可能时行外科手术切除
曲霉菌性腹膜炎 ^f	同侵袭性肺曲霉病	
经验性和抢先抗真菌治疗	经验性抗真菌治疗:L-AMB 3~5mg/(kg·d)静脉滴注;卡泊芬净,首日70mg,静脉注射,随后50mg/d,静脉滴注;伊曲康唑200mg/d,静脉注射或200mg,每日2次口服)伏立康唑(首日6mg/kg,每12小时静脉滴注,继以3mg/kg,静脉注射,每12小时;或200mg,每12小时口服		抢先治疗是经验性抗真菌治疗的一种逻辑延伸,这一概念界定了有侵袭性真菌感染证据的高危患者(如出现肺浸润或甘露聚糖检测结果阳性)
预防侵袭性曲霉菌病	泊沙康唑200mg,每8小时	伊曲康唑,最初2天200mg,每12小时静脉滴注,此后200mg,每24小时,静脉注射或伊曲康唑200mg,每12小时口服;米卡芬净50mg/d	泊沙康唑对高危人群患者(GVHD患者以及伴中性粒细胞减少的AML和MDS患者)有效
曲霉球 ^c	不治疗或外科切除	伊曲康唑剂,最初2天200mg,每12小时,静脉滴注;此后200mg,每24小时静脉注射或每12小时口服200mg;米卡芬净50mg/d	药物治疗对曲霉菌球的作用尚不确定;腔内穿刺注药最宜用伊曲康唑,而AMB的效果最差
慢性空洞性肺曲霉病	伊曲康唑或伏立康唑	同侵袭性肺曲霉病	绝大多数患者具有先天性免疫缺陷;可能需要长期治疗;外科切除可以起严重并发症;某些报道中对IFN- γ 有一定效果
过敏性支气管肺曲霉病	伊曲康唑	口服伏立康唑200mg,每12小时或泊沙康唑400mg,每日2次	皮质类固醇是治疗的基础;已证实伊曲康唑具有减少皮质类固醇用量的作用
过敏性曲霉菌鼻窦炎	无或伊曲康唑	有关其他药物的资料很少	

注:AMB 两性霉素 B;ABLCL,两性霉素 B 脂质复合物;AML 急性髓细胞性白血病;GVHD,移植物抗宿主病;L-AMB,两性霉素 B 脂质体;MDS 骨髓增生异常综合征。

a. 绝大多数类型曲霉病的最佳疗程尚未确定。大部分专家试图将肺部感染的治疗持续到所有临床和放射学表现均缓解时。其他因素包括感染部位(如骨髓炎)、患者免疫抑制水平和缓解程度。免疫抑制的逆转(如果可行)对于侵袭性曲霉菌病的预后相当有利。

b. 备选(补救)治疗用于首选治疗无效或不能耐受的患者。

c. 已评价了米卡芬净作为侵袭性曲霉病补救治疗的疗效,但这一适应证尚需进一步研究,而且剂量尚未确定。

d. 泊沙康唑已得到欧盟批准可用于侵袭性曲霉病的补救治疗,但对其是否可作为曲霉病的首选治疗尚未被评估。

e. 伊曲康唑治疗侵袭性肺曲霉病的剂量决定于其剂型。片剂剂量为600mg/d×3天,继以400mg/d。虽然有一些病例报道中应用了伊曲康唑口服液,但该剂型尚未被批准用于侵袭性曲霉病的治疗。一个数量有限的病例系列中研究了静脉剂型的使用:200mg,每12小时×2天,静脉滴注;此后200mg/d(这是否为最佳剂量尚不确定)。

f. 在个别报告中,绝大多数患者以AMB脱氧胆酸盐为初始治疗。虽然随机试验中伏立康唑治疗患者以侵袭性肺曲霉菌病居多,伏立康唑治疗肺外和播散性感染的成功病例报道提示伏立康唑治疗这类感染也有效,因而将该药推荐作为大部分患者的初始治疗。

g. 新近将曲霉球分为慢性空洞型曲霉球和单个曲霉球。后者无需抗真菌治疗,但在某些情况下需要进行外科手术治疗;前者需要长期抗真菌治疗。

3.1 治疗时机的选择 若未经及时及适当的治疗,侵袭性肺曲霉病几乎均将进展为致命性肺炎或进一步播散到CNS以及临近胸内的各个脏器。因此在高度怀疑侵袭性曲霉病的患者中(如GM试验阳性同时合并早期CT检查肺浸润性阴影),应在诊断评价的同时及早进行抗真菌治疗(A-I)。

3.2 治疗药物的选择 静脉或口服伏立康唑被推荐为绝大多数侵袭性曲霉病患者的首选初始治疗(A-I)。口服治疗剂量可增大至与标准静脉给药剂量4mg/(kg·次)大致相当的水平(B-III)。对于病情严重者,推荐使用静脉制剂(A-III)。另据一项随机试验显示可将L-AMB作为部分患者初始治疗的替代(A-I)。如初始治疗无效,需在明确诊断的情况下进行补救治疗。补救治疗的药物包括LFABs(A-II)、帕沙康唑(B-II)、伊曲康唑(B-II)、卡泊芬净(B-II)或米卡芬净(B-II)。然而在伏立康唑初始治疗失败的侵袭性肺曲霉病患者中不推荐使用伊曲康唑作为补救治疗。鉴于缺乏严格对照的前瞻性临床研究,指南未将联合治疗常规推荐为初始治疗(B-II)。不过基于来自体外、体内和非随机临床试验的结果,委员会指出,补救治疗时可在当前治疗的基础上另外添加新的抗真菌药物(B-II)。此外指南还提示,对在唑类药物预防或抑制治疗过程中出现突破性侵袭性曲霉病时,应换用另一类药物(B-III)。

3.3 治疗疗程的判定 治疗侵袭性肺曲霉病的最短疗程为6~12周。指南指出对于侵袭性肺曲霉病治疗成功至关重要的一点是逆转免疫缺陷状态(如减少皮质激素的剂量)或从粒缺中恢复。因此,对于免疫缺陷患者,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)。虽然血清半乳糖甘露聚糖的系列测定用于治疗监测颇具前景,而且曲霉菌抗原的水平增加也是预后不良的重要提示。但是,血清半乳糖甘露聚糖抗原水平降至正常,尚不足以作为停止抗真菌治疗的惟一标准。

3.4 免疫增强治疗 持续中性粒细胞减少者常常可引发致命性侵袭性肺曲霉病,但少有来自随机、对照试验的数据证实粒细胞集落刺激因子或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可预防持续性中性粒细胞减少症患者

(中性粒细胞减少持续时间大于10天)发生侵袭性肺曲霉病。IFN- γ 能上调单核细胞、巨噬细胞的吞噬作用和呼吸爆发。个别病例报道提示在免疫功能低下的非中性粒细胞减少的侵袭性曲霉病患者(尤其是慢性肉芽肿病患者)中IFN- γ 可作为辅助性抗真菌药物治疗。粒细胞输注是增强免疫功能的另一种方法。在一项初步开放性试验中显示其可能使一部分侵袭性曲霉病患者获得病情稳定。但是,除非患者的中性粒细胞减少症能够恢复,否则治疗效果难以维持。因此这项方法尚存在争议。

3.5 外科治疗 当病变与大血管或心包相邻,单个病灶病变引起咯血以及病变侵及胸骨或肋骨时,外科切除曲霉菌感染的组织可能是有效的(B-III)。外科治疗对于病变与大血管或心包相邻、单个空洞病变引发咯血或胸壁受侵患者有效(B-II)。外科治疗的另一项相对适应证为:在强化化疗或HSCT前切除单个肺部病变(B-II)。关于各类曲霉病外科治疗的相对适应证见表3。

表3 各类侵袭性曲霉病外科治疗的相对适应证

感染类型	外科操作	备注
肺部病灶接近大血管或心包	切除肺部病变	可预防肺部病变侵入大血管和心包腔
心包炎	心包切除术	心包切除术减轻了心脏周围的病原体负荷,并可预防心包填塞
邻近肺部病灶侵及胸壁	切除肺部病变	切除病变可缓解疼痛,预防胸膜皮肤瘘
曲霉性脓胸	放置胸腔管	减轻胸腔的曲霉菌负荷
单个空洞引起的持续咯血	切除空腔	可预防大咯血致失血性休克;其他减少咯血的措施还包括出血血管的栓塞术和烧灼术;不过出血可能复发
皮肤和皮肤软组织感染	清创术,广泛外科切除术	若有指征,清创和切除的范围需要进行外科评价
血管导管和人工装置感染	拔除感染的导管、去除人工装置	拔除感染的导管和去除人工装置可确保根治
心内膜炎	赘生物和感染瓣膜切除术	赘生物可发位于瓣膜或心腔壁;单个腔壁病灶可切除,尤其是带蒂病変时
骨髓炎	感染骨清创术	对坏死和感染的骨质清创可减少真菌负荷,并且提高药物渗透性;外科判断决定清创范围
鼻窦炎	感染组织切除术	切除的范围可从无需切除到广泛切除,主要取决于外科判断
脑部病变	感染组织切除术	切除的范围可从无需切除到广泛切除,主要取决于部位、神经系统后遗症、易接近性和外科判断

注:适应证依据多个变量,包括病变严重程度、外科判断、患者的手术耐受能力以及替代性药物治疗的潜在作用

4 其他类型曲霉菌病的治疗关键性建议

4.1 气管支气管曲霉病 伏立康唑被推荐为支气管非曲霉菌病的初始治疗(B-II)。由于D-AMB可导致与钙调磷酸酶抑制剂有关的肾毒性加剧,如果考虑对患者(如肺移植患者)使用多烯类治疗,推荐使用LFAB(B-III)。D-AMB或LFAB的雾化治疗可能有助于提高敏感部位的药物浓度。不过,此方法尚未标准化,仍处于研究阶段(C-III)。

4.2 慢性坏死性肺曲霉病(CNPA;亚急性侵袭性肺曲霉病) 关于有效治疗的大多数证据支持采用伊曲康唑口服治疗(B-III)。虽然伏立康唑或泊沙康唑也可能有效,但关于治疗CNPA的已公布证据较少(B-III)。

4.3 CNS曲霉病 伏立康唑作为中枢神经系统曲霉病的初始系统性治疗的首选(A-II)。对伏立康唑不能耐受或治疗无效的患者,推荐伊曲康唑、泊沙康唑或LFAB(B-III)。有联合应用伏立康唑和卡泊芬净治疗中枢神经系统曲霉病的,但至今为止只有很少数据。外科切除病灶可以改善预后。积极处理邻近组织的感染如鼻窦或椎体感染也是治疗的一个重要部分。对CNS曲霉病不推荐鞘内注射或病灶内注射抗真菌药物(B-III)。硬膜外曲霉是CNS曲霉病的一种少见表现,通常起源于椎体脓肿向硬脑膜侵犯。它的标准治疗方案为系统性抗真菌治疗和外科引流。

4.4 侵袭性鼻窦曲霉病 对侵袭性鼻腔鼻窦曲霉病的治疗原则主要采取药物,初始应以伏立康唑治疗(B-III)和外科干预联合应用。但在粒细胞缺乏患者中行大范围切除或反复切除可增加病死率。在切除感染病灶后,两性霉素B局部冲洗常被用来作为系统性抗真菌治疗的辅助治疗。免疫抑制状态的逆转对于成功治疗这种感染以及防止向中枢侵犯和散播至关重要。

4.5 曲霉菌性心内膜炎、心包炎和心肌炎 曲霉性心脏感染的预后很差。其治疗基础是抗真菌治疗联合外科切除感染瓣膜或病灶。由于伏立康唑已有成功治疗的个案报道,因而可作为首选药物(B-III)。鉴于感染的人工瓣膜置换术后仍存在感染复发的可能,强烈建议应用三唑类药物进行终生抗真菌治疗,如口服伏立康唑或泊沙康唑(C-III)。

4.6 曲霉菌性骨髓炎和脓毒性关节炎 如若可行,建议联合药物和外科手术治疗曲霉菌性骨髓炎和关节炎(B-III)。既往将AMB用于治疗曲霉菌性骨髓炎,并

认为是适当的治疗(B-II)。目前,尽管伏立康唑治疗曲霉菌性骨髓炎的经验有限,但数据显示其对该病有效(B-II)。

4.7 曲霉菌性眼内炎和角膜炎 对于曲霉菌性眼内炎,在诊断性玻璃体检查后,静脉予以AMB。(如合适)玻璃体内AMB给药及行睫状体平坦部玻璃体切除术可挽救视力(B-III)。伏立康唑可作为替代方案在玻璃体内或全身给药(B-III)。曲霉菌性角膜炎的治疗需要在眼科检查后行急诊眼科处理以及使用AMB、伏立康唑或伊曲康唑进行局部或全身的抗真菌治疗(B-III)。

4.8 皮肤曲霉病 关于感染播散所致的继发性皮肤病变,推荐以伏立康唑的全身用药作为初始治疗(A-I)。替代治疗药物则包括L-AMB(A-I)、泊沙康唑、伊曲康唑或棘白霉素类药物(B-II)。

4.9 曲霉菌性腹膜炎 除静脉给予AMB外,建议拔除腹膜透析导管、采用AMB进行腹腔灌注治疗(B-III)。伊曲康唑或光谱唑类药物(伏立康唑、泊沙康唑)可用于补救治疗(C-III)。

4.10 肝曲霉病 应将药物治疗作为肝曲霉病的初始治疗(C-III)。对肝外或肝周的胆道阻塞,需行外科手术(C-III)。

4.11 肾曲霉病 由于多种抗真菌药均无法主动排入肾盂或尿液,并且肾造瘘术可减少输尿管梗阻这一并发症,因而肾盂、肾盏和输尿管感染治疗可能需要行肾造瘘术后AMB滴注(C-III)。

4.12 曲霉球和慢性肺曲霉病 采用伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑进行抗真菌治疗可能取得一定收益,而且风险也相对较低(B-III)。慢性空洞性肺曲霉病(CCPA)需要长期(也许终生)的抗真菌治疗(B-III)。

4.13 曲霉菌性耳真菌病 采用硼酸、醋酸溶液灌洗或唑类乳剂的局部治疗对根治曲霉菌性真菌病有效(C-III)。对于难治性病例和鼓膜穿孔者,可予以伏立康唑、泊沙康唑或伊曲康唑治疗(C-III)。

4.14 过敏性支气管肺曲霉病 过敏性支气管肺曲霉病(ABPA)应当采用激素和伊曲康唑联合治疗。

4.15 过敏性曲霉菌性鼻窦炎 内镜引流术对伴阻塞症状的患者有效(C-III)。伊曲康唑被推荐用于治疗此病(C-III)。鼻部或全身性的皮质类固醇激素治疗对部分患者有效(C-III)。

老年高血压病的药物治疗

王红¹, 李力², 王汉斌^{1*} (1. 军事医学科学院附属医院 心肾科, 北京 100071; 2. 厦门莲花医院, 福建 厦门 361009)
中图分类号: R544.1 文献标识码: C 文章编号: 1008-1070(2009)01-0067-02

随着我国人民生活水平的日益提高、人口老龄化的来临, 老年高血压病发生率逐年呈上升趋势, 因此, 如何合理的控制血压, 延长老年患者的预期寿命, 改善其生活质量, 越来越为国内外医务界的重视。

1 钙通道阻滞剂类

作为治疗高血压病的传统用药, 钙通道阻滞剂类均有明显的降低外周血管阻力及强大的扩冠作用, 有效的抗血小板聚集、防止动脉粥样硬化的形成、保护血管内膜、改善心肌血供。这类药物的突出优点是: 降压过程不减少心、脑、肾等重要器官的血流量, 对血糖、血脂等代谢无不良影响。因此在高血压病的治疗中具有重要的地位。《2007年欧洲高血压病指南》就明确指出, 能与其他降压药物最广泛地联合的药物为长效钙通道阻滞剂类, 可作为老年高血压病的一线用药, 特别适用于老年单纯收缩期高血压病患者以及合并冠心病、心绞痛的患者。对于合并心率偏快的变异型心绞痛患者, 可使用非二氢吡啶的钙离子拮抗剂, 它无反射性心跳加快的不良反应, 有扩张粥样硬化狭窄血管的作用, 较少影响靶器官的灌注。但应注意非二氢吡啶

类钙离子拮抗剂的负性肌力作用, 急性左心衰时与 β 受体阻滞剂合用, 可能加重心衰。

2 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

ACEI 血流动力学的作用有: 阻断 Ang II 生成, 拮抗 Ang II 的缩血管作用和提高缓激肽水平。缓激肽是强有力的扩血管因子, 改善血流动力学, 延缓心肌及肾脏间质纤维化; 减少醛固酮合成从而减少水钠潴留; 扩张出球小动脉作用强于入球小动脉, 直接降低肾小球内“三高”; 抑制 Ang II 可改善肾小球滤过膜的通透性, 抑制大分子蛋白的滤过从而减少蛋白尿; 阻断 Ang II 刺激小球细胞合成细胞外基质 ECM 的作用, 阻断 Ang II 刺激纤溶酶原激活剂抑制物的合成作用, 从而减少 ECM 蓄积, 延缓肾间质纤维化。ACEI 用于老年高血压病治疗不但具有降低心脏前后负荷、不增加心率、不降低心脑血管等重要脏器的血液灌注、不引起直立性低血压、无停药后反跳现象等益处, 还有延缓肾损害的作用。近年来众多的研究均指出 ACEI 在降压药物中占据了越来越重要的地位, 它被推荐为高血压病合并心力衰竭、糖尿病及肾脏疾病的首选用药。

* 通讯作者: hanbin62616@yahoo.com.cn

4.16 持续发热的(抗细菌药物治疗无效)中性粒细胞减少症患者的经验性抗真菌治疗以及侵袭性曲霉病的抢先治疗 对于经过广谱抗菌治疗后仍持续发热的长期中性粒细胞减少症的高危患者, 推荐给予 AMB、LFAB、伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净进行抗真菌治疗(A-I)。对于中性粒细胞减少持续时间预计较短(小于10天)的患者, 不建议进行经验性抗真菌治疗, 除非其他证据提示侵袭性真菌感染存在(B-III)。

4.17 侵袭性曲霉病的预防 出现GVHD的HSCT受者以及急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征患者具有侵袭性曲霉病的高危因素, 推荐予以泊沙康唑进行预防治疗(A-I)。伊曲康唑可能有效, 但其耐受性

限制了其使用(B-I)。

5 曲霉病治疗指南的知识缺口和发展方向

应该看到在曲霉病的诊断、治疗和预防方面, 仍有许多未能被很好解决的问题。这需要更多的流行病学、实验室和临床的研究来加以回答。不但需要更好的诊断性检测, 这既有利于准确的辨识曲霉病患者, 又可更早地开始治疗, 还需要疗效和耐受性更好的抗真菌药物来改善患者的治疗效果。不过, 关键的知识缺口仍然是关于感染的治疗, 包括联合治疗的使用、感染的早期监测手段、治疗应答的评估、突破性或非难治性感染患者的治疗以及从预防中获益最多的患者群。

收稿日期: 2008-11-10