

# 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

**【摘要】** 为了进一步规范实体器官移植（SOT）受者侵袭性真菌病（IFD）的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会结合近期国内外临床证据，从SOT受者IFD的流行病学特点、诊断、预防、治疗等方面，在2017年版《器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗指南》的基础上制定本规范，以期对器官移植和相关学科的同道提供帮助。

**【关键词】** 侵袭性真菌病；器官移植；假丝酵母菌；曲霉；隐球菌

**【中图分类号】** R617, R519 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）03-0002-10

侵袭性真菌病（invasive fungal disease, IFD）是指真菌侵入人体，在组织、器官或血液中生长、繁殖，并导致炎症反应及组织损伤的疾病<sup>[1]</sup>。在实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）受者中，IFD已成为术后死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。2009年，中华医学会器官移植学分会结合我国移植受者的临床特点，参考国内外相关指南，制订了《实体器官移植受者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南》<sup>[3-4]</sup>，并于2017年进行修订。

近年来，随着诊断和治疗水平不断提高，在SOT受者的IFD预防、评估和治疗方面均取得了长足的进步。然而由于新型免疫抑制剂及不断更新的预防策略的应用，SOT术后真菌感染的模式发生了显著的变化<sup>[2]</sup>。真菌耐药性的出现，导致标准化抗真菌治疗的效果越来越不明显，大大增加了临床治疗的难度，严重影响了IFD患者的预后<sup>[5]</sup>。因此，中华医学会器官移植学分会结合近期的国内外临床证据，并参考2013年中国侵袭性真菌感染工作组的《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）》<sup>[1]</sup>、美国感染性疾病学会（Infectious Diseases Society of America, IDSA）2016年《假丝酵母菌感染临床实践指南》<sup>[6]</sup>、2010年《隐球菌感染临床实践指南》<sup>[7]</sup>、2016年《曲霉感染临床

实践指南》<sup>[8]</sup>、2014年欧洲临床微生物与感染性疾病学会《实体器官移植受者中侵袭性真菌感染》<sup>[9]</sup>、2008年欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组/美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组（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）《侵袭性真菌病修订定义》等文献<sup>[10]</sup>，在2017年版《器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗指南》的基础上制定本规范，以期对器官移植和相关学科的同道提供帮助。

在本《规范》中，以术语“IFD”代替了此前的“侵袭性真菌感染（invasive fungal infection, IFI）”。“感染”着重描述的是病原菌与宿主的一种共存状态，而“病”描述的则是病原菌在体内侵袭、繁殖造成器官组织损伤的病理现象，更能反映一种机体的发病状态<sup>[10]</sup>。

## 1 SOT受者IFD的流行病学特点

### 1.1 SOT受者发生IFD的重要致病菌、发生率及病死率

SOT受者IFD的发生率因移植器官的种类和免

疫抑制程度、各移植中心的环境以及预防性药物的使用情况等因素的差异而不尽相同<sup>[11]</sup>。国外流行病学调查显示, SOT 受者术后 IFD 病原菌以假丝酵母菌(念珠菌) 最多见(占 53.0%~59.0%), 其次为曲霉(占 19.0%~24.8%) 和隐球菌(占 7.0%~8.0%); SOT 受者 IFD 总体 12 周的病死率为 29.6%<sup>[12-13]</sup>。我国流行病学调查显示, 在肝移植受者中真菌感染发生率为 18.8%, 其中白色假丝酵母菌占 55.2%, 非白假丝酵母菌占 26.4%, 曲霉占 18.4%<sup>[14]</sup>。

常见 IFD 的病原菌、发生率及患者病死率见表 1<sup>[7,9,14-17]</sup>。

### 1.2 SOT 受者发生 IFD 的危险因素

SOT 受者移植术后长期应用大剂量免疫抑制剂是发生 IFD 的高危因素。除此之外, 尚包括移植相关的医疗技术、环境和不同移植器官受者群的特殊危险因素, 这些因素构成了 SOT 受者不同于其它学科患者群体 IFD 易感性的特点(表 2)<sup>[2,18-22]</sup>。

## 2 SOT 受者 IFD 的诊断

鉴于我国目前没有器官移植相关的 IFD 大规模循证医学资料, 诊断标准参照欧洲 EORTC/MSG 联合发布的 IFD 修订定义, 并参考我国相关指南中所推荐的诊断标准 and 治疗方法, 沿用分层诊断体系, 以宿主

因素、临床特征和微生物学或组织感染真菌病理学依据 3 项指标为诊断要素, 保留了原有的确诊(proven)、临床诊断(probable)和拟诊(possible), 增加了未确定(undefined)诊断。

SOT 受者 IFD 具体诊断依据见表 3。

### 2.1 确诊

2.1.1 深部组织真菌病 至少符合一项宿主因素, 一项临床标准、一项微生物学标准和一项病理诊断依据。

(1) 曲霉: 相关组织存在损害时(镜下可见或影像学证据确凿), 在针吸或活组织检查取得的组织中, 采用组织化学或细胞化学方法检获菌丝或球形体(非酵母菌的丝状真菌); 或在通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染的部位, 在无菌术下取得的标本, 培养结果呈阳性。(2) 酵母菌: 从非黏膜组织采用针吸或活组织检查取得标本, 通过组织化学或细胞化学方法检获酵母菌细胞和(或)假菌丝; 或在通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染的部位(不包括尿道、副鼻窦和黏膜组织), 在无菌术下取得的标本培养结果呈阳性; 或脑脊液经镜检(印度墨汁或黏蛋白卡红染色)发现隐球菌或抗原反应呈阳性。(3) 伊氏肺孢子菌: 肺组织标本染色、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)或痰液中发现肺孢子菌的包囊、滋养体或囊内小体。确

表 1 常见 IFD 的病原菌、发生率及患者病死率

Table 1 Pathogenic fungus, incidence and fatality rate of patients with common IFD

病原菌	发病率	常见菌群	起病时间	好发对象	临床表现	病死率
假丝酵母菌	侵袭性假丝酵母菌病全球发病率 2%~4%。除肺移植外, 侵袭性假丝酵母菌病占 IFD 的 53%~59%	白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌	好发于移植后 1 个月内	在腹腔 SOT 中更常见, 而少或罕见于心、肺移植	假丝酵母菌血症	移植后 1 年内侵袭性假丝酵母菌病总的病死率达 34%
曲霉	侵袭性曲霉病的发病率为 0.1%~3.5%。除肺移植外, 侵袭性曲霉病占 18%~30% (肺移植后感染比例可达 44%~63%)	常见烟曲霉感染, 其次为黄曲霉、黑曲霉和土曲霉	一般在移植 2~3 个月后发病, 中位发病时间为移植后 6 个月	最常见于肺移植	临床一般表现为急性侵袭性肺部感染	病死率高达 67%~82%
隐球菌	欧美国家发生侵袭性隐球菌病的比例是 0~1.5%。除肺移植外, 侵袭性隐球菌病约占 8%		典型的晚发型感染, 一般起病于移植后 16~21 个月	肾脏和心脏移植	一半以上受者表现为播散性疾病, 累及中枢神经系统, 33% 会出现真菌血症	病死率为 14%~27%

表2 不同SOT受者人群发生IFD的危险因素  
Table 2 Risk factors of IFD in different SOT recipients

移植器官	发生IFD的危险因素			
	假丝酵母菌	曲霉		接合菌
		早期	晚期(移植后>4个月)	
肾		移植物功能丧失和血液透析; 移植后血液透析; 长时间大剂量使用糖皮质激素; 巨细胞病毒感染; 过度免疫抑制	巨细胞病毒感染; 过度免疫抑制	
肝	手术时间延长或重复操作; 再次移植; 假丝酵母菌定植; 胆总管空肠吻合术; 术中大量输血	再次移植; 肾衰竭(尤其是移植后血液透析); 暴发性肝衰竭; 手术复杂或再次手术; 使用单抗药物	移植后第3个月内泼尼松使用量累计>6g; 移植后肾衰竭; 移植后血液透析; 白细胞减少( $<0.5 \times 10^9/L$ ); 移植物慢性功能丧失	肾衰竭; 排斥反应和过度免疫抑制; 糖皮质激素; 控制不佳的糖尿病; 持续中性粒细胞减少; 使用铁螯合剂如去铁胺; 镰刀菌病; 巨噬细胞功能减退
肺	长时间使用广谱抗生素; 中心静脉导管; 血液透析	支气管吻合口缺血或支架置换; 急性排斥反应; 单肺移植; 移植前或移植后1年内曲霉定植	移植物慢性功能丧失	
心	长时间使用广谱抗生素; 中心静脉导管; 血液透析	呼吸道曲霉定植; 再次手术; 移植后血液透析; 低丙种球蛋白血症(IgG<4g/L)	再入重症监护室; 肾移植; 急性排斥反应>2次	
胰腺	空肠内引流; 静脉血栓; 输血后胰腺炎			
小肠	排斥反应或移植物功能丧失; 吻合口破裂; 多器官联合移植			

表3 临床诊断IFD的依据  
Table 3 Clinical diagnosis basis of IFD

项目	诊断依据
宿主因素	(1) 近期发生中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ )并持续10d以上 (2) 接受异基因造血干细胞移植 (3) 应用糖皮质激素超过3周[0.3mg/(kg·d)]以上, 变应性支气管肺曲霉病除外] (4) 90d内应用过抗T淋巴细胞制剂(如肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 多克隆抗淋巴细胞免疫球蛋白、阿仑单抗等)或核苷类似物 (5) IFD病史 (6) 受者同时患有艾滋病或遗传性免疫缺陷(如慢性肉芽肿或联合免疫缺陷病)
临床标准	(1) 肺真菌病。CT检查至少存在以下三项之一: ①致密、边界清楚的病变, 伴或不伴晕征; ②空气新月征; ③空洞 (2) 气道真菌病。支气管镜检发现以下表现: 气管和支气管溃疡、结节、伪膜、斑块或结痂 (3) 鼻窦真菌病。至少符合以下一项: ①局部出现急性疼痛(包括放射至眼部的疼痛); ②鼻部溃疡伴黑痂; ③从鼻窦侵蚀骨质, 包括扩散至颅内 (4) 中枢神经系统真菌病。至少符合以下一项: ①影像学检查提示局灶性病变; ②MRI或CT检查提示脑膜强化 (5) 播散性假丝酵母菌病。此前2周内出现假丝酵母菌血症, 并伴有以下至少一项: ①肝或脾牛眼征; ②眼科检查提示进展性视网膜渗出
微生物标准	(1) 直接检查(细胞学、直接镜检或培养): ①在痰、支气管肺泡灌洗液、支气管刷取物、窦吸取物中发现至少以下一项提示曲霉感染, 即发现真菌成分显示为曲霉或培养提示曲霉; ②痰或支气管肺泡灌洗液经培养新型隐球菌阳性或经直接镜检、细胞学检查发现隐球菌 (2) 间接检查(检测抗原或细胞壁成分): ①曲霉, 血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液检测半乳甘露聚糖抗原阳性; ②侵袭性真菌病(隐球菌病、接合菌病除外), 血清1,3- $\beta$ -D-葡聚糖检测阳性 (3) 血浆、血清、支气管肺泡灌洗液检测隐球菌荚膜多糖抗原阳性

诊 IFD 需要得到正常无菌部位体液或组织或感染部位组织标本培养出的微生物学证据。血培养酵母菌或酵母样菌（毛孢子菌属和镰刀菌属）结果阳性，可以诊断 IFD。

2.1.2 真菌血症 血液真菌培养阳性，同时临床症状及体征符合相关致病菌的感染。

2.2 临床诊断

至少符合 1 项宿主因素，1 项临床标准和 1 项微生物学标准。

对于 SOT 受者，BALF 的半乳甘露聚糖（galactomannan, GM）抗原（GM 试验）对侵袭性肺曲霉病的诊断价值高于血液。推荐血清和 BALF 的 GM 试验作为诊断侵袭性曲霉病的生物标记物，但不推荐其用于 SOT 患者的常规筛查。对于接受抗曲霉治疗或预防用药的患者，不推荐血液 GM 试验作为常规筛查的工具。SOT 术后高危患者，可以使用血清 1, 3-β-D- 葡聚糖（G 试验）作为侵袭性肺曲霉病的支持诊断，但不是特异性检测手段。因此，BALF 的 GM 试验在条件允许时应尽量执行。

怀疑侵袭性肺曲霉病时，推荐行高分辨率胸部 CT，其敏感度高于 X 线胸片。SOT 受者曲霉病的主要临床类型为侵袭肺曲霉病及支气管肺曲霉病。其典型表现为片状空腔实变，有时伴有小结节。图 1、2 为不同类型肺曲霉病的典型影像学表现。

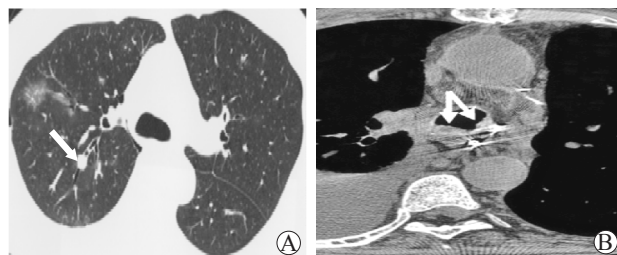
随着 SOT 的发展和进步，肺假丝酵母菌病的报道逐渐增多。原发性肺假丝酵母菌病罕见，继发性肺假丝酵母菌病主要来自血行播散。胸部 CT 检查可提高阳性率，但特异性较差，主要表现为双肺多发结节、斑片状或融合性实变区、磨玻璃样渗出影及光晕征。图 3 为肺假丝酵母菌病的影像学表现。

隐球菌病的诊断主要依靠病理，其影像学表现缺乏特异性，主要表现为肺部结节影。对于播散性隐球菌病，血清或脑脊液隐球菌抗原检测和血、尿培养阳性是主要确诊手段。隐球菌病容易并发脑膜炎及脑膜炎。脑脊液墨汁涂片镜检则是隐球菌性脑膜炎诊断最简便而又迅速的方法。涂片以印度墨汁为佳。对于肺部隐球菌病，MRI 的灵敏度高于 CT，主要表现为肉芽肿性病变、囊肿样改变、脓肿性病变或血管炎性病变。图 4 为肾移植术后患者肺部隐球菌病及脑部隐球菌病的影像学表现。

鉴别真菌菌株的种类对于选择抗真菌治疗方案，预测受者预后至关重要。

2.3 拟 诊

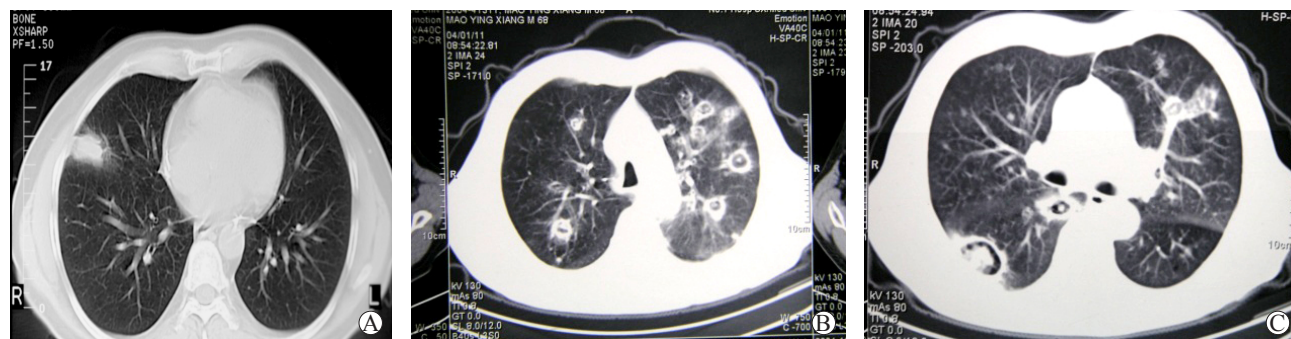
至少符合 1 项宿主因素，1 项临床标准，缺乏微生物学标准。



A 图为肺移植术后患者，CT 显示片状空腔实变伴有小结节（箭头所示）；B 图为心脏移植术后患者，支气管 - 肺曲霉病，轴向 CT 显示细支气管周围结节（箭头所示），与支气管 - 肺曲霉病表现一致，通过气管镜诊断为曲霉感染

图 1 SOT 受者肺曲霉病及支气管 - 肺曲霉病高分辨率 CT 的不同表现

Figure 1 Different manifestations of high-resolution CT in SOT recipients with pulmonary aspergillosis and broncho-pulmonary aspergillosis



A 图示远端支气管实变和结节；B 图示小叶中心结节伴有晕轮；C 图示数日至数周的治疗后演变成空腔

图 2 肾移植受者术后曲霉感染的影像学演变过程

Figure 2 Imaging evolution of aspergillus infection in recipients after renal transplantation

## 2.4 未确定

至少符合 1 项宿主因素, 临床证据及微生物结果不符合确诊、临床诊断及拟诊 IFD 标准。

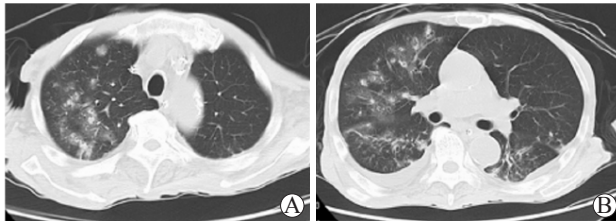
## 3 SOT 受者 IFD 的预防

鉴于 SOT 受者的免疫功能低下状态, 一旦发生 IFD, 病情进展迅速, 轻者影响受累器官或移植物功能, 重者甚至威胁受者的生命。由于目前临床上缺少快速、特异的诊断手段, 合理的预防措施更为重要, 以期达到降低 IFD 的发生率和病死率, 保护移植物功能和受者长期存活的目的。

对于不同的器官移植类型, 预防用药针对的菌属也不同。一般来讲, 肺移植术后真菌的预防主要针对曲霉, 而其它 SOT 受者的预防用药主要针对假丝酵母菌。

### 3.1 一般预防

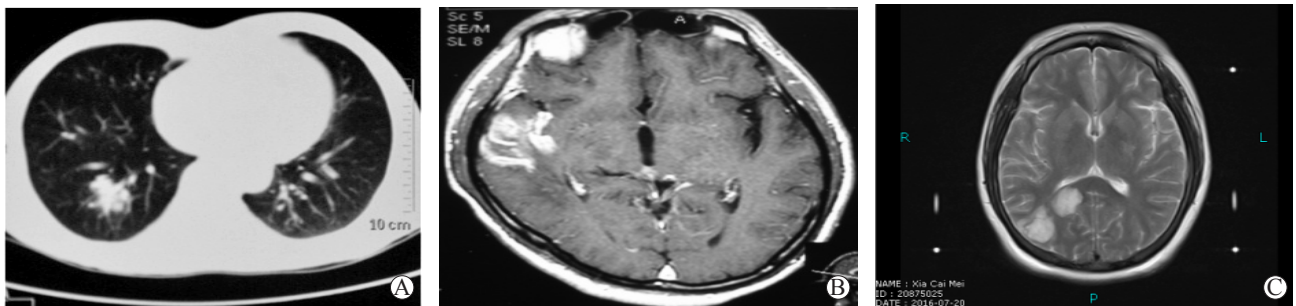
(1) 优化手术和免疫抑制治疗方案。(2) 减少不必要的侵入性操作, 尽早拔除留置导管, 缩短静脉通道保留时间等。(3) 严格控制医院内和医院外的



主要表现为双肺多发结节、斑片状或融合性实变区、磨玻璃样渗出影及光晕征

图 3 肺假丝酵母菌病的影像学表现

Figure 3 Imaging performance of pulmonary candidiasis



A 图示肺隐球菌病在 CT 表现为肺部结节影; B 图示脑隐球菌病肉芽肿性病变的头颅 MRI 表现; C 图示脑隐球菌病囊肿样改变的头颅 MRI 表现

图 4 肾移植术后播散性隐球菌病的影像学表现

Figure 4 Imaging findings of disseminated cryptococcosis after renal transplantation

环境因素。(4) 免疫抑制强化治疗 (如大剂量糖皮质激素冲击、采用单克隆或多克隆抗体) 的住院患者, 应置于防护环境中以降低曲霉的暴露。(5) 减少门诊 IFD 高危患者的曲霉暴露, 包括避免修剪花园, 播种施肥或密切接触装修或施工现场。(6) 肺移植中心应进行 IFD 案例的常规监测<sup>[23]</sup>。

### 3.2 靶向预防

靶向预防是 SOT 受者出现了某些特定情况时所采取的具有针对性的防范措施, SOT 受者预防药物的选择应根据移植器官的特性, 选用与免疫抑制剂相互作用小、安全、高效、低毒的药物 (表 4)<sup>[22,24-37]</sup>。

优化手术步骤、制订合适的免疫抑制策略及环境控制等预防手段, 相对于应用抗真菌药物更为有效。尸体器官捐献的肾移植受者常规应用抗真菌药物进行预防治疗, 此外还包括采用复方磺胺甲噁唑预防伊氏肺孢子菌性肺炎。对于存在高危因素的肝移植受者, 使用抗真菌药物进行预防, 推荐用药包括米卡芬净、卡泊芬净、两性霉素 B 脂质体。

胰腺移植和小肠移植受者应用氟康唑预防 IFD, 高危患者应用两性霉素 B 脂质体、卡泊芬净、米卡芬净预防 IFD。

肺和心肺联合移植受者, 针对以下 6 类高危人群进行系统性抗真菌预防: (1) 肺移植前后存在曲霉或其它真菌定植者; (2) 在获取供肺后发现曲霉感染证据者; (3) 术前或术后存在鼻窦真菌感染证据者; (4) 单肺移植的患者; (5) 术后早期存在气道吻合口问题者, 如吻合口漏、吻合口狭窄等; (6) 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染或 CMV 肺炎者。针对上述 6 类高危人群, 在两性霉素 B 雾化吸入同时予以泊沙康唑、伊曲康唑或伏立康唑

作为系统性抗真菌药物预防。同时联合应用两性霉素 B (单体或脂质体) 雾化吸入。心脏移植受者可以采用棘白菌素类、伊曲康唑或泊沙康唑预防 IFD。

## 4 SOT 受者 IFD 的治疗

SOT 受者发生 IFD 时, 多数处于免疫功能低下和危重状态, 治疗过程中应根据移植器官特点选择治疗方案<sup>[3-4,6-9,38-41]</sup>。

### 4.1 治疗策略

SOT 受者 IFD 的治疗分为拟诊治疗、临床诊断治疗、确诊治疗和加强治疗 4 级。IFD 病情进展迅速, 而 SOT 受者免疫功能低下, 其临床特征表现滞后,

抗体反应迟缓, 故应重视拟诊治疗和临床诊断治疗。

4.1.1 拟诊治疗 又称经验治疗。当诊断证据不足、又高度怀疑 IFD 时, 为避免不必要的致命性并发症、降低病死率, 在充分、全面衡量移植受者的整体状况后根据以往的经验给予适当抗真菌治疗。

4.1.2 临床诊断治疗 又称先发治疗。针对临床具有宿主因素、环境因素或临床特点的高危移植受者进行连续监测 (影像学 and 微生物学相关项目), 发现阳性结果立即开始抗真菌治疗, 以避免因免疫反应低下而延误治疗时机, 同时避免经验治疗带来的用药过度 and 滥用。

4.1.3 确诊治疗 又称为目标治疗。针对明确的真菌种

表 4 SOT 受者靶向预防真菌感染用药

Table 4 Targeted use of drug to prevent fungal infection in SOT recipients

移植器官	靶向人群	抗真菌药选择	疗程
肾脏	不需要		
肝脏	高危人群 (1) 主要因素: ①再次行移植手术、暴发性肝衰竭、MELD $\geq$ 30 分; ②肾衰竭, 需要替代治疗 (2) 次要因素: ① MELD 20~30 分、劈离式、活体供者、Roux-en-Y 胆总管空肠吻合术; ②输血过多 (血细胞组分制品 $\geq$ 40 U); ③肾衰竭, 不需要替代治疗 (肌酐清除率 $<$ 50 mL/min); ④早期再次介入治疗、假丝酵母菌多点定植或感染	存在 1 个主要或 2 个次要因素: (1) 米卡芬净 (2) 卡泊芬净 (3) 两性霉素 B 脂质体	2~4 周或至危险因素去除
胰腺	所有移植受者	氟康唑	1~2 周
小肠	所有移植受者 高危因素 (1) 急性排斥反应和初始移植功能低下 (2) 血液透析 (3) 移植后再行剖腹手术、吻合口异常	氟康唑 存在高危因素者: (1) 两性霉素 B 脂质体 (2) 卡泊芬净 (3) 米卡芬净	3~4 周或至吻合口愈合和排斥反应消失 存在高危因素者: (1) 疗程取决于危险因素是否去除 (2) 至吻合口愈合和排斥反应消失
肺或心肺	推荐所有移植受者预防或指导性预防用药对象: (1) 使用阿伦单抗或抗胸腺细胞球蛋白 (2) 急性排斥反应 (3) 单肺移植 (4) 曲霉定植 (移植前或移植后 1 年内) (5) 获得性低丙种球蛋白血症 (IgG $<$ 4 g/L)	预防用药: (1) 雾化两性霉素 B 脂质体 25 mg 至支气管吻合口愈合, 每周 3 次 (2) 2~6 个月为每周 1 次 (3) $>$ 6 个月时每 2 周 1 次 指导性预防用药: 负荷剂量 25 mg, 每周 3 次, 2 周后每周 1 次	预防用药: 使用雾化两性霉素 B 脂质体没有限制, 或至少用 12 个月 指导性预防用药: 用至危险因素去除
心脏	高危移植受者: (1) 急性排斥反应血液透析 (2) 移植后再次手术 (3) 气道内曲霉大量定植	伊曲康唑	至少 3 个月

MELD 为终末期肝病模型评分

类选择抗真菌药物进行特异性抗真菌治疗。

**4.1.4 加强治疗** 严重肺部真菌病常可危及受者的生命,需加强治疗。如发生低氧血症,应转入监护病房,立即减少或停用霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)类和钙神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)类药物,尽早采取积极措施,包括面罩吸氧、呼吸机支持、特异性抗真菌治疗等。

## 4.2 抗真菌治疗药物

目前临床应用的抗真菌药物有多烯类、三唑类、棘白菌素类和氟胞嘧啶, **各类药物的适应证、常用剂量和疗程扫描二维码 1。选择抗真菌药物应充分考虑用药的安全性(扫描二维码 2)。药物之间的相互作用(扫描二维码 3)。特殊情况下药物剂量的调整(扫描二维码 4)。**

## 4.3 侵袭性假丝酵母菌病的治疗

**4.3.1 假丝酵母菌血症** (1)非中性粒细胞减少或粒细胞缺乏患者,使用棘白菌素类药物进行初始治疗(卡泊芬净:负荷剂量70 mg,随后50 mg/d;米卡芬净:100 mg/d),对于可疑三唑类和棘白菌素类药物耐药的假丝酵母菌感染患者,可使用两性霉素B脂质剂3~5 mg/(kg·d),但要考虑其肾毒性。(2)病情较轻者可以选择氟康唑,首剂800 mg(12 mg/kg),然后400 mg(6 mg/kg),每日1次。(3)中性粒细胞减少或粒细胞缺乏的SOT受者,一旦出现假丝酵母菌血症,需要使用棘白菌素类药物或两性霉素B脂质体进行治疗。(4)必须每日至少进行1次血培养,结果为阴性,才能确认假丝酵母菌血症治愈。(5)单纯性假丝酵母菌血症,确认治愈后继续治疗14 d,对于病情复杂的患者,可适当延长。

**4.3.2 尿路感染** (1)出现无症状假丝酵母菌尿症,不推荐使用抗真菌药治疗,除非是发展为播散性疾病

的高危患者,包括中性粒细胞减少或准备接受泌尿外科手术患者。(2)如菌株对氟康唑敏感,推荐应用氟康唑[200 mg/d或3 mg/(kg·d)]治疗2周;如氟康唑耐药菌株(光滑假丝酵母菌),给予两性霉素B脱氧胆酸盐,或氟胞嘧啶治疗7~10 d。(3)不推荐应用棘白菌素类治疗。

**4.3.3 气管支气管假丝酵母菌感染** 肺移植出现吻合口或气道假丝酵母菌感染,使用两性霉素B脂质体氧气雾化吸入,每次5 mg,每日2~3次,支气管镜清除杂物;联合应用棘白菌素类药物治疗。

**4.3.4 假丝酵母菌心内膜炎** 无论是原发还是人工瓣膜,均应在抗真菌药物规范治疗的同时尽早(1周内)进行手术治疗。

**4.3.5 眼部假丝酵母菌感染** 没有获得菌株药物敏感试验结果之前,可以应用两性霉素B脂质体单药或联合氟胞嘧啶治疗,不推荐棘白菌素类;对氟康唑或伏立康唑敏感者可以选用;若感染累及玻璃体,则应在全身系统治疗的基础上,行玻璃体切除术或玻璃体内注射两性霉素B。

## 4.4 侵袭性曲霉病的治疗

(1)对于SOT受者,在高度可疑侵袭性曲霉病时,应早期进行抗真菌治疗。(2)根据不同的移植种类、受者的情况、曲霉类型及所使用的免疫抑制剂,抗菌治疗应高度个体化。(3)伏立康唑[4 mg/(kg·12 h),负荷剂量6 mg/kg]或两性霉素B脂质体[起始小剂量为0.5 mg/(kg·d),逐日递增至3~5 mg/(kg·d)]作为初始治疗。但SOT受者往往长期使用CNI类药物,与三唑类抗真菌药物之间具有相互作用,互相提高血药浓度及药物曲线下面积。因此,使用三唑类药物时,必须根据血药浓度对二者的剂量进行相应调整。初始使用三唑类药物时,



①



②



③



④

扫描二维码 1 可见各类抗真菌药物的抗菌谱、适应证、常用剂量及疗程,二维码 2 可见各类抗真菌药物的代谢途径、注意事项和常见不良反应,二维码 3 可见各类抗真菌药物与免疫抑制剂间的相互作用,二维码 4 可见各类抗真菌药物在肝、肾功能受损时的剂量调整

将 CNI 类药物的剂量在原有基础上减少 1/3 至 1/2。

(4) 对于病情危重的患者, 推荐伏立康唑静脉给药, 以保证生物利用度; 对于肾功能受损或病情稳定的患者, 可口服给药, 并监测血药浓度, 使其保持在 2~4 mg/L。用药过程中注意监测肝毒性, 尤其是肝移植受者, 并注意其与免疫抑制剂的相互作用。

(5) 如患者无法用伏立康唑(如肝毒性、严重的药物相互作用、无法耐受及对三唑类过敏等), 则使用两性霉素 B。(6) 病情严重的患者(肺炎或播散性疾病), 在保证伏立康唑有效浓度的基础上, 可加用卡泊芬净联合治疗。(7) 单药初始治疗失败的患者, 采用抗真菌药物联合治疗。(8) 根据临床表现和高分辨率增强 CT 定期监测治疗效果。

#### 4.5 侵袭性隐球菌病的治疗

4.5.1 脑膜炎、播散性疾病或扩散性肺浸润、急性呼吸衰竭 诱导治疗采用两性霉素 B 脂质体 0.7~1.0 mg/(kg·d) 或者联用氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d), 连用 2 周。巩固治疗用氟康唑 400~800 mg/d, 连用 8 周。维持治疗氟康唑 200 mg/d, 疗程为 6~12 个月。

4.5.2 局灶性肺部感染或无症状患者偶然发现的肺部感染 采用氟康唑 400 mg/d [6 mg/(kg·d)] 治疗, 疗程为 6~12 个月。

## 5 小结

IFD 是 SOT 术后受者死亡的重要原因。器官移植受者真菌感染具有其特殊性, 其危险因素、发病时间、临床特点和救治措施均与普通人群存在明显区别。本规范包括 SOT 受者 IFD 的流行病学特点、临床和实验室诊断标准、预防和治疗措施, 将为 SOT 术后 IFD 的防治提供循证依据和理论指导, 对加强多学科合作, 提高我国器官移植整体诊疗水平具有重要意义。

执笔作者: 石炳毅 巨春蓉

主审专家: 石炳毅

审稿专家:

蔡常洁 中山大学附属第一医院

高晓刚 海军军医大学附属长海医院

巨春蓉 广州医科大学附属第一医院

李新长 江西省人民医院

门同义 山东大学附属千佛山医院

孟一曼 中国医科大学附属第一医院

沈 兵 上海交通大学医学院附属第一人民医院

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院

谭若芸 江苏省人民医院

屠振华 浙江大学医学院附属第一医院

王 强 北京清华长庚医院

吴 波 无锡市人民医院

杨顺良 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院

易慧敏 中山大学附属第三医院

于朝霞 新疆医科大学第一附属医院

曾 力 海军军医大学附属长海医院

张 雷 海军军医大学附属长海医院

张 微 浙江大学医学院附属第一医院

赵闻雨 海军军医大学附属长海医院

朱有华 海军军医大学附属长海医院

#### 参考文献:

- [1] 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): 704-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.08.030. Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. Diagnosis standard and treatment principle of invasive fungal diseases in patients with hematological malignancy/malignant tumors (fourth revised edition)[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(8): 704-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.08.030.
- [2] GROSSI PA, GASPERINA DD, BARCHIESI F, et al. Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2011, 43(6): 2463-2471. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.06.020.
- [3] 中华医学会器官移植学分会. 实体器官移植患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(7): 440-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.07.016. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. Chin J Organ Transplant, 2009, 30(7): 440-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.07.016.
- [4] 中华医学会器官移植学分会. 实体器官移植患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南(续)[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(8): 503-506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.08.017. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association.



- Association. Diagnosis and treatment guideline of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients (continue) [J]. *Chin J Organ Transplant*, 2009, 30(8):503-506. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.08.017.
- [5] CASTANHEIRA M, MESSER SA, DIETRICH RR, et al. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates and polysorbate-80 effect on the susceptibility of the antifungal classes[C]. Philadelphia: Week Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2014: 1454.
- [6] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [7] PERFECT JR, DISMUKES WE, DROMER F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3):291-322. DOI: 10.1086/649858.
- [8] PATTERSON TF, THOMPSON GR 3RD, DENNING DW, 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. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [9] GAVALDÀ J, MEIJE Y, FORTÚN J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 7):27-48. DOI: 10.1111/1469-0691.12660.
- [10] DE PAUW B, WALSH TJ, DONNELLY JP, 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. DOI: 10.1086/588660.
- [11] PAPPAS PG, ALEXANDER BD, ANDES DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(8):1101-1111. DOI: 10.1086/651262.
- [12] NEOFYTOS D, FISHMAN JA, HORN D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(3):220-229. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x.
- [13] 蒋进发, 魏思东, 张宇, 等. 肝脏移植术后侵袭性真菌感染的临床特点分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(8):1998-2000. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135058.
- JIANG JF, WEI SD, ZHANG Y, et al. The clinical characteristics of invasive fungal infections after liver transplantation[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2014, 24(8):1998-2000. DOI:10.11816/cn.ni.2014-135058.
- [14] ZICKER M, COLOMBO AL, FERRAZ-NETO BH, et al. Epidemiology of fungal infections in liver transplant recipients: a six-year study of a large Brazilian liver transplantation centre[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2011, 106(3):339-345.
- [15] LORTHOLARY O, GANGNEUX JP, SITBON K, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(12):1882-1889. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03548.x.
- [16] MUÑOZ P, CERÓN I, VALERIO M, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(3):278-288. DOI: 10.1016/j.healun.2013.11.003.
- [17] BODRO M, SABÉ N, GOMILA A, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9):2682-2685. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.059.
- [18] FORTÚN J, MARTÍN-DÁVILA P, MORENO S, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(11):1065-1070.
- [19] FISHMAN JA, ISSA NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(2):273-283. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.005.
- [20] FORTÚN J, MEIJE Y, FRESCO G, et al. Aspergillosis. clinical forms and treatment[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2012, 30(4):201-208. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.12.005.
- [21] MONFORTE V, ROMAN A, GAVALDA J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(12):1274-1281.
- [22] MUÑOZ P, RODRÍGUEZ C, BOUZA E, et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(4):636-643.
- [23] RUIZ-CAMPS I, AGUADO JM, ALMIRANTE B, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 (Suppl 2):1-24. DOI:

- 10.1111/j.1469-0691.2011.03477.x.
- [24] GAVALDÀ J, VIDAL E, LUMBRERAS C. Infection prevention in solid organ transplantation[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2012, 30 (Suppl 2):27-33. DOI: 10.1016/S0213-005X(12)70079-4.
- [25] GAVALDÀ J, MEIJE Y, LEN Ó, et al. Invasive fungal infection in solid organ transplant[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2012, 30(10):645-653. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.09.004.
- [26] SALIBA F, DELVART V, ICHAÏ P, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4): E454-E461. DOI: 10.1111/ctr.12129.
- [27] AGUADO JM, RUIZ-CAMPS I, MUÑOZ P, et al. Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 update[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011, 29(5):345-361. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.01.008.
- [28] AGUADO JM, VARO E, USETTI P, et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(6):680-685. DOI: 10.1002/lt.23410.
- [29] SUN HY, CACCIARELLI TV, SINGH N. Micafungin versus amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2013, 96(6):573-578. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829d674f.
- [30] SALIBA F, FISCHER L, PASCHER A, et al. Micafungin as antifungal prophylaxis in high-risk liver transplantation: randomised multicentre trial [C]. Vienna: 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 2013: 217.
- [31] SALIBA F, FISCHER L, PASCHER A, et al. Efficacy and safety of micafungin as antifungal prophylaxis in high-risk liver transplantation [C]. Denver: 53rd International Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2013:810.
- [32] SAN-JUAN R, AGUADO JM, LUMBRERAS C, et al. Universal prophylaxis with fluconazole for the prevention of early invasive fungal infection in low-risk liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2011, 92(3):346-350. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182247bb4.
- [33] MONFORTE V, LÓPEZ-SÁNCHEZ A, ZURBANO F, et al. Prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B for aspergillus infection in lung transplant patients does not cause changes in the lipid content of pulmonary surfactant[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(3):313-319. DOI: 10.1016/j.healun.2012.11.013.
- [34] LUONG ML, HOSSEINI-MOGHADDAM SM, SINGER LG, et al. Risk factors for voriconazole hepatotoxicity at 12 weeks in lung transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(7):1929-1935. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04042.x.
- [35] SINGER JP, BOKER A, METCHNIKOFF C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(7):694-699. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.033.
- [36] ZWALD FO, SPRATT M, LEMOS BD, et al. Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(8):1369-1374. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02418.x.
- [37] EPAULARD O, VILLIER C, RAVAUD P, et al. A multistep voriconazole-related phototoxic pathway may lead to skin carcinoma: results from a French nationwide study[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(12): e182-e188. DOI: 10.1093/cid/cit600.
- [38] CORNELLY OA, BASSETTI M, CALANDRA T, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (Suppl 7):19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.
- [39] NETT JE, ANDES DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1):51-83. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
- [40] SHOHAM S, MARR KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(5):639-655. DOI: 10.2217/fmb.12.28.
- [41] CHAU MM, KONG DC, VAN HAL SJ, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b):1364-1388. DOI: 10.1111/imj.12600.

( 收稿日期 : 2019-02-15 )

( 本文编辑 : 邬加佳 吴秋玲 )