

中国肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 镰刀菌是临床上最常见的霉菌，在免疫功能正常的宿主中引起浅部感染，如角膜炎，在免疫功能低下的个体中可引起严重的播散性感染（通常表现为真菌血症）。对镰刀菌病的预防及治疗是关系肾脏移植受者长期存活的重要环节。为了推动肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病临床诊疗的规范化，由中华医学会器官移植学分会发起制定了《中国肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病临床诊疗指南》。本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级。针对肾脏移植侵袭性镰刀菌病临床诊疗相关的 13 个临床问题，提出了符合我国临床诊疗实践的 14 条推荐意见，旨在推进对肾脏移植术后侵袭性镰刀菌病诊疗方案的规范化，以促进和改善肾脏移植受者和移植肾长期存活。

【关键词】 肾脏移植；镰刀菌；感染；侵袭性；播散性；伏立康唑；泊沙康唑；两性霉素 B

【中图分类号】 R617, R379 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0008-08

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of invasive fusaridiosis in kidney transplant recipients in China Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China
Corresponding authors: Men Tongyi, Email: menty85788117@163.com

Wang Xianghui, Email: wxh@medmail.cn

【Abstract】 *Fusarium* is the most common mold in clinical practice, which may cause superficial infection in hosts with normal immune function, such as keratitis and severe disseminated infection (primarily manifested as fungemia) in individuals with poor immune function. Prevention and treatment of fusaridiosis are associated with long-term survival of kidney transplant recipients. To promote the standardization of clinical diagnosis and treatment of invasive fusaridiosis in kidney transplant recipients, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association initiated and formulated "Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Invasive Fusaridiosis in Kidney Transplant Recipients in China". In this guideline, the levels of evidence and strengths of recommendation for each clinical problem were classified using Oxford Center for Evidence-based Medicine of 2009. Regarding 13 clinical problems related to clinical diagnosis and treatment of invasive fusaridiosis after kidney transplantation, 14 recommendations were proposed in accordance with clinical diagnosis and treatment practice in China, aiming to promote the standardization of diagnosis and treatment of invasive fusaridiosis after kidney transplantation and improve long-term survival of both recipients and renal allografts after kidney transplantation.

【Key words】 Kidney transplantation; *Fusarium*; Infection; Invasiveness; Dissemination; Voriconazole; Posaconazole; Amphotericin B

镰刀菌广泛分布在自然界中，可从空气、土壤和水体中分离^[1]。镰刀菌是重要的植物病原体，会导致各种植物疾病，如谷物上的冠腐病、头枯病和结痂病，偶尔还会导致动物感染。在人类中镰刀菌属会引

起广泛的感染，包括浅表性感染（如角膜炎和甲真菌病）、局部侵袭性感染和播散性感染^[2]。播散性感染几乎只发生在免疫功能严重受损的患者身上，感染主要累及皮肤、深部软组织、肺部和鼻窦。镰刀菌还可

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024169

基金项目：天津市科技计划项目（21JCYBJC01010）

执笔作者单位：300192 天津，天津市第一中心医院（冯钢、郭丽平、赵杰）

通信作者：门同义，Email: menty85788117@163.com；王祥慧，Email: wxh@medmail.cn

以导致免疫正常个体的过敏性疾病（鼻窦炎），以及人类和动物摄入被产生毒素的镰刀菌污染食物后的真菌中毒。感染的主要途径是吸入空气中的孢子或通过创伤性损伤（包括烧伤）直接种植^[3]。

镰刀菌属感染的发生率和流行率因患者基础疾病和地理区域的不同而存在差异。在巴西和美国，接受人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）不匹配的异基因造血干细胞移植受者中，感染率可达 20/1 000。实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）受者中，侵袭性镰刀菌感染占真菌感染不足 1%^[4]。目前可用的抗真菌药物对镰刀菌属物种的体外活性较差，抗真菌药敏试验可用来帮助选择最合适的抗真菌药物，但体外活性和临床有效性之间并不存在明确的相关性。侵袭性镰刀菌病的预后在很大程度上取决于免疫抑制状态的恢复。

基于肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病诊治的复杂性，需要建立规范的诊疗程序并提供更为优化的诊断与防治建议，为此，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家、感染病学等专家，在《器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范（2019 版）》的基础上，参考国内外相关指南，并结合相关领域移植中心肾脏移植专家、感染病学专家的临床成熟经验，制定《中国肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病临床诊疗指南》（以下简称“指南”），以促进和改善肾脏移植受者和移植肾长期存活。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE）上以中英双语注册（注册号：PREPARE-2023CN838）。

指南范围及临床问题的确定：首先通过指南专家会议对临床关注的问题进行讨论，最终选择出本指南拟解决的临床问题，主要涉及侵袭性镰刀菌病的诊断和治疗应用两大方面。

证据检索与筛选：按照人群、干预、对照、结局（population, intervention, comparison, outcome, PICO）的原则对纳入的临床问题进行检索，检索 Medline、PubMed、Web of Science、万方知识数据服务平台和中国知网数据库，纳入指南、共识、规范、系统评价和 meta 分析、随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据。检索词包括“肾脏移植”“镰

刀菌”“流行病学”“播散性感染”“诊断”“治疗”“药物敏感性试验”“预后”等。

推荐意见的形成：本指南采用 2009 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准对推荐意见的支持证据进行评级（表 1）。综合考虑证据以及我国肾脏移植现状及临床可操作性和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国国情的肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病临床诊疗 14 条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿的撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

表 1 2009 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准

Table 1 Level of evidence and recommended strength grades of Oxford University in 2009

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究（包括低质量的 RCT，如失访率 > 20% 者）
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见（即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测）

2 侵袭性镰刀菌病的流行病学及临床表现

临床问题 1：肾脏移植受者镰刀菌感染的流行病学特点是什么？

推荐意见 1：镰刀菌属感染的发生率和流行率因移植受者基础疾病和地理区域的不同而存在差异（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

文献报道中镰刀菌属 12 个菌种与感染有关：最常见的是茄病镰刀菌（50%），其次是尖孢镰刀菌（20%），轮状镰刀菌和串珠镰刀菌各占 10%。其他感染菌种包括二聚镰刀菌、增殖镰刀菌、糖霜镰孢、尼加迈镰孢、嗜内镰刀菌等。镰刀菌也是镰刀菌性角膜炎最常见的病原体^[5]。镰刀菌感染是感染性关节炎的一种极不常见的原因。研究表明，镰刀菌感染约占

非曲霉菌骨关节感染的10%^[6]。镰刀菌属感染的发生率和流行率因患者基础疾病和地理区域的不同而存在差异。

与包括造血干细胞移植受者在内的血液系统恶性肿瘤患者中侵袭性镰刀菌病的发生率较高相反,侵袭性镰刀菌病在SOT受者中并不常见,一般认为不超过1%。如在一项对来自美国15个中心的SOT受者侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的前瞻性调查中,5年内诊断出1208例IFD,其中只有6例为侵袭性镰刀菌病^[4]。大多数肝移植受者侵袭性镰刀菌病发生在再次移植后早期,或发生排斥反应接受免疫抑制治疗的情况下,并伴有播散性疾病。而肾移植受者侵袭性镰刀菌病多发生在移植后数年,多表现为数周至数月内演变的皮肤和皮下的结节。侵袭性镰刀菌病在其他免疫抑制疾病中也有零星报道,包括实体瘤、慢性肉芽肿性疾病、获得性免疫缺陷综合征、噬血细胞性淋巴细胞增多症、慢性糖皮质激素暴露、终末期肾病、原发性免疫缺陷综合征和新型冠状病毒感染等。

临床问题2: 肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病的主要危险因素是什么?

推荐意见2: 免疫功能低下、嗜中性粒细胞减少症、既往真菌感染病史是侵袭性镰刀菌病最重要的危险因素(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

与侵袭性曲霉菌病一样,吸入镰刀菌分生孢子后,肺泡中形成菌丝,产生炎症,炎症沿支气管传播。随后,菌丝侵入血管,导致血栓形成和组织梗死。体外和体内实验研究均证实患者免疫状态在镰刀菌病发病机制中起重要作用^[7-10]。天然免疫在防御真菌感染方面发挥着重要作用^[11]。巨噬细胞和中性粒细胞损伤镰刀菌菌丝,在防止菌丝形成和血管侵袭方面发挥着重要作用。其作用由干扰素- γ 、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和白细胞介素-15引发^[7,10]。白细胞介素-15的作用是通过释放白细胞介素-8蛋白和直接刺激菌丝损伤来介导的。嗜中性粒细胞减少症是侵袭性镰刀菌病或播散性镰刀菌病最重要的危险因素之一^[12]。

临床问题3: 侵袭性镰刀菌病的常见临床表现是什么?

推荐意见3: 侵袭性镰刀菌病有浅表局限性感染

及播散性感染,播散性感染是肾脏移植受者最常见的感染方式(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

镰刀菌是普遍存在的腐生霉菌,目前已经确定出50多种镰刀菌,包括植物和动物病原体,但也有少数会引起人类感染^[1]。在人类中,镰刀菌属会引起多种感染,包括浅表性感染(如角膜炎和甲真菌病),局部侵袭性感染以及在免疫功能严重受损的患者身上产生的播散性感染(通常表现为真菌血症)。摄入被产生毒素的镰刀菌污染的食物后,还可能引起真菌中毒^[2]。在免疫功能正常的个体中,感染镰刀菌还可能出现过敏性疾病(鼻窦炎)。

播散性感染是镰刀菌病最常见和最具挑战性的临床形式,约占免疫功能受损的患者中所有镰刀菌病的70%^[13]。在有潜在血液系统疾病的患者中,感染最常见于患有急性白血病的中性粒细胞减少患者,尤其是急性髓细胞白血病^[14]。播散性镰刀菌感染通常涉及皮肤、深部组织、肺部或鼻窦病变^[15]。60%~80%镰刀菌感染的患者中出现皮肤损伤,皮肤病变表现为红斑结节、黄斑,以及伴有进行性中心梗死的丘疹^[16-17]。播散性感染最常见的模式是同时出现皮肤病变和血液真菌培养阳性,伴或不伴其他部位(鼻窦、肺部和其他部位)病变。典型的临床表现是长期(>10d)和严重的中性粒细胞减少症(<100/mm³),持续发热,出现播散性和特征性皮肤病变,血液培养呈真菌阳性(有时报告为酵母样孢子形成)。播散性镰刀菌病患者的病死率更高,免疫功能受损患者镰刀菌感染导致的病死率为50%~70%^[3,18-20]。重度持续性免疫抑制,尤其是中性粒细胞减少是播散性镰刀菌病患者预后不佳的最重要因素。

临床问题4: 侵袭性镰刀菌病常见的感染途径是什么?

推荐意见4: 吸入空气中的孢子或通过创伤性损伤(包括烧伤)直接种植是侵袭性镰刀菌病最常见的感染途径(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

镰刀菌在自然界中无处不在,可从空气和土壤中分离。通过创伤性损伤直接种植和吸入空气中的孢子是镰刀菌最常见的感染途径^[3]。镰刀菌病的临床表现在很大程度上取决于宿主的免疫状态和感染的部位^[13]。在免疫功能正常的患者中,角膜炎和甲真菌病是最常见的感染。此类感染发生较少,通常发生于皮肤破损后,如烧伤、创伤或异物^[21]。隐形眼镜佩戴者

可能会发生角膜炎^[5],有时会导致镰刀菌性角膜炎的暴发^[22]。接受持续非卧床腹膜透析患者的腹膜炎也有报道^[23]。免疫功能正常的患者侵袭性镰刀菌病报道的相关感染包括鼻窦炎、肺炎、血栓性静脉炎、伴有或不伴有器官受累的真菌血症、眼内炎、感染性关节炎和骨髓炎^[21,24-29]。

在免疫功能受损的患者中,镰刀菌属通常会通过血管导管或感染部位的血行扩散而引起播散性感染。甲真菌病也是一个可能的潜在入口。而在某些情况下,也可以经胃肠道或空气传播。

3 侵袭性镰刀菌病的诊断

临床问题 5: 侵袭性镰刀菌病的影像学诊断首选检查方法?

推荐意见 5: 建议首选影像学检查方法为 CT 扫描(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

对任何疑似肺部或鼻窦感染进行影像学检查。与其他侵袭性真菌感染一样,影像学检查有助于真菌感染鉴别,并可有助于获得感染组织或体液进行进一步分析。肺部镰刀菌病的放射学表现提示血管侵犯^[20,30]。30%的患者胸部影像学检查显示有非特异性表现;结节或肿块在胸部 CT 中是最常见的表现,80%的患者没有晕征^[30-31]。CT 扫描比胸部 X 线检查更灵敏,因此是首选检查方法。但影像学特征尚不能有效区分不同的霉菌感染。

临床问题 6: 侵袭性镰刀菌病的确诊标准是什么?

推荐意见 6: 侵袭性镰刀菌病最终诊断需要从感染部位(皮肤、鼻窦、肺部、血液或其他部位)分离培养出镰刀菌(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

侵袭性镰刀菌病的诊断取决于该病的临床表现。因为临床表现相似,所以对角膜炎的诊断没有帮助。通常需要角膜刮片(最常见)或活组织检查所取的组织进行培养确诊。侵袭性镰刀菌病最终诊断需要从感染部位(皮肤、鼻窦、肺部、血液或其他部位)分离出镰刀菌属^[14]。通常可从血液培养中分离出镰刀菌,分离率高达 40%~60%^[18,32]。在组织中,菌丝与曲霉菌相似,具有透明丝和隔膜丝,通常为锐角或直角。组织中菌丝和酵母样结构的发现高度提示高危人群中存在镰刀菌病。在没有微生物生长的情况下,区分镰刀菌病和其他透明质球霉菌病可能很困难,需要在石蜡包埋的组织标本中应用原位杂交技术^[33]。与侵袭性

曲霉菌不同,侵袭性镰刀菌病的血液培养经常呈阳性。这可能是由于镰刀菌产生酵母样结构,加速其传播以及血液中的生长。镰刀菌在大多数不含环己酰亚胺的培养基中生长容易且快速。推荐采集感染的组织或体液,以进行组织学或细胞学评估和培养,同时进行病理检查可提高诊断率。

临床问题 7: 侵袭性镰刀菌病的血清学和分子生物学检测有哪些?

推荐意见 7: 目前多种分子生物学技术被用于检测血液和组织中镰刀菌属物种。宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)对于肾脏移植术后侵袭性镰刀菌病的诊断有重要价值(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

侵袭性镰刀菌病患者的 1,3-β-D-葡聚糖测试通常呈阳性^[34],但其无法将镰刀菌与其他真菌感染区分开来。在大约一半的镰刀菌病患者中半乳甘露聚糖测试也可能产生阳性结果^[35]。

虽然镰刀菌属可以通过产生透明、香蕉形状、多细胞、基部有足细胞的大孔菌来鉴定,但菌种鉴定很困难,可能需要分子生物学检测方法。目前多种聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术被用于检测血液和组织中镰刀菌属物种。在一项使用定量 PCR 检测真菌生物标志物的研究中,研究人员在 15 例侵袭性血源性镰刀菌病患者中,14 例患者血液检测到镰刀菌,而通过阳性培养物或活组织检查确诊的中位时间为 6 d,所有对照样本的检测结果均为阴性^[36]。近年来,基质辅助激光解吸飞行时间质谱法已在实验室中应用,并已成为在物种水平上早期鉴定镰刀菌的有效方法。mNGS 是对标本中全部核酸进行高通量测序,并通过生物信息学分析以识别标本中病原体的检测方法,这种无需培养、无偏好性的病原检测技术目前在临床已普遍应用,对于肾脏移植术后侵袭性镰刀菌病的诊断有重要价值。

4 侵袭性镰刀菌病的治疗

临床问题 8: 侵袭性镰刀菌病的一线治疗及挽救治疗方案是什么?

推荐意见 8: 建议伏立康唑或联合两性霉素 B 脂质体(两性霉素 B 脂质制剂)作为侵袭性镰刀菌病的一线治疗(推荐强度 B,证据等级 2b);对于病情进展且使用两性霉素 B 脂质体治疗失败的患者,建议应用泊沙康唑作为挽救疗法(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见 9: 建议治疗的重要环节包括尽可能降低免疫抑制强度（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

由于缺乏临床试验观察，侵袭性镰刀菌病患者的最佳治疗策略尚不清楚。由于镰刀菌对抗真菌药物具有相对的耐药性，减低免疫抑制程度成为影响预后的最重要因素^[37]。

在一项对 84 例血液系统疾病和侵袭性镰刀菌病患者的回顾性分析中，治疗包括两性霉素 B（69 例患者）和两性霉素 B 脂质体（13 例患者），2 例患者未接受治疗。27 例患者（32%）对治疗有反应，但只有 18 例（21%）在诊断后 90 d 仍然生存。两性霉素 B 脂质体的应答率优于两性霉素 B（分别为 46% 和 32%），但差异无统计学意义（ $P=0.36$ ）^[14]。在免疫功能受损的患者中，伏立康唑、两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体均有治疗成功的报道。在一项回顾性研究中，26 例患有血液系统恶性肿瘤和镰刀菌病患者应用两性霉素 B 脂质体，作为对初级治疗不耐受或缺乏反应的补救治疗，13 例患者（50%）中性粒细胞减少。中位日剂量为 4.5 mg/kg（总累积剂量为 5 g）时，26 例患者的反应率（治愈或改善）为 46%^[38]。在大样本的镰刀菌病回顾性队列研究中（233 例），接受伏立康唑治疗的患者 90 d 生存率为 60%，接受两性霉素 B 脂质体治疗的患者为 48%^[39]。泊沙康唑也被用作 21 例已证实或可能患有侵袭性镰刀菌病患者的抢救治疗^[40]。卡泊芬净联合两性霉素 B、两性霉素 B 联合伏立康唑、两性霉素 B 联合特比萘芬和伏立康唑联合特比萘芬已有成功治疗的报道^[41-46]。

根据现有数据，建议伏立康唑或联合两性霉素 B 脂质体用于侵袭性镰刀菌病的治疗。与两性霉素 B 相比，两性霉素 B 脂质体表现出较少的不良反应。泊沙康唑被推荐为挽救疗法^[14,47-49]。侵袭性镰刀菌病的联合治疗数据仅限于少数病例报告。除了抗真菌治疗外，侵袭性镰刀菌病患者的最佳治疗还包括感染组织的外科清创术。在确诊的导管相关镰刀菌病中应立即拔除静脉导管。G-CSF 或 GM-CSF 在镰刀菌病辅助治疗中的作用尚未确定。报告联合抗真菌和此类辅助治疗侵袭性镰刀菌病的成功病例很少。然而，鉴于镰刀菌病的预后不佳，特别是在持续中性粒细胞减少的患者中经常使用 G-CSF 和粒细胞输注作为支持。有个别病例报告称，通过药物治疗和辅助治疗相结合，成功治疗了侵袭性镰刀菌病^[47-49]。

临床问题 9: 镰刀菌病是否需要外科治疗？

推荐意见 10: 早期治疗局部病灶，包括感染组织的外科清创术对于防止进展为更具侵袭性或传播性的镰刀菌感染非常重要（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

早期治疗局部病灶对于防止进展为更具侵袭性或传播性的感染非常重要。这种治疗应包括外科清创术和全身抗真菌治疗。局部感染患者可能受益于外科清创术，而播散性感染需要使用全身药物和免疫疗法。角膜炎通常用局部抗真菌药物治疗，首选药物是纳他霉素^[5]。也有局部应用和口服伏立康唑治疗成功的报道^[50]。免疫功能受损患者的局部皮肤损伤值得特别关注。由于皮肤可能是播散性镰刀菌感染的来源，在开始免疫抑制治疗之前，应对破损的皮肤进行外科清创术，并使用局部抗真菌药物。

临床问题 10: 镰刀菌病是否需要做抗真菌药物敏感性检测？

推荐意见 11: 建议进行抗真菌药敏试验以指导抗真菌治疗（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

镰刀菌通常对大多数抗真菌药物表现出较高的最低抑制浓度（minimum inhibitory concentration, MIC），与两性霉素 B 相比，对唑类药物如伏立康唑、泊沙康唑的 MIC 更高。然而，不同的菌种可能有不同的耐药特点。茄病镰刀菌和轮叶镰刀菌通常对三唑类化合物具有普遍耐药性，并且表现出比其他镰刀菌更高的两性霉素 B MIC^[51-52]。相比之下，尖孢镰刀菌、串珠镰刀菌可能对伏立康唑和泊沙康唑敏感。

抗真菌药敏试验旨在帮助临床医师选择最合适的抗真菌药物治疗患者。在评估侵袭性镰刀菌病的抗真菌药敏试验结果时，一个重要的问题是体外数据和临床结果之间明显缺乏相关性。一项多中心研究评估了 88 例侵袭性镰刀菌病患者（74 例血液病患者）的 MIC 与预后之间的相关性，发现最常见的是伏立康唑单药治疗（30.7%），其次是两性霉素 B 脂质体联合伏立康唑治疗（26.1%），未观察到 MIC 与结果（存活或死亡）之间的相关性^[53]。

临床问题 11: 镰刀菌病治疗有效的标准是什么？

推荐意见 12: 治疗有效的标准包括由感染引起的发热和临床症状的消失，以及真菌血症和影像学异常改变的消退（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

侵袭性镰刀菌病治疗有效的标准包括由感染引起的发热和临床症状的消失，以及真菌血症和影像学异

常改变的消退。对于镰刀菌病鼻窦炎患者，应重复进行鼻内镜检查，以确定没有出现新的坏死病变。还可以使用检测炎症的成像方法，如正电子发射断层显像仪（positron emission tomography, PET）^[41]，或独立标记的白细胞闪烁扫描。

5 侵袭性镰刀菌病的预防

临床问题 12: 侵袭性镰刀菌病需要初级预防吗？

推荐意见 13: 建议尽可能防止肾脏移植受者暴露于病原体（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

侵袭性镰刀菌病预后不佳，预防感染仍然是管理的基石。对于免疫功能严重受损的患者，应尽可能防止患者暴露于病原体^[54]。镰刀菌可以从周围物质、空气、自来水、洗涤槽和喷头中接触到。甲真菌病是免疫功能受损患者继发感染的重要来源，对于已知或可能免疫功能受损的患者，必须仔细评估甲真菌病并切除病灶。

目前通常推荐在出现皮肤感染且培养为镰刀菌属的血液病患者中使用三唑类药物用于初级预防。没有临床证据推荐在肾脏移植受者中进行药物预防。

临床问题 13: 侵袭性镰刀菌病是否需要二级预防？

推荐意见 14: 对既往有镰刀菌感染的免疫抑制患者，建议应用伏立康唑、泊沙康唑或两性霉素 B 脂质体作为二级预防（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见说明:

由于既往有镰刀菌感染的免疫抑制患者存在复发的风险^[44]，应考虑二级预防（伏立康唑、泊沙康唑或两性霉素 B 脂质体）^[55]；对此类移植受者应考虑选择非淋巴细胞清除剂作为诱导方案、推迟细胞毒性治疗或使用 G-CSF 来缩短中性粒细胞减少症的周期。在进行免疫抑制治疗之前，应对皮肤损伤进行彻底的评估和治疗。应在有镰刀菌感染史的患者中尝试减少免疫抑制程度，必要时可以减少或停用免疫抑制药。

6 小结

镰刀菌是一种普遍存在的真菌，在人类中，镰刀菌引起的最常见疾病是浅表性的，如甲真菌病和角膜炎。在免疫低下的个体，镰刀菌还可引起侵袭性疾病。本指南概要介绍了肾脏移植受者侵袭性镰刀菌病的临床诊疗指南，包括侵袭性镰刀菌病的流行病学特点、临床和实验室诊断标准、预防和治疗措施，将为肾脏移植术后镰刀菌病的防治提供循证医学依据和理论及实践指导，对加强多学科合作，提高我国肾脏移

植整体诊疗水平具有重要意义。生物学、免疫学及医学科学等学科正在快速发展，致使现有的指南仍存在一定的局限性，难以解决不断出现的镰刀菌病诊治的临床新问题，将指南的应用紧密结合不同患者的病情，以及结合不断发展、具有循证医学证据的最新医学科学发展相关的 IFD 诊治新技术、新方法应用，将使肾移植患者更多获益。

执笔作者:

冯 钢 天津市第一中心医院

郭丽平 天津市第一中心医院

赵 杰 天津市第一中心医院

通信作者:

门同义 内蒙古医科大学附属医院

王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院

门同义 内蒙古医科大学附属医院

朱有华 海军军医大学附属长海医院

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

审稿专家（按姓氏笔画排序）:

丁小明 西安交通大学第一附属医院

丁晨光 西安交通大学第一附属医院

王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

王 强 北京大学人民医院

丰贵文 郑州大学第一附属医院

巨春蓉 广州医科大学附属第一医院

孙启全 广东省人民医院

冯 钢 天津市第一中心医院

朱利平 复旦大学附属华山医院

李新长 江西省人民医院

李现铎 山东第一医科大学第一附属医院

宋文利 天津市第一中心医院

陈劲松 东部战区总医院

戎瑞明 复旦大学附属中山医院

苗 芸 南方医科大学南方医院

张 雷 海军军医大学附属长海医院

黄 刚 中山大学附属第一医院

周洪澜 吉林大学第一医院

金海龙 中国人民解放军第三医学中心

谢续标 中南大学湘雅二医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

[1] HOENIGL M, SALMANTON-GARCÍA J, WALSH TJ,

- et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(8): e246-e257. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.
- [2] NUCCI M, ANAISSIE E. Invasive fusariosis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(4): e0015922. DOI: 10.1128/cmr.00159-22.
- [3] JACOBS SE, WALSH TJ. Non-aspergillus hyaline molds: a host-based perspective of emerging pathogenic fungi causing sinopulmonary diseases[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(2): 212. DOI: 10.3390/jof9020212.
- [4] UEMURA EVG, DOS SANTOS BARBOSA M, SIMIONATTO S, et al. Onychomycosis caused by fusarium species[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(4): 360. DOI: 10.3390/jof8040360.
- [5] DÓCZI I, GYETVAI T, KREDICS L, et al. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10(9): 773-776. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00909.x.
- [6] KOEHLER P, TACKE D, CORNELLY OA. Bone and joint infections by Mucorales, *Scedosporium*, *Fusarium* and even rarer fungi[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2016, 42(1): 158-171. DOI: 10.3109/1040841X.2014.910749.
- [7] GAVIRIA JM, VAN BURIK JA, DALE DC, et al. Comparison of interferon-gamma, granulocyte colony-stimulating factor, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for priming leukocyte-mediated hyphal damage of opportunistic fungal pathogens[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(4): 1038-1041. DOI: 10.1086/314679.
- [8] LEGRAND C, ANAISSIE E, HASHEM R, et al. Experimental fusarial hyalohyphomycosis in a murine model[J]. *J Infect Dis*, 1991, 164(5): 944-948. DOI: 10.1093/infdis/164.5.944.
- [9] ROMANI L. Immunity to fungal infections[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(4): 275-288. DOI: 10.1038/nri2939.
- [10] WINN RM, GIL-LAMAIGNERE C, ROILIDES E, et al. Effects of interleukin-15 on antifungal responses of human polymorphonuclear leukocytes against *Fusarium* spp. and *Scedosporium* spp[J]. *Cytokine*, 2005, 31(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.07.016.
- [11] SHOHAM S, LEVITZ SM. The immune response to fungal infections[J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(5): 569-582. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05397.x.
- [12] PÉREZ-NADALES E, ALASTRUEY-IZQUIERDO A, LINARES-SICILIA MJ, et al. Invasive fusariosis in nonneutropenic patients, Spain, 2000-2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(1): 26-35. DOI: 10.3201/eid2701.190782.
- [13] NUCCI M, ANAISSIE E. Fusarium infections in immunocompromised patients[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(4): 695-704. DOI: 10.1128/CMR.00014-07.
- [14] NUCCI M, ANAISSIE EJ, QUEIROZ-TELLES F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection[J]. *Cancer*, 2003, 98(2): 315-319. DOI: 10.1002/cncr.11510.
- [15] BROŽEK JL, AKL EA, COMPALATI E, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. the GRADE approach to developing recommendations[J]. *Allergy*, 2011, 66(5): 588-595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02530.x.
- [16] YILDIRAN ST, KÖMÜRCÜ S, SARAÇLI MA, et al. *Fusarium* fungaemia in severely neutropenic patients[J]. *Mycoses*, 1998, 41(11/12): 467-469. DOI: 10.1111/j.1439-0507.1998.tb00707.x.
- [17] GANDHI BV, BAHADUR MM, DODEJA H, et al. Systemic fungal infections in renal diseases[J]. *J Postgrad Med*, 2005, 51(Suppl 1): S30-S36.
- [18] NUCCI M, BARREIROS G, AKITI T, et al. Invasive fusariosis in patients with hematologic diseases[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(10): 815. DOI: 10.3390/jof7100815.
- [19] CAMPO M, LEWIS RE, KONTOYIANNIS DP. Invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies at a cancer center: 1998-2009[J]. *J Infect*, 2010, 60(5): 331-337. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.01.010.
- [20] LORTHOLARY O, OBENGA G, BISWAS P, et al. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10): 4446-4450. DOI: 10.1128/AAC.00286-10.
- [21] KAO YC, STEVENSON PH, KONG FW, et al. Disseminated cutaneous fusariosis in an immunocompetent patient[J]. *Australas J Dermatol*, 2022, 63(1): 130-131. DOI: 10.1111/ajd.13691.
- [22] SHARMA N, BAGGA B, SINGHAL D, et al. Fungal keratitis: a review of clinical presentations, treatment strategies and outcomes[J]. *Ocul Surf*, 2022, 24: 22-30. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.12.001.
- [23] GÜLMEZ D. Mycoses due to rare moulds in our country: a systematic review[J]. *Mikrobiyol Bul*, 2022, 56(1): 143-189. DOI: 10.5578/mb.20229914.
- [24] ERAMI M, ABOUTALEBIAN S, HASHEMI HEZAVEH SJ, et al. Invasive *Fusarium* rhinosinusitis in COVID-19 patients: report of three cases with successful management[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1247491. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1247491.
- [25] MADHAVAN M, RATNAKAR C, VELIATH AJ, et al. Primary disseminated fusarial infection[J]. *Postgrad Med J*, 1992, 68(796): 143-144. DOI: 10.1136/pgmj.68.796.143.
- [26] SAMBORSKA M, WZIĄTEK A, MŁYNARCZYK Ł, et al. *Fusarium* oxysporum disseminated infection in a teenage patient with a relapse of acute lymphoblastic leukemia - case report and review of the literature[J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(3): 258-262. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.10.011.
- [27] MURRAY CK, BECKIUS ML, MCALLISTER K. *Fusarium proliferatum* superficial suppurative thrombophlebitis[J]. *Mil Med*, 2003, 168(5): 426-427. DOI: 10.1093/milmed/168.5.426.
- [28] STURM AW, GRAVE W, KWEE WS. Disseminated *Fusarium* oxysporum infection in patient with heatstroke[J]. *Lancet*, 1989, 1(8644): 968. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92560-9.
- [29] KIM SW, KIM JH, CHOI M, et al. An outbreak of fungal endophthalmitis after cataract surgery in South Korea[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(3): 226-233. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.5927.
- [30] MAROMEM. "CT of the solitary pulmonary nodule" --a commentary[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(5): 1154-1155. DOI: 10.2214/AJR.07.3467.

- [31] MAROM EM, HOLMES AM, BRUZZI JF, et al. Imaging of pulmonary fusariosis in patients with hematologic malignancies[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(6): 1605-1609. DOI: 10.2214/AJR.07.3278.
- [32] NUCCI M, ANAISSIE E. Emerging fungi[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2006, 20(3): 563-579. DOI: 10.1016/j.idc.2006.06.002.
- [33] HAYDEN RT, ISOTALO PA, PARRETT T, et al. In situ hybridization for the differentiation of *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Pseudallescheria* species in tissue section[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2003, 12(1): 21-26. DOI: 10.1097/00019606-200303000-00003.
- [34] NUCCI M, BARREIROS G, REIS H, et al. Performance of 1, 3-beta-D-glucan in the diagnosis and monitoring of invasive fusariosis[J]. *Mycoses*, 2019, 62(7): 570-575. DOI: 10.1111/myc.12918.
- [35] TORTORANO AM, ESPOSTO MC, PRIGITANO A, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the *Aspergillus* Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(3): 1051-1053. DOI: 10.1128/JCM.05946-11.
- [36] DELLIÈRE S, GUITARD J, SABOU M, et al. Detection of circulating DNA for the diagnosis of invasive fusariosis: retrospective analysis of 15 proven cases[J]. *Med Mycol*, 2022, 60(9): myac049. DOI: 10.1093/mmy/myac049.
- [37] NUCCI M, GARNICA M, GLORIA AB, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(8): 745-751. DOI: 10.1111/1469-0691.12002.
- [38] PERFECT JR. Treatment of non-aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(Supplement_6): S401-S408. DOI: 10.1086/429331.
- [39] NUCCI M, MARR KA, VEHRSCCHILD MJ, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(6): 580-585. DOI: 10.1111/1469-0691.12409.
- [40] RAAD II, HACHEM RY, HERBRECHT R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10): 1398-1403. DOI: 10.1086/503425.
- [41] MAHFOUZ T, MICELI MH, SAGHAFIFAR F, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to the diagnosis and management of infections in patients with multiple myeloma: a study of 165 infectious episodes[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7857-7863. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.8581.
- [42] HANNEMANN M, WILMES D, DOMBROWSKI F, et al. Splenic rupture and fungal endocarditis in a pediatric patient with invasive fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia: a case report[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1060663. DOI: 10.3389/fped.2022.1060663.
- [43] MANSOORY D, ROOZBAHANY NA, MAZINANY H, et al. Chronic *Fusarium* infection in an adult patient with undiagnosed chronic granulomatous disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(7): e107-e108. DOI: 10.1086/377608.
- [44] MAYAYO E, PUJOL I, GUARRO J. Experimental pathogenicity of four opportunist *Fusarium* species in a murine model[J]. *J Med Microbiol*, 1999, 48(4): 363-366. DOI: 10.1099/00222615-48-4-363.
- [45] MELETIADIS J, MEIS JF, MOUTON JW, et al. Comparison of NCCLS and 3-(4, 5-dimethyl-2-Thiazyl)-2, 5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) methods of in vitro susceptibility testing of filamentous fungi and development of a new simplified method[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(8): 2949-2954. DOI: 10.1128/JCM.38.8.2949-2954.2000.
- [46] MOSCHOVI M, TRIMIS G, ANASTASOPOULOS J, et al. Subacute vertebral osteomyelitis in a child with diabetes mellitus associated with *Fusarium*[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(6): 740-742. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01994.x.
- [47] AVKAN OGUZ V, KARABICAK N, IRMAK C, et al. *Fusarium solani* species complex infection treated with posaconazole in a liver transplantation patient; a case report[J]. *J Mycol Med*, 2023, 33(3): 101382. DOI: 10.1016/j.mycmed.2023.101382.
- [48] AL-HATMI AMS, CURFS-BREUKER I, DE HOOG GS, et al. Antifungal susceptibility testing of *Fusarium*: a practical approach[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(2): 19. DOI: 10.3390/jof3020019.
- [49] NINET B, JAN I, BONTEMS O, et al. Molecular identification of *Fusarium* species in onychomycoses[J]. *Dermatology*, 2005, 210(1): 21-25. DOI: 10.1159/000081478.
- [50] BUNYA VY, HAMMERSMITH KM, RAPUANO CJ, et al. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(1): 151-153. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.033.
- [51] CUENCA-ESTRELLA M, GOMEZ-LOPEZ A, MELLADO E, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3, 378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(3): 917-921. DOI: 10.1128/AAC.50.3.917-921.2006.
- [52] CUENCA-ESTRELLA M, GOMEZ-LOPEZ A, MELLADO E, et al. In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12): 5136-5138. DOI: 10.1128/AAC.49.12.5136-5138.2005.
- [53] NUCCI M, JENKS J, THOMPSON GR, et al. Do high MICs predict the outcome in invasive fusariosis?[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(4): 1063-1069. DOI: 10.1093/jac/dkaa516.
- [54] ANAISSIE EJ, STRATTON SL, DIGNANI MC, et al. Cleaning patient shower facilities: a novel approach to reducing patient exposure to aerosolized aspergillus species and other opportunistic molds[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(8): e86-e88. DOI: 10.1086/342305.
- [55] BUPHA-INTR O, BUTTERS C, REYNOLDS G, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than *Aspergillus* in the haematology/oncology setting, 2021[J]. *Intern Med J*, 2021, 51(Suppl 7): 177-219. DOI: 10.1111/imj.15592.

(收稿日期: 2024-06-07)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)