

暗色丝孢霉病的治疗进展

桑红 邓德权 谢其美 何威

暗色丝孢霉病是由一大组条件致病性暗色真菌引起的浅表组织及皮肤、角膜、皮下组织甚至系统感染,其病原菌在寄生组织内主要以暗色分隔菌丝为特征,还可见有发芽或不发芽的酵母样细胞。暗色丝孢霉病的病原真菌种类繁多,包含 50 余属 100 余种暗色真菌,较重要的致病性暗色真菌包括链格孢、离蠕孢、斑替枝孢霉、旁孢霉、外瓶霉、裴氏着色霉、马杜拉分支菌属、瓶霉菌属、足放线病菌属、柱霉属、皮炎瓶霉属等。

根据致病性暗色真菌侵犯部位的不同,可将暗色丝孢霉病分为 5 种临床类型:浅表型暗色丝孢霉病、暗色真菌性角膜炎、皮肤和皮下组织暗色丝孢霉病、暗色丝孢霉所致的甲真菌病、系统性暗色丝孢霉病。暗色丝孢霉病患者常需长期、大量服用抗真菌药物,但疗效往往欠佳。对于皮肤、鼻窦、脑的某些局限性损害,可考虑在使用抗真菌药物的基础上进行手术治疗。但已有一些关于暗色丝孢霉病复发、在治疗中病情仍有进展或患者对抗真菌药物治疗抵抗的报道。新的抗真菌药物的开发和联合治疗可能改善暗色丝孢霉病的疗效。

1 临床快速诊断的重要性

暗色丝孢霉病的临床快速诊治非常重要,可以结合流行病学特点,大约有 10% ~ 30% 的患者在感染部位有外伤史。暗色丝孢霉常常是土壤或植物中的腐生真菌,皮肤外伤时这些真菌随污染物进入体内而致病。尚无人与人之间或人与动物之间直接接触传染的报告。取分泌物、脓液,最好是活组织进行培养有助于确定诊断。将标本接种于沙氏琼脂斜面上在 25 ~ 30 °C 下培养 4 周,大多数致病真菌经过 1 ~ 2 周均可形成可见菌落。菌落为绒毛样或酵母样,呈灰色、暗绿色、暗棕色或黑色。根据其产孢结构特点可进行鉴定。分子生物学研究的进展有助于

暗色丝孢霉感染的诊断,其中包括皮炎外瓶霉的多聚乙酰合酶基因 *WdPKS1* 的研究^[1],皮炎外瓶霉的表型及基因型特点研究,肌动蛋白、 β 微管蛋白、钙调蛋白基因的序列分析^[2]。此外皮损局部免疫活性细胞的变化可以帮助鉴定暗色丝孢霉感染,如对暗色丝孢霉表面抗原检测发现,利用吸收抗血清可鉴别出甄氏外瓶霉(血清型 1、2 及 3)、丛梗孢外瓶霉、沙门外瓶柄霉(*Exophiala salmonis*)及皮炎外瓶霉等;抗真菌药物敏感性试验的结果对决定采用合适的治疗方法也可提供有价值的信息。

2 常用抗真菌药物的治疗

常用抗真菌药物无论多烯类(两性霉素 B 等)、丙烯胺类(特比萘芬等)、唑类(氟康唑等)等均有治疗各种暗色丝孢霉感染成功和失败的报道。伊曲康唑是治疗皮下组织暗色丝孢霉病最有效的抗真菌药物,对某些暗色丝孢霉病患者有较高疗效,其中包括一些对其他抗真菌治疗抵抗的患者。伊曲康唑的长期治疗可使两性霉素 B 治疗无效的患者病情改善。

Rallis 等^[3]采用口服特比萘芬 250 mg/d 连续 1 个月,成功地治疗 1 例由甄氏外瓶霉引起的皮下组织暗色丝孢霉病。Gugnani 等^[4]报告 1 例由枝孢样枝孢霉引起的皮下组织暗色丝孢霉病,经口服氟康唑 150 mg/d,6 周后肿胀明显改善,治疗 6 个月后皮损完全消失,窦道关闭,残留组织瘢痕治愈。

Safdar 等^[5]采用口服伊曲康唑 400 mg/d,连续 12 周治疗由弯孢霉所致的局部侵袭性暗色丝孢霉病有效。Sharkey 等^[6]应用伊曲康唑治疗 19 例暗色丝孢霉病,对 17 例进行疗效评价,其中的 2 例既往未曾治疗、5 例经两性霉素 B 治疗失败、4 例经酮康唑或咪康唑治疗失败、5 例经两性霉素 B 和吡咯治疗无效、1 例仅进行手术治疗。伊曲康唑 50 ~ 600 mg/d 不等,治疗时间 1 ~ 48 个月不等,9 例临床改善或消退,2 例病情稳定,6 例治疗失败(其中的 1 例在最初成功治疗后出现复发)。Clancy 等^[7]报告 1 例使用大剂量免疫抑制剂的骨髓移植患者发生由甄

氏外瓶霉引起的皮下组织暗色丝孢霉病,经手术反复切除并联合使用两性霉素 B 每天 1 mg/kg 和 5-氟胞嘧啶每天 75 mg/kg,治疗 3 周却未能控制病情,在加用伊曲康唑 600 mg/d 治疗 5 周后治愈,所分离的病原真菌对两性霉素 B、5-氟胞嘧啶和伊曲康唑联合作用的体外药敏试验结果也提示抗真菌药物的联合用药对难治性甄氏外瓶霉感染有潜在疗效。Vieira 等^[8]报告 1 例枝孢样枝孢霉所致的皮肤暗色丝孢霉病,特比萘芬 250 mg,每天 2 次,经 9 个月的治疗后皮损消退,中止治疗 3 个月后皮损出现临床及真菌学复发,经联合应用两性霉素 B 每天 3 mg/kg 及氟胞嘧啶每天 50 mg/kg 治疗 20 天无疗效,最后用伊曲康唑口服液 600 mg/d 治疗 6 个月才见效。

Gugnani 等^[9]报告 1 例尖孢枝孢霉所致的皮肤暗色丝孢霉病患者,用 1 mg/mL 碘化钾 5 滴,每天 3 次放在牛奶或果汁中,每天增加 3 滴直至 50 滴,每天 3 次,3 周皮损明显消失,一个半月后皮损消退,再过 3 个月完全消失。Silva 等^[10]报告 1 例心脏移植患者腿部皮肤外伤后发生由甄氏外瓶霉所致的皮下组织暗色丝孢霉病,口服伊曲康唑 200 mg/d 治疗 3 个月皮损无改善,继而采用两性霉素 B,每天 0.5 mg/kg 至总量 3.8 g,治疗 4 个月后,皮损明显改善,肿胀减轻,窦道愈合,局部残留瘢痕。

3 手术治疗暗色丝孢霉病

对于 1 例肾移植后手背感染链格孢所致的皮肤暗色丝孢霉病,单纯手术切除皮损成功地治愈该病^[11]。使用 Mohs 显微外科手术便于根除局限性的皮肤暗色丝孢霉病^[12]。

4 手术与药物联合治疗

流行病学和治疗观察表明,手术切除联合抗真菌治疗(通常为伊曲康唑)仍是暗色丝孢霉病的标准治疗^[13]。1 例肾移植后由链格孢引发的暗色丝孢霉病患者出现肺浸润及多发性皮损,经手术切除皮损并系统抗真菌治疗,最初口服伊曲康唑,以后静脉使用两性霉素 B 脂质体 39 天,随访 20 个月无复发。1 例肺移植后由甄氏外瓶霉引发的皮下组织囊肿性暗色丝孢霉病患者,经单纯外科手术切除或手术切除联合术后口服伊曲康唑均不能控制皮损的复发,而采用局部手术切除联合术前及术后口服伊曲康唑 300 mg,每天 2 次,用药 3 天后降至 200 mg,每天 2 次,用药 3 周能有效预防皮损的复发。1 例肺

移植后由甄氏外瓶霉引发的复发性侵袭性皮下组织暗色丝孢霉病患者,既往曾行局部手术切除联合口服氟康唑 200 mg/d,连续 10 天治疗,经再次手术切除联合 8 个月的伊曲康唑,400 mg/d 治疗 1 个月,200 mg/d 治疗 7 个月,治疗后皮损未再复发。1 例由链格孢引发的皮肤暗色丝孢霉病患者,经外科手术切除配合口服伊曲康唑 200 mg/d,共 4 周治疗获得治愈。

5 新型抗真菌药物的治疗

新的抗真菌药的开发及联合治疗可能有助于对暗色丝孢霉感染的治疗^[14]。

泊沙康唑是一种三唑类抗真菌药,具有广谱的体外抗真菌活性。在一项开放的多中心 III 期研究中^[15],泊沙康唑口服混悬剂 800 mg/d 用于一些难治性或其他抗真菌药物不能耐受的侵袭性真菌感染显示临床相关的抗真菌活性,使用泊沙康唑的总成功率在暗色丝孢霉病为 80%,在组织胞浆菌病为 100%。在难治性念珠菌病的治疗成功率达 48%,在难治性着色芽生菌病或足菌肿中达 82%。另有使用泊沙康唑成功治愈慢性难治性暗色丝孢霉病的报道^[16]。在皮炎瓶霉所致小鼠播散性暗色丝孢霉病动物模型中,泊沙康唑每天 25 mg/kg,连续 7 天也可延长动物生存并减少组织中的真菌^[17]。1 例肾移植后由枝孢霉属所致脑暗色丝孢霉病患者,尽管经外科手术排脓并联合使用两性霉素 B 每天 5 mg/kg、伊曲康唑 200 mg,每天 2 次和 5-氟胞嘧啶 25 mg,每天 2 次治疗 2 周,病情仍进一步恶化,使用泊沙康唑口服混悬剂 400 mg,每天 2 次连续 20 个月,导致显著的临床及放射学改善^[18],显示该药对严重的中枢神经系统真菌感染的治疗作用。对于链格孢及枝孢引发的 1 例甲暗色丝孢霉病和 1 例皮肤暗色丝孢霉病,奥昔康唑和阿莫罗芬在体外试验中分别显示对链格孢及枝孢的强效抗真菌活性^[19]。新唑类药物如伏立康唑对这些暗色真菌也具有广谱活性,但相关临床经验尚有限。Trinh 等^[20]联合使用伏立康唑每天 4 mg/kg 和卡泊芬净每天 0.7 mg/kg,连续 4 周治疗免疫缺陷儿童发生的由斑替枝孢瓶霉引起的脑暗色丝孢霉病有效。

6 结语

真菌感染在免疫抑制宿主中常倾向于播散并可为致死性的,真菌感染性鼠动物模型的实验治疗提示新型抗真菌药物、抗真菌化疗联合使用和免疫

疗法的作用。近年来对暗色丝孢霉病的重视程度日渐增加,其相关流行病学和分子生物学研究也取得一定进展,但能否应用分子生物学方法快速准确诊断暗色丝孢霉病尚有待进一步评价。此外,对于多种不同种暗色丝孢霉的微生物学特性的了解仍很有限,关于暗色丝孢霉感染诊断尚存在一系列问题有待深入研究,至于暗色丝孢霉感染的治疗任重而道远,期待快速的临床诊断和更多的治疗经验资料。

参 考 文 献

- [1] Feng B, Wang X, Hauser M, et al. Molecular cloning and characterization of WdPKS1, a gene involved in dihydroxynaphthalene melanin biosynthesis and virulence in *Wangiella* (*Exophiala*) dermatitidis. *Infect Immun*, 2001, 69 (3): 1781-1794.
- [2] Baddley JW, Mostert L, Summerbell RC, et al. *Phaeoacremonium parasiticum* infections confirmed by beta-tubulin sequence analysis of case isolates. *J Clin Microbiol*, 2006, 44 (6): 2207-2211.
- [3] Rallis E, Frangoulis E. Successful treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis owing to *Exophiala jeanselmei* with oral terbinafine. *Int J Dermatol*, 2006, 45(11): 1369-1370.
- [4] Gugnani HC, Sood N, Singh B, et al. Case report. Subcutaneous phaeohyphomycosis due to *Cladosporium cladosporioides*. *Mycoses*, 2000, 43(1-2): 85-87.
- [5] Safdar A. Curvularia-favorable response to oral itraconazole therapy in two patients with locally invasive phaeohyphomycosis. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9(12): 1219-1223.
- [6] Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23(3 Pt 2): 577-586.
- [7] Clancy CJ, Wingard JR, Hong Nguyen M. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of in vitro synergy between antifungal agents. *Med Mycol*, 2000, 38(2): 169-175.
- [8] Vieira MR, Milheiro A, Pacheco FA. Phaeohyphomycosis due to *Cladosporium cladosporioides* *Med Mycol*, 2001, 39(1): 135.
- [9] Gugnani HC, Ramesh V, Sood N, et al. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cladosporium oxysporum* and its treatment with potassium iodide. *Med Mycol*, 2006, 44(3): 285-288.
- [10] Silva Mdo R, Fernandes Ode F, Costa CR, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis by *Exophiala jeanselmei* in a cardiac transplant recipient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2005, 47(1): 55-57.
- [11] Nulens E, De Laere E, Vandeveld H, et al. *Alternaria* infectio phaeohyphomycosis in a renal transplant patient. *Med Mycol*, 2006, 44(4): 379-382.
- [12] Bogle MA, Rabkin MS, Joseph AK. Mohs micrographic surgery for the eradication of phaeohyphomycosis of the hand. *Dermatol Surg*, 2004, 30(2 Pt 1): 231-233.
- [13] Silveira F, Nucci M. Emergence of black moulds in fungal disease: epidemiology and therapy. *Curr Opin Infect Dis*, 2001, 14 (6): 679-684.
- [14] Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J Chemother*, 2003, 15(Suppl 2): 36-47.
- [15] Keating GM. Posaconazole. *Drugs*, 2005, 65(11): 1553-1569.
- [16] Proia LA, Trenholme GM. Chronic refractory phaeohyphomycosis: successful treatment with posaconazole. *Mycoses*, 2006, 49(6): 519-522.
- [17] Graybill JR, Najvar LK, Johnson E, et al. Posaconazole therapy of disseminated phaeohyphomycosis in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(6): 2288-2291.
- [18] Al Abdely HM, Alkhunaizi AM, Al Tawfiq JA, et al. Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with the new triazole posaconazole. *Med Mycol*, 2005, 43(1): 91-95.
- [19] Singh SM, Naidu J, Pouranik M. Ungual and cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria alternata* and *Alternaria chlamydospora*. *J Med Vet Mycol*, 1990, 28(4): 275-278.
- [20] Trinh JV, Steinbach WJ, Schell WA, et al. Cerebral phaeohyphomycosis in an immunodeficient child treated medically with combination antifungal therapy. *Med Mycol*, 2003, 41(4): 339.

(收稿日期:2008-07-29)

测试题

1. 该文重点介绍哪种抗真菌新药治疗暗色丝孢霉病?
 - A. 泊沙康唑
 - B. 伏立康唑
 - C. 卡泊芬净
 - D. 阿莫罗芬
2. 暗色丝孢霉是土壤或植物中的腐生真菌,这些真菌如何进入人体内而致病?
 - A. 皮肤外伤时随污染物
 - B. 人与人之间直接接触传染
 - C. 人与动物之间直接接触传染
 - D. 经呼吸道传播
3. 目前治疗暗色丝孢霉病的主导方向?
 - A. 伊曲康唑治疗
 - B. 系统用抗真菌治疗
 - C. 外科手术切除,联合或不用抗真菌治疗
 - D. 外用抗真菌治疗



® 本栏目由

四川明欣药业有限责任公司 赞助

SICHUAN MED-SHINE PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

明欣利迪

咪唑莫特乳膏