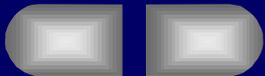
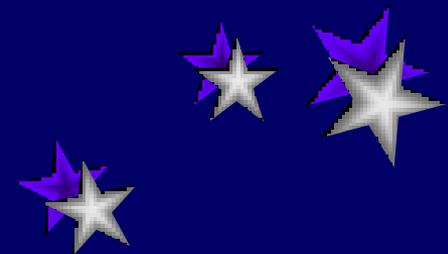


暗色丝孢霉病的 治疗进展

www.med4skin.cn

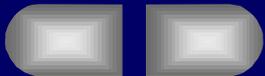
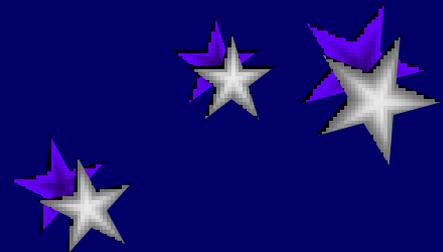
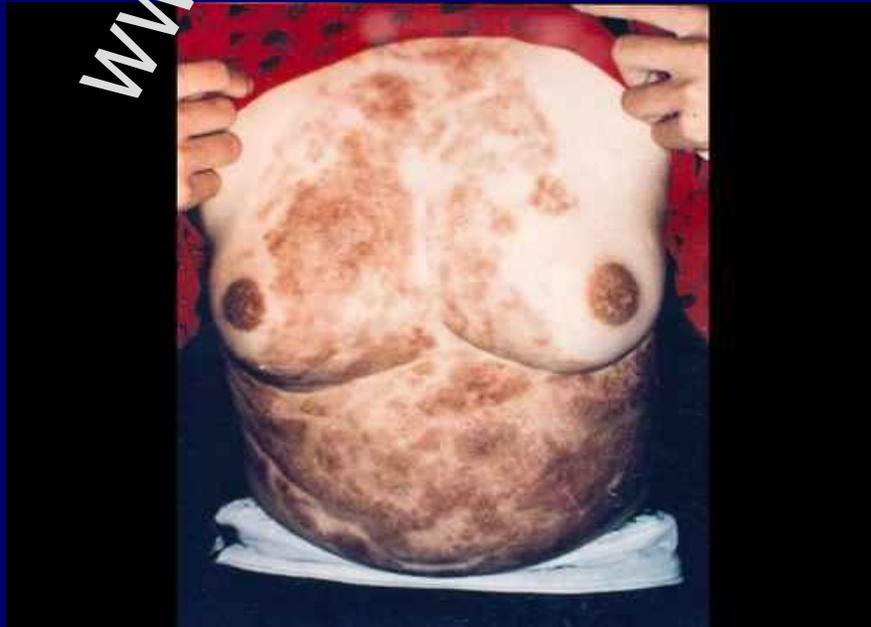
暗色丝孢霉病的治疗进展

- 暗色丝孢霉病的概况
- 临床快速诊断的重要性
- 常用抗真菌药物的治疗
- 手术治疗暗色丝孢霉病
- 手术与药物联合治疗
- 新型抗真菌药物的治疗
- 总结



概 况

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、皮下组织甚至系统性感染，其病原菌在寄生组织内主要以暗色分离菌丝为特征，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、外瓶霉、旁孢霉、裴氏着色霉、柱霉属等。



暗色丝孢霉病的分类

按致病性暗色真菌侵犯部位

1. 浅表型暗色丝孢霉病
2. 暗色真菌性角膜炎
3. 皮肤和皮下组织暗色丝孢霉病
4. 暗色丝孢霉所致的甲真菌病
5. 系统性暗色丝孢霉病

临床常见的真菌病——

浅部真菌病

浅表真菌病:

- 花斑癣
- 掌黑癣
- 毛结节菌病

皮肤真菌病:

- 皮肤癣菌病
手足、体股、头、甲
- 皮肤念珠菌病

深部真菌病

皮下真菌病:

- 孢子丝菌病
- 着色芽生菌病
- 暗色丝孢霉病
- 足菌肿

系统性真菌病:

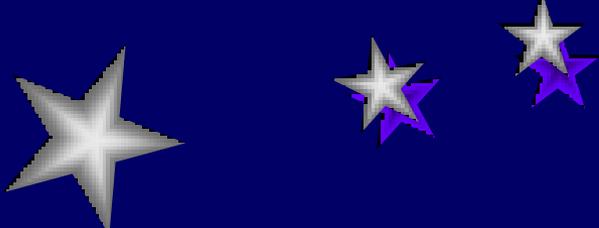
- 念珠菌病、曲霉病、隐球菌病
- 接合菌病
- 双相真菌感染

www.mediskin.cn

真菌感染现状

- 发病率高（占院感5-10%）
- 死亡率高（IC50%， IA70~90%）
- 病情恶化快：
念珠菌血症 诊断后48h死亡率40%
- 临床、实验室诊断率低
85%的IC无法获得及时诊断及治疗。
50%的IC血培养呈阴性，尸检诊断。

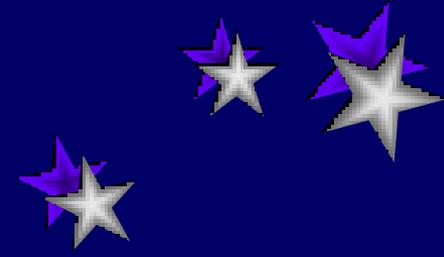
“两高、两低、一快”



Can we do better?

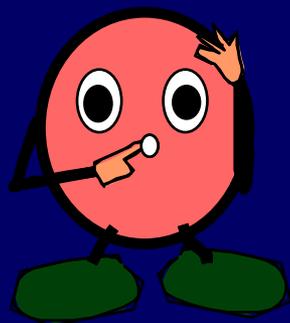
www.mediskin.cn

先决条件——临床快速诊断

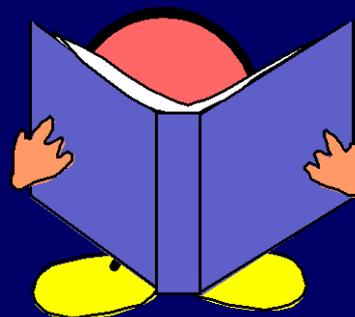


诊断

过去....



Clinician



Microbiologist



Pathologist

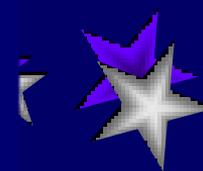
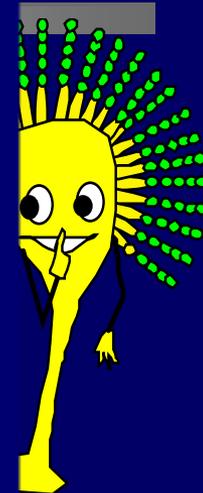


Infectious Disease Physician



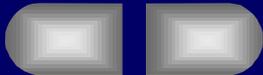
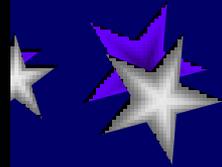
Pharmaceutical Industry

www.mediskin.cn



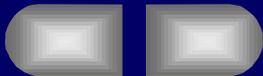
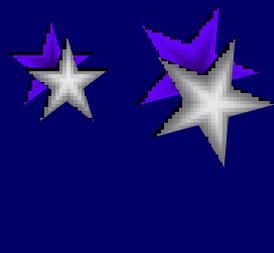
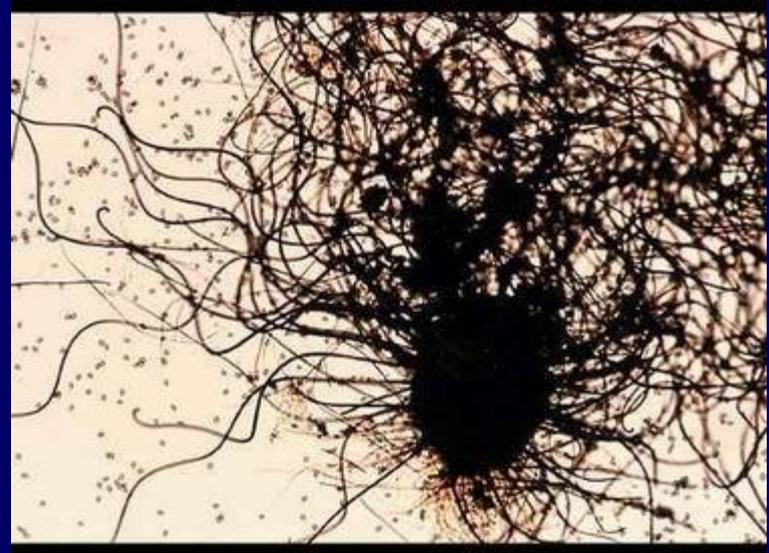
临床快速诊断的重要性

暗色丝孢霉病的临床快速诊断非常重要，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。暗色丝孢霉病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人体内而致病。尚无人与人之间或人与动物之间直接接触传染的报告。



临床快速诊断的重要性

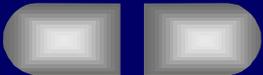
- 取分泌物、脓液、最好是活组织进行培养有助于确定诊断。建标本接种于沙氏琼脂斜面上在 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下培养4周，大多数致病真菌经过1~2周均可形成可见菌落。菌落为绒毛样或酵母样，呈灰色、暗绿色、暗棕色或黑色。根据其孢结构特点可进行鉴定。



常用抗真菌药物的治疗

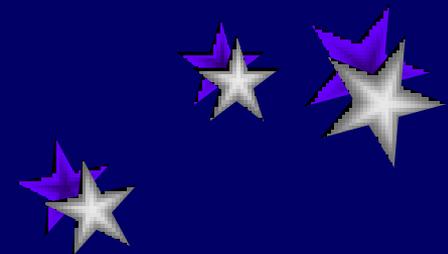
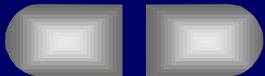
常用抗真菌药物无论多烯类（两性霉素B等）、丙烯胺类（特比萘芬等）、唑类（氟康唑等）等均有治疗各种暗色丝孢霉感染成功和失败报道。

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用两性霉素B治疗无效的患者病情改善。



伊曲康唑

- 对常见曲霉、新型隐球菌有效
- 对耐Flu的念珠菌**体内、外差异大**，不肯定
- 脑脊液、尿路浓度很低
- 生物利用度低，口服制剂不推荐用于深部感染
针剂14天后安全性无法确定
- 副作用：**充血性心衰**，肝脏，神经病变



氟康唑

- 抗菌谱：白念、热带、近平滑敏感；
光滑敏感性低（部分为SDD）；
克柔无作用；曲霉属耐药。
- 适应症：
念珠菌，新型隐球菌，球孢子菌，芽生菌，组织胞浆菌
- 特点：吸收完全，蛋白结合率低12%，组织分布广。
透过血脑屏障
- 毒性：轻。
- 剂量：负荷量400-800mg，维持200-400mg

抗真菌药物的化学分类

分类		代表药物		
		中文名	外文名	
多烯类		两性霉素B		AmB
唑类 (吡咯类)	咪唑类	第一代	咪康唑	Miconazole
		第二代	酮康唑	Ketoconazole
	三唑类	第一代	伊曲康唑	IRC
			氟康唑	Flu
		第二代	伏立康唑	VRC
			普沙康唑 拉夫康唑	Posaconazole Ravuconazole
嘧啶类		氟胞嘧啶	Flucytosine	
丙烯胺类		特比萘芬	Terbinafine	
棘白菌素类		卡泊芬净	Cancidas(Cas)	
		FK436	Micafungin Amidulafungin	

抗真菌药物的作用部位

细胞膜功能
多烯类:

AmB
AmB lipid
制霉菌素
Liposomal nystatin

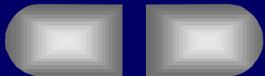
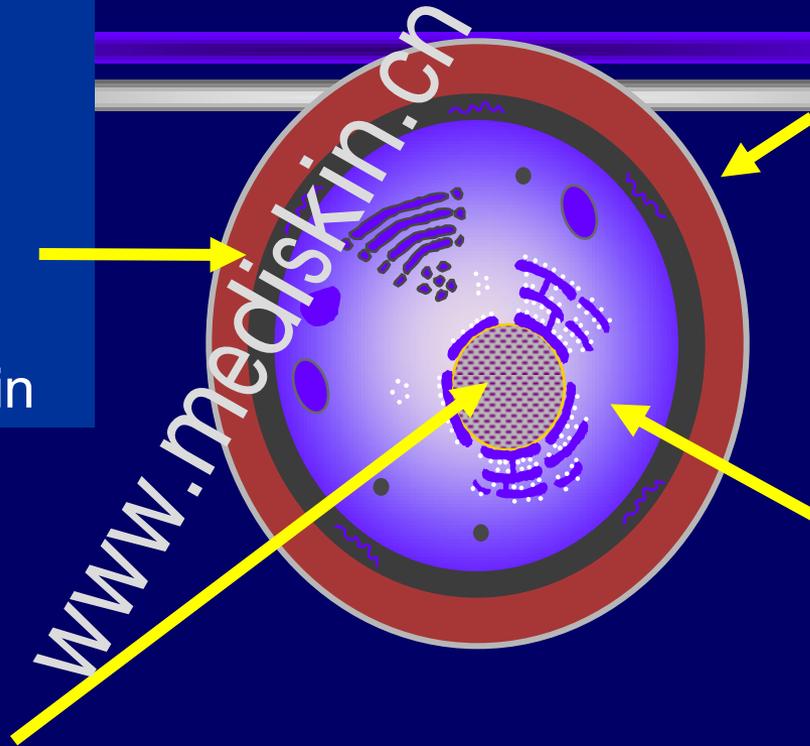
核酸合成
5-FC

细胞壁合成
Echinocandins:

Cas
Micafungin
Anidulafungin

麦角固醇合成
唑类:

Flu
IRC
VRC
Ravuconazole
Posaconazole



抗菌谱很重要——有效性

Fungus

AMB FCZ ITZ VCZ PCZ RCZ CF MF AF

Candida albicans

Candida tropicalis

Candida parapsilosis

Candida krusei

Candida glabrata

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Blastomyces dermatitidis

Coccidioides immitis

Paracocci brasiliensis

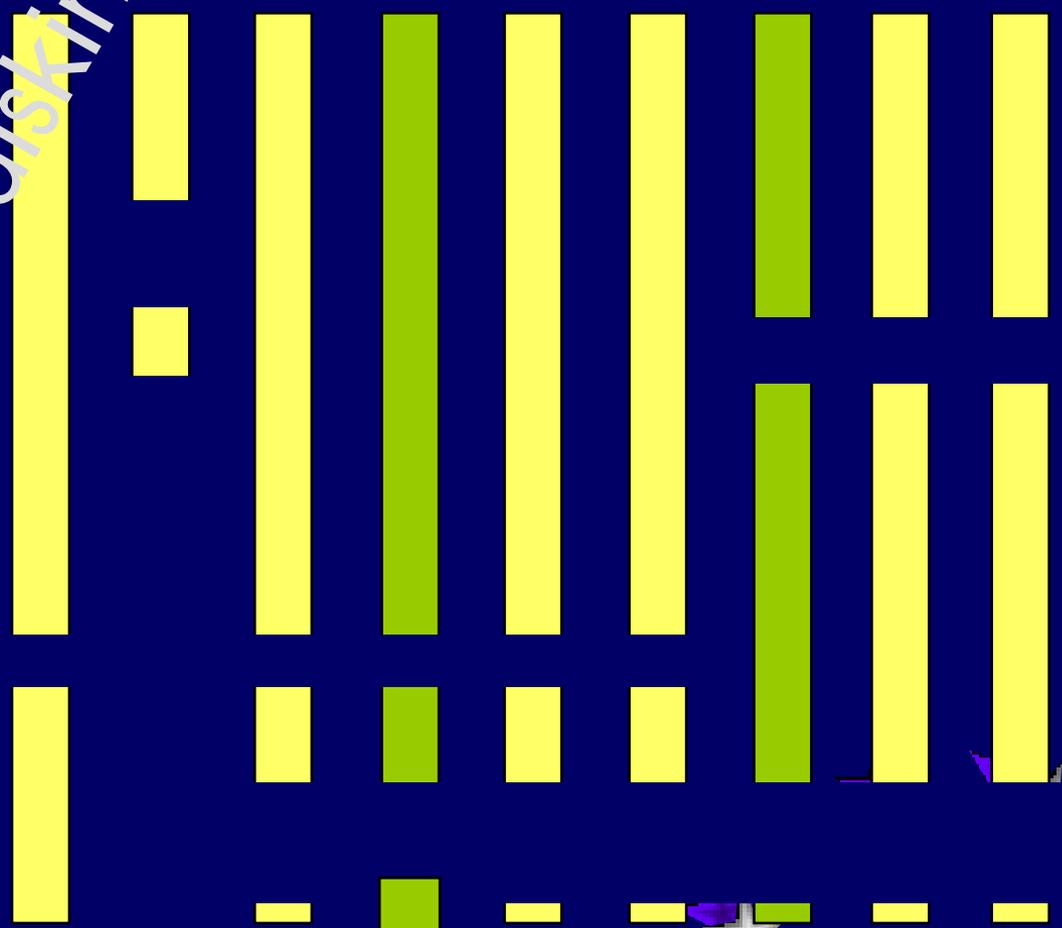
Pneumocystis carinii

Aspergillus spp

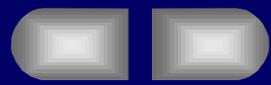
Mucor spp

Rhizopus spp

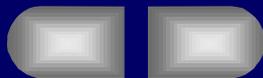
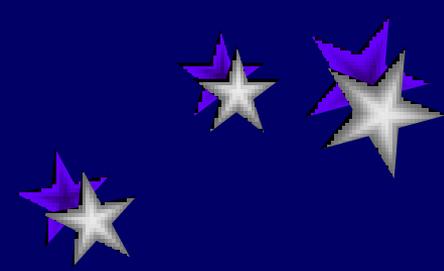
Fusarium spp



www.mediskin.cn

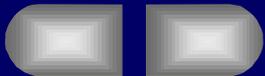
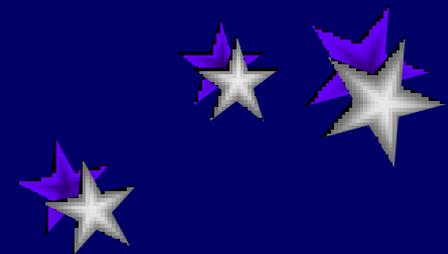


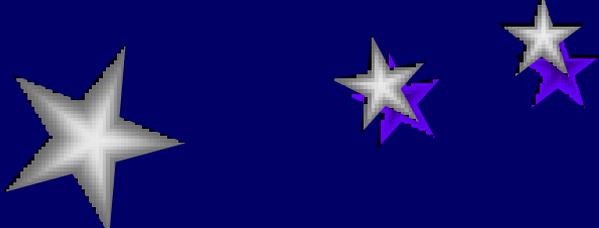
安全性——唑类药物与肝药酶的关系



手术与药物联合治疗

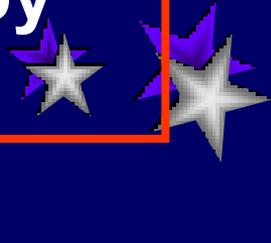
- 流行病学和治疗观察表明，手术切除联合抗真菌治疗（通常伊曲康唑）仍是暗色丝孢霉病的标准治疗。
- 1例肾移植后曲链格孢引发的暗色丝孢霉病患者出现肺浸润及多发性皮损，经手术切除皮损并系统抗真菌治疗，最初口服伊曲康唑，以后静脉使用两性霉素B脂质体39天，随访20个月无复发。





如何选择初始适当的药物？

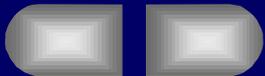
起始适当抗生素治疗——
改善严重感染患者预后的最重要措施
Initially Appropriate Antibiotic Therapy



安全性——肾毒性

- **VRC** : $CCr < 50 \text{ mL/min}$ 可发生 **SBECD** 蓄积, 慎用 iv, 除非利 > 弊, 但可口服
血透可清除, 清除率 121 mL/min , **SBECD** 55 mL/min
- IRC**: $CCr < 30 \text{ mL/min}$, 禁用!

同为环糊精, 但具体结构有差异



流行病学——病原体

念珠：唑类、多烯类或白菌素类；

曲霉：唑类=多烯类>白菌素类；

毛霉：多烯类，泊沙康唑？

宿主——

移植：多烯类=唑类>白菌素类

胃肠障碍：IV制剂；

肝：多烯类；

肾：唑类，白菌素类；

药物特性——

菌谱与疗效：多烯类>唑类>棘白菌素类；

耐受性：唑类>棘白菌素类>多烯类；

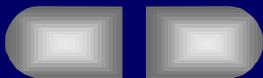
药物相互作用：多烯类>棘白菌素类>唑类；

经验、循证医学证据

用药史、药敏？

新型抗真菌药物的治疗

- 新的抗真菌的开发及联合治疗可能有助于对暗色丝孢霉病的治疗。
- 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三期研究中，泊沙康唑口服混悬剂800mg/d用于一些难治性或对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。



伏立康唑治疗曲霉菌 —— 一线应用最佳前景

新一代金标准 ASBMT2004

抗菌谱广：酵母菌、霉菌

- 念珠菌，尤其克柔和白滑
- 曲霉菌属
(对AmB天然耐药的土曲霉)
- 足放线菌属、镰刀菌属
(包括对AmB耐药的)

适应症：

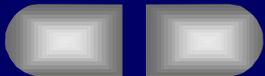
- ☆ IA
- ☆ 对Flu耐药的IC (包括克柔)
- ☆ 足放线菌、镰刀菌感染
- ☆ 免疫缺陷者威胁生命感染

药代动力学

口服吸收完全，生物利用度高（96%），序贯治疗；
组织广泛分布，浓度很高；CSF浓度高

总结

- 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，对于多种不同中暗色丝孢霉病的微生物学特征的了解仍很有限，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。



Thank you !



学习的使用