

中国侵袭性曲霉菌病流行病学现状

徐媛 陈敏 廖万清

(第二军医大学长征医院皮肤科, 上海 200003)

【摘要】 侵袭性曲霉菌病是重要深部真菌感染之一。曲霉菌可广泛存在于自然环境中, 但主要感染免疫受损人群。近年来中国侵袭性曲霉菌病的发病率、耐药率不断上升, 死亡率极高 (39%~100%), 且早期诊断及有效治疗均较困难。为了更好地了解中国侵袭性曲霉菌病感染的现状, 现就目前已有的研究资料进行流行病学分析。

【关键词】 曲霉菌病; 流行病学; 中国

【中图分类号】 R 519.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2018)13-057-04

Epidemiology of invasive aspergillosis in China

XU Yuan, CHEN Min, LIAO Wan-qing

(Department of Dermatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

【Abstract】 Invasive aspergillosis (IA) is a serious opportunistic infection that mainly been found in individuals with a compromised immune system. As *Aspergillus* species worldwide and the increasing number of immunocompromised hosts, IA brings a heavy burden to our country. In addition, early diagnosis is difficult and effective treatments are lacking, which led to the high mortality of IA (39%~100%). Currently, further nationwide epidemiological research of IA is needed in China.

【Key words】 aspergillosis; epidemiology; China

[Chin J Mycol, 2018, 13(1): 57-60]

近年来由于各种免疫抑制剂的使用、器官移植的开展、HIV 人群的增多, 侵袭性曲霉菌病 (IA) 的发病率明显上升, 已成为仅次于侵袭性念珠菌病的第 2 位深部真菌感染。IA 是 1 种机会性真菌感染, 诊断困难, 并有极高的死亡率。现中国尚缺乏关于 IA 的大型多中心流行病学调查研究, 本文就中国目前有关 IA 的流行病学研究情况概述如下。

1 病原学特点

曲霉菌属于无性繁殖的丝状真菌^[1], 其在自然界中无处不在, 常见于湿润的土壤或农业环境中, 也可见于谷类、发霉的面包、其他腐烂物等^[2]。它们对生长环境的要求不高, 能在 6~55℃ 以及相对低湿度的环境中生长^[1]。曲霉菌能产生大量的孢子,

并可通过空气传播进行大范围的扩散。2014 年杨蓉娅^[3]报道医院内的空气、物体表面、自来水等环境中均发现了曲霉菌, 表明临床患者的感染很可能来自医院内环境。另外国际研究报道气温变化可影响曲霉的生长以及空气中孢子的浓度^[4], 这很可能造成不同气候地区间曲霉感染的差异。虽然我国尚无关于不同气候地区间曲霉感染的大型对比研究, 但国内 1 项研究表明伴基础疾病的患者感染侵袭性肺曲霉菌病 (IPA) 有季节性的差异, 这可能与基础疾病的季节性变化相关^[5]。

目前世界上已发现约有 800 种曲霉^[1], 约 30 种曲霉可引起人类感染, 其中常见的曲霉有烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉以及构巢曲霉等^[6]。

2 流行病学

IA 的发病率不断上升。据保守估计, 目前全球有 29 万例慢性肺曲霉病 (CPA) 患者, 484 万例过敏性支气管肺曲霉病 (APBA) 患者, 其中中国约有 4 万例 CPA 患者, 49 万例 APBA 患者^[7]。目前

基金项目: 国家 973 项目 (2013CB531601); 国家自然科学基金 (81471926)

作者简介: 徐媛, 女 (汉族), 硕士研究生在读。E-mail: xuyuan591808437@smmu.edu.cn

通信作者: 廖万清, E-mail: liaowanqing@smmu.edu.cn; 陈敏, E-mail: chenmin@smmu.edu.cn

欧洲约有 6 万例 IA 患者,而中国 IA 患者至少 16 万例^[8]。同时 IA 是 1 种严重的致死性感染,全球 IA 的死亡率为 30%~95%^[9],中国的死亡率为 39%~100%^[5,10],死亡率的高低主要与基础疾病、感染部位、治疗、耐药情况等有关。大量人群受累以及不断增加的发病率和极高的死亡率对国家和个人均造成了巨大的经济负担。

IA 是机会性真菌感染,容易合并感染于器官移植、中性粒细胞减少症、肿瘤、使用免疫抑制剂、慢性肺部疾病、HIV、糖尿病等患者,但近年来无基础疾病患者感染 IA 的报道不断增加^[5,11-12]。目前国内研究报道 IPA 患者中无基础疾病患者约占 20%^[5]。

与国际报道一致^[12],国内多个研究表明肺部真菌感染中曲霉菌感染最多见(37.9%~57%)^[13-15],同时曲霉菌感染最常见于肺部(71.9%)^[16]。我国曲霉菌感染中,烟曲霉感染最多见(46%~60%),其次为黄曲霉(27%~36%)、黑曲霉(2%~8%)、土曲霉(2%~7%)等^[16-18]。值得注意的是,虽然黑曲霉属占曲霉菌感染中的第 3 位,但在耳真菌病中是最常见的致病菌。2015 年李若瑜研究报道中国黑曲霉属中塔宾曲霉(*A. tubingensis*)和黑曲霉(*A. niger*)均是耳真菌病的最主要致病菌,且两者所占比例无差别^[19]。同国际报道一致^[20],烟曲霉虽仍是 IA 主要致病菌,但近年来比例有所下降,而黄曲霉、黑曲霉、土曲霉等非烟曲霉报道例数不断增加^[16]。同时一些少见曲霉菌感染的报道也在增加,例如廖万清报道了国内外首例具多育现象的米曲霉引起肺曲霉球病^[21],以及首例聚多曲霉引起的阻塞性支气管曲霉菌病^[22],这可能与菌种鉴定技术的不断发展有关。

自 1997 年首次报道伊曲康唑耐药烟曲霉以来,全球对唑类耐药烟曲霉的报道不断增加。目前我国唑类耐药烟曲霉的突变率为 1.4%~5.6%^[18,23-24],与国际报道类似(2.1%~8%)^[24]。国内外研究均表明大部分的烟曲霉唑类耐药机制均与 Cyp51A 基因有关,并且已经发现了至少 15 个耐药相关的突变位点,例如:TR34/L98H、TR46/Y121F/T289A、G54、G138、M220、G432、G448 等^[8,24]。2007 年荷兰首次发现 TR34/L98H 突变后,2011 年我国在 ARTEMIS 全球监测研究中首次发现该突变的烟曲霉菌株,其与多唑类耐药相

关^[6,25]。同国际研究报道一致^[26],TR34/L98H 突变是我国最常见的烟曲霉唑类耐药机制,主要分布在东南和华北地区^[8,23-24]。2011 年荷兰首次发现烟曲霉中 TR46/Y121F/T289A 突变后,2015 年我国首次发现该突变,其与伏立康唑耐药密切相关^[27-28]。国外研究提示烟曲霉 Cyp51A 基因相关的耐药机制中,TR46/Y121F/T289A 突变比例仅次于 TR34/L98H,虽然我国尚缺乏 TR46/Y121F/T289A 突变的流行病学数据,但报道例数不断上升,需继续监测该位点突变情况^[26,29]。

黄曲霉虽是 IA 的第 2 位致病菌,但是有关其耐药的报道远少于烟曲霉。值得注意的是,2012 年李若瑜^[30]首次报道了临床上伏立康唑耐药的黄曲霉,并证实 Cyp51C 基因中 T788G 位点突变与伏立康唑耐药密切相关。随着非烟曲霉唑类耐药的出现,我国需进一步加强对曲霉耐药的监测。

3 诊 断

由于曲霉感染无特异性表现,且致病菌检出时间较长,故 IA 的早期诊断十分困难且易误诊。国内研究报道 IPA 误诊率可高达 73%^[31]。根据 2008 年欧洲癌症-侵袭性真菌感染治疗研究协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌研究组(EORTC/MSG)修订的侵袭性真菌感染临床研究标准化分级^[32],曲霉病的诊断分为 3 级:确诊、拟诊和疑诊。目前诊断方法有:镜检、培养、组织病理学、影像学、半乳甘露聚糖抗原(GM 试验)、1,3-β-D 葡聚糖抗原(G 试验)、核酸检测(PCR)等。最近国外研发了一种快速诊断 IA 的免疫层析测流装置(LFD),具有较高的敏感性和特异性^[33],目前英国已批准上市,但我国暂未批准。

4 治 疗

既往我国指南将伊曲康唑作为 IA 的首选治疗药物^[34],但是越来越多的国内外研究表明伏立康唑相比两性霉素 B 和伊曲康唑可更加明显降低死亡率^[10-11,35-36]。2016 年更新的美国感染病学会临床实用指南推荐伏立康唑为 IA 的首选治疗药物,两性霉素 B、卡泊芬净、伊曲康唑等作为备选,另外卡泊芬净推荐用于危重患者的治疗,必要时联合用药以及结合手术治疗^[37]。目前国内部分地区治疗药物的选择上仍参差不齐,需进一步加大 IA 治疗指南的推广力度。

5 总 结

侵袭性曲霉病是重要的机会性深部真菌感染。曲霉菌可广泛分布于自然环境中,可接触大量人群,尤其导致免疫受损人群的感染。随着中国免疫抑制人群的不断增长,侵袭性曲霉病的发病率也不断上升,这将影响我国人民的健康并造成巨大的经济负担。其次,由于早期诊断仍较困难以及缺少高效性的治疗措施,导致侵袭性曲霉病的死亡率仍较高。近年来唑类耐药烟曲霉及非烟曲霉感染的报道均不断增加,大部分耐药机制均与 Cyp51 基因相关。综上所述,侵袭性曲霉病已严重危害人类健康,临床医师应高度注意深部曲霉感染,尤其是伴有免疫受损的高危患者,对可疑感染及时进行真菌培养鉴定及药敏试验,并对耐药菌株行耐药基因检测,以助于早期诊断和有效治疗。同时全国各地需继续监测侵袭性曲霉病的感染情况,及时掌握曲霉感染现状及趋势。

参 考 文 献

- [1] Krijghsheld P, Bleichrodt R, van Veluw GJ, et al. Development in *Aspergillus*[J]. Stud Mycol, 2013, 74(1): 1-29.
- [2] Sharma OP, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis[J]. Eur Respir J, 1998, 12(3): 705-715.
- [3] Ao JH, Hao ZF, Zhu H, et al. Environmental investigations and molecular typing of *Aspergillus* in a Chinese hospital [J]. Mycopathologia, 2014, 177(1-2): 51-57.
- [4] Porpon R, Chen YC, Chakrabarti A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of invasive mould infections: A multicenter, retrospective analysis in five Asian countries [J]. Med Mycol, 2017.
- [5] Dai Z, Zhao H, Cai S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects [J]. Respiriology, 2013, 18(2): 323-331.
- [6] Lockhart SR, Frade JP, Etienne KA, et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from the ARTEMIS global surveillance study is primarily due to the TR/L98H mutation in the cyp51A gene[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(9): 4465-4468.
- [7] Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults[J]. Med Mycol, 2013, 51(4): 361-370.
- [8] 陈勇, 卢中一, 靳远, 等. 烟曲霉对唑类药物耐药研究的最新进展[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(12): 1687-1692.
- [9] Brown GD, Denning DW, Gow NA, et al. Hidden killers: human fungal infections[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(165): 165rv13.
- [10] Wang W, Zhao CY, Zhou JY, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with HBV-related liver failure[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(5): 661-667.
- [11] Chen J, Yang Q, Huang J, et al. Clinical findings in 19 cases of invasive pulmonary aspergillosis with liver cirrhosis [J]. Multidiscip Respir Med, 2014, 9(1): 1.
- [12] Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes[J]. Crit Care, 2015, 19: 7.
- [13] Luo BL, Zhang LM, Hu CP, et al. Clinical analysis of 68 patients with pulmonary mycosis in China[J]. Multidiscip Respir Med, 2011, 6(5): 278-283.
- [14] Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, et al. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors[J]. Chest, 2001, 120(1): 177-184.
- [15] 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 86-90.
- [16] 高露娟, 余进, 李若瑜. 中国大陆地区曲霉病流行现状分析 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(4): 247-251.
- [17] Shi JY, Xu YC, Shi Y, et al. *In vitro* susceptibility testing of *Aspergillus* spp. against voriconazole, itraconazole, posaconazole, amphotericin B and caspofungin [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(19): 2706-2709.
- [18] Zhang M, Feng CL, Chen F, et al. Triazole Resistance in *Aspergillus fumigatus* clinical isolates obtained in Nanjing, China[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(6): 665-668.
- [19] Li Y, Wan Z, Liu W, et al. Identification and susceptibility of *Aspergillus section nigri* in china: prevalence of species and paradoxical growth in response to echinocandins[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(2): 702-705.
- [20] Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, et al. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(9): 1319-1324.
- [21] Liao WQ, Shao JZ, Li SQ, et al. Mycological identification of pulmonary aspergilloma caused by *Aspergillus oryzae* with proliferating heads[J]. Chin Med J (Engl), 1988, 101(8): 601-604.
- [22] Liao WQ, Wen H, Chen YC, et al. The first case of obstructing bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus sydowi*[J]. Int J Infect Dis, 2004, 8(2): 132-133.
- [23] Chen Y, Lu Z, Zhao J, et al. Epidemiology and molecular characterizations of azole resistance in clinical and environmental *Aspergillus fumigatus* isolates from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 5878-5884.
- [24] Liu M, Zeng R, Zhang L, et al. Multiple cyp51A-based mechanisms identified in azole-resistant isolates of *Aspergillus fumigatus* from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 4321-4325.
- [25] Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(14): 1481-1483.
- [26] van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4): 513-520.

- [27] Chen Y, Wang H, Lu Z, et al. Emergence of TR46/Y121F/T289A in an *Aspergillus fumigatus* isolate from a Chinese patient[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(11): 7148-7150.
- [28] Vermeulen E, Maertens J, Schoemans H, et al. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to TR46/Y121F/T289A mutation emerging in Belgium, July 2012[J]. Euro Surveill, 2012, 17(48).
- [29] Hagiwara D, Watanabe A, Kamei K, et al. Epidemiological and genomic landscape of azole resistance mechanisms in *Aspergillus* fungi[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1382.
- [30] Liu W, Sun Y, Chen W, et al. The T788G mutation in the cyp51C gene confers voriconazole resistance in *Aspergillus flavus* causing aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2598-2603.
- [31] Zhang R, Wang S, Lu H, et al. Misdiagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a clinical analysis of 26 immunocompetent patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5075-5082.
- [32] 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.
- [33] Guinea J, Bouza E. Current challenges in the microbiological diagnosis of invasive aspergillosis [J]. Mycopathologia, 2014, 178(5-6): 403-416.
- [34] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(7): 607-610.
- [35] Chen J, Yang Q, Huang J, et al. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis and hospital mortality in acute-on-chronic liver failure patients: a retrospective-cohort study [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(12): 1625-1631.
- [36] Li D, Chen L, Ding X, et al. Hospital-acquired invasive pulmonary aspergillosis in patients with hepatic failure [J]. BMC Gastroenterol, 2008, 8: 32.
- [37] Patterson TF, Thompson III GR, 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.

[收稿日期] 2017-08-24

[本文编辑] 施 慧

• 消息 •

第三届真菌感染与宿主免疫学术研讨会征文通知

由中国微生物学会真菌专业委员会与《中国真菌学杂志》共同举办的第三届真菌感染与宿主免疫学术研讨会定于 2018 年 9 月 6~8 日在江苏省无锡市召开,会议将围绕各种致病真菌与宿主免疫的相互作用相关的基础与临床问题进行深入研讨。

近年来,随着各种医学技术和治疗方法的广泛应用,免疫受损人群在迅速增多,真菌感染与宿主免疫之间的关系越来越受到重视,研究范围不断扩大,研究成果也越来越多。因此,开展真菌感染与宿主免疫相互作用的学术交流非常必要。本届会议是在以往成功举办两届的基础上召开的,会议将邀请国内外知名专家就隐球菌、念珠菌、曲霉、各种浅表真菌及少见真菌感染的相关内容广泛的学术交流,目的是为促进我国真菌研究的学术水平,搭建医学真菌工作者学习和交流的平台。

欢迎来自感染、呼吸、血液、ICU、器官移植、皮肤、妇产科及从事微生物基础研究和真菌检验学者踊跃投稿,积极参会。为了让参会代表有更多的学习和与专家交流的机会,本次会议将安排更多的时间让代表与专家面对面地交流临床和基础的各种问题。请各位参会者提前准备好要交流的议题。

一、投稿要求

1. 投稿内容:各种致病真菌与宿主相互作用基础和临床的研究,包括实验研究、诊断与治疗及真菌感染病例等论文。

2. 投稿方式:中文全文和 400 字以内的中文摘要,请通过电子邮件投稿,E-mail: medicalmycology@163.com,投稿时注明“2018 真菌感染与宿主免疫会议征文”,并留下联系电话。

3. 截稿日期:2018 年 7 月 31 日。

二、投稿奖励

1. 稿件一经会议接收,作者可获得会议交流证书,每篇论文第一作者可免会务费(限本人参会交流,不能他人替代)。

2. 会议设置优秀论文和优秀壁报,优秀论文将推荐至《中国真菌学》杂志免费发表。

三、会议注册及学分 参会代表可授予国家级继续医学教育项目 I 类学分 10 分。

四、联系方式 会议联系人:张丽莹;联系电话:13521680836,邮箱:medicalmycology@163.com

中国微生物学会 《中国真菌学杂志》编辑部

2018 年 1 月 3 日