

抗真菌药物联合治疗侵袭性真菌感染的研究进展

刘燕飞, 陈思韵, 李金卓*

贺州市人民医院 药学部, 广西 贺州 542899

摘要: 近些年, 侵袭性真菌感染的发病率逐年增加。由于临床上单药治疗侵袭性真菌感染的效果欠佳, 特别是耐药真菌的感染, 可选择的药物极少, 导致相关疾病的发病率和死亡率仍很高, 故抗真菌药物的联合治疗得到了广大学者的青睐。总结了抗真菌药物联合治疗侵袭性真菌感染的机制, 综述了针对中枢神经系统、肺部、血液系统、其他部位侵袭性真菌感染的联合用药情况, 为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。

关键词: 抗真菌药物; 侵袭性真菌感染; 中枢神经系统; 肺部; 血液系统; 联合治疗

中图分类号: R978.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0229-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.040

Advances in treatment of invasive fungal infection with combination therapy of antifungal drugs

LIU Yan-fei, CHEN Si-yun, LI Jin-zhuo

Department of Pharmacy, The People's Hospital of Hezhou, Hezhou 542899, China

Abstract: In recent years, the incidence of invasive fungal infection has been increasing year by year. Due to the poor clinical efficacy of single drug in treatment for invasive fungal infections, especially for drug-resistant fungal infections, and few drugs to choose, it had led to a high incidence rate and mortality rate of related diseases. Therefore, combination therapy of antifungal drugs has been favored by many scholars. This article summarized treatment mechanism of the combined use of antifungal drugs against invasive fungal infections, and reviewed the combined use of drugs against invasive fungal infections in the central nervous system, lung, blood system, and other parts, providing a reference for the rational use of antibiotics in clinical practice.

Key words: antifungal drug; invasive fungal infection; central nervous system; lung; blood system; combination therapy

侵袭性真菌感染是指致病真菌侵入人体后, 在组织、器官或血液中生长繁殖, 导致组织损伤、炎症反应和器官功能障碍的疾病^[1]。侵袭性真菌感染具有非常强的侵袭性和侵害性, 能够导致人体的皮肤、内脏、组织、中枢神经系统等部位出现感染, 严重损伤和损害患者机体系统和功能, 导致患者发生一系列临床症状, 病情严重还会威胁患者的生命安全^[2-3]。近些年, 侵袭性真菌感染的发病率逐年增加, 相关研究证明侵袭性真菌感染的病死率已达35%~90%^[4]。侵袭性真菌感染的感染部位多以肺部感染或并发感染为主, 主要的致病菌有念珠菌、曲霉菌、新型隐球菌等^[5]。由于临床上单药治疗侵袭性真菌感染的效果欠佳, 特别是耐药真菌的感

染, 可选择的药物极少, 导致相关疾病的发病率和死亡率仍很高, 因此临床医生需要更有效、药物不良反应更小的替代治疗方案, 而联合用药是克服真菌耐药性的手段之一^[6-7]。

当前, 临床上可用的深部抗真菌药物较有限。系统性用药选择通常采用多烯类如两性霉素B及其脂制剂, 三唑类如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑, 棘白菌素类如卡泊芬净、米卡芬净, 嘧啶类如氟胞嘧啶等药物进行深部抗真菌治疗^[8]。虽然有研究指出这些药物的抗真菌活性较为显著, 但临床上的实际使用效果并不理想。有调查结果显示, 感染侵袭性念珠菌的患者在单用抗真菌治疗后仍有高达36.60%的死亡率, 感染侵袭性肺部曲霉菌

收稿日期: 2022-11-04

基金项目: 贺州市科学研究与技术开发计划项目(贺科攻1908025)

作者简介: 刘燕飞(1981—), 女(瑶族), 广西贺州人, 副主任药师, 在读硕士, 研究方向为医院临床药学抗感染用药。E-mail: 472357985@qq.com

*通信作者: 李金卓, 男(壮族), 广西贺州人, 副主任药师, 研究方向为医院药学与药事管理。E-mail: ljzh9921@sina.com

的患者在单用抗真菌治疗后出现 30.00%左右的总体死亡率^[9-10]。与单独药物治疗相比,联合使用两种及以上具有协同作用的抗真菌药物在药动力学、药效学方面存在互补关系,在缩短用药疗程、减少用药剂量、扩大抗菌谱以及降低耐药性等方面具有显著优势^[11],故抗真菌药物的联合治疗得到了广大学者的青睐。由于不同真菌感染的部位不同,用药方式也有所改变。因此,本文总结了抗真菌药物联合治疗侵袭性真菌感染的机制,综述了针对中枢神经系统、肺部、血液系统、其他部位侵袭性真菌感染的联合用药情况,为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。

1 侵袭性真菌感染联合治疗的机制

抗真菌药物联合应用的相互作用机制主要有 3 种类型。第 1 种抗真菌药物的联合应用可提高真菌杀灭的效力和程度。如两性霉素 B 与氟胞嘧啶的协同作用就解释了这种联用机制。这是因为两性霉素 B 对侵袭性真菌感染本身有效,可引起真菌细胞的膜损伤,而氟胞嘧啶可在靶点增加其有效浓度,从而促进两性霉素 B 的细胞内积累,产生超出单独使用两种药物观察到的抗菌效果^[12]。在这种情况下,虽然第 2 种药物本身没有直接作用,但通过改变吸收或分布的程度影响其药动力学,从而将第 1 种药物靶向预定的作用部位,或减缓新陈代谢,或消除第 1 种药物。这种相互作用也被称为生物利用度模型。第 2 种抗真菌药物的联合应用可减少单种抗真菌药物的剂量,从而将毒性降至最低。如特比萘芬和唑类药物都以真菌麦角固醇生物合成为目标,都以损害真菌细胞膜的功能发挥抗菌疗效,但两者的联合使用效果要高于单独使用^[13]。这是因为针对同一生物途径不同阶段或甚至同一蛋白质(即同一疾病成分)的两种药物也通常以加性方式,在合并时提高药物疗效。由于单次剂量较低,这些组合可产生更大的抗菌效果或降低毒性。第 3 种抗真菌药物的联合应用可增加抗菌位点,减少侵袭性真菌感染耐药病原体的出现。如棘白菌素类与三唑类或多烯类的联合治疗。棘白菌素类药物作用于真菌细胞壁,而多烯类和三唑类药物均作用于真菌细胞膜,棘白菌素与多烯类或三唑类的联合能同时作用于真菌的细胞壁、细胞膜^[14],使得靶向聚合在相同基本生物学功能上的不同细胞路径的药物联合治疗可导致协同药物相互作用,增加抗菌的作用位点,以此减少耐药菌株的出现。

2 针对中枢神经系统感染的联合用药

真菌性中枢神经系统感染可分为感染健康宿主(隐球菌、球藻、组织原体、芽孢杆菌、孢丝菌属)和在免疫缺陷宿主(念珠菌属、曲霉属、合菌属、毛孢菌属)中引起的机会性感染^[15]。中枢神经系统真菌感染的临床表现主要有慢性脑膜炎或脑膜炎综合征、脑脓肿、鼻脑综合征等,极少数情况下可出现真菌性脑室炎^[16]。近年来,中枢神经系统真菌感染的患者不断增加,尤其是免疫缺陷患者和免疫功能低下儿童,其患病程度通常更严重且发作迅速,其中隐球菌性脑膜炎是人类免疫缺陷病毒患者中最致命的成人脑膜炎^[17]。

目前的临床研究中通常采用两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶治疗隐球菌脑膜炎^[18]。国外指南推荐使用 2 周(国内为 4 周)的两性霉素 B[0.5~0.8 mg/(kg d), iv]联合氟胞嘧啶[100 mg/(kg d), po]作为隐球菌脑膜炎的一线诱导期治疗^[19]。对于非艾滋病的隐球菌性脑膜炎患者,1 项纳入 51 例隐球菌脑膜炎患者的临床研究结果显示^[20],相较于两性霉素 B[0.8 mg/(kg d), iv]的单独治疗,5-氟胞嘧啶(25 mg/kg, 6 h/d, po)联合两性霉素 B[0.5 mg/(kg d), iv]治疗的优势更明显,降低药物毒性风险的同时复发率也明显降低($P<0.05$)。对于艾滋病合并隐球菌脑膜炎患者,1 项随机对照试验将两性霉素 B 脂质制剂(0.7 mg/kg, 1 次/d, iv)+5-氟胞嘧啶(25 mg/kg, 6 h/d, po)+三唑类(氟康唑)(400~800 mg/d, po)与两性霉素 B 脂质制剂+5-氟胞嘧啶相比,结果发现,两性霉素 B 脂质制剂+5-氟胞嘧啶+三唑类的早期死亡率明显降低($P<0.05$),两性霉素 B 脂质制剂+5-氟胞嘧啶+三唑类在艾滋病合并隐球菌性脑膜炎患者诱导方案中具有更高抑菌活性^[21]。对于念珠菌感染引起的脑膜炎疾病,桑福德抗微生物治疗指南(桑福德指南)指出,脂质两性霉素 B[0.5 mg/(kg d), iv]+氟胞嘧啶(25 mg/kg, 4 次/d, po)的联用(强烈推荐,证据级别高)是念珠菌脑膜炎的首选治疗方案,若治疗效果不佳,则以氟康唑替代 5-氟胞嘧啶治疗^[22]。故针对中枢神经系统的真菌感染,联合用药的疗效要普遍好于单用,尤其是以两性霉素 B 与 5-氟胞嘧啶的联合应用作为首选。

3 针对肺部感染的联合用药

肺部侵袭性真菌感染是呼吸内科常见的真菌性肺部感染,当肺部真菌感染之后,患者主要会出现呼吸困难、发热、疼痛等症状,严重者还会引起

坏死性肺炎。但由于症状特异性不够典型,所以临床尽早诊断和治疗肺部真菌感染存在一定难度^[23]。真菌性肺炎的致病真菌很多,可分为丝状真菌、酵母菌和双相真菌,致病的丝状真菌主要包括曲霉菌、毛霉菌等,而酵母菌包括念珠菌、隐球菌等,以及双相真菌的卡氏肺孢子菌等^[24]。近年来,侵袭性真菌肺炎患者发病率逐年增加,严重威胁着患者的生命安全,其中侵入性肺曲霉病被认为是最难治的肺部感染性疾病之一,其总体病死率为30%左右^[25]。

针对曲霉菌导致的肺部感染抗真菌治疗,Martín-Peña等^[26]进行了1项回顾性分析,结果显示伏立康唑联合卡泊芬净治疗的患者3个月生存率明显高于伏立康唑单药治疗的患者($P<0.05$)。根据最新版《美国感染病学会(IDSA)曲霉指南》^[27],伏立康唑(负荷剂量6 mg/kg, 12 h/d, 首日;维持剂量4 mg/kg, 12 h/d, iv)为治疗侵袭性肺曲霉病的首选治疗用药(强烈推荐;证据级别高)。在伏立康唑治疗效果不佳时,可采用伏立康唑和棘白菌素类联合抗真菌治疗(较弱推荐;证据级别中等)。1项前瞻性临床试验比较了伏立康唑与伏立康唑联合阿尼芬净治疗肺曲霉感染的疗效无统计学意义,也没有观察到药物不良反应发生的差异。虽然联合治疗组的死亡率略低于单药使用组,但死亡率无统计学差异^[28]。故针对治疗侵袭性肺曲霉病而言,目前仅支持伏立康唑联合棘白菌素,但其联合用药效果并不完全优于单药治疗,因此联合治疗可能只是是一些患者的替代方案,现阶段不推荐常规联合用药。

4 针对血液系统感染的联合用药

血液系统感染是一种严重的全身感染性疾病,侵袭性真菌引起的血流感染包括菌血症、败血症、脓毒血症和导管相关性血液感染。当病原微生物侵入人体血液系统,引起感染症状,病患可骤然发病、寒颤、高热、心动过速、呼吸急促、皮疹、肝脾肿大、神志不清等,对于免疫缺陷患者构成巨大的威胁^[29]。有研究统计艾滋病合并血流感染患者30 d内的死亡率可高达30%^[30]。念珠菌是真菌血流感染的主要病原菌,占86.8%,其次为隐球菌、马尔尼菲蓝状菌等^[31]。

1项儿童念珠菌血流感染的研究显示,所有患者对两性霉素B脂质体单药治疗均无反应,当分别接受卡泊芬净(首日70 mg,次日始50 mg)联合伏

立康唑(首日6 mg/kg, 12 h/d, 次日4 mg/kg, 12 h/d)治疗或卡泊芬净(首日70 mg, 次日50 mg)联合两性霉素B[5 mg/(kg d)]治疗10周的患者,结果显示卡泊芬净联合两性霉素B治疗组的患者反应不佳,但接受卡泊芬净联合伏立康唑治疗的儿童患者有68.4%的良好应答率,且未观察到严重不良反应^[32]。另1项包括181例血液系统恶性肿瘤和血液感染患者,比较了卡泊芬净、伏立康唑与卡泊芬净联合伏立康唑作为血流感染的主要治疗和挽救治疗的疗效和安全性^[33]。该研究结果显示在初级治疗中,各组治疗反应无差异。在挽救治疗中,伏立康唑联合卡泊芬净并不比单独使用伏立康唑产生更好的结果,但联合用药组的病死率更低($P<0.05$)。虽然有多项临床研究采用伏立康唑联合棘白菌素治疗,但疗效并不比单药治疗显著,桑德福指南仍将棘白菌素或两性霉素B的单药治疗放在首要推荐的位置,故对于侵袭性真菌血液感染的治疗推荐以单药治疗为主,若单药治疗无效,则采用伏立康唑联合棘白菌素治疗。

5 针对其他部位感染的联合治疗

除以上的部位感染外,在临床治疗中还存在多种部位感染,如尿路感染、心血管感染、口腔感染、眼部感染等。根据IDSA指南的推荐,念珠菌引起的心血管感染,如心内膜炎、心包炎等,以棘白菌素类抗菌药如卡泊芬净(50~150 mg/d, iv)、米卡芬净(100~150 mg/d, iv)的单药治疗或两性霉素B(5 mg/d, iv)联合氟胞嘧啶(25 mg/kg, 4次/d, po)治疗为首要选择(强烈推荐,证据级别高)^[34-35]。对于念珠菌引起的尿路感染如膀胱炎等疾病,桑德福指南推荐氟康唑(3 mg/kg, po, 14 d)或两性霉素B[0.5 mg/(kg d), iv, 7~10 d]的单药治疗或其联合治疗为临床一线的治疗手段^[36]。口腔的感染以口腔念珠菌感染为主,多以氟康唑(100~200 mg/d, po)治疗7~14 d为主(若为合并艾滋病患者则延长治疗周期)^[37]。目前,对于这些感染部位的联合用药的临床研究并不多,因此在联合用药的选择上应持保守态度。

6 结语

两性霉素B联合氟胞嘧啶或氟康唑是临床上最常见的抗真菌治疗的药物组合,其次是棘白菌素联合伏立康唑的用药,但是这些联合方案并不适用于所有真菌性感染疾病。也不是所有侵袭性真菌感染疾病都需要联合用药进行治疗,联合用药仅针对一

些特定的感染部位（如中枢神经系统感染）或部分危重症感染的患者才能发挥出更好的疗效，因此只有在一线药物产生耐药或患者的病情复杂的情况下才考虑联合用药。此外，对于侵袭性真菌感染的临床用药方案还需要更多的大规模的随机、对照临床试验研究来证实联合抗真菌药物治疗的效果和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh T J, *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.
- [2] Strickland A B, Shi M. Mechanisms of fungal dissemination [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(7): 3219-3238.
- [3] 杨帆, 陈欣, 冯四洲. 药物联合应用治疗侵袭性真菌感染研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2012, 35(6): 550-554.
- [4] 李梦雪, 许高奇, 朱立勤, 等. 抗真菌药治疗侵袭性真菌感染的疗效及其影响因素分析 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(22): 2700-2704.
- [5] 郑玉荣. 联合用药对 41 例侵袭性真菌感染患者疗效的影响因素 [J]. 重庆医学, 2012, 41(15): 1515-1516.
- [6] 徐贝雪, 刘泉波. 抗真菌药物临床应用及研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2435-2440.
- [7] Jenks J D, Seidel D, Cornely O A, *et al.* Voriconazole plus terbinafine combination antifungal therapy for invasive *Lomentospora prolificans* infections: analysis of 41 patients from the FungiScope® registry 2008-2019 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(6): 784.e1-784.e5.
- [8] 唐晓丹, 李光辉. 2016 年美国感染病学会曲霉病诊断处理实践指南 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 456-462.
- [9] 邓丽娟, 王洪州. 重症肺癌合并侵袭性肺曲霉病患者预后的影响因素分析 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(35): 120-122.
- [10] Sprute R, Grothe J, Heringer S, *et al.* Reason and reality-identifying barriers to patient enrolment for clinical trials in invasive candidiasis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(12): 3475-3481.
- [11] 魏冰, 刘锦燕, 项明洁. 抗真菌药物的联合应用 [J]. 中国真菌学杂志, 2013, 8(1): 61-64.
- [12] Zhao T, Xu X, Wu Y, *et al.* Comparison of amphotericin B deoxycholate in combination with either flucytosine or fluconazole, and voriconazole plus flucytosine for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: A prospective multicenter study in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 677.
- [13] 王继辉, 徐杰伟, 陈树新. 特比萘芬和氟康唑治疗复发性阴道念珠菌病 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(6): 355-357.
- [14] Raad I, Zakhem A, Helou G, *et al.* Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(3): 283-288.
- [15] Singhi P, Saini A. Fungal and parasitic CNS infections [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(1): 83-90.
- [16] Xu L, Zhu J, Wang X, *et al.* Clinical features and risk factors of surgical site infections in HIV-negative patients with cryptococcal meningitis underwent ventriculoperitoneal shunt operations: A retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 736.
- [17] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317-323.
- [18] Tenforde M, Shapiro A, Rouse B, *et al.* Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7): CD005647..
- [19] 黄薇, 张维, 李奇穗, 等. 艾滋病合并隐球菌脑膜炎的诊断及治疗 [J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(2): 131-136.
- [20] Ostrosky-Zeichner L. Combination antifungal therapy: A critical review of the evidence [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008: 65-70.
- [21] Chen C, Li H, Chen H, *et al.* Efficacy of induction regimens for cryptococcal meningitis in HIV-infected adults: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8565.
- [22] He Z, Huo X, Lei D, *et al.* Management of candiduria in hospitalized patients: a single-center study on the implementation of IDSA guidelines and factors affecting clinical decisions [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(1): 59-65.
- [23] 赵姣姣. 探讨侵袭性肺部真菌性感染的 CT 影像学特点 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(45): 142.
- [24] 徐小勇, 赵蓓蕾. 真菌性肺炎 [J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(1): 7-10.
- [25] Singh N, Limaye A, Forrest G, *et al.* Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study [J]. *Transplantation*, 2006, 81(3): 320-326.

- [26] Martín-Peña A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, *et al.* Antifungal combination therapy for invasive aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59: 1437-1445.
- [27] Thompson G, Garcia-Diaz J, Miceli M, *et al.* Systemic antifungal therapy with isavuconazonium sulfate or other agents in adults with invasive mucormycosis or invasive aspergillosis (non-fumigatus): A multicentre, non- interventional registry study [J]. *Mycoses*, 2022, 65(2): 186-198.
- [28] Marr K A, Schlamm H T, Herbrecht R, *et al.* Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: A randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(2): 81-89.
- [29] Mikulska M, Magnasco L, Signori A, *et al.* Candida sensitivity of serum beta-D-glucan in Candidemia according to species epidemiology in Critically Ill patients admitted to the Intensive Care Unit [J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(9): 921.
- [30] Kajihara T, Yahara K, Nagi M, *et al.* Distribution, trends, and antifungal susceptibility of Candida species causing candidemia in Japan, 2010-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data [J]. *Med Mycol*, 2022, 60(9): myac071.
- [31] Poissy J, Rouzé A, Cornu M, *et al.* The changing landscape of invasive fungal infections in ICUs: A need for risk stratification to better target antifungal drugs and the threat of resistance [J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(9): 946.
- [32] Yilmaz D, Balkan C, Ay Y, *et al.* A rescue therapy with a combination of caspofungin and liposomal amphotericin B or voriconazole in children with haematological malignancy and refractory invasive fungal infections [J]. *Mycoses*, 2011, 54(3): 234-242.
- [33] Raad I I, El Zakhem A, El Helou G, *et al.* Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(3): 283-288.
- [34] Rasslan R, Alves V, Damous S, *et al.* Splenic abscesses in endocarditis: A rare disease with high mortality. The experience of a heart institute in Brazil [J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(11/12): 1836-1840.
- [35] Hope W, Warn P, Sharp A, *et al.* Surface response modeling to examine the combination of amphotericin B deoxycholate and 5-fluorocytosine for treatment of invasive candidiasis [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(4): 673-680.
- [36] Mouhssine M, Al Ani D, Al Shibli A, *et al.* Intravesical gentamicin instillation in the prevention of recurrent urinary tract infections in children with neurogenic bladder- a single-center retrospective observational study [J]. *J Pediatr Urol*, 2022, S1477-5131(22)00366-7.
- [37] Kessler S, Lang P, Dal-Pizzol T, *et al.* Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(11): 6479-6489.

[责任编辑 解学星]