

• 短篇论著 •

两性霉素 B 联合氟胞嘧啶成功治疗基础肾功能异常并氟康唑耐药热带念珠菌尿路感染一例及文献复习

胡志亮 杨永峰 柏春琴 成聰 池云 魏洪霞

【摘要】 目的 提高临床医师对氟康唑耐药念珠菌尿路感染的认识, 为如何选择药物提供借鉴经验。方法 回顾性分析我科近期一例有基础肾功能异常并氟康唑耐药热带念珠菌尿路感染艾滋病患者的救治过程, 结合文献对念珠菌尿路感染的治疗进行分析。结果 文献复习表明目前不推荐对无易感因素的无症状性念珠菌尿进行治疗。对于存在易感因素的患者, 应首先控制易感因素。当患者存在播散性念珠菌风险时, 或是存在明确的泌尿系统侵袭性感染时, 需要抗念珠菌治疗。选择药物时需要结合药物的代谢动力学特征以及药敏实验结果, 首选药物为氟康唑, 氟康唑耐药菌株感染替代治疗方案主要为两性霉素 B 和氟胞嘧啶。本例有基线肾功能异常的患者能较好耐受低剂量两性霉素 B 联合足量氟胞嘧啶治疗方案, 且疗效肯定。结论 对于念珠菌尿应首先评估是否需要治疗。氟康唑是首选治疗药物, 两性霉素 B 以及氟胞嘧啶是重要的备用治疗药物。本文特殊病例的救治过程, 为有基线肾功能异常并氟康唑耐药念珠菌尿路感染的处理提供借鉴经验。

【关键词】 两性霉素 B; 念珠菌; 氟康唑; 抗药性; 泌尿道感染; 获得性免疫缺陷综合征

念珠菌尿在正常人群中并不常见, 其多见于有基础疾病的住院患者, 可能与抗生素的使用, 留置导尿, 尿道畸形、免疫抑制等多种因素相关^[1-2]。国内流行病学研究结果表明, 念珠菌尿在阳性尿培养标本中所占的比例超过 10%, 且有逐渐增加的趋势^[3-4]。然而, 尿培养结果提示念珠菌属实际上代表着一系列需要不同处理的临床情形, 这包括尿液标本的污染, 泌尿系统念珠菌定植, 以及泌尿系统念珠菌侵袭性感染。有时候, 尿液中出现念珠菌属可能标志着机体存在严重基础疾病, 此时念珠菌尿可能是危及生命的播散性念珠菌病的一部分^[2]。近年来, 随着念珠菌尿中非白色念珠菌菌株(如热带念珠菌, 光滑念珠菌)所占的比例越来越高, 这些菌株对氟康唑耐药的相对比例较高, 给临床治疗带来新的挑战^[5-6]。本文结合我科近期一例有基础肾功能异常并氟康唑耐药热带念珠菌尿路感染艾滋病患者的救治过程, 对念珠菌尿路感染的治疗作一叙述。

一、病例资料

患者男, 37 岁, 体重 39 kg。因“反复小便混浊 1 月余”入院。1 月余前患者家人发现患者小便浑浊, 小便次数稍有增加。无发热, 无明显尿急、尿痛以及腰痛症状, 近期 CD4⁺T 淋巴细胞计数 68 个/ μ l, 多次查小便常规示白细胞(+++), 真菌阳性, 中段尿培养为热带念珠菌生长, 予氟康唑 200 mg/d 抗真菌治疗 20 余天, 效果欠佳, 遂收治入院。既往 10 个月前诊断为原发性中枢神经系统淋巴瘤, 艾滋病, 巨细胞病毒性视网膜炎, 经过颅内放射治疗后颅内病灶改善, 启动拉米夫定、替诺福韦以及依非韦仑抗反转录病毒治疗, 并接受复方新诺明预

防肺孢子菌肺炎治疗。因肾功能损害(血清肌酐值 221.2 μ mol/L)调整替诺福韦为司他夫定, 此后肾功能逐渐恢复, 但仍多次超过正常检测上限(97 μ mol/L)。患者存留右侧肢体偏瘫、肌肉萎缩, 以及双目失明, 因反复肺部感染多次住院。此次入院后完善相关检查血常规示白细胞 $4.44 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 59.0%; 血清肌酐 106.4 μ mol/L; 中段尿培养为热带念珠菌, 对氟康唑, 伊曲康唑和伏立康唑耐药, 对两性霉素 B 和氟胞嘧啶敏感; HIV 病毒载量 <20 拷贝/ml; 泌尿系超声提示膀胱炎(图 1A)。入院后停用氟康唑, 调整司他夫定为齐多夫定抗 HIV 治疗, 多次监测尿常规示白细胞(+++), 真菌阳性, 经与家属沟通, 取得知情同意书后予小剂量两性霉素 B (15 mg/d, 缓慢静滴)联合氟胞嘧啶(6 g/d, 分四次口服)抗念珠菌治疗。两性霉素 B 的使用参照文献^[7], 采用逐渐加量方法, 第 3 日使用治疗剂量。本例具体用法为首日两性霉素 B 的使用剂量为 1 mg, 第 2 日剂量为 5 mg, 第 3 日为治疗剂量 15 mg, 加入 5% 葡萄糖注射液 500 ml 中维持静滴 8~12 h。在使用两性霉素 B 前常规输注生理盐水 500 ml 以减轻两性霉素 B 肾毒性, 两性霉素 B 加量过程中短期使用地塞米松 2 mg, 每日常规补钾 1 g。联合抗真菌治疗 8 d 后复查尿培养阴性, 总抗真菌疗程约 1 个月, 复查泌尿系超声提示原膀胱内病灶消退(图 1B)。抗真菌治疗期间患者未出现明显药物不良反应, 肾功能稳定(图 2)。停用抗真菌治疗后随访 4 月余, 每 1~2 周监测尿常规和/或尿培养检查, 未见真菌性尿路感染复发。

二、讨论

1. 念珠菌尿的治疗指针: 对于偶然的尿培养念珠菌阳性, 需要重新检测一次以排除尿液标本污染。实际上, 许多时候尿培养阳性是因为尿液标本污染, 特别是女性患者^[8]。有研究表明, 对于无症状的念珠菌尿, 长期随访并无相关不良结局^[9]。一项大规模的多中心临床研究发现, 即使是未给予治疗, 76% 的念珠菌尿可自行消退^[10]。尽管氟康唑相比安慰剂对清除无症

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.21.098

基金项目: 江苏省卫生厅预防医学学科课题(Y2012073); 南京市医学科技发展项目(YKK12117)

作者单位: 210003 南京, 东南大学附属南京市第二医院感染科

通讯作者: 魏洪霞, Email: wghongxia@sina.com

状或轻微症状念珠菌尿有一定优势,但停药2周后尿培养阳性率却无明显差别^[11]。因此,现有的指南并不推荐对于无易感因素的无症状性念珠菌尿进行治疗^[12-14](图3)。对于存在易感因素的患者,应首先针对原发病或是易感因素进行治疗^[8,12-13],比如拔除导尿管,积极控制血糖,如有可能停用抗生素等(图3)。单独拔除或更换导尿管预期可使20%~40%的念珠菌尿消退^[11]。不过,当患者处于严重虚弱状态时(如重症监护室患者,粒细胞缺乏患者,极低出生体重婴儿),念珠菌尿有可能为播散性念珠菌病的一部分,患者的死亡风险增高^[8,15-16],此时可考虑抗真菌治疗^[8,12,14](图3)。对于明确的泌尿系统念珠菌侵袭性感染,如膀胱炎、肾盂肾炎以及影像学证实的真菌球,则需要给予治疗^[8,13-14](图3)。

2. 念珠菌尿的治疗方案:当患者出现念珠菌尿而需要抗真菌治疗时,临床医师不仅仅需要依据真菌药敏实验结果,药物的代谢动力学特征亦是需要考虑的因素(表1^[17-19])。由于氟康唑通过肾脏排泄,尿液中的药物浓度可达到同期血浆浓度的10倍,是治疗念珠菌尿路感染的首选治疗方案^[8,12-14]。其他唑类药物,如伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑,在尿液中的活性成分浓度非常低(表1)^[17-18],因此这些药物在尿路感染中的应用价值有限。新型棘白菌素类(echinocandin)抗真菌药物,如卡泊芬净,米卡芬净和阿尼芬净,由于其同样不能在尿液中达到有效的药物浓度(表1),亦不是念珠菌尿路感染的理想治疗药物^[19]。尽管有学者报道使用卡泊芬净成功治疗念珠菌尿路感染,但其中部分病例可能为播散性念珠菌病,加上其病例数有限,该研究结果尚不足以在临床中推广^[20]。实际上,已有卡泊芬净治疗念珠菌尿路感染失败的病例报道^[21]。

相比之下,氟胞嘧啶在体内较少代谢,主要以原型从肾脏排泄,加上目前从尿液标本中分离的许多念珠菌属多对其敏感,因此可作为念珠菌尿的备选治疗药物^[8,22-23]。然而,一些患者在接受氟胞嘧啶时会存在诸多不良反应,除胃肠道反应外,还需要警惕可能出现的骨髓抑制和肝损害,故在用药过程中需要密切监测。目前氟胞嘧啶主要和其他药物联合应用,以减轻不良反应和耐药发生^[8,22-23]。另外一个可作为念珠菌尿路感染的备选治疗药物的为两性霉素B。该药物在体内不被代谢,主要以原型从尿液和粪便排出,然而该药物存在输液相关反应以及肾毒性^[24]。尽管两性霉素B脂质体在减轻两性霉素B相关不良反应方面具有优势,然而其代谢途径已发生变化,在肾脏的药物

渗透性也相应减轻,因此限制了该类药物在泌尿系统念珠菌感染中的应用^[8,24]。因此,当前治疗念珠菌尿的主要药物为氟康唑,两性霉素B以及氟胞嘧啶,国外相关指南具体治疗建议见表2。需要引起注意的是,这些建议的证据等级多数相对较低,因此在临床实践中应结合患者的实际病情综合考虑治疗方案。

3. 特殊患者的抗念珠菌治疗:尽管氟康唑在治疗念珠菌尿路感染时发挥重要作用,但氟康唑耐药或是患者对氟康唑不耐受时可选择替代方案并不多。常作为氟康唑耐药念珠菌感染备选治疗方案的其他唑类抗真菌药(如伊曲康唑、伏立康唑以及泊沙康唑)、两性霉素B脂质体以及卡泊芬净,由于其尿液中浓度低在治疗念珠菌尿中的价值非常有限^[8,17-19,24]。因此,对于氟康唑耐药念珠菌菌株所致尿路感染,多选择两性霉素B以及氟胞嘧啶治疗^[13-14]。然而,两性霉素B存在一些不良反应,特别是其肾毒性限制了其在临床中的应用^[24-25]。对于有基线肾功能异常,同时又存在氟康唑耐药念珠菌尿路感染时,临床医生将面对非常艰难的抉择,目前国内外可参考的文献非常有限。这也是本病例中所遇到的棘手问题,本病例中患者既往即存在对肾毒性药物(替诺福韦)不耐受病史,且一直存在肾功能异常。

新近的研究发现,随着两性霉素B的生产工艺改进,两性霉素B不良反应有所降低,特别是艾滋病患者能较好耐受两性霉素B^[7,26]。考虑到国内有低剂量两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗隐球菌性脑膜炎的成功经验^[27],当治疗选择非常有限时,我们选择使用小剂量两性霉素B(约0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)同时联合使用足够剂量的氟胞嘧啶(约150 mg·kg⁻¹·d⁻¹),实验性抗热带念珠菌治疗。

结果表明,在实现有效抗真菌治疗的同时,该方案安全性亦得到保证。该病例的成功救治过程,为有基线肾功能异常并氟康唑耐药念珠菌尿路感染的处理提供借鉴经验。对于非尿路感染,尽管两性霉素B脂质体等在减少肾功能损害方面具有优势,但其费用仍是许多患者无法承受的,此时选择低剂量两性霉素B亦是一种可能选择。当然,使用两性霉素B前应充分评估患者的获益与风险,治疗过程中密切监测肾功能等指标,以及及时发现可能出现的严重肾损伤。

4. 小结:本文结合临床病例,对念珠菌尿的治疗进行了全面文献回顾,包括何时需要启动治疗,以及如何选择合适的药物和合理的治疗方案。总的来说,氟康唑是首选治疗药物,两

表1 常用抗真菌药物部分药物代谢动力学特征^[17-19]

参数	生物利用度(%)	蛋白结合率(%)	代谢	半衰期(h)	清除途径
氟康唑	>90	11	肝脏:11%被代谢	22~31	80%以原型通过尿液排出
伊曲康唑	50~75	99	肝脏:CYP3A4	35~46	肝脏;<1%以原型通过尿液排出
伏立康唑	>95	58	肝脏:CYP2C19,2C9,3A4	6~24	肝脏;<2%以原型通过尿液排出
泊沙康唑	变化的	>98	肝脏:葡萄糖醛酸化灭活代谢物	15~35	66%以原型从粪便排泄;<1%以原型通过尿液排出
卡泊芬净	<10	96~97	缓慢肽键水解,N-乙酰化和自发降解为无活性产物	9~11	35%粪便;41%尿液;1.4%以原型通过尿液排出
米卡芬净	<10	99.8	儿茶酚-氧位-甲基转移酶途径	11~17	40%粪便;<15%尿液;0.7%以原型通过尿液排出
阿尼芬净	2~7	44.4~53	不被代谢,缓慢降解为无活性产物	24~26	主要经过粪便;1%经过尿液排出;<1%以原型通过尿液排出

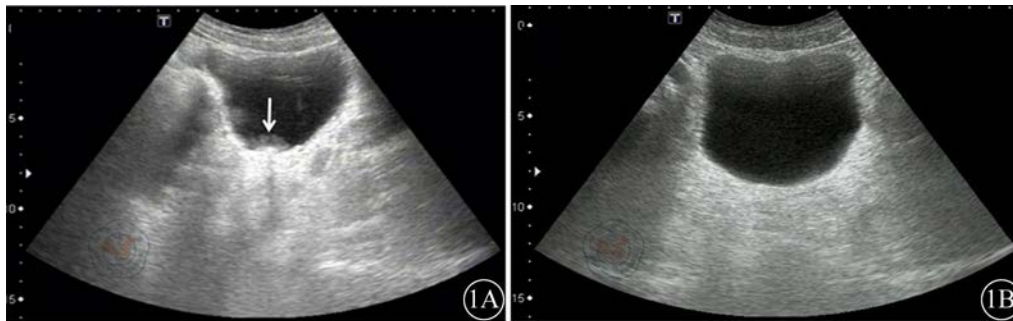


图1 患者的膀胱超声图。1A: 治疗前膀胱彩超提示膀胱内膜面毛躁, 腔内液体透声差, 内见絮状低回声(箭头所示); 1B: 联合抗真菌治疗1个月后复查提示膀胱内病灶消退

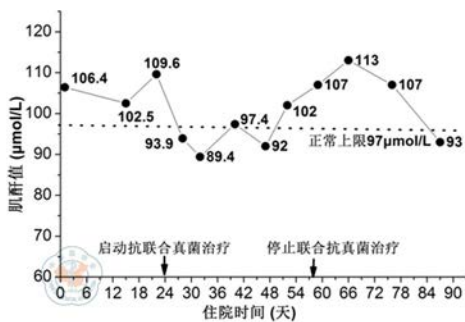


图2 住院过程中肾功能监测结果

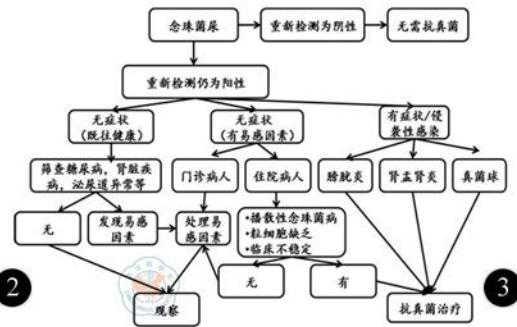


图3 念珠菌尿的治疗指针

表2 国外相关念珠菌尿治疗指南^[13-14]

人群	IDSA 指南		注	ESCMID 指南	
	首选治疗	备选方案		目的	治疗方案
无症状	通常无需治疗, 除非是高危人群(如新生儿和粒细胞缺乏患者)或是需要进行泌尿手术操作(A-III)		推荐清除易感因素; 高危人群按播散性念珠菌病处理; 若需泌尿系手术, 在进行操作前后给予数天氟康唑 200~400 mg/d (3~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹) 或两性霉素 B 0.3~0.6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	无处理, 但泌尿系手术前需要治疗(A-II)	清除念珠菌尿 氟康唑 200 mg/d×2 周(C-I) 拔除导尿管(B-I) 两性霉素 B 膀胱冲洗(C-II)
膀胱炎	氟康唑 200 mg/d (3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹), 疗程 2 周(A-III)	两性霉素 B 0.3~0.6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 疗程 1~7 d; 或氟胞嘧啶 25 mg/kg, 每日 4 次, 疗程 7~10 d(B-III)	备选治疗推荐用于氟康唑耐药菌株; 两性霉素 B 膀胱冲洗仅适用于顽固性氟康唑耐药菌株感染	治愈	氟康唑(A-III) 两性霉素 B +/— 氟胞嘧啶(B-III)
肾盂肾炎	氟康唑 200~400 mg/d (3~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹), 疗程 2 周(B-III)	两性霉素 B 0.5~0.7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 单独或联合氟胞嘧啶 25 mg/kg, 每日 4 次; 或单用氟胞嘧啶 25 mg/kg, 每日 4 次, 疗程 2 周(B-III)	对存在肾盂肾炎且怀疑合并播散性念珠菌病时, 按念珠菌血症治疗	治愈	卡泊芬净 70/50 mg 共 9~28 d(C-III) 氟康唑 +/— 氟胞嘧啶(A-III) 两性霉素 B 脂质体 +/— 氟胞嘧啶(A-III)
真菌球	推荐采用外科手术移除(B-III); 氟康唑 200~400 mg/d (3~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹) 或两性霉素 B 0.5~0.7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 单独或联合氟胞嘧啶 25 mg/kg, 每日 4 次(B-III)		系统性抗真菌治疗基础上局部使用两性霉素 B 冲洗或许是有用的辅助治疗措施	治愈	外科干预(A-III)

注: IDSA: Infectious Diseases Society of America, 美国感染病学会; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 欧洲临床微生物学与感染性疾病学会

性霉素 B 以及氟胞嘧啶是重要的备用治疗药物。此外, 本文特殊病例的救治过程, 为有基线肾功能异常并氟康唑耐药念珠菌尿路感染的处理提供借鉴经验。

参 考 文 献

[1] 陈楠. 尿路感染的抗真菌治疗. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11: 119-120.

[2] Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, et al. Candida urinary tract infections--epidemiology. Clin Infect Dis, 2011, 52 Suppl 6: S433-436.

[3] 邵敏伟, 梁艳, 周庭银. 2991 份中段尿培养病原菌种类分布与耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2009, 19: 2004-2046.

[4] 邱胜丰, 潘世扬, 顾兵, 等. 泌尿系统感染主要病原菌分布及耐药性分析. 中华临床感染病杂志, 2012, 5: 73-76.

[5] 吴旭丽, 黄琴香, 蔡琳. 泌尿系感染真菌分布及耐药性分析. 中华医

- 院感染学杂志, 2011, 21: 192-194.
- [6] 李晓哲, 董海新, 高岩, 等. 尿路念珠菌感染的菌种构成及其体外对抗真菌药物耐药性的变迁分析. 国际检验医学杂志, 2010, 31: 939-943.
- [7] 胡志亮, 魏洪霞, 成骢, 等. 艾滋病合并隐球菌脑膜炎患者两性霉素B快速加量疗法探讨. 中华传染病杂志, 2012, 30: 744-747.
- [8] Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, et al. Candida urinary tract infections-treatment. Clin Infect Dis, 2011, 52 Suppl 6: S457-466.
- [9] Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, et al. Long-term follow-up of patients with candiduria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30: 137-140.
- [10] Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis, 2000, 30: 14-18.
- [11] Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis, 2000, 30: 19-24.
- [12] Colombo AL, Guimaraes T, Camargo LF, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Braz J Infect Dis, 2013, 17: 283-312.
- [13] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7: 19-37.
- [14] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 48: 503-535.
- [15] Yang SP, Chen YY, Hsu HS, et al. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis, 2013, 13: 1471-2334.
- [16] Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. Clin Infect Dis, 2012, 54: 331-339. doi: 10.1093/cid/cir1800. Epub 2011 Dec 1095.
- [17] Li Y, Theuretzbacher U, Clancy CJ, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. Clin Pharmacokinet, 2010, 49: 379-396.
- [18] Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis, 2009, 48: 1441-1458.
- [19] Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. Drugs, 2011, 71: 11-41.
- [20] Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, et al. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. Clin Infect Dis, 2007, 44: e46-49.
- [21] Malani AN. Failure of caspofungin for treatment of Candida glabrata candiduria: Case report and review of the literature. Infectious Diseases in Clinical Practice, 2010, 18: 271-272.
- [22] Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, et al. Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39: 1-10.
- [23] Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. J Antimicrob Chemother, 2000, 46: 171-179.
- [24] Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. Drugs, 2013, 73: 919-934.
- [25] 朱利平, 汪泽明, 石克忠, 等. 静脉应用两性霉素治疗隐球菌性脑膜炎的不良反应及其防治. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2: 95-97.
- [26] 马小军, 李桂萍, 周炯, 等. 两性霉素 B 治疗侵袭性真菌感染回顾性研究. 中华内科杂志, 2007, 46: 718-720.
- [27] 徐斌, 吴吉芹, 区雪婷, 等. 低剂量两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗隐球菌脑膜炎的临床分析. 中华医学杂志, 2010, 90: 379-381.

(收稿日期: 2013-09-22)

(本文编辑: 马超)

胡志亮, 杨永峰, 柏春琴, 等. 两性霉素 B 联合氟胞嘧啶成功治疗基础肾功能异常并氟康唑耐药热带念珠菌尿路感染一例及文献复习 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (21): 9791-9794.

中 华 临 床 医 师 杂 志