

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.033>

肺癌合并肺部真菌感染的诊疗进展

叶霖 综述 范小红 审校

(上海交通大学附属胸科医院呼吸内科, 上海 200030)

[摘要] 随着肺癌发病率的增加, 肺癌合并肺部真菌感染的病人在临床上已经越来越常见, 因其临床表现缺乏特异性又合并原发疾病, 针对这部分的病人在早期诊断、治疗上仍然存在一定的困难。本文将从常见致病真菌、影像学表现和常用抗真菌药物、抗真菌治疗的研究进展等方面讨论肺癌病人合并肺部真菌感染的诊断和治疗。

[关键词] 真菌感染; 肺癌; 诊断; 治疗

Research progress of diagnosis and treatment of lung cancer patients with fungal infections

YE Lin, FAN Xiaohong

(Department of Respiratory Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

Abstract With the increasing morbidity of lung cancer, lung cancer accompanied by pulmonary fungal infections are becoming more and more common. There are still some difficulties in early diagnosis and therapy among those patients because of the lack of specific clinical manifestations and the influence of primary diseases. In this article, we reviewed the diagnosis and treatment from the aspects of the common pathogenic fungi, imaging features, common-used antifungal drugs and the research progress of antifungal therapy.

Keywords fungal infection; lung cancer; diagnosis; therapy

肺癌的发病率和死亡人数正在逐年增加, 目前已经成为威胁我国人民健康和生命的头号肿瘤^[1]。肺癌患者常常有多种合并症和并发症, 如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和支气管扩张, 而肺部感染则是最常见的一种, 由于肿瘤的侵入阻塞、放疗、化疗及细胞毒性药物的使用, 常导致肺癌患者免疫力低下, 肺癌患者发生真菌感染也越来越常见^[2]。这部分患者多因缺乏特异性的临床表现, 不能及时确诊, 延误治疗。

1 肺癌患者常见致病真菌

常见的致病真菌包括念珠菌、曲霉菌、隐球菌和肺孢子菌。文献[3]指出: 肺癌合并肺真菌感染的患者中, 白色念珠菌感染最为常见, 这可能与白色念珠菌分泌的溶血磷脂酶能够保护该菌自身不受外界侵犯, 促进其生长繁殖以及磷脂酶A破坏机体上皮细胞, 使该菌容易进入机体细胞有关。另外, 白色念珠菌的假菌丝和芽管致病性强, 容易被吞噬, 同时细胞壁上的甘露多糖成分

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-09

通信作者 (Corresponding author): 范小红, Email: elizabethfan@sina.com

能够抑制细胞免疫功能,增加了白色念珠菌的感染机会。有文献[4]报道:新型隐球菌可以破坏巨噬细胞的溶酶体,导致巨噬细胞的吞噬功能下降,肺癌患者多因自身免疫力的下降,对此类真菌的抵抗力较差而致感染。

2 肺癌合并真菌感染的诊断和影像学表现

肺部真菌感染的诊断并不困难,根据标准^[5],确诊需要符合宿主因素、肺部感染的临床特征以及微生物或者组织病理学依据。宿主因素包括外周血中性粒细胞减少,中性粒细胞计数 $<0.50 \times 10^9/L$,持续 >10 d;体温 >38 °C或 <36 °C,并伴有以下情况之一:1)之前60 d内出现过持续的中性粒细胞减少(>10 d);2)之前30 d内曾接受或正在接受免疫抑制剂治疗;3)有侵袭性真菌感染病史;4)患有艾滋病;5)存在移植物抗宿主病的症状和体征;6)持续应用类固醇激素3周以上;7)有慢性基础疾病,或外伤、手术后长期住ICU,长期使用机械通气,体内留置导管,全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素治疗等。主要临床特征:1)侵袭性肺曲霉感染的胸部X线和CT影像学特征为早期出现胸膜下密度增高的结节实变影,数天后病灶周围可出现晕轮征,随后出现肺实变区液化,坏死,出现空腔阴影或新月征;2)肺孢子菌肺炎的胸部CT影像学特征为两肺出现毛玻璃样肺间质病变征象,伴有低氧血症。次要临床特征:1)肺部感染的症状和体征;2)影像学出现新的肺部浸润影;3)持续发热超过4 d,经积极的抗菌治疗无效。组织病理学依据包括:1)霉菌。肺组织检出菌丝或者球形体,伴有相应的肺组织损伤。肺组织标本、胸液或血液霉菌培养阳性(需要排除标本污染)。2)酵母菌。肺组织标本用组织化学或细胞化学方法检出酵母菌细胞和(或)假菌丝。肺组织标本、胸液或血液酵

母菌培养阳性,或经镜检发现隐球菌。3)肺孢子菌。肺组织标本染色、支气管肺泡灌洗液或痰液中发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内小体。但当这部分患者同时合并肺部肿瘤时,其临床症状往往会被医生忽略。肺癌合并真菌感染的患者临床表现常无特异性,多为咳嗽、咳痰,严重者可有畏寒、高热、胸痛咯血等症状,常难与肺癌本身引起的症状相鉴别,故单从临床表现来看很难做到早期发现和诊断。但真菌感染的影像学表现常具有一定的特征,可作为辅助诊断一种手段。

相对于肺癌,“晕征”在肺部真菌感染的患者中更加常见,尤其是“晕征”中出现网格状影,空洞壁的厚度超过1 cm同时伴有胸腔积液的发生则更加倾向于考虑侵袭性真菌感染的诊断^[6]。有证据表明:肺部隐球菌病常以单纯性病变为主,结节主要以聚集型分布、支气管充气征为特点;侵袭性肺曲霉病结节则以空洞尤其是空气半月征为特点;肺念珠菌病磨玻璃影发生率最高;原发性肺部孢子菌感染的CT表现多为两肺多发结节,下叶多见,常临近胸膜^[7];毛霉菌感染,常表现为肺叶的实变,可见空洞形成,但空气新月征则较少见^[8]。真菌感染所形成的空洞与癌性空洞在形态学上有明显差异,真菌空洞的主要特点是晕征、空气半月征而癌性的空洞常壁厚薄不均,外缘多分叶,内缘凹凸不平,空洞直径常较大,少见液平^[9]。不同真菌感染的影像学表现通常各有特点,但都具有多样性,因此影像学的表现虽然具有重要的参考价值,但是临床上仍然需要结合患者的临床表现和组织病理学、微生物学检查才能明确诊断。

3 肺癌合并真菌感染的治疗

常见的抗真菌感染的药物可分为3大类(表1)^[10]。

表1 常见的抗真菌药物

Table 1 Common-used antifungal drugs

分类	相关药物	作用机制
多烯类	两性霉素B去氧胆酸盐、两性霉素B含脂制剂	作用于真菌细胞膜表面的麦角甾醇,在膜表面形成孔隙,增加膜的通透性
三唑类	氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑	通过抑制C-14- α -甲基化酶从而抑制真菌表面麦角甾醇的合成,发挥抗真菌作用
棘白霉素	卡泊芬净、阿尼达芬净、米卡芬净	抑制真菌细胞壁 β -1,3-d葡聚糖合成

确诊感染的患者, 需要针对真菌种类进行特异性抗真菌治疗。抗真菌药物的选择要参考药物抗菌谱、药理学特点、真菌种类、临床病情和患者耐受性等因素。肺癌合并真菌感染的患者, 常常因为放化疗导致免疫力低下, 有发生感染播散的风险, 应先进行抗感染的治疗。根据相关指南^[5,11]推荐, 对于放、化疗后免疫抑制所致的严重真菌感染, 推荐伏立康唑为首选药物, 具体为: 首日静脉伏立康唑6 mg/kg, q12 h, 连用2次。输注速率不得超过3 mg/(kg·h), 1~2 h输完。后改为4 mg/kg, q12 h, 直至临床改善或序贯口服伏立康唑(200 mg, q12 h)或者口服伊曲康唑(400~600 mg/d), 直至临床和影像学表现都消失或稳定。已经发生肺部真菌感染的肺癌患者, 目前仍无具体的标准方案指导化疗, 临床医生需要根据患者的具体情况调整化疗方案或者减低化疗药物剂量。同时某些三唑类药物的毒性, 也应当引起临床医生的注意。有报道^[12-13]称长期使用伏立康唑有增加皮肤鳞癌和骨氟中毒的风险, 几乎所有的三唑类药物都会与某些化疗药物, 如长春花碱、环磷酰胺等共同作用进一步加重周围神经病变的毒副作用。部分体能较好的患者, 如果能同时耐受两种药物, 可在化疗一段时间后同时进行抗真菌的治疗。在治疗的同时, 提高患者免疫力至关重要。在早期预防方面, 有研究^[14]指出: 对于肺癌化疗的患者, 积极地营养支持干预能够有效降低肺癌患者化疗时的肺部真菌感染率。因此在肺癌患者化疗时, 建议医务人员积极地对患者进行营养支持干预, 从而改善患者的营养状态, 提高其免疫力, 减少肺部真菌感染的发生。

4 肺癌合并肺部真菌感染治疗的研究进展

随着肺癌发病率的上升, 肺癌合并真菌感染的患者也越来越常见, 对这类患者的早期诊断和治疗应当引起临床医生的重视。在早期诊断方面应当注意与肺部原发肿瘤所引起的症状相的鉴别, 真菌感染病灶很可能会被误诊为肿瘤肺内转移, 应当结合影像学表现以及病灶进展的速度进行鉴别。短期内新发病灶, 抗炎治疗无效的患者应当考虑真菌感染。有文献^[15]指出: 年龄(≥ 65 岁)、抗生素的使用、血清白蛋白浓度(≤ 37.18 g/L)、放疗、手术、血红蛋白和住院时间(≥ 14 d)这几项因素可以作为预测肺癌患者发生真菌感染风险的指标。

对于发生了真菌感染的患者, 应当积极给予抗菌治疗, 需结合患者的一般情况制定个体化的治疗方案。

关于抗真菌治疗的研究进展方面, 主要有以下几个方面^[4,16-17]。

4.1 姜黄素的抗真菌和抗癌作用

姜黄素是一种从姜类植物根茎中提取的天然成分, 可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抗肿瘤血管生成以及增加肿瘤细胞对化学药物的敏感性等方面发挥抗癌作用。研究^[16]表明: 姜黄素同时具有抗真菌的作用, 具体的抗真菌机制不详。可能与以下几个方面有关: 1) 作用于真菌细胞膜, 影响真菌细胞膜麦角固醇的合成; 2) 上调ROS基因的表达从而诱导细胞早期凋亡; 3) 抑制PM-ATP酶, 导致细胞内pH下降使细胞膜被破坏。姜黄素联合三唑类抗真菌药物使用, 还能够增加其抗菌疗效。目前关于姜黄素的抗真菌作用, 主要的机制可能与其能够诱导活性氧自由基的生成, 诱导细胞凋亡有关^[18]。作为一种同时具有抗癌和抗真菌活性的天然成分, 姜黄素可以用于预防和治疗与肿瘤相关的真菌感染, 但是其稳定性差, 水溶性较低以及较低的生物利用率限制了其临床应用。为了解决这方面的问题, 关于新的药物传输系统正在研究中, 如纳米颗粒、固体微粒和胶束等药物传输系统的应用将有利于克服姜黄素所存在的缺陷, 有效地提高其抗癌和抗肿瘤活性。已有研究^[19]表明: 一种新的姜黄素类似物IHCH在A549肺癌细胞中通过诱导自噬作用有效抑制细胞的恶性增殖。

4.2 伊曲康唑的抗肿瘤血管生成作用

有研究^[17]表明: 抗真菌药物伊曲康唑同时具有抑制肿瘤血管生成的作用, 通过抑制多种血管生成通路发挥作用。一项培美曲塞联合伊曲康唑应用于转移性非鳞型非小细胞肺癌2线治疗的II期临床研究^[20]显示: 培美曲塞联合伊曲康唑的效果要好于单独使用培美曲塞。伊曲康唑抑制肿瘤血管生成具有重要的潜在意义, 无论是对于肺癌合并真菌感染的患者还是应用于肿瘤的抗血管生成治疗中, 都十分值得进一步研究。

4.3 细胞因子的抗真菌作用

有研究^[4]显示: 新型隐球菌感染可造成巨噬细胞溶酶体的损伤, 从而导致其吞噬功能下降。细胞因子IFN- γ 可以通过刺激诱导溶酶体的修复,

保护巨噬细胞免受新型隐球菌的侵蚀, 增加巨噬细胞的杀菌活性。抗巨噬细胞溶酶体损伤以及提高巨噬细胞抗损伤能力, 是否在治疗真菌感染过程中具有重要的意义, 细胞因子抗真菌作用的临床引用应值得我们进一步的探索。

5 结语

真菌感染是肺癌患者常见的合并症, 目前对于这类患者的治疗常以抗真菌联合抗肿瘤治疗为主, 但一部分患者无法同时耐受两种治疗, 化疗导致的免疫功能下降也可能会导致真菌的播散, 因此对兼具抗真菌和抗肿瘤作用的药物的研究显得至关重要。但关于这方面的研究仍然相对缺乏, 已知的对姜黄素、伊曲康唑等药物的研究也处于早期阶段, 需要进一步的临床数据的支持。而对于放化疗后长期处于免疫抑制状态的肺癌患者, 合并真菌感染后进一步化疗是否会导致真菌的播散, 化疗药物剂量是否需要调整, 化疗后真菌感染复发的风险, 患者能否耐受两药联合治疗, 这些因素都需要临床医生考虑。对这类患者如何进行危险度分层以及制定标准治疗方案, 包括抗真菌药物的选择, 剂量大小以及治疗的周期仍然有待商榷。近几十年, 关于真菌感染方面的研究取得了巨大的进展, 但对于肺癌合并真菌感染的研究仍然值得我们进一步的探索。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Kontoyiannis DP, Patterson TF. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections in the cancer patient: recent progress and ongoing questions[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(Suppl 5): S356-S359.
- 杨艳荣, 张志强, 臧树志. 肺癌患者肺部真菌感染临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(16): 3988-3989.
YANG Yanrong, ZHANG Zhiqiang, ZANG Shuzhi. Clinical analysis of lung cancer patients with pulmonary fungal infections[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2014, 24(16): 3988-3989.
- Davis MJ, Eastman AJ, Qiu Y, et al. Cryptococcus neoformans-induced macrophage lysosome damage crucially contributes to fungal virulence[J]. *J Immunol*, 2015, 194(5): 2219-2231.
- 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(8): 697-700.
The editorial committee of Chinese Journal of Internal Medicine. The diagnostic criteria and treatment principles of invasive pulmonary fungal infections(protocol) [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2006, 45(8): 697-700.
- Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, et al. Reversed halo sign in invasive fungal infections[J]. *Chest*, 2012, 142(6): 1469-1473.
- 来东升, 李忠学, 高智琴. 3种常见肺部真菌感染 CT 表现的比较研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(24): 5596-5598.
LAI Dongsheng, LI Zhongxue, GAO Zhiqin. Comparative study of CT manifestations of three kinds of common pulmonary fungal infections[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2016, 26(24): 5596-5598.
- Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation[J]. *Mycoses*, 2014, 57(4): 197-208.
- 程瑞新, 宋璟璟, 龚志刚. 单发真菌性肺空洞的CT表现[J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(7): 1160-1162.
CHENG Ruixin, SONG Jingjing, GONG Zhigang. CT findings of cavitary pulmonary diseases in patients with pulmonary mycosis[J]. *Journal of Imaging*, 2015, 25(7): 1160-1162.
- Limper AH. Clinical approach and management for selected fungal infections in pulmonary and critical care patients[J]. *Chest*, 2014, 146(6): 1658-1666.
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1): 96-128.
- Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals[J]. *Blood*, 2004, 103(4): 1557-1559.
- Baxter CG, Marshall A, Roberts M, et al. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9): 2136-2139.
- 康林, 高培会, 李自康. 营养支持在降低肺癌化疗患者真菌感染率中的作用研究[J]. *西部医学*, 2010, 22(4): 625-626.
KANG Lin, GAO Peihui, LI Zikang. Nutritional support in decreasing lung fungus infection in lung cancer patients[J]. *Medical Journal of West China*, 2010, 22(4): 625-626.
- Chen J, Chen J, Ding H, et al. Use of an artificial neural network to construct a model of predicting deep fungal infection in lung cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(12): 5095-5099.
- Chen J, He ZM, Wang FL, et al. Curcumin and its promise as an anticancer drug: An analysis of its anticancer and antifungal effects in cancer and associated complications from invasive fungal infections[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 772: 33-42.
- Aftab BT, Dobromilskaya I, Liu JO, et al. Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6764-6772.

18. Lee W, Lee DG. An antifungal mechanism of curcumin lies in membrane-targeted action within *Candida albicans*[J]. IUBMB Life, 2014, 66(11): 780-785.
19. Zhou GZ, Xu SL, Sun GC, et al. Novel curcumin analogue IHCH exhibits potent antiproliferative effects by inducing autophagy in A549 lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(1): 441-446.
20. Rudin CM, Brahmer JR, Juergens RA, et al. Phase 2 study of pemetrexed and itraconazole as second-line therapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(5): 619-623.

本文引用: 叶霖, 范小红. 肺癌合并肺部真菌感染的诊疗进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(8): 1737-1741. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.033

Cite this article as: YE Lin, FAN Xiaohong. Research progress of diagnosis and treatment of lung cancer patients with fungal infections[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(8): 1737-1741. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.033