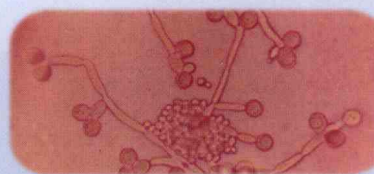
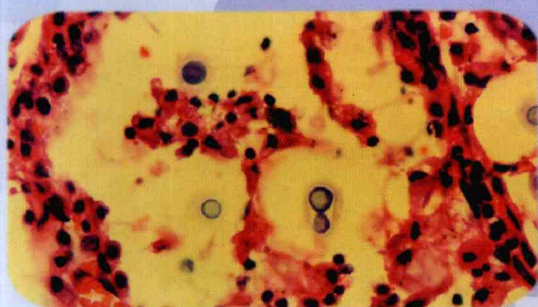


实用临床 真菌病学

张 宏 廖万清 郭宁如 主编
吴绍熙 主审



SHIYONG LINCHUANG
ZHENJUNBINGXUE

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

实用临床真菌病学

SHIYONG LINCHUANG ZHENJUNBINGXUE

主 审 吴绍熙

主 编 张 宏 廖万清 郭宁如

副主编 姜红浩 乔建军 张革化

编 者 (以姓氏笔画为序)

王凯丽 石建萍 乔建军 向守宝

刘朝红 吴绍熙 何罕燕 张 丁

张 宏 张革化 张敬文 姜红浩

袁绍辉 高爱莉 郭宁如 廖万清

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

实用临床真菌病学/张 宏,廖万清,郭宁如主编. —北京:人民军医出版社,2009.5
ISBN 978-7-5091-2635-6

I. 实… II. ①张…②廖…③郭… III. 真菌病—诊疗 IV. R519

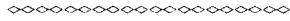
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 052235 号

策划编辑:张忠丽 文字编辑:秦伟萍 责任审读:余满松
出 版 人:齐学进
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927291
网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:13 字数:314 千字
版、印次:2009 年 5 月第 1 版第 1 次印刷
印数:0001~3500
定价:39.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要



本书共 2 章。第 1 章论述了与临床密切相关的真菌学基础,包括真菌感染的实验室诊断、抗真菌药物敏感试验和真菌耐药机制。第 2 章系统介绍各种真菌病的病原学、流行病学、临床表现、实验室检查、诊断和治疗。本书在全面介绍真菌病的传统诊疗方法基础上,突出抗真菌新药的临床应用,内容新颖,方法实用,可供临床各科医师和检验科医师参考。

前 言



真菌广泛分布于地球表面,与人类生活密切相关。已被描述的真菌约有 17 万种,其中可引起人类疾病的至少有 300 种,给人类的健康造成了威胁,降低了患者的生存质量。

目前,真菌病的构成比正在发生变迁,某些真菌病发病减少、甚至消失;而原来的非致病性真菌却出现感染人类导致真菌病的情况;地区性真菌病也有跨地区散发的报道。这些变化都应该引起临床工作者的足够重视。

近 20 年来,由于人口老龄化的加速,艾滋病、恶性肿瘤等疾病的增多,化疗药、广谱抗生素、糖皮质激素和免疫抑制药等药物的广泛使用甚或滥用,以及人工导管、器官移植等多种有创诊疗技术的推广应用,使得真菌感染的发生率明显上升。有文献报道,由真菌引起的医院内感染呈明显上升趋势。在美国,真菌病占所有感染性疾病死亡的比例由 1980 年的第 10 位上升到 1997 年的第 7 位,真菌败血症病例数从 1979 年到 2000 年上升了 1 倍,真菌感染的防治工作已经成为当今医学领域的一项重要任务。

真菌病学属于一个相对年轻的学科,部分医务工作者对其认识尚不足,尤其在缺乏相应实验条件和技术在医院,真菌病的早期诊断和治疗受到影响。实验室诊断在确定真菌感染的过程中具有举足轻重的地位,传统的真菌感染诊断方法有真菌镜检、培养、组织病理学检查等。近年来,血清学诊断和分子生物学诊断等技术逐渐显示出优越性,相信不久的将来,会有更多更好的新技术服务于临床。

抗真菌药物在真菌病的治疗上做出了巨大的贡献,但是,随之出现的真菌耐药问题,已经引起了临床医生和研究者的注意。以念珠菌病的主要病原体为例,白念珠菌对氟康唑耐药的菌株近十年有明显增多的趋势,因耐药菌株感染导致的治疗失败与日俱增,耐药菌株感染的治疗已经成为一个棘手的问题。系统性真菌感染多伴发某些严重的系统性疾病和免疫缺陷性疾病,治疗困难,病死率高。对于某些易感人群的预防性用药,已经有学者进行尝试和总结,其方案尚有待于进一步优化。新一代抗真菌药物的研发及新治疗方案的制定,都在向着最佳治疗效果、最小不良反应的目标迈进,以期尽量减轻患者负担,提高生存质量。

真菌病涉及临床多个科室,且表现复杂,顽固难愈。早期发现、早期诊断、早期治疗在真菌病的防治中显得尤为重要,要做到一个“早”字,必须对真菌病有足够的重视和对相关知识的充分掌握。

为适应临床需要,我们组织人员编写了本书,从真菌病的病原学特征、临床表

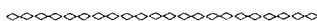
现、诊断及鉴别诊断、实验诊断、防治等多方面进行了阐述,内容力求系统全面。希望本书能够成为临床医生有用的参考工具。

由于编写人员众多及编者水平所限,编写风格不尽一致,疏漏及错误之处敬请批评指正。

编 者

2009年2月16日于广州天河

目 录



第1章 总论	(1)
第一节 真菌学基础	(1)
第二节 真菌感染的流行病学	(8)
第三节 真菌感染的实验室诊断	(10)
第四节 抗真菌药物	(20)
第五节 抗真菌药物敏感试验	(34)
第六节 真菌耐药性	(40)
第2章 真菌感染性疾病	(45)
第一节 皮肤癣菌病	(45)
一、头癣	(45)
二、体癣	(52)
三、股癣	(54)
四、足癣	(55)
五、手癣	(57)
六、毛癣菌疹	(59)
七、癣菌深部感染	(60)
第二节 皮肤黏膜念珠菌病	(63)
第三节 皮肤其他真菌病	(70)
一、花斑癣	(70)
二、马拉色菌毛囊炎	(72)
三、毛结节菌病	(73)
四、须癣	(74)
五、掌黑癣	(75)
六、叠瓦癣	(76)
七、腋毛菌病	(78)
八、柱顶孢感染	(79)
第四节 甲真菌病	(79)
第五节 眼真菌病	(86)
第六节 耳真菌病	(89)
第七节 鼻真菌病	(91)
第八节 咽喉真菌病	(95)
第九节 深部念珠菌病	(96)
第十节 隐球菌病	(103)

第十一节	孢子丝菌病·····	(109)
第十二节	着色芽生菌病·····	(113)
第十三节	暗色丝孢霉病·····	(116)
第十四节	透明丝孢霉病·····	(119)
第十五节	曲霉病·····	(121)
第十六节	毛霉病·····	(124)
第十七节	芽生菌病·····	(127)
第十八节	马尔尼菲青霉病·····	(129)
第十九节	青霉病·····	(131)
第二十节	拟青霉病·····	(132)
第二十一节	链格孢病·····	(134)
第二十二节	镰刀菌病·····	(136)
第二十三节	地霉病·····	(138)
第二十四节	链霉病·····	(139)
第二十五节	帚霉病·····	(141)
第二十六节	顶孢霉病·····	(141)
第二十七节	阿利什菌病·····	(143)
第二十八节	不育大孢子菌病·····	(145)
第二十九节	壳霉病·····	(147)
第三十节	组织胞浆菌病·····	(147)
第三十一节	球孢子菌病·····	(151)
第三十二节	副球孢子菌病·····	(155)
第三十三节	瘢痕疙瘩性芽生菌病·····	(157)
第三十四节	鼻孢子菌病·····	(158)
第三十五节	佛隆那霉病·····	(160)
第三十六节	毛孢子菌病·····	(160)
第三十七节	虫霉病·····	(164)
第三十八节	肺孢子菌病·····	(167)
第三十九节	原藻病·····	(170)
第四十节	蛙粪霉病·····	(171)
第四十一节	嗜皮菌病·····	(173)
第四十二节	足菌肿·····	(174)
第四十三节	放线菌病·····	(178)
第四十四节	诺卡菌病·····	(180)
第四十五节	真菌性外源性变态反应性肺泡炎·····	(182)
第四十六节	器官移植病人的真菌感染·····	(183)
第四十七节	SARS 与真菌感染·····	(186)
第四十八节	AIDS 与真菌感染·····	(196)
参考文献	·····	(199)

第 1 章 总 论

第一节 真菌学基础

一、真菌和病原真菌的概念

真菌(true fungi)是微生物中的一大类群(除一些大型真菌外),广泛分布于地球表面。从高山、湖泊到田野、森林,从海洋、高空到赤道两极,有的还可寄生在动物、植物、人及其他真菌上。根据专家最保守的估计,自然界实际存在的真菌物种有 100 万~150 万种。目前世界上已被描述的真菌种类有 7 万余种。

(一)真菌

真菌是指具有真正的细胞核,产生孢子和不含叶绿素,以腐生、寄生、共生或超寄生方式吸收养料,仅少数为单细胞,其他都有分枝或不分枝的丝状体,是细胞壁含有几丁质和葡聚糖,能进行有性和(或)无性繁殖,产生的孢子大多数无鞭毛,当有鞭毛时也无鞭茸毛,分布十分广泛的一群细胞生物。

(二)病原真菌

病原真菌(pathogenic fungi)具有上述特征,还是一类能侵入人体、引起浅表组织(如皮肤、毛发和指甲等)和深部组织疾病的真菌。此外,某些真菌还可刺激人体免疫系统产生变态反应,而引起真菌过敏症。同时,还可产生一些毒性物质,引起人类急性或慢性真菌中毒症等疾病。目前认为,引起人类疾病的真菌有 300 多种。

二、真菌的分类

真菌界包括真菌门及黏菌门,其中真菌门又包括鞭毛菌亚门、接合菌亚门、子囊菌亚门、担子菌亚门、半知菌亚门。多数人类病原真菌属于半知菌亚门。

真菌的菌落形态及孢子发生方式与菌种鉴定密切相关,对于临床真菌学家来说非常重要。本节主要对这部分内容进行介绍。

三、真菌的菌落形态

真菌的菌落一般是指在一定的固体基质上,接种某一种真菌的孢子或菌丝,经过培养后向四周蔓延生长出的群体,这种群体在微生物学中称为菌落(colony)。真菌按菌落形态可分为两大类:酵母菌(yeast)(图 1-1)和丝状真菌(filamentous fungi)(图 1-2)。这种划分虽无分类学上的意义,但鉴定菌种时非常有意义。

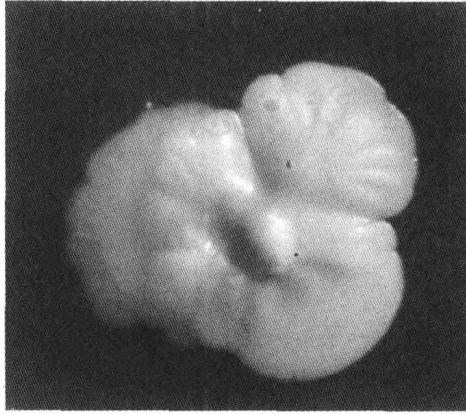


图 1-1 酵母菌菌落

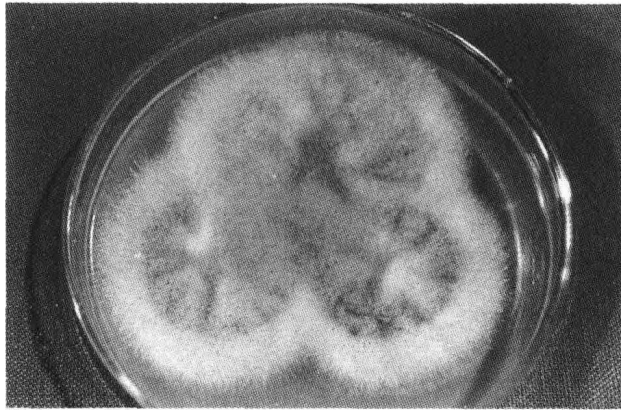


图 1-2 丝状真菌菌落

(一) 酵母菌

酵母菌为单细胞,菌落呈乳酪样。常见的致病酵母菌有念珠菌、隐球菌、马拉色菌等。

(二) 丝状真菌

丝状真菌又称霉菌(mold),为多细胞结构,有菌丝和孢子。丝状真菌菌落形态多样,质地有松絮状、绒状、绳状等。有时,菌落表面有的具有放射状沟纹,有的具同心环纹,有的中央隆起或凹陷。菌落表面、背面颜色及分泌的可溶性色素,也是丰富多彩。此外,不同的真菌,其菌落大小差别亦较大,如有的种可蔓延扩展到整个培养皿,而另一些种的菌落则有一定的局限性。丝状真菌可形成各种颜色、质地和形态的毛样菌落。常见的致病丝状真菌有皮肤癣菌、曲霉、接合菌、镰刀菌、帚霉、赛多孢子菌等。

(三) 双相真菌

部分真菌的形态会因温度、营养或氧与二氧化碳浓度的改变而由霉菌型变为酵母型或由酵母型变为霉菌型,这些真菌称为双相型真菌(dimorphic fungi)(图 1-3)。双相真菌包括申克孢子丝菌、马尔尼菲青霉、组织胞浆菌、皮炎芽生菌、粗球孢子菌、巴西副球孢子菌。

需要强调的是,同一种真菌在不同成分的培养基和其他不同条件下培养,形成的菌落也有差异。因此,真菌菌落特征观察时,一定要强调在固定条件下(如培养基成分、培养时间和温度)所呈现的形态、大小、色泽和结构等。这些特征,对于不同真菌来说,往往特征差异显著,因而菌落特征可作为真菌鉴定的重要依据。

四、真菌的基本结构

真菌的最基本结构为菌丝(hypha)和孢子(spore, conidium)。菌丝为细微的管状结构,具有细胞壁、细胞浆和细胞核,可分枝或不分枝,分隔或不分隔,着色或不着色,粗细不一。一般致病性真菌的菌丝较细而且有分隔,只有接合菌纲中的致病菌如毛霉、根霉、犁头霉等菌丝较粗而不分隔。不分隔的菌丝可有多个细胞核,又称管状多核体。孢子是真菌繁殖的最小单位,也是抵抗不良环境的结构。

五、真菌的繁殖

真菌除了每一个微小的片段都能繁殖外,一般通过有性或无性孢子进行繁殖。很多真菌可以产生一种以上的孢子。常见的无性孢子有关节孢子、厚壁孢子、孢囊孢子和分生孢子。分生孢子又分为大分生孢子(多细胞)和小分生孢子(单细胞)两种。真菌的有性孢子有接合孢子、担孢子和子囊孢子。与医学有关的有性孢子是接合孢子和子囊孢子,而以后者最为多见,形态也最为复杂。

孢子的数目、形状、大小、颜色、排列方式、表面纹饰及产孢细胞和产孢方式是真菌分类和鉴定的主要依据。

(一) 无性孢子和无性实体类型

无性孢子是指不经过两性细胞的结合(即细胞核的融合)而产生的孢子,这种繁殖过程称为无性繁殖。医学真菌无性孢子发生的类型主要包括孢囊孢子、分生孢子和厚壁孢子。

1. 孢囊孢子(sporangiospore) 是接合菌形成的无性孢子。其产生于孢子囊内(图 1-4),是无鞭毛的孢子,故又称静孢子。孢囊孢子形状、大小、颜色等方面互不相同。在大多数种内呈球形或卵圆形,有些呈圆柱形。此外,有些孢子表面光滑,有些具纵纹,有些在两端具有透明的刚毛。孢囊一般形成于孢囊梗顶端,而孢囊孢子则是通过孢子囊内的原生质体以割裂方式形成的。大多数接合菌在孢囊与孢囊

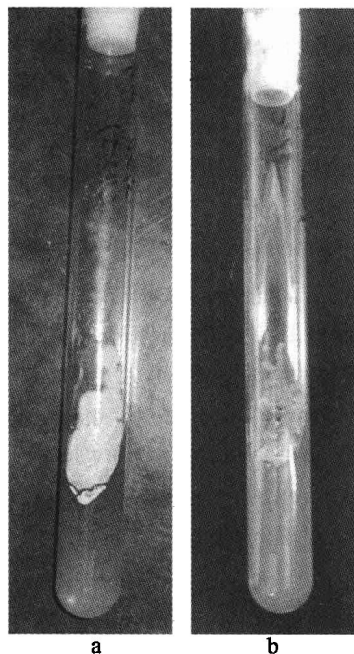


图 1-3 马尔尼菲青霉的双相真菌菌落

注:马尔尼菲青霉在 25°C 菌落为菌丝相(a),在 35°C 为酵母相(b)



图 1-4 接合菌的孢囊及孢囊孢子

梗间的隔膜一般呈弧状凸起,凸起可膨大形成球形、半球形或锤形的囊轴,且孢子囊内形成大量的孢囊孢子。有些孢子囊内无囊轴,并含少量的孢囊孢子,待孢子囊成熟后,壁破裂,孢囊孢子被释放出来。有的孢囊内只有一个孢子。

2. 分生孢子(conidium) 分生孢子是真菌中最常见的一种无性孢子,主要由子囊菌的无性阶段及无性型真菌(半知菌)产生。分生孢子通常从菌丝分枝或分生孢子梗的顶端细胞分化而成,其形态、大小、结构、颜色及着生方式多种多样;通常有圆形、椭圆形或长筒形,也有丝状、蠕虫状、螺旋状或星状等,没有分隔或具有一至数个分隔。半知菌的分类大都是以分生孢子的特征为依据而进行的。根据分生孢子个体发育的基本形式可分为芽生型和菌丝型两类,两类中又分别按其发生时与胞壁的关系分为内壁发生与全壁发生;按其发生顺序分为同步和合轴。分生孢子的排列方式,可以单个、成簇或分枝,有的为向顶性,有的为向基性。

(1)芽生型:芽生型的(blastic)分生孢子由产孢细胞的一部分通过生长而形成,具体又可分为内壁芽生型和全壁芽生型两类。

①内壁芽生型(enteroblastic):即孢子从产孢细胞的管道或孔道内长出,其重要特征是孢子壁不含有产孢细胞的外壁成分。包括瓶梗产孢(phialide)(图 1-5)、环痕产孢(annelide)(图 1-6)和孔出产孢(porospor) (图 1-7)三种方式。瓶梗产孢是产孢细胞壁顶端外壁破裂,连续向基性产生孢子,如曲霉、青霉、镰刀菌、瓶霉、枝顶孢等。环痕产孢是指环痕梗外壁破裂,梗与孢子之间产生横隔,孢子脱落,梗向前生长,遗留下一圈环痕,如外瓶霉、赛多孢子菌、帚霉等。孔出产孢是由母细胞顶端孔产生,子细胞的外壁是母细胞的内壁,如链格孢、离蠕孢等。

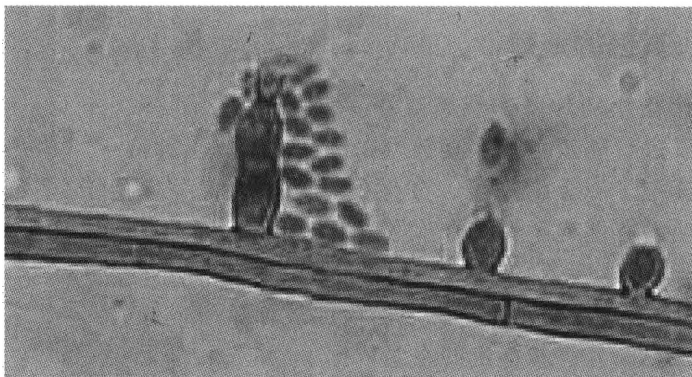


图 1-5 疣状瓶霉瓶梗产孢

②全壁芽生型(holoblastic):孢子由产孢细胞的产孢点通过生长、膨大、产生隔膜而形成,分生孢子断离时全壁切断,即分生孢子的壁含有产孢细胞的内壁和外壁成分。酵母菌的芽生可以是多边芽生(图 1-8),如念珠菌、隐球菌等;也可以是单边芽生,如酿酒酵母、马拉色菌。酵母菌也可以通过裂殖方式产孢,即母细胞与子细胞间产生一横隔,成熟后子细胞从母细胞脱离,如马尔尼菲青霉和着色芽生菌病的病原菌在组织内均是以裂殖方式繁殖。

(2)菌丝型:菌丝型(mycelium)分生孢子由已存在的菌丝细胞整个转化而来,分为关节孢子、叶状单生型孢子。关节孢子又分为①全关节孢子型(holoarthric conidia):产孢菌丝顶端停止生长后,产生许多隔膜,最后在隔膜处断裂形成一系列的孢子。该类孢子的特点是产孢菌丝的各层壁均参与分生孢子的生成。如白地霉(*Geotrichum candidum*)等属真菌的产孢方式(图 1-9)。②内关节孢子(enteroarthric conidia):产孢菌丝产生隔膜,通过节裂形成分生孢子。该

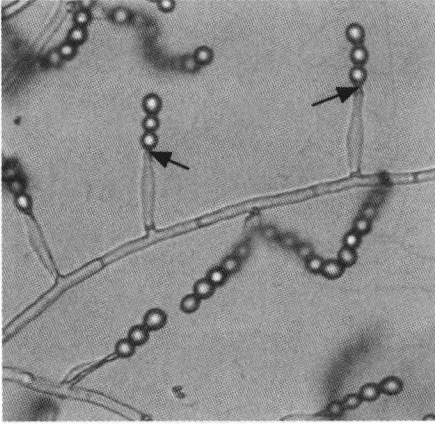


图 1-6 帚霉环痕产孢(箭头处)

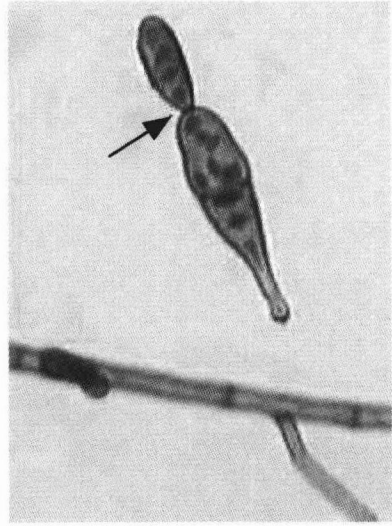


图 1-7 链格孢孔出产孢(箭头处)

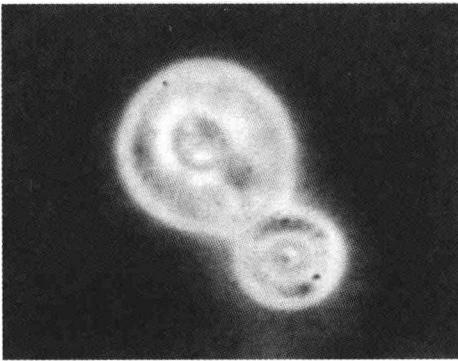


图 1-8 隐球菌芽生产孢

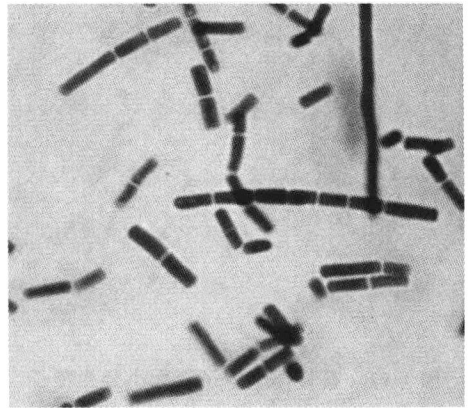


图 1-9 白地霉的全关节孢子

类孢子的特点是产孢菌丝的外壁不参与新生孢子的壁,因而该孢子是内生的。球孢子菌的产孢方式属于这种类型(图 1-10)。叶状单生型孢子即由菌丝顶端肿胀,壁加厚,产生横隔,亦称为粉孢子(aleuriospore)和粉分生孢子(aleurioconidium),如皮肤癣菌的大小分生孢子(图 1-11)。

3. 厚壁孢子(chlamydospore) 厚壁孢子是真菌的一种休眠孢子(图 1-12)。当一些真菌遇到不良环境条件时,其菌丝中的原生质浓缩,尤其是类脂物质的密集,然后形成厚壁与其他细胞分开,或原细胞壁加厚而成。厚壁孢子的形状通常有圆形或长方形等,如白念珠菌在玉米吐温培养基上生长时,假菌丝顶部可形成厚壁孢子;皮肤癣菌、总状毛霉的厚壁孢子可形成在菌丝或孢囊梗中间;镰孢菌某些种的厚壁孢子可形成在分生孢子内。

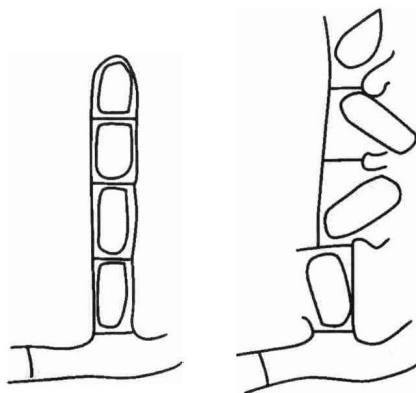


图 1-10 内关节孢子

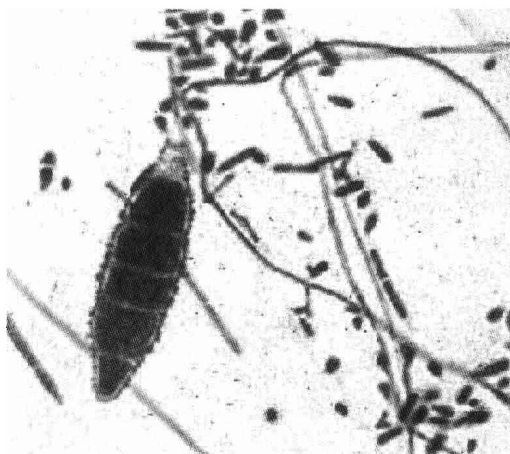


图 1-11 石膏样小孢子菌大小分生孢子

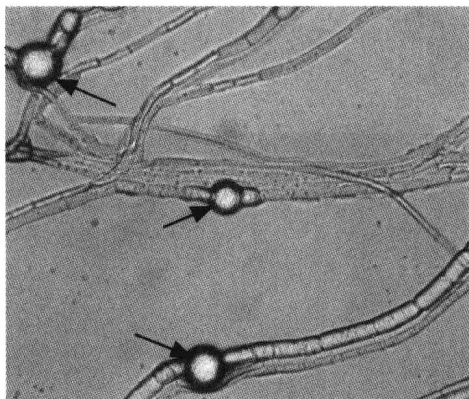


图 1-12 厚壁孢子(箭头处)

(二)真菌有性孢子和有性孢子实体类型

真菌经不同性细胞或性器官结合(可为亲和性核的融合)而产生的孢子,称有性孢子。产生有性孢子的过程称为有性生殖。真菌的有性生殖较无性繁殖复杂。

1. 真菌的有性孢子类型 有性孢子是许多真菌用来渡过不良环境的一种休眠体,也是许多植物病原真菌每年初侵染寄主的传染体。它对于真菌复发或形成杂种优势具有重要意义,同时也是区分真菌大类的重要依据。医学真菌的有性孢子一般可分为三种类型。

(1)接合孢子(zygospore):是接合菌形成的有性孢子。它由菌丝上生出的两个同型或略有不同的配子囊接合而成。有同宗配合和异宗配合两种方式。当两个邻近的菌丝相遇时,各自向对方生出短的侧枝,称为原配子囊。当两个原配子囊接触后,各自顶端膨大并形成隔膜,隔成一个顶生多核的细胞,称配子囊和基部的配子囊柄。两个配子囊之间的隔膜消失后,质与核各自相互配合,形成瘤状突起的具双倍体核的厚壁接合孢子囊,内含一个接合孢子(图 1-13)。

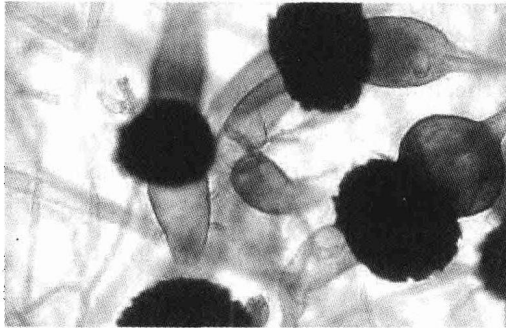


图 1-13 接合孢子

在接合孢子的形成过程中,尽管有许多对配子囊核的融合,但并不是所有的核都能配合。在许多配合后的核内也只有一个双倍体的核存活到减数分裂。由于减数分裂而使双倍体核成为四个单倍体的核。当接合孢子萌发时,这四个单倍体核中的一个进入芽管,并借助多次的有丝分裂在减数分裂孢子囊(meiosporangium)内产生许多单倍体核。

(2)子囊孢子(ascospore):是子囊菌形成的有性孢子。它产生在一种囊状结构的子囊内。在一些低等子囊菌如酵母菌中,其子囊由两个营养细胞接合后直接形成。而在高等子囊菌中,其子囊由产囊体上形成的产囊丝产生。产囊体受精后产生多根产囊丝,产囊丝是多核的,而产囊丝的顶部为双核,它们分别来自雄器和产囊体,产囊丝形成子囊时,先由产囊丝顶端的双核细胞伸长并弯曲成1个钩状体,即产囊丝钩,接着双核在产囊丝钩内同时分裂,产生4个子核,然后产生两个隔膜,形成三个细胞,顶细胞和基部细胞都是单核的(其中1个是雄核,另1个是雌核),中间细胞(亚顶细胞)为双核,核配发生在此细胞内,核配后的细胞即为子囊母细胞。由于产囊丝钩的顶细胞弯曲成一个圆圈与产囊丝的基部细胞融合并形成1个新的产囊丝钩,这样又可重复上述过程形成子囊。由于进行多次上述重复发育过程,最终形成一丛子囊。在子囊母细胞内的双核先行核配,成为双倍体的核,然后进行减数分裂,形成4个单倍体的核,再进行一次有丝分裂,形成8个单倍体的核,最终细胞质围绕每个细胞核进行割裂,形成子囊孢子,而子囊母细胞在细胞核分裂过程中也逐渐膨大,最终发展成子囊。

子囊形状不一,通常有球形、棍棒形、圆柱形等。子囊中的孢子数一般为2的倍数。多数为8个,极少数可达32甚至1024个。子囊孢子形状多样,一般为椭圆、圆形或线形,外壁光滑、有瘤或有刺,单胞或多胞,无色或有色,这些特征也是子囊菌分类的重要依据。

(3)担孢子(basidiospore):是担子菌产生的有性孢子。在担子菌中,其两性器官大多已退化,所以其有性生殖通常首先是以菌丝结合方式产生双核菌丝。而双核菌丝的顶细胞一般可进一步膨大为担子,其内的双核配合形成一个双倍体的细胞核,经过减数分裂形成4个单倍体的核,同时在担子顶端生出4个小梗,小梗顶端稍微膨大,4个核分别进入4个小梗内,最后形成4个外生的单倍体的担孢子。担孢子通常为圆形、椭圆形、肾形和腊肠形等。

2. 真菌的有性子实体类型 像真菌无性繁殖时通常可产生无性子实体一样,真菌在有性生殖时也能形成繁简不一,容纳孢子的各种类型的子实体。低等真菌有性子实体结构简单,体型小。高等真菌子实体结构复杂,体型大。下面以子囊菌和担子菌的子实体为例,作一简介。

在多数子囊菌中,子囊是被包裹在一个由菌丝组成的包被内,形成具有一定形状和结构的子实体,称为子囊果(ascocarp)。主要的子囊果有以下五种类型:①裸囊壳(gymnothecium),子囊裸生,没有包被;②闭囊壳(cleistothecium),子囊被封闭在一个球形的、缺乏孔口的子囊果内;③子囊壳(perithecium),子囊生于顶端有孔口的、烧瓶状或球状子囊果内;④子囊盘(apothecium),子囊生于一盘状或杯状开口的子囊果内,子囊与侧丝(子囊间的不孕菌丝)平行排列形成子实层,子囊顶部全裸露;⑤子囊座(ascostroma),还有一类子囊菌,它们的子囊是单独地、成束或成排地生于子座的腔内,因而子座本身便是子囊果的壁,这种含有子囊的子座称为子囊座,而子囊座内着生子囊的腔,称为子囊腔(locule)。

(三)准性生殖

真菌除进行无性繁殖和有性生殖外,有些真菌具有另一种生殖方式——准性生殖(parasexuality)。所谓准性生殖,实际是指真菌在无性繁殖过程中导致基因重组的过程。这种重组不依赖有性生殖,但它与有性生殖是殊途同归的。准性生殖是 Pontecorvo 和 Roper(1952)在构巢曲霉中首先发现的。后来相继在无性型真菌(半知菌)、担子菌和子囊菌中也发现有这一过程。准性生殖过程包括异核体形成、杂合二倍体的形成、有丝分裂交换和单倍体化。

在自然界中,自发形成杂合二倍体的频率很低,如构巢曲霉仅以 $10^{-5} \sim 10^{-7}$ 这样低的频率在异核体中发生核融合,形成稳定的杂合二倍体。通常可根据孢子颜色的不同将杂合二倍体与异核体加以区别。

目前已报道发生准性生殖的真菌有构巢曲霉、烟曲霉、黑曲霉、尖孢镰刀菌、白念珠菌等。

第二节 真菌感染的流行病学

一、真菌感染的流行病学

近年来,真菌感染引起的死亡人数和比例呈明显上升趋势。在美国,真菌病占有感染性疾病死亡的比例由 1980 年的第 10 位上升到 1997 年的第 7 位。真菌败血症从 1979 年到 2000 年上升了 1 倍。

念珠菌败血症和播散性念珠菌病成为最常见的真菌感染,占有院内真菌感染的 80% 和所有感染的 15%,念珠菌败血症成为第 4 位的院内感染。自氟康唑被广泛地用于防治免疫缺陷患者的侵袭性真菌感染以来,由白念珠菌引起的感染的构成比有下降趋势,而对氟康唑不敏感的其他非白念珠菌、曲霉、接合菌等引起的感染相应增加,其中光滑念珠菌成为新的重要条件致病真菌,光滑念珠菌所致的念珠菌菌血症发生率有明显增高,占美国所有念珠菌菌血症的 20%、欧洲的 15%、亚洲的 10%、南美洲的 5%。

HIV 感染者是隐球菌病的易感人群。在欧洲和美国有 68%~89% 隐球菌感染患者存在 HIV 感染,明显高于其他免疫受损人群,包括器官移植、恶性血液病、恶性肿瘤、长期应用皮质类固醇激素治疗等。除鸽粪外,桉树和杏仁树为新生隐球菌的重要传染源,且在寒冷气候带更流行。非洲人较白人 AIDS 患者更多伴发隐球菌感染。移植后应用钙调神经蛋白抑制药(他克莫司、环孢素)能降低新生隐球菌感染者出现中枢神经系统症状的机会。

目前,曲霉是丝状菌中最常引起感染的真菌,曲霉病已成为第二位的院内真菌感染。主要

发生于严重的中性粒细胞减少的肿瘤患者,干细胞移植受者,长期化疗者,使用免疫抑制药、糖皮质激素、肿瘤坏死因子等的患者。干细胞移植后,侵袭性曲霉病的 3 个月病死率为 68%,明显高于实体器官移植者的 29%病死率。引起曲霉感染的病原体主要是烟曲霉,其次为黄曲霉、土曲霉、黑曲霉。土曲霉在引起侵袭性曲霉感染病原体中占 3%~12.5%,是曲霉血症的主要原因。

其他少见的机会性真菌,如接合菌、镰刀菌、赛多孢子菌、毛孢子菌、马拉色菌引起感染的报道也越来越多。

球孢子菌病、组织胞浆菌、马尔尼菲青霉病等呈地方性流行。随着美国西南部地区的城市化,球孢子菌病、组织胞浆菌病的发病增多。马尔尼菲青霉病在我国的东南部、东南亚一带发病率高。1999—2003 年,在加拿大西南部发生了格特隐球菌感染的暴发,且患者为免疫正常人群。

二、真菌感染的危险因素

人群对浅部真菌病普遍易感染,似乎没有明显的宿主易感性因素。而深部真菌感染多发生在免疫系统有损害的人群。

(一)免疫受损

宿主的免疫状态决定了宿主暴露于真菌后是否发病、发病的严重程度及预后等。宿主抵抗侵袭性真菌感染主要依赖于黏膜屏障、吞噬细胞形成的天然免疫、细胞介导的获得性免疫,目前认为体液免疫在真菌感染免疫中的作用不太大。

1. 中性粒细胞减少和吞噬功能障碍 念珠菌败血症与中性粒细胞减少密切相关。长期中性粒细胞减少也是曲霉病、接合菌病、镰刀菌病、毛孢子菌病的易感因素。由于抗真菌药物的预防性应用,在过去的十几年中,高危人群中的念珠菌病发病有下降趋势,而曲霉病和其他侵袭性真菌感染则呈上升趋势。吞噬功能障碍是侵袭性真菌感染的另一个危险因素,如慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD),患者因吞噬细胞的吞噬功能障碍,常发生真菌感染,尤其是曲霉感染。

2. 细胞免疫功能受损 HIV 感染,接受免疫抑制药治疗的个体,细胞免疫功能受损。细胞免疫功能受损与黏膜念珠菌病、卡氏肺孢子菌肺炎、隐球菌病、播散性地方性真菌病的发生有关。在 HIV/AIDS 患者,上述真菌病与 $CD4^+$ T 细胞计数的关系已非常明确,具体见表 1-1。

表 1-1 HIV 感染者 $CD4^+$ T 细胞计数与真菌感染的关系

$CD4^+$ T 细胞计数 (个/ μ l)	真菌感染
>500	念珠菌阴道炎
200~500	口咽念珠菌病
<200	卡氏肺孢子菌肺炎、播散性组织胞浆菌病、播散性球孢子菌病
<100	隐球菌病、念珠菌性食管炎、马尔尼菲青霉病

3. 造血干细胞移植、实体器官移植 造血干细胞移植、实体器官移植受者是真菌感染的高发人群。这些患者因使用免疫抑制药预防免疫排斥反应,其后果之一是免疫系统受到严重抑制,真菌感染发生。干细胞移植后真菌感染(表 1-2)的主要因素是中性粒细胞减少和黏膜屏