

WHO 真菌重点病原体感染 实验诊断与临床治疗

主 审 朱利平

主 编 吴文娟 徐和平 余跃天 沈银忠

副主编 周万青 曾令兵 郭 建 徐春晖

WHO FPPL
国内专家全新解读

48 位专家

21 个典型示范病例

19 种真菌重点病原体

感染诊治全貌

WHO 真菌重点病原体感染 实验诊断与临床治疗

主 审 朱利平

主 编 吴文娟 徐和平 余跃天 沈银忠

副主编 周万青 曾令兵 郭 建 徐春晖

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

WHO真菌重点病原体感染实验诊断与临床治疗 / 吴文娟等主编. — 上海 : 上海科学技术出版社, 2023.9
ISBN 978-7-5478-6274-2

I. ①W… II. ①吴… III. ①真菌病—病原体—感染—实验室诊断②真菌病—病原体—感染—诊疗 IV. ①R446.5②R519

中国国家版本馆CIP数据核字(2023)第147615号

WHO 真菌重点病原体感染实验诊断与临床治疗

主 审 朱利平

主 编 吴文娟 徐和平 余跃天 沈银忠

副主编 周万青 曾令兵 郭 建 徐春晖

上海世纪出版(集团)有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海市闵行区号景路 159 弄 A 座 9F-10F)

邮政编码 201101 www.sstp.cn

上海普顺印刷包装有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 17

字数 318 千字

2023 年 9 月第 1 版 2023 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-6274-2/R·2809

定价: 119.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向印刷厂联系调换

内容提要

本书紧紧围绕真菌病原体感染这一全球公共卫生问题,在解读《WHO 真菌重点病原体清单》(WHO FPPL)的基础上,详细介绍该清单中 19 种真菌病原体及其所致疾病的病原学、流行病学、检测方法、诊断路径、药敏试验和耐药机制、治疗原则及相关进展,并从临床诊疗的角度列举了这些真菌病原体感染所致的 21 个典型病例,为侵袭性真菌感染的实验诊断与临床诊疗提供实践范例。

本书可提高国内各级医疗机构内实验室检测人员、临床医师和公共卫生从业人员对这些真菌病原体及其所致感染的总体认识和临床实践能力,防止真菌耐药性的形成和传播,从而规范真菌感染的实验诊断和治疗。

本书 编委会

主 审

朱利平 复旦大学附属华山医院

主 编

吴文娟 同济大学附属东方医院

徐和平 厦门大学附属第一医院/厦门大学公共卫生学院

余跃天 上海交通大学医学院附属仁济医院

沈银忠 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

副主编

周万青 南京大学医学院附属鼓楼医院

曾令兵 南昌大学第一附属医院

郭 建 同济大学附属东方医院

徐春晖 中国医学科学院血液病医院

编 委 (以姓氏笔画为序)

马晓波 厦门大学附属第一医院

马爱平 厦门大学附属第一医院

王丽辉 上海交通大学医学院附属仁济医院

王洁敏 上海交通大学医学院附属仁济医院

卢桂阳 厦门大学附属第一医院

朱 波 厦门大学附属第一医院

朱 琤 上海交通大学医学院附属瑞金医院

刘敏雪 广西壮族自治区妇幼保健院

李 姝 河南省沁阳市人民医院

- 李艳玲 广西壮族自治区玉林市第一人民医院
 杨青 浙江大学医学院附属第一医院
 邹明祥 中南大学湘雅医院
 宋炜 上海市公共卫生临床中心
 陈杏春 广西医学科学院 广西壮族自治区人民医院
 陈丽华 中南大学湘雅三医院
 邵凌云 复旦大学附属华山医院
 周密 苏州大学附属儿童医院
 郑毅 核工业总医院(苏州大学附属第二医院)
 胡柳杨 广西医学科学院 广西壮族自治区人民医院
 鹿秀海 山东第一医科大学附属眼科医院
 鲁怀伟 中国科学技术大学附属第一医院

编者 (以姓氏笔画为序)

- 万菲菲 同济大学医学院
 王子文 同济大学医学院
 江英骅 复旦大学附属华山医院
 纪凌云 同济大学附属东方医院
 李颖 复旦大学附属华山医院
 李晟超 浙江大学医学院附属第一医院
 杨思敏 同济大学附属东方医院
 吴永琴 中国科学技术大学附属第一医院
 张旻 同济大学医学院
 陈鸿超 浙江大学医学院附属第一医院
 林慧萍 同济大学医学院
 周姿奕 同济大学医学院
 郑燕青 厦门大学附属第一医院
 赵璧和 上海市公共卫生临床中心
 查琼芳 上海交通大学医学院附属仁济医院
 黄江山 厦门大学附属第一医院
 覃开益 柳州市人民医院医疗集团医学检验中心
 覃雅爱 广西壮族自治区罗城仫佬族自治县人民医院

主编简介



吴文娟,医学博士、主任技师、教授、博士生导师,现任同济大学附属东方医院南院检验科主任、中国女医师协会检验医学分会副主任委员、中国医学装备协会基因检测分会常委、上海市微生物学会临床微生物学专委会主任委员、上海市医学会检验医学分会微生物学组组长、上海市医学会分子诊断专科分会感染病学组组长。入选上海市学术技术带头人、上海市卫健委优秀学科带头人、国家卫生健康委药敏标准委员会专家、中国合格评定国家认可委员会主任评审员、上海市公共卫生重点学科负责人,荣获全国卫生系统新冠疫情防控先进个人、中国女医师协会五洲女子科技奖等。

主持华东地区侵袭性真菌感染协作组(ECIFIG)工作,承担国家科技重大专项、国家自然科学基金等课题和省市级人才计划 20 余项,发表论文 140 余篇,编写行业标准 10 余项,主编专著 4 部。

研究方向:病原微生物快速检测及耐药机制、医院感染控制等。



徐和平,主任技师、厦门大学公共卫生学院副教授,就职于厦门大学附属第一医院。从事临床微生物工作近 30 年,近几年主要从事真菌病的实验室检测和医学真菌形态学研究。

兼任国家卫生健康委全国真菌病监测网专家委员会委员、中国中西医结合学会检验医学分会感染性疾病实验室诊断学术委员会常务委员、中国微生物学会真菌学会委员等十余项学术任职。担任《医学参考报(微生物与感染频道)》《中国抗生素杂志》《中国热带医学》《中国真菌学杂志》和 *Mycopathologia* 等多本杂志常务编委或审稿专家。主编或参编多部医学专著。主持和参与省市科研项目多项。在核心期刊发表一作或通讯作者论文 30 余篇,其中 SCI 论文 20 余篇。

擅长于深部真菌和浅部真菌形态学鉴定。曾多次应邀在国内学术会议上讲授医学真菌相关课程。为临床微生物大讲堂真菌微信群的群主,热心为大家解答真菌日常检测中的疑问。

主要研究方向:真菌形态学研究和细菌耐药机制研究。



余跃天,医学博士、主任医师,任职于上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科,现任中华医学会细菌感染与耐药防治分会青年委员、中国研究型医院学会危重病分会常务委员、中国研究型医院学会感染病学分会常务委员、上海市微生物学会临床微生物分会副主任委员、国家卫健委人才交流中心评审专家,欧洲重症医学会(ESICM)、欧洲临床微生物和感染病学会(ESCMID)国际会员, *Journal of emergency and critical care medicine* 等 3 种 SCI 杂志感染版块客座主编, *International journal of infectious diseases* (IF: 12.7) 等 3 种 SCI 期刊编委, *Journal of infection* (IF: 38.6) 等 4 种 SCI 期刊审稿人。一作/通信发表相关 SCI 论文 60 余篇,包括指南类 5 篇,ESI 全球前 1% 高引 3 篇。

主持相关课题及人才培养计划 6 项,入选上海市优秀青年医师、医苑新星等。

研究方向:重症感染诊治。



沈银忠,医学博士、教授、主任医师、博士生导师,上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心副主任(主持工作)。WHO COVID-19 指南制定工作组成员、WHO 新冠病毒进化技术咨询专家组成员、国家感染性疾病专业医疗质量控制中心专家委员会委员、上海市预防医学会艾滋病性病防治专业委员会副主任委员、中国性病艾滋病防治协会 HIV 合并结核病专业委员会副主任委员、中华医学会感染病学分会艾滋病专业学组委员兼秘书、上海市医学会感染病专科分会委员兼秘书、上海市医师协会感染科医师分会副会长、上海市医学会感染病专科分会新发和再现传染病学组组长、中国性病艾滋病防治协会学术委员会委员兼副秘书长、上海市药学会抗生素专业委员会副主任委员。承担上海市科委医学创新研究专项重大项目 2 项,作为子课题负责人完成国家“十三五”传染病重大专项 1 项,完成上海市科委项目 2 项。2017 年获上海市医学科技一等奖(第二完成人),2021 年获中华医学科技三等奖(排名第三)。以第一作者发表 SCI 论文 25 篇。主编专著 2 部,作为副主编参编专著 5 部。

担任《微生物与感染》《中国艾滋病性病》《中国抗生素杂志》《中国感染与化疗杂志》《内科理论与实践》《上海医药》《AIDS(中文版)》和 *Viruses* 编委,《新发传染病电子杂志》副主编,《中华医学杂志英文版》以及《中华传染病杂志》等杂志的通信编委以及多本杂志审稿专家。

业务擅长:各种感染性疾病的诊治,尤其擅长艾滋病、性病、结核病、侵袭性真菌病、非结核分枝杆菌病,以及新冠病毒感染等新发传染病的诊治。

序

2022年10月25日世界卫生组织首次公布威胁健康的《真菌重点病原体清单》(WHO fungal priority pathogens list, WHO FPPL),共列出19种构成公共卫生风险的病原真菌,旨在指导针对重要侵袭性真菌病的研究、药物研发和公共卫生行动。

而在与美国西海岸跨海相望的太平洋彼岸,国内的真菌学家们也在密切监测着病原真菌的细微动向,积极开展教育培训和临床实践,为促进真菌检测和药物敏感性试验的规范开展、新技术正确解读和合理应用,引领临床真菌实验室能力建设和为国家抗菌药物合理应用提供科学支持。

由同济大学附属东方医院吴文娟教授牵头成立的华东地区侵袭性真菌感染协作组(ECIFIG),积极开展本地区侵袭性真菌的流行病学监测和多中心临床研究,通过长期持续地开展能力提升项目和建立交流合作机制,推动了本地区临床实验室真菌病微生物学检测的快速规范化发展。由吴文娟教授发起,徐和平、余跃天、沈银忠等实验室和临床专家共同编写的《WHO真菌重点病原体感染实验诊断与临床治疗》,围绕19种病原真菌的实验室检测方法、诊断路径和临床诊治进行详细介绍,尤其精选了21个真实世界临床病例进行解读,从诊治原则到个体化方案,图文并茂,思路缜密,读来令人手不释卷。

2023年5月5日,世界卫生组织宣布不再将新冠疫情列为全球公卫紧急事件。雨后复斜阳,关山阵阵苍。新冠后疫情时代,预防和控制感染与传染性疾病仍然需要人类长期和常态化面对,迎接未知挑战。生活方式的改变、医疗技术的发展,微生物界在适应宿主环境的过程中菌群协作、物种进化。与微生物界相处,人类赢得未来的策略,需要持续的科学发展和全社会协作。



中国工程院院士
海军军医大学皮肤性病与真菌病研究所所长
上海市医学真菌研究所所长
2023年6月于上海

前言

感染性疾病是全球死亡和致残的主要原因之一。2017年,世卫组织在细菌耐药问题日益突出的背景下,制定了第一份《细菌重点病原体清单》(WHO bacterial priority pathogens list, WHO BPPL),以呼吁采取全球行动。近年来,随着新冠病毒感染、流感等在全球范围的大流行,侵袭性真菌病(invasive fungal diseases, IFDs)总体呈上升趋势,尤其在免疫功能低下的人群中,已被认为是致死的重要原因之一。2022年10月25日世界卫生组织首次公布威胁人类健康的《真菌重点病原体清单》(WHO fungal priority pathogens list, WHO FPPL),共列出19种构成公共卫生风险的真菌病原体。WHO FPPL首次系统地确定真菌病原体的优先列入次序,强调真菌感染在全球范围内日趋严重,进行真菌病原体流行病学、实验诊断、耐药机制研究以及抗真菌药物研发的需求迫在眉睫,其目的是进一步推动真菌感染诊治能力的提升及政策干预,以加强对抗真菌感染和真菌耐药问题的全球行动。

为了促进临床感染科医师、实验室人员和公共卫生工作者对世界卫生组织行动计划的理解和在实际工作中真菌感染诊断和临床能力的提升,本书将围绕《真菌重点病原体清单》(WHO FPPL),对其中三个优先级19种真菌病原体的实验诊断和临床治疗进行详细介绍。因此,书稿分为三个部分:WHO真菌重点病原体清单(WHO FPPL)解读、WHO FPPL中真菌病原体检测和药物敏感性,以及WHO FPPL中真菌病原体感染临床治疗(策略、原则和疑难病例解析)。涉及的真菌病原体包括:①严重级别组(critical priority group)的新型隐球菌、耳念珠菌、烟曲霉和白念珠菌;②高级别组(high priority group)的光滑那他酵母(光滑念珠菌)、组织胞浆菌属、真菌性足菌肿病原体、毛霉目、镰刀菌属、热带念珠菌和近平滑念珠菌;③中级别组(medium priority group)的赛多孢霉属、多育节荚孢霉、球孢子菌属、库德里阿兹威毕赤酵母(克柔念珠菌)、格特隐球菌、马尔尼菲篮状菌、耶氏肺孢子菌和副球孢子菌属。

本书主创人员均为华东地区侵袭性真菌感染协作组(ECIFIG)成员单位的临床医师和实验室技术人员,在临床一线和实验诊断工作中积累了丰富的实践经验,并查阅大量文献,结合最新的指南共识如COVID-19相关曲霉病和毛霉病的诊治原则等,以期最大程度将新兴技术和前沿进展介绍给读者,改善实验室和临床对WHO FPPL中所列真菌病原体的总体认识,进一步规范和提高真菌感染的实验诊断技术和抗真菌治疗水平,延缓抗真菌药物耐药性的进展。

本书在编写过程中得到了上海市微生物学会领导和专家们的悉心指导和帮助,以及同济大

学医学院研究生张旻、杨思敏、周姿奕、林慧萍和万菲菲等人协助文稿校对,在此表示衷心感谢!

本书的主要读者为实验室技术人员、检验医师、临床医师、护理人员、医院感染防控和公共卫生管理等相关人员。囿于编写组成员学术水平和调查研究能力有限,本书内容可能存在偏颇或错误,恳请读者批评指正。

吴文娟

2023年6月于上海

目 录

第一章 WHO 真菌重点病原体清单(WHO FPPL)解读	1
第一节 出台背景	1
第二节 真菌病原体优先级评定机制	3
第三节 当前对真菌感染的认识	6
第四节 控制真菌感染的全球策略	7
第二章 WHO FPPL 中真菌病原体检测和药物敏感性	9
第一节 新型隐球菌	9
一、概述	9
二、病原学介绍	10
三、流行病学与所致疾病	11
四、检测方法和诊断路径	13
五、药敏试验和耐药机制	17
第二节 耳念珠菌	20
一、概述	20
二、病原学介绍	21
三、流行病学与所致疾病	22
四、检测方法和诊断路径	23
五、药敏试验和耐药机制	25
第三节 烟曲霉	28
一、概述	29
二、病原学介绍	29
三、流行病学与所致疾病	29
四、检测方法和诊断路径	30
五、药敏试验和耐药机制	33

第四节 白念珠菌	36
一、概述	36
二、病原学介绍	37
三、流行病学与所致疾病	37
四、检测方法和诊断路径	37
五、药敏试验和耐药机制	40
第五节 光滑那他酵母(光滑念珠菌)	42
一、概述	43
二、病原学介绍	43
三、流行病学与所致疾病	44
四、检测方法和诊断路径	44
五、药敏试验和耐药机制	45
第六节 组织胞浆菌属	47
一、概述	48
二、病原学介绍	48
三、流行病学与所致疾病	49
四、检测方法和诊断路径	50
五、药敏试验和耐药机制	51
第七节 真菌性足菌肿病原体	52
一、概述	53
二、病原学介绍	53
三、流行病学与所致疾病	57
四、检测方法和诊断路径	59
五、药敏试验和耐药机制	66
第八节 毛霉目	71
一、概述	71
二、病原学介绍	72
三、流行病学与所致疾病	73
四、检测方法与诊断路径	75
五、药敏试验和耐药机制	77
第九节 镰刀菌属	81
一、概述	81
二、病原学介绍	82
三、流行病学与所致疾病	82

四、检测方法和诊断路径	84
五、药敏试验和耐药机制	86
第十节 热带念珠菌	87
一、概述	87
二、病原学介绍	88
三、流行病学与所致疾病	89
四、检测方法和诊断路径	90
五、药敏试验和耐药机制	90
第十一节 近平滑念珠菌	94
一、概述	94
二、病原学介绍	95
三、流行病学与所致疾病	96
四、检测方法和诊断路径	96
五、药敏试验和耐药机制	96
第十二节 赛多孢霉属	99
一、概述	100
二、病原学介绍	100
三、流行病学与所致疾病	101
四、检测方法和诊断路径	103
五、药敏试验和耐药机制	105
第十三节 多育节荚孢霉	107
一、概述	107
二、病原学介绍	108
三、流行病学与所致疾病	108
四、检测方法和诊断路径	110
五、药敏试验和耐药机制	111
第十四节 球孢子菌属	112
一、概述	113
二、病原学介绍	113
三、流行病学与所致疾病	114
四、检测方法和诊断路径	114
五、药敏试验和耐药机制	115
第十五节 库德里阿兹威毕赤酵母(克柔念珠菌)	117
一、概述	117

二、病原学介绍	118
三、流行病学与所致疾病	118
四、检测方法和诊断路径	119
五、药敏试验和耐药机制	120
第十六节 格特隐球菌	122
一、概述	122
二、病原学介绍	123
三、流行病学与所致疾病	123
四、检测方法和诊断路径	124
五、药敏试验和耐药机制	126
第十七节 马尔尼菲篮状菌	128
一、概述	128
二、病原学介绍	129
三、流行病学与所致疾病	130
四、检测方法和诊断路径	131
五、药敏试验和耐药机制	135
第十八节 耶氏肺孢子菌	138
一、概述	138
二、病原学介绍	139
三、流行病学与所致疾病	139
四、检测方法与诊断路径	140
五、药敏试验和耐药机制	146
第十九节 副球孢子菌属	148
一、概述	148
二、病原学介绍	149
三、流行病学与所致疾病	150
四、检测方法和诊断路径	151
五、药敏试验和耐药机制	153
第三章 WHO FPPL 中真菌病原体感染临床治疗	156
第一节 抗真菌药物及抗真菌治疗策略	156
一、抗真菌药物发展史	156
二、抗真菌药物简介	156
三、真菌鉴定与治疗药物选择	159

四、抗真菌治疗注意事项	160
五、抗真菌治疗的新挑战	161
第二节 感染治疗原则	163
一、新型隐球菌	163
二、耳念珠菌	165
三、烟曲霉	166
四、白念珠菌	168
五、光滑那他酵母(光滑念珠菌)	170
六、组织胞浆菌属	171
七、真菌性足菌肿病原体	172
八、毛霉目	173
九、镰刀菌属	176
十、热带念珠菌	177
十一、近平滑念珠菌	179
十二、赛多孢霉属	180
十三、多育节荚孢霉	181
十四、球孢子菌属	182
十五、库德里阿兹威毕赤酵母(克柔念珠菌)	184
十六、格特隐球菌	185
十七、马尔尼菲篮状菌	186
十八、耶氏肺孢子菌	187
十九、副球孢子菌属	189
第三节 临床病例精选及解析	190
病例一、播散性隐球菌病合并噬血细胞综合征	190
病例二、HIV 相关隐球菌性脑膜炎、免疫重建炎症综合征	193
病例三、耳念珠菌血流感染	195
病例四、COVID-19 相关肺曲霉病(CAPA)	198
病例五、烟曲霉致变应性支气管肺曲霉病(ABPA)	201
病例六、白念珠菌血症并发感染性心内膜炎	203
病例七、光滑那他酵母菌导致复杂性泌尿系统感染	205
病例八、反复发热的播散型组织胞浆菌病	207
病例九、糖尿病患者并发鼻-眶-脑毛霉病	209
病例十、肾移植术后继发播散性微小根毛霉感染	214
病例十一、镰刀菌致感染性角膜炎	217

病例十二、新冠肺炎合并热带念珠菌病	220
病例十三、肝癌术后近平滑念珠菌血流感染	224
病例十四、尖端赛多孢霉肺部感染	226
病例十五、多育节荚孢霉血流感染	230
病例十六、格特隐球菌重症肺炎和脑膜炎	232
病例十七、非 HIV 感染患者播散性马尔尼菲篮状菌病	234
病例十八、马尔尼菲篮状菌面部软组织感染	238
病例十九、肾移植术后继发肺孢子菌肺炎	240
病例二十、HIV 相关肺孢子菌肺炎	245
病例二十一、输入性播散型球孢子菌病	247