

• 专家共识 •

中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识

《中华传染病杂志》编辑委员会

一、前言

利什曼病(leishmaniasis)全球易被忽视的传染病之一,每年有 150 万~200 万新发病例。随着卫生防疫工作的开展,我国利什曼病发病率已显著降低,但西北与西南一些省份仍属于利什曼病流行区。当前我国各大城市的流动人口也大幅度增加,输入性利什曼病也不少见。过去 10 多年来我国在利什曼病的诊断和治疗上已经有了较大进展,但目前指导文件仍是《GB15986-1995 中华人民共和国国家标准:黑热病诊断标准及处理原则》^[1]。因此,经国内感染病及相关临床专家反复讨论,根据中国的病原学分布、流行病学特点,结合临床实践与国际诊治进展制定了《中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识》,以提高我国利什曼病的临床诊治水平。

二、病原学与流行病学

利什曼原虫归类于锥虫科,利什曼属,进一步又可分为 30 种利什曼原虫,其中约 20 种能致病,常见致病的有杜氏利什曼原虫(*L. donovani*)、婴儿利什曼原虫(*L. infantum*)以及热带利什曼原虫(*L. tropica*)等。白蛉是利什曼病的媒介昆虫,主要通过雌性白蛉叮咬传播。双翅目毛蠓科白蛉亚科的小型昆虫统称为白蛉,全世界共 500 多种,但只有 31 种被明确可传播利什曼病。当白蛉叮咬人体时,前鞭毛体从白蛉消化道释出并反流至人体血液循环。前鞭毛体随即入侵巨噬细胞,形成无鞭毛体后在细胞内复制,然后无鞭毛体不断入侵新的巨噬细胞。

除人类外,利什曼原虫能感染多种哺乳动物,包括啮齿类、犬科、贫齿类、灵长类等,这些哺乳动物均可作为储存宿主。通过输血及静脉药瘾、甚至垂直传播引起的感染也有报道,但流行病学意义不大。

我国的利什曼病以内脏利什曼病为主,根据感染的利什曼原虫种属、传染源以及传播媒介分为人源型内脏利什曼病(anthroponotic visceral leishmaniasis,

AVL)、山丘型内脏利什曼病(mountainous sub-type of zoonotic visceral leishmaniasis, MST-ZVL)和荒漠型内脏利什曼病(desert sub-type of zoonotic visceral leishmaniasis, DST-ZVL)。AVL 由杜氏利什曼原虫引起,主要分布在新疆维吾尔自治区,患者为保存宿主,长管白蛉和中华白蛉为主要媒介。MST-ZVL 由婴儿利什曼原虫引起,犬为主要的宿主,中华白蛉为媒介。DST-ZVL 主要流行在西北沙漠地区,主要由亚历山大白蛉和吴氏白蛉引起,保存宿主尚不明确。

由于我国主要的利什曼原虫种类为杜氏利曼原虫和婴儿利什曼原虫,皮肤利什曼病有散发的报道但较少见,也缺乏相应的流行病学数据。2015 年新发内脏利什曼病 507 例,为近 10 年较高水平。但发病率仍维持在较低水平,为 0.0372/10 万^[2]。近年来,内脏利什曼病主要分布在我国西北部,西南部分区域也有较多病例报道,其中发病率最高的 3 个地区为新疆维吾尔自治区、甘肃省、四川省。内蒙古自治区、陕西省、山西省等为流行区。非流行区病例主要是去流行区务工的成年人,且以男性体力工作者为主,而流行区则以婴幼儿为主^[3]。

三、临床表现

人感染利什曼原虫后在病理学上表现为脾脏白髓显著萎缩,伴胸腺依赖区坏死和纤维化,淋巴细胞减少而含有原虫的组织细胞聚集和浆细胞增生,红髓则有大量浆细胞和组织细胞,脾血窦内皮细胞增生。淋巴结受感染则表现为副皮质区小淋巴细胞消失,浆细胞和组织细胞增生。皮肤利什曼病的基本表现为在单核吞噬内发现无鞭毛体以及伴随的肉芽肿性炎症反应。临床表现呈多样性,可分为无症状携带者、内脏利什曼病和皮肤利什曼病等。不同类型的利什曼病由不同的原虫感染引起,但有重叠。

1. 内脏利什曼病:又称黑热病(kala-azar),一般由杜氏利什曼病原虫与婴儿利什曼原虫引起,也有报道亚马逊利什曼原虫和热带利什曼原虫感染的病例。部分患者开始并无临床症状,跟踪随访后出现临床表现。在流行区,内脏利什曼病可表现为缓慢发展的病程,潜伏期 10 d~1 年不等,可出现长期不

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.10.001

基金项目:中国科协精品科技期刊工程第四期(2015-2017)

通信作者:张文宏,复旦大学附属华山医院感染科,200040,

Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn

规则发热伴畏寒、寒战,肝、脾肿大,渐进性贫血,淋巴结肿大及消耗症状;面部、四肢及腹部皮肤颜色变深,故名“黑热病”。散发病例急性起病,感染 3 周~2 年后突然出现畏寒、发热,体质量迅速下降,易出现溶血性贫血、急性肾功能不全和黏膜出血等罕见并发症。内脏利什曼病未经治疗,病死率超过 90%。此外,内脏利什曼病还可表现为单纯淋巴结受累肿大而肝脾不大,称之为淋巴结型利什曼病。

2. 皮肤利什曼病:国内有时称为皮肤黑热病,但国际上普遍将“黑热病”一词作为内脏利什曼病的别称,而仅称本病为皮肤利什曼病。任何种类的利什曼原虫感染均可引起本病,但以维纳尼亚亚属的利什曼原虫多见,利什曼亚属的热带利什曼原虫、硕大利什曼原虫和婴儿利什曼原虫也可致病。大多数患者感染后并无症状,潜伏期(2 周~3 个月)后在白蛉叮咬处的皮肤出现一瘙痒性小红斑,随后形成丘疹,2 周~6 个月内逐渐形成溃疡,此为典型皮肤病灶。病灶在 2~15 个月内自愈,遗留大小不等的瘢痕。自愈后对利什曼原虫具有终身免疫力,且对其他原虫种类有交叉免疫。此外,还有复发性、播散性和弥漫性 3 种特殊类型的皮肤利什曼病。复发性和播散性病灶内原虫少见,弥漫性见于细胞免疫缺陷患者,当头面部受累时临床表现类似结核样麻风,病灶内富含原虫,不形成溃疡,无法自愈且容易复发。

黏膜利什曼病现多从皮肤利什曼病中分离出来独立成为一种类型,大多数由巴西利什曼原虫感染引起,巴拿马利什曼原虫、杜氏利什曼原虫等也可致病。1%~10%的患者在局灶性皮肤利什曼病痊愈后 1~5 年内发生黏膜受累,25%的皮肤利什曼病起病之初已有黏膜病变。黏膜利什曼病常造成口鼻、咽部黏膜和软腭损害,甚至累及上呼吸道,无法自愈且治疗十分困难。

其他皮肤表现的黑热病类型包括黑热病后皮肤利什曼病(post kala-azar dermal leishmaniasis, PKDL),成功治疗杜氏利什曼原虫所致的内脏利什曼病后 2~7 年,5%~10%的患者会发生 PKDL,也有报道发生率高达 50%,甚至在治疗利什曼病过程中即可出现。临床表现为色素缺失的皮疹或红色斑疹,随后形成丘疹或结节样浸润,有时易与麻风和白癜风混淆。PKDL 可能累及口腔、生殖器黏膜及结膜,可能与利什曼原虫引发的皮肤免疫损伤有关。

3. 特殊人群利什曼原虫感染表现:① HIV 感染者大多表现为内脏利什曼病,伴或不伴皮肤表现,其治疗应答率低下、复发率高(未经 HART 者 1 年内 90% 复发),且会加重艾滋病(共感染者的 CD4⁺ T 万方数据

淋巴细胞计数常处于较低水平),治疗耐受性和反应性也较差。HAART 虽能延长复发时间间隔,但不能有效阻止利什曼病复发(CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 200 个/ μ L 者尤为明显),因此治疗方案亦与一般患者不同(详见第六部分)。② 其他免疫缺陷人群,如器官移植者并发利什曼病的数量正逐年增长。其中肾移植患者占多数,绝大多数表现为内脏利什曼病。治疗成功率明显优于 HIV 感染者,复发率低于 HIV 感染者。

四、实验室检查

1. 一般检查:内脏利什曼病患者血常规大多有不同程度白细胞系、红细胞系和血小板系下降,其中贫血最为常见(>90%),骨髓象提示白细胞毒性变、巨核细胞成熟障碍、缺铁性贫血,而外周血多克隆性丙种球蛋白显著升高则为其特征性的实验室检查特点之一。

2. 病原学检查:骨髓、淋巴结和脾脏穿刺液镜检仍是内脏利什曼病最可靠的确诊方法。通过吉姆萨染色可见细胞质呈淡蓝色,细胞核和动基体呈紫色的无鞭毛体。脾脏穿刺液诊断价值最高(特异度和敏感度均 > 90%),其次为骨髓(敏感度 53%~86%)和淋巴结(敏感度 53%~65%)。皮肤病灶镜检或培养敏感度较低(15%~70%),结合免疫荧光技术可提高检出率。各种基于 PCR 的检测方法显示出良好的应用前景,如取材得当,敏感度和特异度接近 100%,并且可以进行种属鉴定。因此在皮肤利什曼病等活组织检查标本中原虫数量较少的情况下宜采用 PCR 明确诊断^[4]。但目前国内缺乏适用的商用试剂盒,分子诊断尚未广泛开展。

3. 特异性抗体检查:血清学检查是目前诊断利什曼病,尤其是内脏利什曼病的重要方法,其中以基于 rK39 抗原的快速检测应用最为广泛,在国内也广为应用。K39 是从恰氏利什曼原虫(*Leishmaniachagasi*)中分离出的一段含 39 个氨基酸的保守序列,并且发现其在杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫等易造成内脏利什曼病的种属中以保守抗原的形式存在,其基因片段重组抗原即 rK39。ELISA 或免疫层析法都是检测循环中针对 rK39 的 IgG 抗体的可靠手段。目前我国使用基于 rK39 的抗体检查,诊断内脏利什曼病的敏感度(97%~100%)和特异度(83%~85%)均很高^[3],且已经有了商业化检测试纸,操作简单、价格低廉,易于在基层开展。抗体检查的缺点是不能鉴别治疗后疾病是否复发,且在高度流行区域,不能区分现症者和无症状感染者^[4]。因此,在流行区仅有 rK39 阳性而无临床症状不能作为诊断

依据。对于 HIV 感染者,因其免疫缺陷,抗体检查阴性时不能排除利什曼原虫感染,应进行其他检查。在不能获得该项检查的医院可以与当地 CDC 联系,以进行进一步的检测。

4. 抗原检测与分子生物学检测:乳胶凝集试验(latex agglutination test)检测尿中原虫抗原特异性较好,但敏感度差异较大(35.8%~100.0%),适合在 HIV 感染者中应用。分子生物学检测可选择 PCR,但供选择的成熟技术较少,有文献报道用二代测序等方法成功诊断骨髓穿刺与活组织检查未能发现的病例,将来有可能应用于临床。

五、诊断标准

传统的利什曼病确诊均需要病原学证据,但随着实验室检查的发展,目前国际上内脏利什曼病和黏膜利什曼病在具有典型临床表现的基础上辅助血清学证据也能确诊^[4]。在临床中可将利什曼病分为疑似病例、临床诊断和确诊病例 3 类,以提高可操作性。

1. 内脏利什曼病的诊断

诊断要点:

①流行病学史:利什曼病流行区内的居民,或在流行区有生活工作史。

②临床表现:长期不规则发热,脾脏呈进行性肿大,肝脏轻度或中度肿大,白细胞计数降低,贫血,血小板计数减少或有鼻出血及齿龈出血等,有时可伴有淋巴结肿大。

③血清学检查:rK39 抗体阳性,或利什曼原虫乳胶凝集试验阳性。

④病原学检查:在骨髓、脾或淋巴结等穿刺物涂片上查见利什曼原虫,或穿刺物培养阳性;特异性分子生物学检测阳性亦可作为病原学诊断的依据。

具备可疑流行病学史及临床表现的患者为内脏利什曼病疑似病例(诊断要点①+②)。疑似病例患者推荐进行血清学检查,血清学检查阳性的患者为临床诊断病例(诊断要点①+②+③)。疑似病例可直接进行病原学检查,发现利什曼原虫的疑似病例为确诊病例。血清学检查阴性的疑似病例,推荐进行病原学检查,若病原学阳性,亦可确诊利什曼病(诊断要点①+②+④)。

淋巴结型利什曼病是内脏利什曼病的一种特殊亚型,目前国际上均不单独分类,虽在 1995 年国标中曾单独提及,但由于内脏是否累及常难以确定,被视为特殊类型的内脏利什曼病。

2. 皮肤利什曼病

诊断要点:

①流行病学史:利什曼病流行区内的居民,或在

流行区有生活工作史。

②临床表现:在面部、四肢或躯干部有皮肤结节、丘疹、红斑或无痛性溃疡,愈合后可有凹陷性瘢痕。

③病原学检查:从结节、丘疹处吸取的组织液或皮肤组织刮取物的涂片上查见利什曼原虫。

具备可疑流行病学史及临床表现的患者为皮肤利什曼病疑似病例(诊断要点①+②)。疑似病例推荐进行病原学检查,发现利什曼原虫的疑似病例为确诊病例(诊断要点①+②+③)。由于皮肤利什曼病血清学敏感度及特异度均过低,不推荐血清学检查用于皮肤利什曼病的诊断和筛查,除非患者同时伴有内脏利什曼病的临床表现。

3. 其他特殊类型利什曼病

①黏膜利什曼病:具备可疑流行病学史及临床表现的患者为内脏利什曼病疑似病例。疑似病例推荐进行血清学检查,血清学检查阳性为临床诊断病例。疑似病例可直接进行病原学检查,发现利什曼原虫的疑似病例为确诊病例。血清学检查阴性的疑似病例,推荐进行病原学检查,若病原学阳性,亦可确诊利什曼虫病。

②PKDL:具备可疑流行病学史及临床表现的患者为 PKDL 疑似病例。疑似病例推荐进行病原学检查,发现利什曼原虫的疑似病例为确诊病例。不推荐血清学检查用于 PKDL 的诊断。因为血清学检查不能判断是否为活动性利什曼病;疫区无症状携带者也可呈血清学阳性,但其不符合既往利什曼病病史的定义。

六、治疗

无论是对于皮肤利什曼病或内脏利什曼病,仅依据临床表现及流行病学史,尚不足以与其他疾病鉴别,诊断准确度低;同时,治疗利什曼病的药物不良反应较多。因此,对利什曼病的疑似诊断患者,仍应积极寻找利什曼病特异的血清学及病原学证据,临床确诊后尽快进行治疗。

利什曼原虫感染具有显著的临床异质性,因而难以找出一种普遍合适的治疗方案。目前我国最常用的抗利什曼原虫药物是锑剂,但锑剂产生的耐药性已不少见。目前,国际上推荐两性霉素 B 作为利什曼原虫的一线治疗药物。我国也有两性霉素 B 成功治疗利什曼病的报道,但尚缺乏良好的队列研究。

感染者的感染虫种不同、受累部位不同、基础疾病不同,其治疗方案与治疗效果也不同,现行的治愈标准尚未统一。临床治愈以临床症状、体征完全缓解为标志(如患者的发热、脾肿大缓解与血常规恢复正常);病原学治愈以治疗后利什曼虫的完全消失

(穿刺物涂片、培养或 PCR 检测)为标志;血清学治愈以血抗体效价的大幅下降或皮试由阳性转为阴性为标志。然而患者达到临床治愈时,往往极少伴随病原学治愈,组织中(如淋巴结)常仍可检出利什曼原虫,这可能是利什曼病治愈后复发的原因之一。临床医师在判断治疗终点时,应注意寻找病原学治愈证据。

治疗推荐 1:疑似病例的诊断需要利什曼病特异的血清或病原学依据,不推荐诊断性治疗。临床确诊利什曼原虫感染的患者即有抗利什曼原虫的治疗指征。

治疗推荐 2:患者结束药物治疗时,应再次进行病原学检查并获得治愈依据,包括骨髓、淋巴结、脾脏穿刺物涂片和培养阴性、血分子生物学诊断阴性以及临床治愈后 6 个月无复发等可作为病原学治愈的依据。

治疗推荐 3:抗利什曼原虫治疗应该在病房中而非门诊进行,治疗期间应进行疗效与药物不良反应的密切观察。

各型利什曼病的治疗方案推荐如下。

1. 内脏利什曼病:全身性的利什曼原虫感染(如内脏利什曼病),全身性应用抗利什曼原虫药物是唯一的选择,必要时可以考虑脾切除以缓解病情。对于脾功能亢进严重、确有必要行脾切除的患者,在充分评估手术风险与脾切除获益之后可以行脾切除。

在我国,锑剂仍然是首选的治疗药物,其具有便宜易得、应用经验丰富等优点,但锑剂耐药的现象时有发生,应及时发现并改用其他治疗方案。普通两性霉素 B 虽然疗效肯定,但不良反应较大,适合有用药经验的专科医师应用。两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B, L-AmB)具有疗效好,不良反应较小的优点,亦可作为首选抗利什曼原虫药,但价格远高于普通两性霉素 B,在贫穷地区的应用受限。已经证实,在国外部分地区(印度、美国) L-AmB 单用于内脏利什曼病具有良好的疗效和低复发率,并作为一线治疗方案予以推荐。在锑剂耐药、免疫缺陷人群中,两性霉素 B 仍然表现出确切的疗效。内脏利什曼病也可联合用药,结合国内临床实践,推荐锑剂联合两性霉素 B(或者 L-AmB)。其他可用于治疗利什曼病的药物还包括戊烷脒、唑类抗真菌药、米替福新、巴龙霉素等,但由于我国缺乏这些药物,而且临床实践中极少用到这些药物,故本专家共识不予推荐。

用于内脏利什曼病的治疗方案推荐如下:

① 锑剂:锑剂有葡萄糖酸锑钠(sodium stibogluconate,

SSG)和葡甲胺锑酸盐(meglumineantimoniate, MA)两种制剂,两者在化学上是等价的,活性成分均为 5 价锑离子。在我国,SSG 长期被用于利什曼病的一线治疗,常用的方案主要为“六日方案”,体质较差或病情危重的患者可采用“三周方案”。经过一个疗程未痊愈或治愈后又复发的患者,可以考虑增加剂量和疗程。

锑剂的不良反应主要是心脏毒性,表现为 T 波倒置、Q-T 间期延长,各类心律失常,其他不良反应包括关节肌肉痛、肝酶和胰酶升高等。原来正常的 Q-T 间期延长 > 0.5 s 会显著增加发生严重或致死性心律失常的风险。应用锑剂期间应密切监测药物不良反应,定期检测心电图。

锑剂初治推荐“六日方案”:SSG 总量 120~150 mg 锑/kg(成人),200~240 mg 锑/kg(儿童)。将总量平分为 6 剂,每日肌肉注射或静脉注射 1 次,一个疗程共 6 d。

锑剂初治亦推荐“三周方案”:主要用于体质较差或病情严重的患者,SSG 总量 133 mg 锑/kg(成人),200 mg 锑/kg(儿童)。将总量平分为 6 剂,每周肌肉注射或静脉注射 2 次,一个疗程共 3 周(6 次给药)。

经一个疗程未治愈或复发的患者,补救治疗首选两性霉素 B。若决定使用锑剂进行补救治疗的,可考虑在“六日方案”的基础上总量加大 1/3,疗程延长至 8 d。

② 两性霉素 B 及其含脂制剂:两性霉素 B 及其含脂制剂治疗内脏利什曼病疗效显著、复发率低、且复发后使用两性霉素 B 治疗仍然有效。普通两性霉素 B(两性霉素 B 脱氧胆酸盐)疗效确切,但不良反应较大,应在有经验的医院使用,治疗期间密切观察不良反应;两性霉素 B 含脂制剂不良反应较小,单次给药剂量可大于普通两性霉素 B。现有三种两性霉素 B 含脂制剂,包括 L-AmB、两性霉素 B 脂质体复合物(amphotericin B lipid complex, ABLC)、两性霉素 B 胶体分散剂(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD)。国际上推荐 L-AmB 作为一线治疗方案,我国已有国产 L-AmB 可供使用。国外研究显示,L-AmB 的疗效与普通两性霉素 B 相似。

两性霉素 B 主要的不良反应是肾毒性,此外还包括输液反应(血栓性静脉炎)、低血钾、心肌炎、白细胞下降、肝功能损伤等,故使用两性霉素 B 及其含脂制剂必须在有经验的医院住院治疗,且治疗过程中应密切观察不良反应。

L-AmB 推荐方案:WHO 方案为 L-AmB 3~

5 mg/(kg·d), 静脉注射, 疗程共 3~5 d (累计剂量最高 15 mg/kg); 北美方案为 L-AmB 3 mg/kg, 静脉注射, 第 1~5、14、21 天, 共给药 7 次 (累积剂量 21 mg/kg)^[5]。普通两性霉素 B (两性霉素 B 胆汁酸盐) 推荐方案: 从首日 1 mg 开始, 逐渐增加至 0.5 mg/(kg·d), 从 0.5 mg/(kg·d) 开始, 共用药 20 d。为减轻不良反应, 每次静脉滴注时间应持续至少 6 h。使用两性霉素 B 时, 应密切监测肾功能, 根据监测结果调整剂量及用药间隔。

治疗推荐 4: 铋剂及两性霉素 B 都可作为内脏利什曼病的一线治疗用药。

治疗推荐 5: 对于铋剂治疗效果不佳或铋剂耐药的患者, 推荐使用两性霉素 B 作为补救治疗方案。其他可用的补救治疗方案包括加大铋剂剂量、延长治疗时间, 以及抗利什曼原虫药物联合治疗等。

治疗推荐 6: 对于缺乏药物或者不能耐受铋剂治疗的患者, 推荐使用两性霉素 B (或者 L-AmB) 治疗。

治疗推荐 7: 出于治疗耐药病例或预防耐药性、缩短疗程、减少不良反应的考虑, 可以根据患者情况决定联用两种抗利什曼原虫药物。

2. 皮肤利什曼病、黏膜利什曼病: 皮肤和黏膜利什曼病常为利什曼原虫的局部感染。随病情轻重不同、虫种不同, 自然病史存在较大差异, 治疗措施亦应有相应的变化。皮肤和黏膜利什曼病治疗方法多样, 包括创口处理、系统性应用药物 (铋剂、两性霉素 B、米替福新)、局部应用药物 (外涂巴龙霉素、铋剂病灶内注射) 等措施。故在治疗皮肤和黏膜利什曼病时, 治疗方案的制定应咨询皮肤病专家。当皮肤和黏膜利什曼病并发有内脏利什曼病时, 往往需要全身性的治疗, 具体方案可参照内脏利什曼病的治疗方案。

杜氏利什曼原虫所致利什曼病临床治愈后数月甚至数年内, 约 10% 的患者会发生 PKDL。PKDL 治疗方案可选两性霉素 B 或者铋剂方案。对于迁延难治性 PKDL, 国外有报道化学+免疫疗法, 即 5 价铋 20 mg/(kg·d), 共 40 d, 联用疫苗 (硕大利什曼虫死疫苗+卡介苗, 每周 1 次, 共 4 次), 但目前国内无相应药品可供使用。皮肤损害消退可作为 PKDL 治愈的标志。临床用药推荐: ① L-AmB 方案: 2.5 mg/(kg·d), 连用 20 d。② 铋剂方案: (以 5 价铋计) 20 mg/(kg·d), 连用直到治愈或疗程达 2 个月。③ 普通两性霉素 B (两性霉素 B 脱氧胆酸盐) 方案: 0.5 mg/(kg·d), 连用 20 d。

3. 特殊人群

① HIV 感染等免疫低下人群: 随着 HIV 感染万方数据

者的增加, 利什曼病与 HIV 共感染已成为必须考虑的问题。我国利什曼原虫与 HIV 共感染者大多表现为内脏利什曼病, 伴或不伴皮肤利什曼病, 其治疗应答率低下, 复发率高, 且会加重艾滋病病情, 治疗耐受性也较差。HAART 可延长复发间隔时间, 但仅给予 HAART 难以有效阻止复发 (尤其当 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 200 个/ μ L 时)。此外, 铋剂对于艾滋病患者表现出更高的毒性效应, 使用时更需要注意胰腺炎和心脏毒性。有鉴于此, HAART 应当成为 HIV 与利什曼原虫共感染患者的治疗组成部分, 并且当此类患者临床治愈后, 可考虑持续给予预防性抗原虫治疗, 直到 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 > 200 个/ μ L 持续 6 个月。若无法达到 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 > 200 个/ μ L 的目标, 则可能需要终生应用预防性抗原虫治疗。

随着免疫抑制剂广泛应用于自身免疫性疾病和移植术后患者, 非艾滋病免疫缺陷患者的数量逐年上升。虽然此类患者感染利什曼原虫后亦多表现为内脏利什曼病, 但其治疗成功率明显优于艾滋病患者, 复发率也低于艾滋病患者。

治疗方案推荐如下: ① L-AmB 方案: 2~4 mg/kg, 静脉应用, 每日或隔日使用, 累计可达 20~60 mg/kg。② 普通两性霉素 B (两性霉素 B 脱氧胆酸盐) 方案: 静脉应用, 0.5 mg/(kg·d), 共 20 d。③ 铋剂: 5 价铋 20 mg/(kg·d), 肌肉注射或静脉注射, 共 30 d。

治疗推荐 8: 内脏利什曼与 HIV 共感染患者需接受抗 HIV 治疗, 无论其 CD4⁺ T 淋巴细胞计数如何。

治疗推荐 9: 推荐两性霉素 B 作为免疫功能不全的利什曼原虫感染者的一线治疗方案, 铋剂可用于两性霉素 B 耐药或无法获得时。

关于孕妇、哺乳期患者、儿童、老人、肝肾功能不全、心功能不全等特殊 HIV 人群的利什曼病治疗的研究非常有限。总体原则是要保证诊断正确、充分衡量风险与获益、根据患者特点和药物特点制定个性化治疗方案 (是否治疗、何时启动治疗、选择何种药物)。在特殊人群利什曼病的治疗过程中, 通常需要相关的感染病专家参与临床决策。

② 孕妇: 妊娠期间的内脏利什曼病常伴随着极高的危险性。妊娠期间的利什曼病常可导致孕妇死亡、自发流产或需要人工流产、早产、小于胎龄儿、利什曼病的垂直传播等危害。对于伴妊娠的内脏利什曼病患者, 治疗的获益常大于风险。与此不同的是, 妊娠期皮肤利什曼病患者未必需要立即全身性给药的治疗方案。有时单纯的伤口处理加上局部物理疗

法(如冷冻疗法)可作为权宜之计。部分患者可将全身性给药治疗推迟至孕晚期或分娩后进行。

妊娠期利什曼病的全身性药物治疗首选 L-AmB。虽然关于 L-AmB 用于妊娠期内脏利什曼病治疗的研究尚不充分,但其已可安全的用于治疗孕妇的系统性真菌感染,且作为 FDA 妊娠 B 级药物,其治疗风险相对较小。虽然如此,孕妇仍应在密切的医学观察下接受 L-AmB 治疗。

不推荐 5 价锑剂用于妊娠期患者。目前有限的临床研究发现,妊娠期间,尤其是孕早期和孕中期,使用锑剂可增加流产或早产的风险。体外研究也发现锑剂具有胚胎毒性以及生殖毒性。

③哺乳期患者:目前研究发现,乳汁中的两性霉素 B 含量极低,且其口服生物利用度极差,因此使用两性霉素 B 治疗的患者可继续哺乳。根据已有的病例报道等级的证据,接受锑剂治疗的患者,为婴儿进行哺乳并不会带来中毒水平的锑暴露。

④儿童患者:通常儿童对于全身性给药的耐受性与成人相当甚至更好,这可能与儿童所接受的药物剂量较低有关。儿童患者中锑剂的用法详见锑剂治疗部分,但经典的根据体质量计算用量的方案可能导致儿童患者锑剂用量的不足。目前发现,幼儿治疗的初始应答率低于年长儿及成人,且相同用量(根据体质量计算)下,儿童血清锑剂浓度显著低于成人,肾脏锑清除率则显著高于成人。提示儿童可能需要更大剂量的锑剂治疗,最佳的剂量调整方案有待研究。目前关于锑剂的研究多于国外开展,我国尚缺乏相关研究,这也限制了锑剂在中国儿童中的应用。两性霉素 B 制剂在儿童中的应用可能是安全的,目前尚未见到有关儿童两性霉素 B 特殊不良反应,以及两性霉素 B 儿童规范应用剂量的报道^[6]。

⑤老年人及伴合并症患者:老年人及伴肝肾肾功能不全、心脏功能不全等合并症患者的内脏利什曼病常需要系统性治疗,而皮肤利什曼病未必需要药物治疗或静脉给药。具体用药方案需结合患者特点与药物特点制定。对于有合并症或辅助检查异常的患者,使用有相应不良反应的药物时需密切监测,并及时调整药物用量,必要时请有经验的专家参与临床决策。

七、预防

目前尚未出现针对利什曼病的有效疫苗。室内喷洒防虫剂,以及使用含长效防虫剂的蚊帐可以减少利什曼病的发病率。改变居住环境墙体材料也可能有一定作用。受感染的犬类难以通过治疗根除利什曼原虫,且检查并捕杀受感染犬只不具有可操作性,故对于流行区内的犬只可推广使用含杀虫剂的项圈。由于利什曼病具有自然疫源地,其在人与自然环境中的传播途径和循环相当复杂,故难以彻底根除。

执笔者:袁宏,唐红,张跃新

参加本共识讨论的专家名单(排名不分先后,按姓氏汉语拼音排序)

白雪帆、曹武奎、陈智、陈良、陈建杰、陈澍、陈天艳、陈永平、程良斌、冯纛、甘建和、高志良、龚国忠、龚作炯、韩涛、洪亮、侯金林、胡必杰、黄祖瑚、江建宁、金昱、李欣、李家斌、李军、李兰娟、李天生、李兴旺、李用国、李智伟、梁海林、林明华、刘正印、卢洪洲、卢峪霞、孟庆华、缪晓辉、倪盛达、倪武、潘晨、彭劼、任万华、尚佳、邵凌云、盛吉芳、石荔、谭德明、唐红、田德英、万谟彬、王峰、王凯、王贵强、王慧芬、王建设、王磊、王明贵、王宇明、魏少峰、翁心华、乌云、吴疆、武淑环、肖永红、谢青、谢敬东、熊勇、徐小微、许洁、颜学兵、杨东亮、杨兴祥、易建华、余祖江、俞云松、袁宏、袁静、臧国庆、张福杰、张洁、张伦理、张文宏、张欣欣、张跃新、赵彩彦、赵龙凤、赵英仁、甄真、郑昕、朱传武

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. GB15986-1995. 中华人民共和国国家标准:黑热病诊断标准及处理原则 [S]. 北京:卫生部,1995.
- [2] 国家卫生计生委疾病预防控制中心. 2015 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2016-02-18)[2017-09-14]. <http://www.nhpc.gov.cn/jkj/s3578/201602/b9217ba14e17452aad9e45a5bcc6b65.shtml>.
- [3] Lun ZR, Wu MS, Chen YF, et al. Visceral Leishmaniasis in China: an Endemic Disease under Control [J]. Clin Microbiol Rev, 2015,28(4): 987-1004. DOI:10.1128/CMR.00080-14.
- [4] WHO. Control of the leishmaniases [R]. Geneva: World Health Organization, 2010.
- [5] Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review [J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28(5):426-437. DOI:10.1097/QCO.000000000000194.
- [6] Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(12):e202-264. DOI:10.1093/cid/ciw670.

(收稿日期:2017-09-14)

(本文编辑:李欣)