



致命真菌：被忽视的敌人

撰文 玛丽安·麦肯纳(Maryn McKenna) 翻译 冯健举

4 ——/致命的病原真菌/

孢子丝菌找到了一种新的传播方式,山谷热也扩大了自己的传播区域。而耳念珠菌也采用了类似的把戏,利用新冠肺炎大流行制造的混乱寻找新的生存位。

耳念珠菌一直是一种有害的真菌。致病性酵母菌通常会静静地生活在人们的肠道中,当人们的免疫系统失调时,它们才会涌向人们的血液或者黏膜。但是,耳念珠菌的行为方式与它们并不相同。在本世纪最初的10年间,耳念珠菌演化出了能直接在人群中传播的能力,它开始能在金属、塑料以及纺织品和纸张粗糙的表面存活。在新冠肺炎疫情第一次暴发时,一次性口罩与防护服面临短缺,医护人员不得不重复使用这些防护设备,而在通常情况下,他们在治疗不同的病人前都需要更换一次,以防感染。而此时,耳念珠菌也准备好了。

在新德里,医生和微生物学家阿努拉达·乔杜里在阅读一些早期病例报告后深感不安,因为新冠肺炎不仅是一种呼吸系统疾病,似乎还是一种炎症性疾病。治疗炎症的常规方法是使用类固醇类药物来降低病人的免疫反应。她意识到,这会让人处于容易被真菌入侵的状态。耳念珠菌不仅致命且难以被杀死,目前它们已经出现在除南美洲之外各大洲共40个国家的医院里。如果医护人员在不知情的情况下,在医院中重复使用携带这种真菌的防护服,这无疑会导致一场灾难。

在新冠大流行早期,乔杜里在一本医学期刊上发表了一份警告,以警示其他医生。几个月后,她更新了这份警告并指出,印度新德里一间有65张病床的重症监护室已被耳念珠菌入侵,这些因感染新冠病毒而住院的人感染了这种真菌,其中2/3的人已经死亡。在美国的奇勒收到的那份通报显示,在洛杉矶和邻近的奥兰治县的医院和长期看护机构中,已经出现了数百个耳念珠菌感染病例。此外,佛罗里达州的一家医院透露,该医院出现了35例耳念珠菌感染病例。CDC推测在那些已经出现少数感染病例的地方,实际上存在更多的病例。但是,在新冠肺炎疫情的重压下,那些能对这种秘密传播的真菌进行细致检测的常规方法都被迫放弃了。

尽管情况已经如此糟糕,了解真菌的医生正密切注视着“更大的威胁”——新冠肺炎可能为另一种真菌的扩散提供了有利的条件。在自然界中,烟毒扮演着“清道夫”的角色,能促进植物降解,让地球不被死亡的植物和落叶淹没。而在医疗界,曲霉菌作为一类能导致机会性感染的致病菌而被熟知——当人们受损的免疫系统不能清除它们的孢子时,就会被感染。

在2009年的H1N1禽流感流行期间,曲霉菌开始寻找新的受害者——那些可能只患上流感的人群。在荷兰,很多因为不能呼吸而面临休克的流感病人被送往医院,仅仅数日后,他们都去世了。截至2018年,在重度流感患者中,有1/3的人患有一种被医生们称为侵袭性肺曲霉病的疾病,且其中超过2/3的人因此死亡。

随后,新冠病毒出现了。它和流感病毒一样,能侵入人肺部的内表面。曲霉菌与耳念珠菌一样能引发病害,且前者会导致的情况可能更糟糕。耳念珠菌只潜伏在医院,但是人们在任何环境下都会遇到曲霉菌。因此,我们没有办法从环境中清除它们的孢子,也没有办法阻止人们吸入这些孢子。

在美国巴尔的摩市的基伦·马尔敏锐地觉察到这种危险。马尔

是约翰·霍普金斯医学中心的医学和肿瘤学教授,也是该中心移植和肿瘤学感染性疾病部门的主任。她十分熟悉那些接受器官或骨髓移植后的患者体内出现的感染。当新冠病毒来袭时,她担心感染曲霉病的患者数量会猛增,也担忧美国的医院对此类威胁缺乏警惕。约翰·霍普金斯医疗集团开始通过一种在欧洲使用的分子诊断测试,对重症监护室的新肺炎患者进行检测,试图及时检测出这种感染并予以救治。在约翰·霍普金斯医疗集团旗下的5家医院中,他们发现新冠肺炎重症患者中有1/10的人患有曲霉病。

对抗病原真菌极具挑战性,不仅是因为它们具有致命性和隐匿性(尽管这些特性会带来很糟糕的情况)。真正的难点在于,真菌已经变得非常善于保护自己,能抵抗用于杀灭它们的药物。这个故事与人类对抗细菌耐药性的故事十分相似。制药商正在和细菌玩一个追逐的游戏,尝试在细菌演化出抵抗药物的策略之前,研发出杀死它们的药物。在人类与真菌的对抗中,故事是相似的,但情况更糟糕。病原真菌也能获得对抗真菌药物的耐药性,但目前我们在研发的药物更少,因为直到近期,人们才意识到真菌带来的威胁。

目前,情况已经发生了改变,但药物研发的进程十分缓慢。和抗生素一样,一款新药上市带来的经济效益是不确定的。然而,开发新的抗真菌药物至关重要,因为目前很多抗真菌药物对人体都有毒性,而病人可能需要持续几个月甚至几年服用它们。

开发新型抗真菌药物的重要意义还体现在另一点上,那就是现有药物正在丧失治疗效果。欧文最终选择参加新药试验,也是因为现有的药物都无法治疗他的山谷热。目前,耳念珠菌已对主要的3类抗真菌药物中的所有药物都产生了耐药性。而曲霉菌一直暴露在最常用用于抑制其感染的抗真菌药物(唑类药物)中,正在对这些药物产生耐药性。唑类药物在全世界被广泛使用,不仅在农业领域用于控制农作物疾病,还应用于油漆、塑料与建筑材料的生产。在这场追逐游戏中,真菌已经走到了前面。

应对真菌侵害的最佳方法并不是开发用于治疗的药物,而是研发具有预防作用的疫苗。目前并没有任何一种疫苗能预防真菌性疾病。但是,感染者人数的惊人增幅,以及患者需要长期服用有毒性的药物的现状,使得开发一款真菌疫苗的任务变得更加紧迫。

如果我们能成功研发出一款真菌疫苗,它将为其他真菌疫苗的研发开辟道路。如果这种免疫疗法能够成功,或者能够通过监管审查,且人们愿意接种这种疫苗的话,我们将不再需要时刻提防真菌的入侵。我们可以安全且自信地与真菌一起生活,不用担心它们会造成的伤害。但是,这还需要数年的时间,而真菌目前正在通过改变习惯和行为模式,利用如新冠肺炎等紧急情况来寻找新的受害者。奇勒很担心目前的情况。

“我感觉在过去5年,我们才开始意识到自己在面对一个全新的现象,一个我们从未习惯的真菌世界”,奇勒说,“我们怎样才能控制这些真菌?如何预测接下来会出现什么情况?我们研究这些紧急状况,是因为它们会告诉我们未来可能会发生什么。我们需要为更多的意外做准备。”

1 ——/隐藏在疫情之下的真菌感染/

汤姆·奇勒(Tom Chiller)是美国疾病控制与预防中心(CDC)一个部门的负责人,负责监督会给人们健康带来威胁的真菌,例如霉菌和酵母菌。他在工作邮件中发现了一则通报,通报显示在洛杉矶附近,正在面对新冠肺炎疫情冲击的一些医院报告了一个新问题:一些患者体内出现了一种由耳念珠菌导致的继发感染,这使得加利福尼亚州进入高度警戒状态。

奇勒对耳念珠菌的了解可能超过任何其他美国人。几乎整整4年前,他和CDC曾向医院发送过一份紧急通报,让他们警惕这种真菌。当时在美国并未出现耳念珠菌感染,但通过与国外的同事沟通,奇勒已经了解到当

它侵入医疗和卫生系统时会带来什么。耳念珠菌对为数不多的几种药物中的绝大部分都具有耐药性,且能在冰冷、坚硬的物体表面存活,甚至化学清洁剂都无法将其杀死。当一些医院发现这种真菌入侵时,只能通过拆掉其附着的仪器与墙壁来抑制其传播。耳念珠菌能迅速蔓延,2/3的感染者可能因此丧命。

在那次紧急通报发出后不久,耳念珠菌就进入了美国。截至2016年年底,这种真菌在美国已感染14人,导致4人死亡。自那时起,CDC一直在跟踪这种真菌的行踪,并将这种真菌导致的疾病归为少数几种危险疾病之一,一旦医生与卫生部门发现,

就必须向CDC报告。截至2020年年底,美国已有23个州出现了超过1500个感染病例。随后,新冠病毒来袭,造成了大量的感染病例,而医院也变得拥挤不堪,几乎所有的公共卫生工作都转为抵抗这种新型冠状病毒,忽视了其他凶猛的病原菌。

从新冠大流行开始,奇勒就开始为可能出现的真菌感染而担忧。重症新冠肺炎病例报告描述了患者病人膏肓、在重症监护室中接受治疗的状态:他们戴着呼吸机,因为药物治疗而麻痹,与他们静脉连接的输液管不断将抗感染和抗炎症的药物输送到他们体内。这些极端的治疗措施也许能从病毒手中挽救感染者的生命,但是免疫

抑制剂会摧毁他们天然的免疫能力。广谱抗生素会杀灭他们体内能阻止病原菌入侵的有益菌。在面对周围新出现的病原体时,患者可能会异常脆弱,无法抵抗它们的入侵。

奇勒与同事开始悄悄地联系美国国内和欧洲的同事,询问是否有任何危险的迹象表明新冠肺炎会给这种致命真菌制造感染的机会。真菌感染病例逐渐在印度、意大利、德国、奥地利、比利时、爱尔兰、荷兰和法国等国家涌现。而如今,同样的致命真菌开始在美国的患者中出现——在新冠肺炎疫情基础上,第二种流行病开始出现传播迹象。不仅仅是耳念珠菌,另一种被称为曲霉病的致命真菌也开始感染新冠肺炎患者。“这些真菌感染正在向全世界蔓延”,奇勒说,“我们将无法控制它们。”

2 ——/真菌入侵人体/

当我们想到真菌时,往往不会觉得它们会造成很大的麻烦。它们只是奶酪上的霉斑,在柜子里放久了的鞋子上出现的霉菌,以及暴雨后在花园中长出的蘑菇。我们会注意到它们,随后将它们擦去或抖去,却从未想到我们正处在一个脆弱的、足以连接整个地球的网络边缘。地球上存在一个由约600万种真菌组成的真菌界,从日常烘焙使用的酵母菌到野生真菌都属于这一类别。真菌具有很多与其他生物截然不同的地方。真菌和动物一样具有细胞膜,但它们还有细胞壁;它们不同于植物,自身无法产生能源物质;也不同于细菌,它们的DNA被包裹在细胞核中,且细胞质中还具有一种细胞器。这些特征使真菌和人类在细胞水平上十分相似。真菌能分解岩石、滋养植物,凝结水珠,并在我们的皮肤上、肠道中大量繁殖。作为一群几乎不为人知,但被研究过的生物,它们生活在我们身边,甚至就在我们的身体内。

然而,人类与真菌共存的平衡状态正被打破。真菌开始跳出之前长期生活的气候区域,去适应一度对它们有害的环境,演化出一些让它们能跨越物种传播的能力。通过这些改变,它们正在变为更成功的病原体,以前所未有的方式威胁着人类的健康。

目前只有局部地区在对严重的真菌感染进行监测,因此,监测得到

的任何数字都不可能是完全统计。一个被广泛接受的估算值是全球约有3亿人被真菌感染,每年有160万人因此丧生——这个数字超过疟疾导致的死亡人数,与结核病持平。CDC估计,仅在美国,每年就有超过7.5万人因真菌感染而住院,另外还有890万人会在门诊进行检查,每年导致的医疗支出高达72亿美元。

对于医生和流行病学家而言,这种情况令人感到惊讶和不安。长期以来,人们一直相信这样的医学理论:人类通常不会受到真菌感染,不仅是因为人体有多层免疫系统,还因为我们是哺乳动物,机体的温度并不适合真菌生长。我们体表的温度较低,可能会遭受轻度的真菌感染——可以想想运动员脚上因酵母菌感染而形成的皮疹。但是,在免疫系统健全的人群中出现真菌侵袭性感染,一直是很罕见的。

我们对此过分自信了。讽刺的是,正是我们在医疗上的成功反而让人类更容易受到伤害。人类之所以这么脆弱,并非完全是因为医疗技术能更好地维持生命。其他的人类活动也为真菌进入人类世界打开了很多的通道。我们为了种植农作物、修建住所而开垦土地,打破了真菌与其原有宿主之间的平衡状态;我们向全球运送货物和动物时,真菌也在搭乘顺风车;我们在为农作物喷洒杀死真菌的药剂时,也增强了附近真菌的耐药性。当气候持续变暖时,真菌同时也在适应这种变化,

缩小了它们偏好的温度与人体体温的温差,而正是这个温差一直保护着人类。

然而,真菌并非从别的地区闯入了人类的领地。它们始终和我们相伴,在我们生活的环境甚至身体中穿行。这个星球上的每个人每天都会吸入至少1000个真菌孢子,因此我们将与真菌隔绝是一件不可能的事情。目前,科学家正迫切想要了解我们摧毁自身微生物防御系统的各种方式,以找到更好的方法来重建它们。

令人费解的是,在几个世纪前,当我们知道真菌会毁坏农作物时,仍然一直认为真菌对人类是安全的。多年来,医学界一直在关注真菌对植物造成的破坏,但从未想到过人类或者其他动物也可能处于同样的危险中。奥斯瓦尔多·克鲁兹基金会是一家坐落于里约热内卢的公共卫生机构。2001年,这里的研究者意识到,他们在3年里治疗了178名具有相似肿块和渗出性病变的患者,其中绝大多数患者的身份都是母亲和祖母。几乎所有患者每天都会和猫接触。研究者通过分析这些感染者和在附近的兽医诊所接受治疗的猫,发现了一种名为孢子丝菌的真菌。

孢子丝菌属的多种真菌生活在土壤中和植物表面。通过划伤或刺伤的创口进入人体后,它们会转变成类似于酵母菌的、会出芽的形态。在过去,真菌转变为类似酵母菌的形态时,一般不会具有传染性,但在本次传染病中,情况却不一样



光明图片/视觉中国

了。当流浪猫在打架、拥挤或打喷嚏时,其伤口和唾液中的真菌就能从一只猫传给另一只。而当这些猫与人类接触时,这些真菌能通过猫的爪子、牙齿等传递给人类。真菌感染会从人们的皮肤表面开始扩散,一直到他们的淋巴结、血液、眼睛和内脏。在巴西医生收集的案例报告中,甚至有患者的大脑中长出了真菌囊肿。

具有这种传染能力的真菌被鉴定是孢子丝菌属的一个新物种。虽然这些野猫在流浪,但它们不会迁移到数千千米外的区域,因而这种疾病如何传播成了一个谜团。奇勒和CDC的同事怀疑,一种可能的情况导致了这个结果。在巴西和阿根廷,人们发现老鼠和猫都会患孢子丝菌病。被感染的啮齿动物能跟随猎物进入集装箱中,每天有数以百万计的集装箱搭乘货轮,停靠在美国港口。真菌可能通过这种途径进入了美国。一只从集装箱中逃出的患病老鼠,会为港口附近的城市埋下传染病暴发的隐患。

“在人口稠密的中心区域,你也可以发现在大量流浪的野猫中,有越来越多病重的猫。”CDC的兽

医约翰·罗索说。他也许是第一个注意到孢子丝菌可能会给美国带来威胁的人。他还表示:“美国人总是去帮助流浪的动物,可以想象的是,我们将面对大量的人被感染的情况。”

对于奇勒这样的真菌学家来说,这种传播是一个警报:大量真菌正跨越它们和人类之间的界限,寻找任何可能感染新宿主的宿主,而我们可能正在无意间帮助它们。“真菌十分活跃,它们能适应环境。”奇勒说,在数百万种真菌中,“截至目前,我们只知道大约300种真菌会让人类生病。但真菌经历了长达10亿年的演化历程,可能还有大量潜在的未知真菌能感染人类。”

的华盛顿州东部地区,有3人患上了山谷热。其中一名患者12岁,曾在峡谷中游玩时吸入了孢子;一名患者15岁,他从一辆全地形车上摔下,真菌侵入了他的伤口,让他感染了山谷热;还有一名患者是建筑工人,58岁,这种真菌一路侵袭到了他的脑部。一项2年前发表的研究表明,这种真菌感染可能会变得很常见。摩根·戈里斯(Morgan Gorris)是美国劳伦斯利弗莫尔国家实验室的地球系统科学家,他通过模拟气候变暖的场景预测到了到本世纪末,美国会有多少地区变得适合孢子丝菌生存。在温度增幅最大的场景中,从加拿大边境到美国西部的绝大部分区域都适合山谷热的传播,这些区域每年的平均气温为10.7℃,年均降水量小于600毫米。

欧文花了几乎两年的时间才恢复健康,但他仍然需要每天服用6片药,且有可能需要一直服用下去。他恢复了过去的体重和体能,但受损的肺部并没有恢复,而且还会继续处于残疾状态。“我正在学习和这种状态相处,”欧文说,“我将用我的余生来应对它。”

3 ——/无法治愈的感冒/

哥伦比亚特区,你并不会感染这种真菌。”治疗中心的副主任、负责监督欧文的医生乔治·汤普森说,“即便是医生也会将它视为一种外来疾病。但是,在它流行的地方,这种疾病非常普通。”

类似于孢子丝菌,球孢子菌有两种形态:最初在土壤中的时,它的菌丝呈细线状,由孢子(真菌的繁殖体)连接而成,容易断裂;当土壤被翻动时,菌丝上的孢子会因受到干扰而断裂。这些孢子很轻,能随风飘到数百千米之外。当欧文生活在中央山谷时,他曾吸进过一些球孢子菌的孢子。它们在欧文的体内转变成了包裹着无数孢子的球状结构,在他的血液中迁移,渗入到他的颅骨和脊柱中。为了抵抗这种真菌感染,他的身体开始出会使其肺部硬化和堵塞的瘢痕孢子菌,它们每年在这些地区都会感染近15万人。在除这些区域以外的地方,这种真菌几乎不被知晓,“它并不是一种全国性的致病菌,在人口稠密的纽约、波士顿或者

约1%的感染者大脑周围的膜和器官中,真菌会长成威胁生命的团块。

欧文接受了所有已被批准的治疗方法。目前抗真菌药物仅有5类,与近20类对抗细菌的抗生素相比,这个数字明显太小了。抗真菌药物如此少的一部分原因在于药物设计的难度很高。真菌的细胞结构与人类细胞十分相似,因此制造出一种能杀死真菌且不会伤害人体的药物极具挑战性。

由于真菌药物的研发过于困难,几乎每隔20年才会有一种新的抗真菌药物上市。20世纪50年代,多烯类药物上市,代表药物是两性霉素B。20世纪80年代,唑类药物上市。作为目前最新的抗真菌药,棘白霉素类药物在2001年上市。此外,还有主要用于治疗外部真菌感染的特比萘芬,以及常与其他药物联用的真菌药物氟胞嘧啶。

但是,欧文在服用这些药物后,依然没有任何效果。在最后一次尝试中,研究人员让欧文服用一种新