

· 标准与讨论 ·

血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准
与治疗原则(第五次修订版)

中国侵袭性真菌感染工作组

The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the fifth revision) Chinese Invasive Fungal Infection Working Group

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

【Summary】 Invasive fungal disease (IFD) is a common yet highly lethal complication in patients with hematological malignancies receiving chemotherapy or stem cell transplantation, as well as immune suppressive conditions including aplastic anemia and other malignancies. According to the diagnostic criteria, patients are defined as proven, probable, possible and undefined IFD based on the evidence provided by histopathologic/cytologic, culture, radiographic and biomarker examinations. For the management of IFD, the major treatment strategies consist of prophylaxis, empirical, diagnostic-driven and target therapy. The Chinese Invasive Fungal Infection Working Group has developed the Chinese consensus for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease based on international guidelines and local experience. Recently, the working group revises the consensus by update international guidelines and clinical studies in China.

【Key words】 Practice guideline; Hematologic disorders; Malignancy; Invasive fungal disease

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)系指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,并导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病。中国侵袭性真菌感染工作组经反复讨论,参照欧洲癌症研究和治疗组织-感染性疾病协作组(EORTC-IDG)和美国真菌病研究组(MSG)标准^[1]、美国感染性疾病学会(IDSA)指南^[2-4]及欧洲白血病抗感染委员会(ECIL)等指南^[5-6],对我国2013年版侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则^[7]进行了再次修订。在本版诊治原则中,结合我国在恶性血液病IFD流行病学的最新研究进展^[8-9],在诊断体系中保留了确诊(proven)、临床诊断(probable)及拟诊(possible),并沿用未确定(undefined)的诊断分层;治疗方面则按预防治疗(antifungal prophylaxis)、经验治疗(empirical antifungal therapy)、诊断驱动治疗(diagnostic-driven antifungal therapy)及目标治疗(targeted antifungal therapy)的策略进行分层和修订。

流行病学

一、血液病/恶性肿瘤患者IFD流行病学特征

国内外流行病学研究显示,血液病患者IFD的总体发病率呈现上升趋势,其发生率在不同疾病人群中存在一定差

异。国内前瞻性、多中心流行病学研究[血液肿瘤和干细胞移植患者侵袭性真菌感染的多中心前瞻性观察研究(CAESAR研究)]显示,接受化疗的血液恶性肿瘤患者中,确诊和临床诊断IFD的总发生率为2.1%,其中骨髓增生异常综合征(myelodysplasia syndrome, MDS)/急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的IFD发生率最高,尤其在诱导化疗期间^[8]。在接受造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的患者中,确诊和临床诊断IFD的发生率为7.7%,拟诊IFD发生率为19.0%;异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)和自体造血干细胞移植(auto-HSCT)1个月内IFD发生率相近,在移植6个月后,allo-HSCT治疗者的确诊和临床诊断IFD的累积发生率显著高于auto-HSCT(9.2%比3.5%);allo-HSCT中HLA全相合亲缘供体、HLA相合非血缘供体和亲缘半相合供体移植组的IFD累积发生率分别为4.3%、12.8%和13.2%^[9]。

念珠菌和曲霉菌是血液病患者IFD最常见致病菌。国外研究显示真菌血症以念珠菌多见,念珠菌特别是白念珠菌感染发生率逐步下降,曲霉菌感染发生率逐步升高,接合菌属、镰刀菌属呈增多趋势。国内多中心研究显示,血液病化疗患者IFD的病原菌以念珠菌为主。有研究报道,确诊和临床诊断IFD且明确病原学的51例HSCT治疗者中,曲霉菌占36例(70.6%),念珠菌占14例(27.5%),毛霉菌仍相对少见^[9-10]。

IFD是血液系统恶性肿瘤患者重要死亡原因之一,国外

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-4426.2017.06.015

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 北京市造血干细胞移植重点实验室,100044, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

数据显示过去 20 年中 IFD 病死率整体呈下降趋势,但 HSCT 后 IFD 病死率仍高达 50%。国内多中心研究数据显示,血液恶性疾病患者接受化疗的总病死率仅为 1.5%,确诊和临床诊断 IFD 患者接受化疗的病死率为 11.7%;HSCT 后死亡率为 13.4%,死亡患者中 18.6% 为 IFD 相关。合并 IFD 对 allo-HSCT 治疗患者的生存具有显著影响,其病死率为 16.2% (171/1 053),显著高于 auto-HSCT 治疗的患者 (4.9%, 17/348) [8-10]。

二、血液病/恶性肿瘤患者 IFD 危险因素和评估

导致临床侵袭性真菌感染的危险因素众多,常见因素包括:(1) 疾病因素(基础疾病 MDS/AML、疾病初发、复发或未缓解);(2) 治疗相关因素:接受 allo-HSCT、接受治疗出现中性粒细胞缺乏[后文简称“粒缺”,中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC) < 0.5 × 10⁹/L]、重度粒缺 (ANC < 0.1 × 10⁹/L) 和长时间粒缺(粒缺时间持续 > 10 d)、应用免疫抑制剂或移植后出现移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 等;(3) 患者合并症:合并糖尿病、呼吸道基础疾病、既往真菌感染病史等;(4) 环境因素:全环境保护条件下接受化疗和/或 HSCT、接受治疗的医院存在建筑工地等 [11-13]。

国内多中心临床研究提示,血液恶性病化疗患者中,男性、既往真菌感染病史、未缓解疾病接受诱导或再诱导化疗、中心静脉置管、化疗后发生粒缺、粒缺持续超过 10 d 和化疗后出现低蛋白血症共 7 项临床指标为 IFD 相关独立危险因素;接受 allo-HSCT 患者中,非血缘供体移植、粒缺持续 > 14 d、接受 CD25 单抗免疫抑制剂治疗、合并糖尿病、未接受抗真菌预防治疗 5 项临床指标为 IFD 相关独立危险因素 [8-9]。

诊断标准

IFD 诊断分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定 4 个级别 (表 1),具体诊断标准如下。

表 1 IFD 诊断级别和抗真菌治疗策略

IFD 诊断级别	诊断要素				抗真菌治疗
	宿主因素	临床和影像学	GM/G 试验	确诊 IFD 微生物学标准	
粒缺发热	+	-	-	-	经验治疗
未确定 IFD	+	无或非特征性改变	- 或 +	-	诊断驱动治疗
拟诊 IFD	+	特征性改变	-	-	诊断驱动治疗
临床诊断 IFD	+	特征性改变	+	-	目标治疗
确诊 IFD ^a				+	目标治疗

注:IFD 为侵袭性真菌病;粒缺指中性粒细胞缺乏;^a 确诊 IFD 不依赖患者宿主因素、临床和影像学表现评估;G 试验为 (1,3)-β-D-葡聚糖试验;GM 试验为半乳甘露聚糖试验

一、确诊 IFD (表 2)

(一) 深部组织真菌感染

1. 霉菌:相关组织存在损害时(镜下可见或影像学证据确凿),在针吸或活检取得组织中,采用组织化学或细胞化学

表 2 确诊侵袭性真菌病的诊断标准

检查/标本	霉菌	酵母菌
镜检/无菌部位标本	针吸标本或活检标本、组织病理学、细胞病理学或直接镜检显示真菌菌丝或黑色酵母样菌,伴随组织损害证据	正常无菌部位针吸标本或活检标本,组织病理、细胞病理或直接镜检显示酵母细胞(如隐球菌见芽生酵母;念珠菌见假菌丝或真菌菌丝)
培养		
无菌部位标本	从临床及影像学显示的病灶部位(正常无菌部位),通过无菌操作取得标本,培养出霉菌或黑色酵母样菌(不包括支气管肺泡灌洗液、头颅窦腔、尿液)	无菌部位标本(包括 24 h 内的引流液)培养出酵母菌,并与临床及影像学符合
血液抗原检测	血培养(曲霉菌除外)	酵母菌或酵母样菌
血清/脑脊液	不适用	隐球菌抗原阳性

方法检获菌丝或球形体(丝状真菌);或在通常无菌而临床表现或影像学检查支持存在感染的部位,无菌术下取得标本培养结果呈阳性。

2. 酵母菌:从非黏膜组织采用针吸或活检取得标本,通过组织化学或细胞化学方法检获酵母菌细胞和/或假菌丝;或在通常无菌而临床表现或影像学检查支持存在感染部位(不包括尿道、副鼻窦和黏膜组织),无菌术下取得的标本培养结果呈阳性;或脑脊液经镜检(印度墨汁或黏蛋白卡红染色)发现具荚膜的出芽酵母或血清学隐球菌抗原呈阳性。

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。

(二) 真菌血症

血液真菌培养检出霉菌(如马尔尼菲青霉、镰刀霉,不包括其他曲霉菌或青霉属)、血培养酵母(念珠菌属和隐球菌属)或酵母样菌阳性,同时临床症状及体征符合相关致病菌的感染。

二、临床诊断 IFD

具有至少 1 项宿主因素、1 项临床标准及 1 项微生物学标准(表 3)。

三、拟诊 IFD

具有至少 1 项宿主因素、1 项临床标准,而缺乏微生物学标准。

四、未确定 IFD

具有至少 1 项宿主因素,临床证据及微生物结果不符合确诊、临床诊断及拟诊 IFD 标准。

五、影像学学和微生物学检查在临床诊断中的意义

1. 影像学检查:影像学检查是目前 IFD 诊断的重要手段,有助于判断感染部位、感染类型、病灶数量和大小、局部浸润,指导 CT 引导穿刺活检、相应部位支气管镜检和肺泡

表 3 临床诊断侵袭性真菌病的诊断标准

因素	具体标准
宿主因素	<ol style="list-style-type: none"> 1. 近期发生中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$)并持续 10 d 以上 2. 接受异基因造血干细胞移植 3. 应用糖皮质激素超过 3 周($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$以上,变应性支气管肺曲霉病除外) 4. 90 d 内应用过 T 细胞免疫抑制剂(如环孢素 A、肿瘤坏死因子、某些单抗如 alemtuzumab)或核苷类似物 5. 侵袭性真菌感染病史 6. 患者同时患有艾滋病或遗传性免疫缺陷(如慢性肉芽肿或联合免疫缺陷病)
临床标准	
下呼吸道真菌	CT 检查至少存在以下 3 项之一:致密、边界清楚的病变(伴或不伴晕征),空气新月征,空洞
气管支气管炎	支气管镜检发现以下表现:气管支气管溃疡、结节、伪膜、斑块或结痂
鼻窦感染	至少符合以下 1 项:局部出现急性疼痛(包括放射至眼部的疼痛);鼻部溃疡伴黑痂;从鼻窦侵蚀骨质,包括扩散至颅内
中枢神经系统	至少符合以下 1 项:影像检查提示局灶性病变;MRI/CT 检查提示脑膜强化
播散性念珠菌病	此前 2 周内出现念珠菌血症,并伴有以下至少 1 项:肝/脾牛眼征;眼科检查提示进展性视网膜渗出
微生物学标准	
直接检查(细胞学、直接镜检或培养)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在痰、支气管肺泡灌洗液、支气管刷取物、鼻窦分泌物中发现至少以下 1 项提示霉菌感染;发现真菌成分显示为霉菌,培养提示霉菌 2. 痰或支气管肺泡灌洗液经培养新型隐球菌阳性或经直接镜检/细胞学检查发现隐球菌
间接检查(检测抗原或细胞壁成分)	
曲霉菌	血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液检测 GM 试验阳性
侵袭性真菌病(隐球菌病、接合菌病除外)	血清 G 试验阳性
隐球菌	隐球菌荚膜多糖抗原阳性

注:G 试验为(1,3)- β -D-葡聚糖试验;GM 试验为半乳甘露聚糖试验

灌洗,是 IFD 临床诊断重要参照标准之一。对气道传播为主的真菌病原菌(如曲霉菌和毛霉菌),多累及肺部和/或鼻窦部,影像学检查尤其是高分辨 CT(HRCT)检查具有重要临床诊断意义^[14]。

侵袭性曲霉菌感染胸部 CT 影像学出现伴或不伴晕征结节病灶($>1 \text{ cm}$)或楔形坏死病灶,结节或实变病灶中出现新月征和空洞形成,是 IFD 肺部感染临床标准。近年来研究表明上述影像学表现为曲霉菌侵袭肺部血管的特征性表现,常见于伴重度或长时间粒缺的血液恶性疾病化疗患者。IFD 肺部影像学表现可呈多样性,曲霉菌侵袭累及肺泡和细支气管壁影像学可呈现非特征性改变,如支气管周围实变影、支气管扩张征、小叶中心型微小结节影、树芽征和毛玻璃样改变等表现,为曲霉菌气道侵袭特征性表现,更多见于肺部 IFD 发病早期或不伴有粒缺、以合并 GVHD 接受免疫抑制剂为特征的 HSCT 治疗患者^[14-17]。

2. 微生物学检查:真菌抗原检测是 IFD 诊断的重要微生物学检查,其中(1,3)- β -D-葡聚糖试验(G 试验)和半乳甘露聚糖试验(GM 试验)为推荐用于 IFD 早期诊断的重要筛选指标^[4-5, 14]。

血清 GM 试验为常规 IFD 尤其是侵袭性曲霉菌病(invasive aspergillosis, IA)筛选试验,适用于具有 IFD 高危因素的成人或儿童患者(如血液恶性疾病化疗或接受 HSCT)。对接受广谱抗真菌药物预防治疗患者,推荐更具临床指导意义的肺泡灌洗液 GM 试验^[18-20]。血清 G 试验也推荐为 IA 筛选试验,不具有 IA 特异性。GM/G 试验对 IFD 阴

性预测价值更高,因此 GM/G 试验结果阳性时诊断 IFD 需联合临床、影像学或其他微生物学指标^[20-21]。

由于目前检测血液中真菌核酸的多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测还缺乏标准化,仍未推荐为 IFD 临床诊断的微生物学标准^[22]。

IFD 的治疗

一、预防治疗

(一)初级预防(primary anti-fungal prophylaxis)

指具有 IFD 高危因素的患者,出现临床症状前预先应用抗真菌药物预防 IFD 发生。循证医学证据提示,IFD 发生率 $\geq 3\% \sim 5\%$ 的人群可通过预防性抗真菌治疗获益,而 IFD 发生率 $\geq 10\%$ 的高危人群获益显著^[23]。国内多中心研究提示,依据 IFD 独立危险因素将恶性血液病接受化疗的患者分为高危(IFD 发生率 15%)、中危(5%)和低危(1%~2%)三组,中/高危患者从抗真菌预防治疗获益,而预防治疗未显著降低低危患者的 IFD 发生率。HSCT 治疗患者接受预防治疗能显著降低 IFD 发生和系统性抗真菌药物治疗的使用^[10]。因此,具有 IFD 高危因素的患者应行抗真菌预防治疗,如 allo-HSCT 治疗患者、急性白血病(包括 MDS)初次诱导或挽救化疗患者、预计粒缺持续大于 10 d 的患者、伴有严重粒缺或接受抗胸腺球蛋白(ATG)治疗或 HSCT 治疗的重症再生障碍性贫血患者等。

初级预防推荐抗真菌药物:(1)粒缺化疗患者:泊沙康唑(200 mg/次,3 次/d)、氟康唑(200~400 mg/d)、伊曲康唑

(200 mg/次, 2 次/d 静脉序贯口服)、伏立康唑($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 2 次/d 静脉序贯口服); (2) allo-HSCT 治疗患者: 泊沙康唑(200 mg/次, 3 次/d)、米卡芬净(50 mg/d)、氟康唑(200~400 mg/d 口服或静脉点滴)、伊曲康唑(200 mg/次, 2 次/d 静脉序贯口服)、伏立康唑($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 2 次/d 静脉序贯口服)和卡泊芬净(50 mg/d)等。

(二) 再次预防 (secondary anti-fungal prophylaxis)

指对既往具有确诊或临床诊断 IFD 病史的患者, 在 IFD 达到完全或部分缓解后再次接受化疗或 HSCT 治疗时, 给予既往 IFD 治疗有效的抗真菌药物, 以预防 IFD 再次发生。国内单中心单臂临床研究提示, 伴确诊或临床诊断 IFD 史的患者接受 HSCT 时进行再次预防, IFD 突破发生率为 8.8%, 移植前 IFD 稳定的患者移植后 IFD 突破发生率为 5.7%, IFD 活动患者的突破发生率 14.6%, 提示预防治疗可有效降低 IFD 整体发生率。再次预防推荐的抗真菌药物首选既往抗真菌治疗有效药物, 剂量与初级预防相同, 多采用伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、两性霉素脂质体或泊沙康唑等^[24]。

(三) 预防治疗的疗程

预防治疗的疗程主要取决于患者 IFD 高危因素的改善, 如再生障碍性贫血或接受化疗患者应覆盖粒细胞期 (至中性粒细胞恢复 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$), HSCT 治疗患者一般至少覆盖移植后 3 个月, 合并急性或慢性 GVHD 接受免疫抑制药物治疗的患者则疗程应延长至 GVHD 临床症状控制, 免疫抑制剂基本减停为止^[4]。

二、经验治疗和诊断驱动治疗

(一) 经验治疗

经验治疗以持续粒缺发热且广谱抗菌药物治疗 4~7 d 无效作为启动治疗的主要标准, 推荐用于 IFD 高危患者^[25-26]; 对于低危患者, 则推荐在具有临床影像学异常或血清 GM/G 试验阳性等 IFD 诊断依据时进行治疗, 即诊断驱动治疗。血液病患者 IFD 病原体中曲霉菌多见, 且念珠菌感染中非白念珠菌比例渐增多, 因此经验性抗真菌治疗药物一般选择覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物, 目前可选择药物包括伊曲康唑(200 mg/次, 1 次/12 h, 静脉点滴 2 d, 以后 200 mg/d 静脉点滴)、卡泊芬净(首日 70 mg/d 静脉点滴, 以后 50 mg/d 静脉点滴)、脂质体两性霉素 B($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉点滴)、两性霉素 B($0.5 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉点滴)、米卡芬净(100~150 mg/d 静脉点滴)和伏立康唑(第 1 天 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h 静脉点滴; 以后 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h 静脉点滴, 或 200 mg/次, 2 次/d 口服)。对于接受覆盖曲霉菌广谱抗真菌药物预防治疗的患者, IFD 经验治疗药物选择仍不明确, 一般推荐换用其他类型抗真菌药物, 如棘白菌素类(卡泊芬净)或脂质体两性霉素 B。

(二) 诊断驱动治疗

诊断驱动治疗是指患者在无临床感染症状或出现广谱抗菌药物治疗无效的持续性粒缺发热, 合并 IFD 临床影像学标志(肺部影像学检查提示 IFD 相关影像学改变)和微生物学标志(如 GM/G 试验阳性), 且尚未达到确诊或临床诊断

IFD 时给予的抗真菌治疗。诊断驱动治疗的优势在于避免单纯依据发热而进行的经验性抗真菌治疗的过度应用, 并且根据 IFD 相关敏感标志, 尽早开展抗真菌治疗以保证疗效。与经验治疗比较, 诊断驱动治疗尤其适用于 IFD 低危患者(如粒缺持续时间 $<7 \text{ d}$), 显著降低临床抗真菌治疗使用率, 且未明显增加临床诊断和确诊 IFD 发生率, 对总体生存率无显著影响^[27]。诊断驱动治疗的药物选择原则可参考经验治疗, 选择药物包括伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B 及其脂质体。

(三) 经验治疗和诊断驱动治疗的疗程

经验治疗和诊断驱动治疗疗程根据 IFD 证据而定, 至少应用至体温降至正常、临床状况稳定, 而诊断驱动治疗的疗程依据应包括 IFD 相关微生物学和/或影像学指标恢复正常。

三、目标治疗

IFD 的目标治疗是指患者达到临床诊断或确诊 IFD 标准时而进行的抗真菌治疗。由于感染病原菌较明确, 可依据真菌种类、药物抗菌谱、患者具体情况选择用药。

(一) 念珠菌感染的目标治疗

1. 念珠菌血症: 对于非粒缺患者, 氟康唑(第 1 天 800 mg/d 静脉点滴, 以后 400 mg/d 静脉点滴)、卡泊芬净(第 1 天 70 mg/d 静脉点滴, 以后 50 mg/d 静脉点滴)和米卡芬净(100~150 mg/d 静脉点滴)均为推荐治疗药物; 两性霉素 B 和伏立康唑、伊曲康唑可作备选药物; 对于病情严重或曾用唑类抗真菌药物预防治疗的患者, 首选棘白菌素类药物。

对于粒缺伴念珠菌病的患者, 棘白菌素类和脂质体两性霉素 B 可作为首选用药。若未曾用唑类抗真菌预防治疗, 氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑可作初始治疗药物。对于光滑念珠菌, 推荐首选棘白菌素类药物, 其次为脂质体两性霉素 B。对于近平滑念珠菌, 推荐首选氟康唑和脂质体两性霉素 B。对于克柔念珠菌, 可选择药物为棘白菌素类、脂质体两性霉素 B、伏立康唑。念珠菌血症患者应考虑拔除中心静脉置管, 若保留静脉导管, 推荐棘白菌素类和脂质体两性霉素 B 治疗。念珠菌血症患者抗真菌治疗应持续至临床症状和体征恢复且确认血培养转阴性后 2 周以上。

2. 播散性念珠菌病: 对临床情况稳定、非粒缺患者, 使用氟康唑 400 mg/d 静脉点滴或伊曲康唑静脉注射。伴粒缺的播散性念珠菌病、治疗无效或临床情况不稳定患者, 推荐棘白菌素类、两性霉素 B 及其脂质体、伏立康唑等。播散性念珠菌病如肝脾念珠菌病, 抗真菌治疗疗程至少应持续至血培养转阴和影像学提示病灶完全吸收, 常需数月时间。慢性播散性念珠菌病持续接受抗真菌治疗条件下, 可根据原发疾病治疗需要进行后续化疗或 HSCT 治疗。

3. 中枢神经系统念珠菌病: 中枢神经系统念珠菌病推荐脂质体两性霉素 B 和伏立康唑治疗。如果患者临床症状稳定、既往未进行三唑类药物预防、粒缺恢复且体外药敏证实敏感, 可推荐氟康唑治疗。中枢神经系统念珠菌病治疗应持续至临床症状、体征和影像学异常完全恢复后至少 4 周。

(二) 侵袭性曲霉病(IA)的目标治疗

1. IA 治疗药物选择:临床诊断和确诊 IA 患者的一线治疗推荐伏立康唑(第 1 天 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h 静脉点滴;以后 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h 静脉点滴)。随机对照临床试验提示伏立康唑较两性霉素能更有效提高 IA 综合治疗的反应率和生存率。脂质体两性霉素 Liposomal AmB ($3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)也有较好的治疗反应。IA 目标治疗的其他备选药物还包括:卡泊芬净(第 1 天 70 mg/d 静脉点滴,以后 50 mg/d 静脉点滴)、米卡芬净($100 \sim 150 \text{ mg/d}$ 静脉点滴)和伊曲康唑(200 mg/次 , 1 次/12 h 静脉点滴 2 d, 以后 200 mg/d 静脉点滴)。目标治疗疗程推荐为 6~12 周,根据 IA 临床严重程度、相关症状和体征恢复速度以及免疫抑制状态改善情况决定。

2. 联合治疗:IA 目标治疗常规推荐抗真菌药物单药治疗,对于单药治疗失败或无法耐受、多部位或耐药真菌感染的高危病例,为扩大抗真菌谱覆盖范围并增强疗效,可采用两种药物进行联合治疗。临床试验提示对于高危 IA 患者(如长时间粒缺的血液恶性肿瘤化疗或接受 HSCT 的患者),作用机制不同的抗真菌药物联合可能更有效,如:棘白菌素

类药物联合伏立康唑或脂质体两性霉素可能进一步提高治疗反应,对临床诊断 IA 的患者有可能提高生存率^[28-29]。

(三) 抗真菌药物调整

当患者因初始抗真菌治疗药物毒性无法耐受或初始抗真菌治疗无效时,应考虑抗真菌药物调整。当确定病原体对一线抗真菌药物天然耐药(如土曲霉对两性霉素耐药),应根据病原体选择敏感抗真菌药物替代。如出现药物治疗无法达到有效治疗浓度、患者因脏器功能不全或药物毒性而无法耐受,一般可根据药物毒副作用特点选择其他抗真菌药物替代。

判断抗真菌治疗无效而进行抗真菌药物调整时需谨慎。当患者临床情况稳定,一线抗真菌治疗应足剂量治疗 14 d 后评估。治疗后 1 周或中性粒细胞恢复时,肺部影像学病灶体积变化不应作为抗真菌治疗疗效评价的主要标准。当临床症状加重或进展时,应选择与一线抗真菌药物作用机制不同的其他抗真菌药物替代,或进行联合用药,如棘白菌素类联合三唑类或多烯类药物。

四、IFD 辅助治疗

宿主中性粒细胞数量和功能异常以及免疫抑制状态是

表 4 侵袭性真菌病(IFD)治疗的疗效评判标准

治疗性质	疗效评判标准
预防治疗	治疗有效的评判指标: 1. 开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内无新发 IFD(突破性真菌感染)或原有真菌感染复发 2. 治疗期间未因药物副作用或不能耐受而停药
经验治疗或诊断驱动治疗	治疗有效的评判指标: 1. 开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内无新发真菌感染 2. 开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内患者存活 3. 治疗期间未因药物副作用或缺乏疗效导致停药 4. 开始抗真菌治疗后患者在中性粒细胞缺乏期间退热 5. 确诊或临床诊断的 IFD(基线真菌感染)在治疗结束时达到完全或部分有效
目标治疗	侵袭性念珠菌病/念珠菌血症患者观察期为抗真菌治疗开始后至少 4 周;侵袭性霉菌病为初始抗真菌治疗后 6~12 周 1. 有效(success) (1) 完全缓解(complete remission, CR):患者在观察期内存活,IFD 相关症状和体征、影像学异常全部消失,微生物学证据提示真菌清除。对于侵袭性念珠菌病或曲霉病患者,要求原感染部位再次或反复活检阴性,脑脊液、肺灌洗液和血液真菌培养连续 2 次或以上阴性(其他标本根据感染部位定),G 试验或 GM 试验连续 2 次或以上阴性。肺曲霉病患者胸部 CT 异常表现消失或只存在瘢痕的影像学表现。对于隐球菌病患者,要求血中或脑脊液中、原感染部位病原菌清除(隐球菌荚膜多糖抗原检测连续 2 次或以上阴性)。 (2) 部分缓解(partial remission, PR):患者在观察期内存活,IFD 相关症状和体征、影像学异常有所改善,微生物学证据提示真菌清除。对于侵袭性念珠菌病或念珠菌血症患者,需再次或反复活检、培养真菌阴性;对于肝脾念珠菌病患者,需退热且影像学稳定;对于侵袭性肺曲霉病患者,需要影像学上病灶直径缩小 25% 以上,若病灶直径缩小 < 25%,则需全部临床症状和体征缓解或肺活检证实无菌丝且培养阴性。 2. 无效(failure) (1) 稳定(stable disease, SD):患者在观察期内存活,IFD 相关症状和体征无改善,且临床、影像学 and 微生物学综合评估未提示疾病进展。对于念珠菌病患者,可持续从血液或其他无菌标本中分离出念珠菌;而对于曲霉病患者,则可持续从感染部位分离出霉菌或镜检可见菌丝;对于隐球菌病患者,脑脊液或其他感染部位标本培养持续阳性。 (2) 疾病进展(progression disease, PD):临床、影像学 and 微生物学综合评估提示疾病进展,包括临床症状及体征加重或恶化(如感染性休克、播散性真菌病),影像学出现新发病灶或原感染病灶加重或扩大,可持续分离出真菌或活检阳性。 (3) 死亡(death):与 IFD 直接或间接相关的各种原因导致的死亡。

注:G 试验为(1,3)- β -D-葡聚糖试验;GM 试验为半乳甘露聚糖试验

IFD 危险因素,而中性粒细胞和免疫功能恢复则与 IFD 治疗预后相关。临床适当减停免疫抑制剂、粒细胞集落刺激因子应用和/或中性粒细胞输注有助于 IFD 治疗^[4, 30-31]。此外下列情况可考虑手术干预:(1)急性咯血;(2)为获得组织学诊断;(3)预防已累及血管的真菌病灶出血;(4)去除残留病灶以防再次化疗或 HSCT 后疾病复发^[6]。

IFD 的疗效评估

IFD 的疗效评估包括临床症状和体征、影像学 and 微生物学的定期评估。影像学评估如 CT 检查时间依据 IFD 临床进展和/或恢复速度而定。评估疗效时应关注治疗后 7~10 d,部分治疗有效和/或伴中性粒细胞恢复的患者 CT 上病灶可呈一过性增大(最高达 4 倍),因此,临床症状和体征明显好转的患者推荐治疗 14 d 后复查 CT^[32]。微生物学检查如 IFD 血清学标志(GM/G 试验结果)与抗真菌疗效相关,其水平持续增高提示预后不良,持续下降则提示治疗有效,但不推荐作为疗效评估尤其是抗真菌治疗停药的唯一指标,需与影像学、临床症状和体征评估相结合^[15]。抗真菌治疗疗效判断标准见表 4^[33]。

中国侵袭性真菌感染工作组专家名单:翁心华(复旦大学附属华山医院感染科);沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);黄晓军(北京大学人民医院血液科);王辉(北京大学人民医院检验科);韩明哲(中国医学科学院血液病医院);马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科);刘启发(南方医科大学南方医院血液科);徐英春(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科);张秀珍(北京医院检验科);刘霆(四川大学华西医院血液科);黄河(浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心);胡炯(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科)

执笔:胡炯

参 考 文 献

[1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.

[2] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (5): 503-535. DOI: 10.1086/596757.

[3] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (4): e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.

[4] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (4): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.

[5] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell

transplantation [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (8): e327-340. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.

[6] Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (1): 13-32. DOI: 10.1007/s00277-013-4867-4.

[7] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52 (8): 704-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4426.2013.08.030.

[8] Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (2): 757-767. DOI: 10.1007/s13277-014-2649-7.

[9] Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6): 1117-1126. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018.

[10] Gao L, Sun Y, Meng F, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1): 97. DOI: 10.1186/s13045-016-0305-y.

[11] Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, et al. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1272: 23-30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06829.x.

[12] Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach [J]. *Blood*, 2014, 124 (26): 3858-3869. DOI: 10.1182/blood-2014-04-516211.

[13] Garnica M, da CMO, Portugal R, et al. Risk factors for invasive fusariosis in patients with acute myeloid leukemia and in hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (6): 875-880. DOI: 10.1093/cid/ciu947.

[14] Oliveira-Coelho A, Rodrigues F, Campos A, et al. Paving the way for predictive diagnostics and personalized treatment of invasive aspergillosis [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 411. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00411.

[15] Nucci M, Nouér SA, Cappone D, et al. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (11): 1657-1660. DOI: 10.3324/haematol.2013.094359.

[16] Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (11): 1603-1610. DOI: 10.1093/cid/civ154.

[17] Bergeron A, Porcher R, Sulhahan A, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2012, 119 (8): 1831-1837; quiz 1956. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351601.

[18] Schwarzingger M, Sagaon-Teyssier L, Cabaret O, et al. Performance of serum biomarkers for the early detection of invasive aspergillosis in febrile, neutropenic patients: a multi-state model [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e65776. DOI: 10.1371/journal.pone.0065776.

[19] Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis [J].

- Clin Infect Dis, 2014, 59(12):1696-1702. DOI: 10.1093/cid/ciu673.
- [20] Petraitiene R, Petraitis V, Bacher JD, et al. Effects of host response and antifungal therapy on serum and BAL levels of galactomannan and (1→3)-β-D-glucan in experimental invasive pulmonary aspergillosis [J]. Med Mycol, 2015, 53(6):558-568. DOI: 10.1093/mmy/myv034.
- [21] Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)-β-d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7):2328-2333. DOI:10.1128/JCM.03567-13.
- [22] Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients; a randomised controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(6):519-528. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70076-8.
- [23] Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? [J]. Br J Haematol, 2011, 153(6):681-697. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08650.x.
- [24] Liu Q, Lin R, Sun J, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(8):1198-1203. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.016.
- [25] Maschmeyer G, Heinz WJ, Hertenstein B, et al. Immediate versus deferred empirical antifungal (IDEA) therapy in high-risk patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(5):679-689. DOI: 10.1007/s10096-012-1794-4.
- [26] Malhotra P, Makkar A, Guru Murthy GS, et al. Empirical amphotericin B therapy on day 4 or day 8 of febrile neutropenia [J]. Mycoses, 2014, 57(2):110-115. DOI: 10.1111/myc.12108.
- [27] Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients; a randomized, controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(8):1042-1051. DOI: 10.1086/597395.
- [28] Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, et al. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review [J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(2):e76-81. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.10.004.
- [29] Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: the SEIFEM real-life combo study [J]. Mycoses, 2014, 57(6):342-350. DOI: 10.1111/myc.12161.
- [30] Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection [J]. Blood, 2015, 126(18):2153-2161. DOI: 10.1182/blood-2015-05-645986.
- [31] Wan L, Zhang Y, Lai Y, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention and treatment of invasive fungal disease in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a prospective multicenter randomized phase IV trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(34):3999-4006. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.5121.
- [32] Caillet D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(1):253-259. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.253.
- [33] Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(5):674-683. DOI: 10.1086/590566.

(收稿日期:2017-03-27)

(本文编辑:沈志伟)

· 网上资源导航 ·

The Royal Society of Medicine

【网址】<https://www.rsm.ac.uk/>

【类型】专业学会



The ROYAL
SOCIETY of
MEDICINE

英国皇家医学
会 (The Royal
Society of Medicine,
RSM) 成立于 1805
年, 是英国认可的

研究生医学教育的主要提供者。英国皇家医学会每年组织 400 多个学术和公共活动, 涵盖 60 多个医学领域的问题。英国皇家医学会通过网络提供许多讲座视频, 促进了学会教育计划的推广。英国皇家医学会还拥有欧洲最大的医疗图书馆, 广泛收集书籍、期刊、电子期刊和在线医学数据库。除

提供医学教育外, RSM 还致力于促进医疗卫生领域科学、实践和组织方面的信息和思想交流。

英国皇家医学会设有多个奖项和奖学金, 其中 Gold Medal 奖项主要颁给过去在医药领域做出杰出贡献的学者; The Edward Jenner Medal 用于奖励在流行病学研究方面做出突出贡献的学者; RSM 奖学金仅面向具有英国临床、口腔科、兽医执业资格或具有较高科学素质的医学相关领域人士。

英国皇家医学会目前已有会员 22 500 人, 此外还有一百多名名誉研究员, 均为国际上知名的医学界人士。RSM 还设置有准会员资格, 对不符合奖学金申请要求但在医疗保健部门工作或对医疗保健问题感兴趣的人员开放。会员享受各种权益, 包括获取在线资源、最新讲座视频、参加教育会议以及使用学会在伦敦的中心俱乐部设施, 其中包括住宿等服务。

(中国医科大学医学信息学院 范馨月 黄亚明 整理)