

关于《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (修订版)》治疗原则部分的解读

【作者】 纪宇 黄晓军
北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 B

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 是血液恶性肿瘤患者化疗或造血干细胞移植后的常见并发症。随着近年来发病率的不断增高, IFI 已经成为严重影响患者长期生存的重要病因之一。由于 IFI 的诊断困难, 进而导致治疗延迟、效果欠佳, 且用药的选择和疗程缺乏统一标准, 因此中国侵袭性真菌感染工作组在王爱霞教授和翁心华教授的领导下, 于 2005 年编写了《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案)》, 并又于 2007 年在经过两年实践检验的基础上对其进行了修改和完善, 形成了目前这一指南性文件——《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (修订版)》。新版指南对侵袭性真菌感染的治疗方面有了较大改动, 根据患者 IFI 的诊断级别, 进一步明确了预防、经验治疗、抢先治疗和确诊治疗的概念和药物选择。本文就治疗原则展开讨论, 以期更切实地指导临床工作, 为临床医师提供治疗的思路。

1 预防

由于 IFI 的发病率逐步上升且病死率较高, 尤其是具有长期粒细胞缺乏或移植后应用免疫抑制剂治疗的患者更为易感, 且对于确诊或拟诊 IFI 治疗的花费更大, 因此对于感染几率超过 10% 的患者进行预防仍是重要的防治手段^[1]。新版指南对适合接受预防的人群也有明确的描述: 接受高强度免疫抑制治疗的骨髓移植患者、急性淋巴细胞白血病诱导阶段和粒细胞缺乏同时接受大剂量皮质激素的患者、接受利妥昔单抗或嘌呤类似物联合化疗的淋巴瘤患者、出现粒细胞及淋巴细胞双重减少的患者、重症再生障碍性贫血患者等。

2002 年 Bow 等^[2]对应用唑类 (氟康唑、伊曲康唑、酮康唑和咪康唑) 和小剂量静脉应用两性霉素 B 作为 IFI 预防的效果进行了荟萃分析。该研究共纳入了 38 项随机对照研究, 治疗组患者 3515 例, 对照组患者 3499 例, 结果显示预防性用药, 使需要经验性应用静脉抗真菌治疗的患者明显减少

with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362 (9386): 782-788

[14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2001, 29 (12): 710-725

[15] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (3): 671-719

[16] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识. *中华心血管病杂志*, 2007, 35 (2): 97-106

(OR=0.57, 95%CI: 0.48~0.68), 使浅表性和侵袭性真菌感染的发病率明显降低 (OR 值分别为 0.29 和 0.44)。尽管预防并未使总体患者 IFI 的死亡率下降, 但对于长期粒细胞缺乏和造血干细胞移植后患者的生存率却是有益的 (OR 值分别为 0.72 和 0.77)。因此提示对于长期粒细胞缺乏和接受免疫抑制治疗的患者应该进行抗真菌的预防性用药。

预防应选择毒性小、安全性好、性价比高的药物。两性霉素 B 因毒性大而不适合在预防阶段应用, 而脂质体两性霉素 B 价格又较高, 因此指南推荐选用氟康唑和伊曲康唑。Marr 等^[3]进行的一项长期随访的研究表明, 应用氟康唑预防可使造血干细胞移植后患者 IFI 的发生率显著降低, 且长期生存率显著高于安慰剂组。但因氟康唑只对白色念珠菌有效, 故近年来抗菌谱广 (包括曲霉菌和非白色念珠菌的念珠菌)、价格便宜、安全性好的伊曲康唑成为比较理想的预防性用药。多项研究表明^[4,5], 尽管伊曲康唑的胃肠道和肝脏副作用较氟康唑稍重, 但却可以有效降低造血干细胞移植后患者 IFI 的发病率和死亡率。

2 经验治疗

2007 年欧洲临床微生物学与感染病大会 (ECCMID) 报告了一项关于经验性抗真菌治疗的荟萃分析结果, 这一包含了 25 项临床试验、5803 例随机入组患者的研究表明, 经验性抗真菌治疗可显著降低 IFI 的发生率 (OR=0.21, 95%CI: 0.07~0.61), 但总体死亡率并未下降 (OR=0.98, 95%CI: 0.53~1.81)。与两性霉素 B 组相比, 接受唑类药物治疗患者的 IFI 发生率和死亡率均无显著差异。根据 IFI 诊断手段的局限性及血液病或恶性肿瘤患者的疾病进展特点, 经验性抗真菌治疗依然是主流, 且预计在今后两三年内将依然如此。

随着近年来氟康唑广泛的预防性应用, 白色念珠菌在感染中所占的比例正在逐步降低。尽管目前国内尚无大样本的流行病学资料, 但国外的统计结果显示, 白色念珠菌在侵袭性念珠菌感染中的比例已不足 50%, 尤其在造血干细胞移植后患者中, 光

滑、近平滑及热带等非白色念珠菌的念珠菌感染比例正不断增高^[6]。同时由于免疫抑制剂和激素的应用, 以及重度移植宿主病 (GVHD) 的发生, 侵袭性曲霉菌感染也成为移植后患者 IFI 的主要病原, 一些少见的菌种如毛霉菌、镰刀菌等感染的比例也有所上升^[7]。因此, 在经验性治疗的选择用药上, 新指南已经不再推荐应用氟康唑, 而将抗菌谱广、安全性好且性价比较高的伊曲康唑作为经验治疗的首选药物。

为了评估伊曲康唑在抗真菌经验治疗中的效果, Boogaerts 等人^[8]于 2001 年进行了一项伊曲康唑与两性霉素 B 治疗效果和安全性的随机对照研究。共有 384 名粒细胞缺乏伴有不明原因发热 ($>38.0^{\circ}\text{C}$)、经广谱抗生素治疗 3d 无效的血液肿瘤患者入选, 随机采用伊曲康唑静点 (前 2d 为每天 400mg, 之后改为每天 200mg, 静点 5~12d) 序贯口服 (每天 200mg) 和两性霉素 B $0.7\sim 1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静点的治疗方案, 两组中位治疗时间分别为 8.5d 和 7d。结果显示, 伊曲康唑组和两性霉素 B 组治疗的有效率分别为 47% 和 38%, 但差异无显著性 ($P=0.05$), 而治疗相关副作用在伊曲康唑组却明显低于两性霉素 B 组 (分别为 5% 和 54%, $P=0.001$), 其中因药物毒性而停药和肾毒性方面, 伊曲康唑组均显著低于两性霉素 B 组。鉴于伊曲康唑副作用小且疗效与两性霉素 B 相当, 因而被认为是抗真菌经验治疗的首选。

2002 年 Walsh 等在《新英格兰医学杂志》上发表的一项比较伏立康唑和脂质体两性霉素 B 用于经验性治疗的研究结果显示, 伏立康唑在治疗成功率上低于两性霉素 B, 因此美国 FDA 未批准伏立康唑用于经验性治疗。但依据我国目前的实际情况, 在新指南中未完全按照国外指南的标准, 而是将伏立康唑与卡泊芬净也列为经验性治疗的可能选择。

3 抢先治疗

由于传统的培养和组织病理学检测阳性率低且耗时、有创, 造成了 IFI 的诊断困难, 因此临床上对于具有发生 IFI 高危因素及广谱抗生素治疗无效的不明原因发热患者多采取经验性抗真菌治疗。但

根据 Bow 的报道^[9], 有 35%~69% 的白血病患者和 56%~82% 的造血干细胞移植患者接受了经验治疗, 而 IFI 的真正发病率只有 2%~15%, 可见过度治疗是经验性治疗策略的弊端, 给患者增加了经济负担和发生治疗相关副作用的风险。随着血清学和分子生物学诊断方法的进步, 基于 IFI 实验室证据的抢先治疗已越来越受到国际上的重视。新版指南中提出了以血清半乳甘露聚糖和 β -(1,3)-D 葡聚糖检测 (GM/G 试验) 作为标准的抢先治疗策略, 旨在推动实验室诊断的发展, 并进一步提高临床治疗的整体水平。

2005 年 Maertens 等^[10]进行的一项基于血清 GM 试验、肺部高分辨 CT (HRCT) 的抢先治疗研究就很好地证明了抢先治疗的可行性。他们对 136 例次的血液恶性肿瘤化疗后粒细胞缺乏持续 10d 以上和异基因造血干细胞移植后的患者进行了前瞻性研究。其中有 117 例次于粒细胞缺乏期间出现发热, 经广谱抗菌治疗后仍有 41 例次 (35%) 持续或反复发热, 但研究者却未对其进行经验治疗, 而是根据 GM 试验连续 2 次阳性, 同时肺部 HRCT 有特征性改变或肺泡支气管灌洗液 (BALF) 培养阳性作为抢先治疗的起点。结果有 19 例次患者 GM 试验连续 2 次阳性, 其中只有 9 例次患者出现了肺部 HRCT 或 BALF 培养阳性, 因此抗真菌治疗从 35% 下降至 7.7%。而最终确诊曲霉感染 (包括尸检结果) 的患者均在接受抗真菌治疗范围内, 只有 1 例次最终被确诊为接合菌感染的患者未接受抗真菌治疗。尽管抢先治疗与经验治疗对于 IFI 的发病率并无影响, 而且对于降低 IFI 的死亡率并无显著差别, 但抢先治疗既可以保证对 IFI 的早期治疗, 又可尽量避免对患者的过度治疗, 从而使抗真菌药物的应用更为准确。我们相信, 随着与 G 试验、真菌 PCR 等更多检测方法的结合, 抢先治疗的准确性会不断提高, 为患者带来更多的实惠。

抢先治疗的药物选择范围基本与经验治疗相同, 包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 和卡泊芬净等。由于 IFI 的实验室证据往往能够

为临床医生提供推测病原的线索, 因而药物的选择会更具有针对性, 以提高治疗的有效率。

4 确诊治疗

对于已确诊 IFI 的患者病原菌明确, 则可以根据真菌种类、药物抗菌谱、价值/效能比及病人的具体情况选择用药。具体用药方案可参考新版指南。

5 联合治疗

由于近年来单药标准治疗失败或患者不能耐受, 以及耐药真菌的增多, 临床医师为扩大经验性治疗中抗真菌谱的覆盖范围, 增强疗效, 开始部分采用了联合治疗方案, 但目前对联联合用药的认识仅仅源于体外和动物实验, 尚无足够证据证明联合用药适用于抗真菌的一线治疗, 我们还需要更多大规模临床试验来证实其有效性和安全性。

理解抗真菌药物的作用机制是选择联合治疗的基础。目前用于治疗 IFI 的药物主要有 4 类, 分别为三唑类、多烯类、棘白菌素类以及核苷类似物, 其作用机制简述如下。

5.1 三唑类

此类药物包括氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑, 其通过抑制羊毛固醇 14 α -去甲基化酶, 导致真菌细胞膜合成途径中的羊毛固醇转化为 14-去甲基羊毛固醇减少, 进而麦角固醇的合成受抑, 而麦角固醇是真菌细胞膜中特有的脂质成分, 因而三唑类药物通过干扰细胞膜脂质的合成, 抑制了真菌的生长。

5.2 多烯类

两性霉素 B 及其脂质体属于此类。两性霉素 B 是一个双亲性分子, 其通过疏水端与真菌细胞膜上的麦角固醇相结合, 亲水端则包在内侧, 在细胞膜上形成小孔或通道, 干扰细胞膜的功能, 使细胞内物质外漏、细胞受损死亡, 对绝大部分真菌都具有较强的杀菌活性。

5.3 棘白菌素类

此类药物包括卡泊芬净以及近期上市的米卡芬净等。 β -葡聚糖是真菌细胞壁的主要组成成分 (占干重的 48%~60%), 此类药物可以抑制 β -(1,3) 葡聚糖合成酶的活性, 使 β -(1,3) 葡聚糖合成减

少,从而导致真菌细胞壁的破坏,细胞破裂死亡。

5.4 核苷类似物

氟胞嘧啶(5-FC)是此类药物的代表。5-FC经胞嘧啶脱氨酶脱氨形成氟尿嘧啶,进而转化为5-氟尿嘧啶脱氧核苷,后者可置换DNA上的胸腺嘧啶核苷,阻止了真菌DNA的正常合成。同时5-氟尿嘧啶脱氧核苷还可转化成脱氧尿苷,能替换RNA上的三磷酸尿苷,使DNA的转录错误,形成错误的mRNA,最终影响了蛋白质的合成,从而起到杀菌作用。

根据以上的作用机制,目前认为较为合理的抗真菌联合用药方案有:①特比萘芬和三唑类药物联用:特比萘芬属于丙烯胺类,通过作用于角鲨烯环氧化酶,导致真菌细胞膜的麦角固醇合成受抑,而三唑类药物亦可抑制麦角固醇的合成,因此两药分别阻断了同一合成途径中的不同阶段从而起到了协同作用;②两性霉素B或氟康唑与5-FC联合:前两者均可以使细胞膜的通透性增高,有利于5-FC进入细胞并可抑制从胞内溢出从而发挥协同杀菌作用;③两性霉素B或三唑类与卡泊芬净联合:前两者靶点在真菌细胞膜,棘白菌素类药物则抑制真菌细胞壁合成,因此联用可针对不同靶点起到杀菌作用;④静脉和口服用药的联合治疗,利用其不同的药代和药效动力学或不同组织分布起到协同作用。

2006年Maertens等^[11]报道了一项多中心抗真菌联合治疗的研究,入选者为53例单药治疗失败(46例)或不能耐受(7例)的侵袭性曲霉菌感染患者,在卡泊芬净联合三唑类或多烯类抗真菌治疗后,有55%(29/53)的患者治疗有效,且只有4%(2例)的患者出现明显的副作用(均由伏立康唑所致)。Caillot等^[12]进行的卡泊芬净联合脂质体两性霉素B($3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 与单用脂质体两性霉素B($10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的对比研究也提示,联合组较单药治疗组的有效率明显提高(分别为67%和27%, $P=0.028$),而治疗相关毒性两组的差异并无显著性。尽管这些结果是令人鼓舞的,但关于抗真菌的联合治疗仍需要更多大样本的临床观察以得出明确的结论。例如两性

霉素B和三唑类的联合,虽然从作用机制上讲是相互拮抗的,但临床上却没有足够的证据证明上述两种药物的联合对患者有不利的影响。因此,联合治疗方案目前在药物组合、适应证以及疗程上仍存在不确定性,有待进一步的药代动力学、药物相互作用及临床试验的大量研究。因此,只有在单药标准治疗失败或患者不能耐受,以及多药耐药和广泛的感染时才考虑应用抗真菌的联合治疗。

以上是对新版指南中关于治疗原则的一些分析和体会,但指南往往代表专业学会的观点,仅供临床医师临床决策时参考。此外,指南还具有时效性,在许多情况下临床医师既要遵循原则,又要根据自己的专业知识和经验,结合患者的具体情况和当时、当地所能得到的医疗资源做出决策。因此,在临床实践中如何更好地应用指南仍需要各位医生的智慧和灵活把握,以达到理论和实践的完美结合。

【参考文献】

- [1] Potter M. Strategies for managing systemic fungal infection and the place of itraconazole. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (Suppl 1): S49-S54
- [2] Bow EJ, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*, 2002, 94 (12): 3230-3246
- [3] Marr KA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*, 2000, 96 (6): 2055-2061
- [4] Winston DJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*, 2003, 138 (9): 705-713
- [5] Marr KA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood*, 2004, 103 (4): 1527-1533
- [6] Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7 (Suppl. 2): S1-S7
- [7] Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal in

(下转第37页)

表 3 灯盏细辛注射液疗程

疗程 (d)	填写例次	占收回问卷的比例 (%)	占实际答复的比例 (%)
7d	92	37.4	38.0
14d	188	76.4	77.7
21d	28	11.4	11.6
28d	11	4.5	4.5
35d	-	-	-
42d	-	-	-
其他	7	2.8	2.9
未填写	4	1.6	

表 4 灯盏细辛注射液使用安全性

评价标准	填写例次	占收回问卷的比例 (%)
较安全	193	78.5
有不良反应，慎重使用	16	6.5
担心严重不良反应，尽量不用	12	4.9
安全性不明确	19	7.7
未填写	5	2.0

2.6 联合用药评价

调查问卷共有 7 个选项，包括互补协同、经验用药、拮抗、作用重复、同类药重复、合并理由不明确、不良反应增加，选择互补协同、经验用药的认为可以联合应用。

认为灯盏细辛注射液治疗缺血性脑卒中可联合应用的药物，比例较高的有阿司匹林 (54.1%)、低分子肝素 (44.4%)、辛伐他汀 (40.7%)、胞磷胆碱 (39.8%)、醒脑静 (35.4%)，其他均低于 30%。认为灯盏细辛注射液治疗冠心病、心绞痛可联合应用的药物，比例较高的有阿司匹林 (41.1%，39.4%)、硝酸异山梨酯 (35.8%，33.7%) 低分子肝素

(31.7%，32.5%)、辛伐他汀 (33.7%，31.3%)、果糖二磷酸钠 (26.4%，25.2%)，其他均低于 20%。

对于选项中的拮抗、作用重复、同类药重复、合并理由不明确、不良反应增加几项相加值的百分比大于互补协同、经验用药前两项相加值的百分比，则认为不适宜合用，这些药物包括葛根素、三七总皂苷、丹参、川芎嗪、生脉、刺五加、参附、七叶皂苷钠部分适应证。

3 灯盏细辛注射液临床使用建议

根据调查结果及牛津循证医学中心 (OCEBM) 提出的证据分级系统，经专家论证，对医保患者临床应用“灯盏”注射剂提出本建议。

3.1 适应证

建议临床应用适应证为脑梗塞、冠心病不稳定心绞痛、急性心肌梗死。

3.2 有效性

灯盏细辛注射液临床使用有效，特别对于脑梗塞；对于冠心病心绞痛、急性心肌梗死建议作为辅助治疗用药。

3.3 安全性

在建议用法用量下，灯盏细辛注射液临床使用较安全。

3.4 用药方案

建议灯盏细辛注射液的用法用量为每次 90~180mg，每日 1 次，静脉注射，疗程为 7d 至 14d，使用不超过 2 疗程。“灯盏”注射剂临床应用中，建议不与葛根素、丹参、川芎嗪联合应用。

(上接第 17 页)

fections: new threats. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27 (Suppl 1): S3-S6

[8] Boogaerts M, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2001, 135 (6): 412-422

[9] Bow EJ. Of yeasts and hyphae: a hematologist's approach to antifungal therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006, 361-367

[10] Maertens J, et al. Galactomannan and computed tomography-

based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis, 2005, 41 (9): 1242-1250

[11] Maertens J, et al. Multicenter noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. Cancer, 2006, 107 (12): 2888-2897

[12] Caillot D, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (combistrat trial). Cancer, 2007