

恶性血液病患者侵袭性真菌病防治策略*

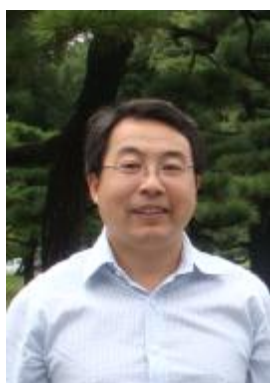
Control strategies for invasive fungal disease in patients
with hematologic malignancies冯四洲¹ 何祎¹

[关键词] 血液病, 恶性; 侵袭性真菌病

Key words hematologic malignancies; invasive fungal disease

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.003

[中图分类号] R733 [文献标志码] A



专家简介:冯四洲, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 1999-07—2001-07 在日本东京大学进行博士后研究。现任中国医学科学院血液学研究所血液病医院造血干细胞移植中心副主任、伦理委员会副主任、中国药理学学会药源性疾病专业委员会常委、中华医学会血液学分会抗感染学组副组长、中国医疗机构联盟血液病专业药物临床研究协作组伦理委员会委员、天津市生物医学工程学会理事、天津市输血学会委员、天津市血液学会委员、天津市造血干细胞捐献者资料库专家组成员、天津市医疗事故鉴定委员会委员、临床血液学杂志编委、生物医学工程与临床杂志编委、内科急危重症杂志编委、中华血液学杂志通讯编委、中华放射医学与防护杂志通讯编委、中华造血干细胞与细胞杂志通讯编委。长期从事造血干细胞移植基础与临床研究, 发表学术论文 160 余篇, 参加 12 部血液病专著的编写, 获得省部级科技进步奖 5 项。

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是恶性血液病患者的常见感染并发症。随着现代恶性血液病治疗手段的发展, IFD 的发病率呈上升趋势, 严重威胁患者生命。由于诸多因素的限制, 多数患者难以获得确诊 IFD, 且其临床表现无特异性, 实验室检查也受灵敏度和特异性的限制, CT 扫描受检查频度及人为因素的限制, IFD 也常常延误早期诊断。本文对恶性血液病患者 IFD 的防治策略进行概述。

1 流行病学

IFD 是恶性血液病患者主要的感染并发症和死亡原因之一。国内外流行病学研究均显示, 恶性血液病患者 IFD 总体发病率呈上升趋势^[1-2]。在不同恶性血液病患者中以急性髓细胞白血病(AML)/骨髓增生异常综合征(MDS)诱导缓解或补救化疗、接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的患者 IFD 发生率最高。多数研究显示接受 allo-HSCT 患者 IFD 发生率高于单纯化疗及自体 HSCT 患者, 且接受单倍体 HSCT 患者 IFD 发

生率较高^[3]。黄晓军等^[4]组织的国内多家医院参加的大系列恶性血液病患者 IFD 流行病学研究显示肺部是发生 IFD 最常见的部位, 达 87.4%, 其次为血流感染, 曲霉菌与念珠菌是最主要的致病菌。一些对传统抗真菌药物耐药的念珠菌感染日益增加, 接合菌属、镰刀菌属感染亦呈增多趋势。这些因素增加抗真菌治疗的难度。IFD 伴随着较高的病死率, 曲霉菌病相关病死率约为 40%, 念珠菌病相关病死率为 30%~40%^[2]。

2 预防

2.1 初级预防

IFD 确诊十分困难, 而延迟治疗又会增加患者病死率, 及时预防治疗对于高危患者十分重要。根据既往有无 IFD 病史分为初级预防(primary antifungal prophylaxis, PAP)及二级预防(secondary antifungal prophylaxis, SAP)。PAP 是指对具有发生 IFD 高危因素的患者, 在出现感染症状前预先进行的抗真菌药物治疗。allo-HSCT 患者、急性白血病(特别是 AML/MDS)初次诱导或挽救化疗的患者、预计中性粒细胞(ANC)缺乏时间超过 1 周的患者等适合进行 PAP 治疗^[5]。allo-HSCT 中最需要进行 PAP 治疗患者包括急性白血病未缓解者移植、脐带血移植、发生 III 到 IV 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)、激素耐药或依赖性 aGVHD、

* 基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究中心(No: 14JCZDJC33000); 卫生部卫生行业科研专项(No: 201202017); 国家科技支撑项目(No: 2013BAI01B09)

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 血液学研究所 血液病医院(天津, 300020)

通信作者: 冯四洲, E-mail: sizhoufeng@medmail.com.cn

aGVHD 发展来的广泛型慢性 GVHD、不全相合亲缘供者或无关供者移植伴以下之一者:发生 II 度 aGVHD、皮质激素用量 $\geq 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 持续 1 周以上、巨细胞病毒(CMV)病、CMV 再发感染、长期 ANC 缺乏($\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 超过 3 周)、铁过载。PAP 必须选择抗菌谱广、疗效确切且副作用小、价格相对低廉的药物。具有 IFD 高危因素者推荐采用具有抗霉菌活性的药物进行预防,而移植前无 IFD 病史者在 allo-HSCT 早期可采用具有抗酵母菌活性药物进行预防^[6]。泊沙康唑(POS)是 AML/MDS 患者诱导缓解或补救治疗阶段以及 allo-HSCT 患者合并 GVHD 时首选 PAP 药物^[7-8],米卡芬净(MICA)或氟康唑(FLU)则是 allo-HSCT 后早期首选 PAP 药物。Pechlivano-glou 等^[9]荟萃分析多种抗真菌药物预防效果表明 POS 是 ANC 缺乏患者最有效 IFD 预防药物。有研究^[10]表明 allo-HSCT 后 ANC 缺乏期采用 POS 与 MICA 桥接(患者因移植后胃肠道症状不宜口服 POS 时静脉应用 MICA)预防 IFD 取得较好效果。预防治疗的疗程长短不一,主要取决于宿主危险因素消除,如 allo-HSCT 后患者造血重建且停用免疫抑制剂、AML/MDS 患者化疗 ANC 恢复($\text{ANC} > 0.5 \times 10^9/\text{L}$),可终止预防。

2.2 二级预防

SAP 是指对既往确诊或临床诊断 IFD 抗真菌治疗获得完全有效或部分有效的患者,在再次暴露于高危因素时给予的抗真菌预防治疗。SAP 十分必要,有助于预防 IFD 的复发或新发 IFD,但应注意到 SAP 有增加定植和唑类耐药真菌感染的危险。疗程应涵盖患者 ANC 缺乏期、移植后至少 3 个月或至停用免疫抑制剂。药物应该选择既往抗真菌治疗有效的药物或能够覆盖既往感染真菌的广谱抗真菌药物。

3 治疗

3.1 经验治疗

IFD 的治疗与其分层诊断相对应分为预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗和目标治疗。经验治疗是对 ANC 缺乏患者持续发热,而经广谱抗生素治疗 4~7 d 仍无效,或者起初有效但 4~7 d 后再次发热且预计 ANC 缺乏持续时间 $>10 \text{ d}$ 者开始的抗真菌治疗策略。这一治疗措施的主要目的是尽早治疗可疑的 IFD 以获得最佳疗效。早期研究显示,采用覆盖念珠菌和曲霉菌的经验性抗真菌治疗策略确实可以降低 IFD 的发生率及其相关病死率,改善了患者的预后^[11]。该治疗目前已成为临床上普遍采用的抗真菌治疗策略。医生应根据本病区或医院 IFD 的流行病学特点,选用对本病区或医院常见真菌敏感的广谱抗真菌药物;FLU 由于抗菌谱较窄,除非本病区以 FLU 敏感的念珠菌

感染为主,否则不适合于 ANC 缺乏发热患者经验性抗真菌治疗。通常首选卡泊芬净(CAS)、脂质体两性霉素 B(L-AmB)治疗,此外,伏立康唑(VOR)、伊曲康唑(ITRA)、MICA、AmB 等也是可选择的有效药物^[12]。经验性抗真菌治疗应注意早期、广谱、足量(尤其应该注意负荷剂量的给予)、足疗程,充分认识与了解所用药物的副作用、药物之间的相互作用,防止发生严重不良反应。经验治疗不可避免地存在过度治疗的可能性。对于经广谱抗菌素治疗 4~7 d 仍然发热的 ANC 缺乏患者,如果胸部、鼻窦及肝脾等 CT 检查无 IFD 征象,血清学检查半乳甘露聚糖检测(GM 试验)、 $(1,3)\text{-}\beta\text{-D}$ 葡聚糖检测(G 试验)均阴性,没有身体任何部位存在 IFD(如念珠菌属或曲霉菌属)证据且病情稳定,也可以暂缓经验性抗真菌药物治疗^[12]。接受经验性抗真菌治疗的患者如果体温恢复正常、ANC 恢复、一般状态良好且没有找到 IFD 存在的证据则可以停止经验性抗真菌治疗。

3.2 诊断驱动治疗^[12]

诊断驱动治疗即以往所称的抢先治疗,是一种借助新型诊断技术对具有 IFD 特异或非特异临床症状或(和)影像学异常或(和)微生物依据,但尚未达到临床诊断和确诊 IFD 标准的可疑 IFD 患者采取的一种抗真菌治疗策略。目的是避免经验性治疗存在的盲目性,减少过度治疗,同时对可疑患者尽早启动治疗,以提高抗真菌治疗的疗效。目前常用的一些新的早期诊断手段主要包括真菌抗原血症检测,如 G 试验、GM 试验、聚合酶链反应(PCR)检测真菌 DNA、高分辨 CT 检查等。G 试验可以检测除接合菌和新型隐球菌外所有真菌特有的细胞壁成分,而 GM 试验可以检测曲霉菌细胞壁成分,是诊断早期 IFD 和侵袭性曲霉病(IA)的有效方法。但应注意预防性抗真菌治疗措施的广泛应用有降低真菌抗原血症检测敏感性的倾向,此外,GM 试验与 G 试验也存在假阳性与假阴性的问题。PCR 方法本身具有敏感度高、快速的优点,但由于用于真菌检测的 PCR 方法在采用何种标本、提取 DNA 的效率、引物的选择上还缺乏统一的标准,其敏感性和特异性在不同的研究中变异性大,目前未被指南引用为一种可靠的手段。高分辨 CT 的广泛应用,尤其是胸部 CT 扫描发现致密、边界清楚病灶,伴或不伴晕征、空气新月征和空洞形成等特异影像改变高度提示 IA。ANC 缺乏发热患者,如果患者 CT 显示肺部出现上述特异影像改变或鼻窦炎、血清或肺泡灌洗液 GM 试验阳性,应高度怀疑 IA,首选 VOR、L-AmB 治疗,CAS、ITRA、MICA、AmB 可以作为有效的替代选择;而 CT 扫描显示肺部出现逆向晕轮征的患者,应高度怀疑毛霉菌感染,则需选用 L-AmB 或 POS 治疗;此外,恶性

血液病患者不管有无 IFD 临床症状,出现肺部特异影像改变,也要高度怀疑 IA;发生中枢神经系统脓肿或脑膜炎,高度怀疑 IFD 者,推荐选用 VOR、L-AmB 治疗,并且只要患者身体状况容许,结合手术引流治疗十分必要。

诊断驱动治疗既能够使患者尽早接受抗真菌治疗以保证疗效,又能够减少抗真菌药物的过度应用,因而受到较多学者的支持。但目前尚无大样本循证医学证据证实诊断驱动治疗可以替代经验性治疗,且诊断驱动治疗策略的开展还受各医院实验室检查水平的制约。经验治疗和诊断驱动治疗 2 种抗真菌治疗策略各有优缺点,其中经验治疗主要针对 ANC 缺乏发热患者,诊断驱动治疗主要针对未确定和拟诊 IFD 患者,在临床实践中,2 种抗真菌治疗手段仍然是目前并存的两种重要抗真菌策略^[13]。鉴于诊断驱动治疗需要更多的临床和实验室检查依据,故在患者选择上更适合 IFD 风险较低的患者群体,而经验治疗则更适合覆盖高危患者,2 种策略结合可兼顾保持疗效和减少抗真菌药物使用的目标。

3.3 目标治疗

目标治疗是指在患者达到临床诊断或确诊 IFD 后进行的抗真菌治疗。ANC 缺乏发热伴有念珠菌病的患者,CSA 等棘白菌素类和 L-AmB 可作为首选用药,若无唑类预防史,且致病菌对 FLU 敏感,FLU、VOR、ITRA 等也可作为初始治疗的药物,伴有中心静脉置管的患者应考虑拔除插管。IA 患者首选药物为 VOR 与 L-AmB,CSA、ITRA、MICA、POS 可作为有效替代选择药物。接合菌病推荐为 L-AmB、POS 或二者联合治疗,如果条件容许应采取手术切除病变组织以减少真菌负荷。肺孢子菌病首选药物为复方新诺明,病情危重者可以联合 CSA 等棘白菌素类药物,伴低氧血症者可加用糖皮质激素治疗。

4 其他

4.1 抗真菌药物联合治疗

抗真菌药物联合治疗(antifungal combination therapy, ACT)理论上具有药动学、药效学的互补,可减少耐药问题产生,缩短疗程,降低单个药物的剂量,扩大抗菌谱等优势,可以提高疗效并减少药物的毒副作用。近年三唑类、多烯类和棘白菌素类抗真菌药物中,应用 2 种药物进行联合治疗的方案逐渐增多。一些研究显示在初始抗真菌治疗中 ACT 有优于单药治疗的趋势,但尚无明确结论^[14],故 ACT 在初始抗真菌治疗中的地位仍需进一步研究证实。对于挽救性治疗,目前仍需临床医生根据患者的获益与风险判断是否进行 ACT。

4.2 免疫重建炎症综合征

在抗真菌治疗过程中要重视免疫重建炎症综

合征(Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的防治。IRIS 是指机体在免疫重建过程中对病原体发生的过度的炎症反应,临床上表现为患者症状明显加重。IFD 相关 IRIS 最常见病原菌为隐球菌,IA、组织胞浆菌病和念珠菌也较常见^[15]。早先人们曾观察到部分接受抗真菌治疗的恶性血液病患者在 ANC 恢复过程中发生肺部浸润性病灶恶化的现象,迅速恢复的 ANC 可能是 IRIS 发生的关键原因^[16]。Caillot 等^[17]对 26 例临床诊断与 4 例确诊肺 IA 患者(其中 AML 24 例)抗真菌治疗前后肺曲霉菌病灶大小进行研究,发现抗真菌治疗第 7 天肺部病灶明显大于治疗之前,而 14 d 后病灶则明显缩小,因此,抗真菌治疗过程中不能以病灶扩大而判断治疗无效。此外,有研究^[18]报道了 19 例 ANC 缺乏伴 IA 的恶性血液病患者在 ANC 恢复过程中出现了 IRIS。这 19 例患者中包括 7 例 HSCT 受者,IRIS 平均发生时间分别在 ANC 绝对数大于 $0.1 \times 10^9/L$ 和 $0.5 \times 10^9/L$ 后 3.5 d 和 2 d。临床表现为恶化或新出现的低氧、咳嗽、胸痛、呼吸困难和咯血。放射线检查表现为增加和(或)新出现的肺部浸润、胸腔积液、结节性病变、胸腔内淋巴结病变和空洞等。但所有患者 GM 试验滴度均逐渐减低。故作者认为 GM 试验结果有助于指导治疗,对 ANC 恢复期恶性血液病患者抗真菌治疗过程中 GM 试验持续降低,而临床表现或放射线检查加重者应考虑 IRIS,而不是治疗无效,无需进行侵袭性检查和调整抗真菌治疗策略。在炎症反应过度期可以给予糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、非激素类抗炎药物以及生物性免疫调节剂等治疗。

总之,IFD 是影响恶性血液病患者疗效的重要并发症,对高危患者采取预防、经验性治疗、诊断驱动治疗及目标治疗四级防治策略是有效防控 IFD 的重要手段,而改善患者机体功能状态,加快 ANC 恢复及如果条件容许尽早解除患者免疫抑制状态,祛除 IFD 诱因(如念珠菌血症患者拔除中心静脉导管),结合外科手术干预是有效防治 IFD 的关键。

参考文献

- [1] Zhang P, Jiang EL, Yang DL, et al. Risk factors and prognosis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplantation recipients: a single-institution experience [J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12: 316—321.
- [2] Pagano L, Cairn M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study [J]. *Haematologica*, 2006, 91: 1068—1075.
- [3] Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infec-

- tions in patients with hematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96: 748—757.
- [4] Li Y, Xu W, Jiang Z, et al. Neutropenia and invasive fungal infection in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy: a multicenter, prospective, non-interventional study in China [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35: 5869—5876.
- [5] Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 1449—1456.
- [6] Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20: 1080—1088.
- [7] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 348—359.
- [8] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 335—347.
- [9] Pechlivanoglou P, Le HH, Daenen S, et al. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69: 1—11.
- [10] Vehreschild MJ, von Bergwelt-Baildon M, Tran L, et al. Feasibility and effectiveness of posaconazole prophylaxis in combination with micafungin bridging for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: a 6-yr analysis from the cologne cohort for neutropenic patients[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93: 400—406.
- [11] Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44: 2192—2203.
- [12] 王建祥. 血液病诊疗规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 323—332.
- [13] Drgona L, Khachatryan A, Stephens J, et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33: 7—21.
- [14] Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial)[J]. *Cancer*, 2007, 110: 2740—2746.
- [15] Gupta AO, Singh N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24: 527—533.
- [16] Todeschini G, Murari C, Bonesi R, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications[J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29: 453—457.
- [17] Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 74: e172—e175.
- [18] Miceli MH, Maertens J, Buvé K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications[J]. *Cancer*, 2007, 110: 112—120.

(收稿日期: 2015-01-29)