

IDSA 2016 年版《曲霉菌感染临床诊疗指南》更新剖析

陈黎雄, 陈德昌* (上海交通大学医学院附属瑞金医院北院, 上海 201800)



陈德昌, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。现任上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科主任。主要研究方向为胃肠道与多器官功能衰竭综合征, 在肠道微生态与细菌耐药及重症患者胃肠功能衰竭防治方面进行了深入研究。目前任中华医学会重症医学分会候任(第六届)主任委员, 中国医师协会重症医学医师分会常务委员, 中国病理生理学会危重病专业委员会委员, 国家卫计委重症医学质量控制评估中心专家委员会委员, 中国微生物学会微生物毒素专业委员会副主任委员, 上海市医学会危重病专科分会候任主任委员, 上海市感染与化疗专科委员会副主任委员。担任《中华创伤杂志》《中华急诊医学》《中华危重病急救医学》等期刊编委。承担国家自然科学基金面上项目 5 项, 上海市级课题 4 项。获上海市科技进步二等奖 1 项, 军队科技进步二等奖 1 项, 上海市优秀发明二等奖 1 项。已发表论文 100 余篇, 主编专著 1 部, 副主编专著 8 部。

中图分类号: R379 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2018)06-0595-04

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2018.06.005

曲霉菌病是曲霉菌感染引起的一种真菌病, 可累及皮肤、黏膜、眼、鼻、支气管、肺、胃肠道、神经系统、骨骼等多器官系统, 包括 3 种主要形式, 即: 侵袭性曲霉菌病 (invasive aspergillosis, IA)、慢性曲霉菌病、过敏性曲霉菌病。ICU 病房存在各种高危人群, 如长期糖皮质激素治疗的患者, 慢性阻塞性肺病、肝硬化、实体器官肿瘤、人类免疫缺陷病毒感染、肺移植患者, 以及较长时间的 ICU 住院 (大于 21 天) 的患者等, 因此曲霉菌感染发生率较高。曲霉菌感染占有侵袭性真菌感染的 5.9%~12%, 是导致 ICU 患者死亡的重要病因之一, 越来越受到 ICU 临床医生的关注, 尽早干预、规范预防和治疗 IA 已成为临床共识。

1 曲霉菌易感人群及其防护

根据美国感染病学会 (IDSA) 发布的 2016 年版《曲霉菌感染临床诊疗指南》^[1] (以下简称《指南》) 的意见, IA 的发病与特定免疫状态的人群相关, 随着对易感人群认识水平的提高, 将 IA 易感人群的流行病学及感染风险作为单独章节发表临床诊治意见, 其中的主要推荐意见包括: ①应将住院的异体造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 接受者安置在受保护的环境中, 以减少霉菌暴露机会; ②给予其他严重免疫功能低下的、易发生 IA 的高危患者相应防护措施, 如急性白血病正在

接受诱导或再诱导化疗方案治疗者; ③若住院无法提供防护病房的条件, 推荐此类患者入住单独病房, 且病房远离施工场地, 不允许将植物带入病房; ④建议对门诊 IA 高危患者采取合理防护措施, 以减少霉菌暴露机会, 包括避免园艺、施肥劳作或密切接触装修或施工场地; ⑤白血病诊疗中心与移植中心应当定期监测 IA 感染, 若发现霉菌感染率超过基线水平, 或者非高危人群发生 IA, 应立即对医源性感染情况进行评估。

2 曲霉菌病的诊断

2.1 实验室检查 相较于 2008 年版《指南》, 2016 年版《指南》进一步明确了“组织病理学和无菌部位的真菌培养结果”是确诊曲霉菌病的标准。推荐有条件的实验室开展分子生物学方法用于曲霉菌病的诊断, 但目前该方法尚不能作为主要诊断依据, 推荐在怀疑分离株有耐药可能时用该方法进行菌种鉴定。对于采用血液行 PCR 检测 IA, 2016 年版《指南》给出的意见为使用此方法诊断时, 应结合其他诊断性检测结果及临床具体情况^[1-3]。半乳糖甘露聚糖检测试验 (GM 试验) 在 2008 年版《指南》中被建议用于高风险患者的筛查, 2016 年版《指南》则给出更详细的推荐意见: 对于高危人群如血液系统恶性肿瘤及造血干细胞移植患者, 建议以血清和肺泡灌洗液中的 GM 作为 IA 的精确诊断标志物。临床

*通信作者, Email: 18918520002@189.cn

医师可结合影像学资料和其他生物标记物及临床症状,根据GM试验的结果来决定诊断。由于GM试验在接受抗真菌治疗或预防性治疗的患者中进行筛选时预测价值不佳,往往出现假阳性^[4],故不建议对接受抗真菌治疗或预防性治疗的患者常规筛查血液GM,对这类患者推荐实施支气管镜样GM试验;鉴于实体器官移植(solid organ transplants, SOT)受者或慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)患者GM试验易出现假阴性,所以该类患者不建议行GM试验筛查IA。此外,(1-3)- β -D-葡聚糖检测试验(G试验)推荐用于高危患者(血液系统恶性肿瘤和HSCT)的IA筛查,但由于其不具有曲霉菌特异性,所以须与其他类型真菌感染相鉴别。

2.2 IA的影像学诊断 当临床怀疑侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)时,无论胸片结果如何,2016年版《指南》更加推荐行胸部CT扫描检查。与2008年版《指南》相比,新指南更加强调胸部CT在IA影像学诊断中的地位;但除非当曲霉菌结节或肿块靠近大血管时,不建议在行胸部CT扫描检查时常规使用造影剂。也不建议频繁行胸部CT扫描(至少在治疗2周后)评估IA对治疗的反应;当患者临床病情恶化时,可考虑在更短的间隔周期内行CT评估。考虑到早期诊断的重要性,2016年版《指南》推荐对IPA疑似患者早期行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)检查。由于BAL为侵入性检查,其指征需根据患者临床实际情况来把握,须排除患者存在低氧血症、出血和输注血小板的难治性血小板减少症等情况,如患者病变部位靠近肺外带,则支气管镜检查价值有限,此时应考虑行经皮或经支气管肺活检。BAL的采集过程须标准化,并将BAL样本常规送检行真菌培养和细胞学检查,并行以非培养方法为基础的各项检查,如GM试验。

3 曲霉菌的预防和治疗

2016年版《指南》根据最新的临床研究数据,对曲霉菌的预防用药、治疗用药、联合用药、替代用药、补救用药和经验性用药有了更为详尽的指导意见。同时2016年版《指南》新增了抗真菌药敏试验(AFST)管理的内容,考虑到全球范围内曲霉菌属耐药罕见,故不建议在初始感染阶段对分离菌株常规行抗真菌药敏试验,该检查应作为疑似唑类耐药、抗真菌药治疗无反应者或流行病学研究的参考方法。若分离的异常增长的耐药株无法通过分子生物学手段鉴定,可以考虑行抗真菌药敏试验。

目前,推荐用于IA治疗和预防的药物包括三唑

类(伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑)、两性霉素B及其脂质体和棘白菌素类(米卡芬净或卡泊芬净)。多数患者可优选三唑类药物防治IA,推荐进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。但唑类抗真菌药物与其他药物的相互作用相对较多,使用前需充分考虑药物相互作用及相关不良反应。无法应用伏立康唑以及曲霉菌感染初始治疗无效时可采用两性霉素B及其脂质体衍生物进行补救治疗。对于中性粒细胞长期减少的患者及肺移植受者可考虑使用两性霉素B雾化吸入制剂进行预防性治疗。棘白菌素类也是IA补救治疗的有效药物(单用或联合用药),但不建议用于IA常规单药治疗。多烯类或唑类药物与棘白菌素类联合应用可发挥协同或加强作用,然而目前试验研究尚未得到确切结论。

对于IA的预防性治疗,2016年版《指南》根据现有的临床研究推荐的药物包括泊沙康唑、伏立康唑和(或)米卡芬净^[5,6]。预防性治疗的适应人群为:中性粒细胞功能障碍的血液系统疾病、急性白血病伴反复或长期中性粒细胞减少^[6,7]。当IA预防性治疗失败时(突破曲霉菌感染),可依旧按照IA的治疗原则来处理,在这种情况下应进行积极的临床检查,包括使用侵入性检查,以明确诊断;有条件的情况下可进行药物浓度监测和药敏检测;建议经验性地换为其他类型的抗曲霉菌药物,同时可根据病情调整患者的免疫功能,减少免疫抑制剂的使用。对于肺移植患者应选用三唑类预防性治疗或两性霉素B雾化吸入3~4个月。

由于之前研究数据的不足,并没有显示在IA的治疗上哪一种药物有更明显的优越性,在2016年版《指南》对于首选治疗方案的推荐中,根据NEJM发表的Herbrecht等^[8]进行的随机临床研究比较了伏立康唑和两性霉素B治疗IA的效果,结果显示伏立康唑与两性霉素B治疗的有效性相当,但前者的不良反应更少,而此后的其他一系列临床研究也纷纷支持这一结果,故推荐使用伏立康唑(包括静脉和口服)作为IPA治疗的首选药物。而其他类型的药物(包括棘白菌素)单药治疗IA的效果尚缺乏足够的随机临床试验数据支持。

艾沙康唑在Maertens等^[9]的随机临床试验中显示了对于伏立康唑的非劣效性,同时相较于伏立康唑不良反应较小,所以被美国食品药品监督管理局批准为IPA的一线替代药物^[9,10]。两性霉素B和两性霉素B脂质体同样可以作为部分患者的替代方案,但在使用时须注意其不良反应^[11]。

虽然一项血液恶性肿瘤的随机临床研究显示伏

立康唑联合棘白菌素治疗 IPA 较伏立康唑单独治疗更有优势^[12], 但仍然缺乏足够的证据证实联合用药较单独用药治疗效果更为确切。最新的 2016 年版《指南》就确诊 IPA 的患者使用伏立康唑与棘白菌素联合治疗给予了较弱的推荐级别, 目前是否需要联合用药还需更多的临床研究数据证实。

在 ICU 中由于患者病情变化快, 实施治疗的时间窗较短, 以往对于 IPA 的经验性初始治疗尚存在较多的争议, 2016 年版《指南》通过一些小样本的随机临床试验结果, 认为在中性粒细胞减少和长期使用广谱抗生素的高危人群中, 经验性的抗真菌治疗可以减少侵袭性真菌感染的发生^[13, 14], 可选用的抗真菌药物包括两性霉素 B 脂质制剂、棘白菌素类(卡泊芬净或米卡芬净)或伏立康唑, 对于预计短期中性粒细胞减少者(持续时间 < 10 天), 不建议进行经验性抗真菌治疗, 除非存在提示侵袭性真菌感染的指征。检测血清或 BAL 中的真菌标志物如 GM 或 (1-3) - β -D- 葡聚糖, 有助于减少无症状或发热的高危患者接受不必要的抗真菌治疗的比例。对于强烈怀疑 IA 的患者, 有必要在进行诊断性评估的同时尽早开始抗真菌治疗。同时也提出了对于长期粒细胞减少的患者建议采用伏立康唑经验性预防治疗。

对于 IA 的治疗疗程至少为 6 ~ 12 周; 对于有明确免疫异常的患者, 疗程很大程度上取决于免疫抑制程度及持续时间、病灶部位和病情改善的证据。对于成功治疗 IPA 且后续仍需维持免疫抑制状态者, 应当进行二级预防治疗来防止复发。在可行的情况下, 建议在抗曲霉菌感染治疗过程中减少免疫抑制剂量或不用药。对于确诊或疑似 IA 的患者, 出现中性粒细胞减少可予粒细胞集落刺激因子。若该类患者行标准治疗无效, 或预计该状态可能会持续超过 1 周, 可考虑行粒细胞输血治疗。对于 CGD 患者, 推荐使用重组人干扰素作为预防治疗用药。对于病灶易于清除的患者, 应当考虑手术治疗曲霉菌病, 如侵袭性真菌性鼻窦炎或局部皮肤病。IA 并非是化疗或造血干细胞移植的绝对禁忌证。是否须延迟治疗, 必须经专家权衡考虑抗肿瘤治疗期间曲霉菌病进展风险与因恶性肿瘤死亡风险轻重来决定。

一些特殊情况的曲霉菌感染的治疗: ①儿童曲霉菌病的治疗: 由于目前尚缺乏足够的临床研究数据, 只有少量队列研究的结果, 显示唑类抗真菌药物对儿童的有效性和安全性与成年人相仿^[15], 但具体剂量仍不清楚, 需进一步的临床数据支持。②曲霉菌中枢感染: 伏立康唑穿透血脑屏障能力强, 推荐使用伏立康

唑作为中枢神经系统曲霉菌病的主要治疗用药。对于伏立康唑不耐受或耐药的患者, 可使用两性霉素 B 脂质制剂治疗。③气管支气管曲霉菌病: 出现真菌定植时, 无需进行抗真菌治疗, 除非患者有症状或处于免疫功能低下状态, 治疗包括支气管镜去除黏液堵塞。若免疫功能低下患者存在侵袭性疾病无法根除的可能时, 推荐使用具有抗霉菌活性的三唑类药物。

当初始药物治疗效果不佳时, 需要排除新发疾病病原体感染, 同时根据患者的实际病情及并发症明确诊断, 进行个体化治疗。补救治疗策略包括: 更换抗真菌药物类别; 在可能的情况下削弱或逆转免疫抑制状态; 对特定患者选择手术切除坏死病灶。补救药物的调整可在当前方案中添加其他抗真菌药, 或联合使用与初始治疗方案类别不同的抗真菌药。选用药物包括两性霉素 B 脂质制剂、米卡芬净、卡泊芬净、泊沙康唑或伊曲康唑。

综上所述, 2016 年版《指南》在曲霉菌感染的诊断和治疗建议上有了一定的更新, 包括对易感人群的防护、抗真菌药敏试验的管理、联合用药策略、突破感染的处理等几个部分, 但其价值仍需接受临床实践的检验, 而临床医生在曲霉菌感染的诊断和治疗过程中需结合本地的临床实践对患者制定个体化的诊疗方案。也期待有更多的临床实验研究为指南的不断发展更新提供更多的循证依据。

参考文献:

- [1] Patterson TF, Thompson GR, 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.
- [2] Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, et al. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(10):3731-3742.
- [3] Avni T, Levy I, Sprecher H, et al. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(11):3652-3658.
- [4] Arvanitis M, Mylonakis E. Diagnosis of invasive aspergillosis: recent developments and ongoing challenges[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(6):646-652.
- [5] Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia[J]. Haematologica, 2010, 95(6):996-1003.
- [6] Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood, 2010, 116(24):5111-5118.
- [7] Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation[J]. J Infect Dis, 1997, 175(6):1459-1466.
- [8] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6):408-415.
- [9] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease

老年冠心病合并房颤患者的心脏病理特点分析

张妮¹, 王华¹, 方芳², 柴珂¹, 刘兵¹, 罗瑶¹, 刘东戈², 杨杰孚^{1*} (1. 北京大学第五临床医学院 北京医院国家老年医学中心 心内科, 北京 100730; 2. 北京大学第五临床医学院 北京医院国家老年医学中心 病理科, 北京 100730)

摘要: **目的** 分析老年冠心病合并房颤患者的心脏病理特点。**方法** 回顾性分析1969年4月至2013年10月北京医院病理科资料库的系统解剖资料和相关临床资料, 从中选取≥60岁、病理解剖证实为冠心病的患者, 根据心电资料分为房颤组($n=122$)和非房颤组($n=146$), 比较两组心脏病理改变和冠状动脉病变的特点, 分析老年冠心病患者发生房颤的独立危险因素。**结果** 268例老年冠心病患者患者, 随着年龄增长房颤检出率增加; 房颤组患者较非房颤组年龄更大, 男性比例更高, 合并高血压、糖尿病、老年退行性瓣膜病、慢性阻塞性肺病、慢性肾功能不全、慢性心功能不全、病态窦房结综合征、起搏器植入比例更高($P<0.05$); 房颤组左前降支IV级病变、左回旋支IV级病变、单支病变、多支病变、冠脉闭塞等的检出率及冠脉积分与非房颤组比较差异无显著性, 两组急性心肌梗死、陈旧心肌梗死、心肌慢性缺血、室壁瘤、心脏血栓、心脏破裂等检出率差异无显著性, 但房颤组心包积液检出率明显高于非房颤组(50.8% vs 32.9%, $P=0.003$)。多因素logistic回归分析发现, 年龄($OR=1.05$, 95% CI 1.00~1.10, $P<0.05$)、慢性心功能不全($OR=3.10$, 95% CI 1.62~5.90, $P=0.001$)、起搏器植入($OR=3.50$, 95% CI 1.41~8.68, $P<0.05$)是老年冠心病患者发生房颤的独立危险因素。**结论** 在老年人中, 冠心病与房颤之间无直接的因果关系, 老年冠心病患者房颤的发生与年龄增长、慢性心功能不全、起搏器植入显著相关。

关键词: 老年人; 冠心病; 心房颤动; 尸检

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2018)06-0598-05

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2018.06.006

Pathological characteristics of the heart and coronary artery from elderly coronary heart disease patients with atrial fibrillation

ZHANG Ni¹, WANG Hua¹, FANG Fang², CHAI Ke¹, LIU Bing¹, LUO Yao¹, LIU Dong-ge², YANG Jie-fu^{1*} (1. Peking University Fifth School of Clinical Medicine, Department of Cardiology, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 2. Department of Pathology, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

*Corresponding author, Email: yangjiefu2011@126.com

Abstract: Objective To analyze the heart and coronary artery pathologic features in elderly patients with coronary heart disease (CHD) and atrial fibrillation(AF) by combing with autopsy and clinical data, to find a link between coronary heart disease and atrial fibrillation. **Method** The CHD cases aged 60 and over proved by autopsy were selected from April 1969 to October 2013 Beijing hospital anatomical data system. according to the ecg data, the cases were divided into the AF group and the non-AF group. We compared cardiac pathological changes, coronary artery lesion characteristics, and the independent risk factors of AF in two groups. **Result** The detection rate of AF increased with age in elderly patients with CHD. The CHD patients with AF were older, then had more male, hypertension, diabetes, senile degenerative valvular disease, chronic obstructive pulmonary disease(COPD), chronic kidney disease (CKD), chronic heart failure (CHF), sick sinus syndrome(SSS), pacemaker implantation than the non-AF group. The detection rate about left anterior descending coronary artery(LAD), left circumflex coronary artery(LCX) level IV lesions, single lesion, multivessel lesions, coronary occlusion and coronary scores had no difference in two groups. there is no statistically significant difference between the detection rate of AMI, OMI, chronic ischemic myocardium, ventricular aneurysm, heart blood clots, heart broken in the two groups. However, the detection rate of pericardial effusion was significantly higher in AF group than in the non-AF group (50.8% vs 32.9%, $P=0.003$). Multivariate logistic regression analysis found that age ($OR=1.05$, 95% CI 1.00 -1.10, $P<0.05$), chronic heart failure ($OR=3.10$, 95% CI 1.62 -5.90, $P=0.001$), the pacemaker implantation ($OR=3.50$, 95% CI 1.41 -8.68, $P<0.05$) are the independent risk factors of AF in elderly patients with CHD. **Conclusion** There is no direct causality between coronary heart disease and atrial fibrillation in elderly patients. The occurrence of atrial fibrillation in elderly patients with coronary heart disease is significantly related to age, chronic heart failure and pacemaker implantation.

Keywords: Aged; Coronary heart disease; Atrial fibrillation; Autopsy

* 通信作者, Email: yangjiefu2011@126.com

- caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2016, 387(10020):760-769.
- [10] Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections[J]. Infect Drug Resist, 2013, 6:163-174.
- [11] Ito JI, Chandrasekar PH, Hooshmandrad R. Effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC) treatment in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients with invasive aspergillosis (IA) [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(10):873-877.
- [12] Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(6):797-802.
- [13] Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (ambload trial) [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(10):1289-1297.
- [14] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3):373-379.
- [15] Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, et al. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6):3032-3042.

(收稿日期: 2018-05-06)

(本文编辑: 安静)