

血液肿瘤患者住院期间侵袭性真菌病 诊断和治疗费用分析

纪宇 孙于谦 黄河 陈静 张晓燕 孟凡义 韩明哲 吴德沛 黄晓军

Diagnostic and treatment cost of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies during hospitalization Ji Yu, Sun Yuqian, Huang He, Chen Jing, Zhang Xiaoyan, Meng Fanyu, Han Mingzhe, Wu Depei, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Lab of HSCT, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是血液肿瘤患者在接受化疗或造血干细胞移植(HSCT)后常见的并发症,相关病死率可达40%~90%^[1]。近年来,新的诊断技术可以更早、更准确地诊断IFD,尽管增加了诊断费用,但由于患者可以更早地接受抗真菌治疗,提高了疗效,缩短了疗程而节省了治疗费用^[2-5]。IFD患者住院期间的诊治费用受到广泛关注^[6-8],但国内尚缺乏IFD诊治费用方面的数据。我们采用中国血液病患者侵袭性真菌病流行病学调查(China assessment of antifungal therapy in hematological disease, CAESAR研究)^[9-10],分析了其中确诊和临床诊断IFD患者在住院期间相关诊断性检查及治疗的费用,为我国相关医疗卫生政策的制定提供卫生经济学数据。

病例与方法

1. 研究设计:CAESAR研究是一项在我国进行的多中心、前瞻性、观察性研究^[9-10],在2011年1月至10月期间连续纳入了35家医院的五千余例接受静脉化疗或HSCT的血液肿瘤患者,研究目的是观察1个化疗周期或移植后6个月内IFD的发生情况。CAESAR研究中患者的诊治遵从各家医院的诊疗常规,并不受研究发起者或研究方案的约束。本研

究我们以CAESAR研究中根据国际标准^[11]诊断为“确诊”及“临床诊断”的170例IFD患者为研究对象,其中88例为化疗患者,82例为HSCT患者。分析与IFD相关的所有检查和治疗情况及费用。研究方案经参与的35家医院伦理委员会批准。所有参与研究的患者均签署知情同意书。

2. 数据收集:数据收集包括患者基本特征、原发病诊断、治疗方案、血液和其他实验室检查结果、影像学检查结果,并收集IFD的危险因素信息、IFD诊断相关的临床资料以及真菌培养结果,记录抗真菌治疗(包括经验性治疗、诊断驱动治疗、目标治疗)的数据。诊断方法包括:①影像学检查:胸部CT、支气管镜、头颅影像学检查(鼻窦及中枢神经系统的MRI及CT);②微生物学检查:包括真菌培养、活检取得深部组织或在无菌条件下取得无菌部位标本的真菌镜检、半乳甘露聚糖检测(GM试验)、(1,3)- β -D葡聚糖检测(G试验)、隐球菌抗原检测、组织胞浆菌抗原检测。具体的检查方法由临床医师遵照相关指南及临床实际作出选择。本研究纳入分析的数据包括:①影像学检查的部位、次数及费用;②微生物学检查的项目、次数及费用;③抗真菌治疗的用药方案、疗程和费用。

3. 价格参考标准:每例患者住院期间与IFD相关的诊断与检测的总体费用通过标准单价与实际进行的检查项目的次数进行计算,相关价格以北京市发展和改革委员会制定的北京市医疗服务价格(<http://service2.bjpc.gov.cn/bjpc/mediprice/MedicalService1.jsp>)为参考标准。药品价格以2014年国家发改委/物价局规定的最高零售价格为标准。

4. 统计学处理:采用SAS 9.2软件进行统计学分析。本研究以描述性统计为主,以频数和百分数描述分类变量,用中位数(范围)描述连续型变量。价格的比较采用非参数Wilcoxon检验,计数资料的比较采用 χ^2 或Fisher's精确检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. IFD患者的影像学检查:IFD患者影像学检查情况见表1。胸部CT为最常用的影像学检查手段,有48.9%的化疗后以及69.5%的HSCT后IFD患者在治疗前及抗真菌治疗后接受胸部CT检查。头颅影像学检查也是应用较多的影像学检查手段,而支气管镜检查则较少。化疗患者接受1、2、3个部位影像学检查的例数分别为39例(47.7%)、34例(41.5%)、3例(3.7%),而HSCT患者分别为51例(58.0%)、24例(27.3%)、4例(4.5%)。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.018

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、造血干细胞治疗血液病北京市重点实验室(纪宇、孙于谦、黄晓军);浙江大学附属第一医院(黄河);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静);南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院(张晓燕);南方医科大学南方医院(孟凡义);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(韩明哲);苏州大学附属第一医院(吴德沛)

通信作者:黄晓军,Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

2. IFD患者的微生物学检测:患者住院期间进行的真菌微生物学检测情况显示,无侵袭性操作的检查(如血培养、血GM试验或G试验)应用较多,而有创操作获取深部组织或无菌部位标本的检测则应用较少。值得注意的是,重复进行微生物学检查的比例偏低(表2)。

3. 抗真菌药物使用情况:在88例确诊/临床诊断IFD的化疗患者中,应用抗真菌药物的中位时间为21(3~158)d;而82例HSCT后确诊/临床诊断IFD患者应用抗真菌药物的中位时间为37(4~139)d($P<0.001$)。化疗患者采用1种抗真菌药物的患者为40例(45.5%),联合或序贯应用2~4种抗真菌药物的患者为48例(54.5%);而HSCT患者中采用1、2~4种抗真菌药物的例数分别为32例(39.0%)、50例(61.0%),差异无统计学意义($P=0.397$)。患者应用抗真菌药物分布情况见表3,其中三唑类药物是最常用的抗真菌药物。

4. 诊断与抗真菌治疗的费用比较:在IFD的检查费用中,化疗、HSCT患者影像学检测费用分别为620(0~980)、620(0~980)元,均高于微生物学检测费用[280(0~3 095)、480(0~3 095)元]。IFD治疗费用在化疗、HSCT患者中分别为32 319(60~394 844)元、48 032(5 045~424 174)元,均显著高于IFD的检查费用[900(5~3 935)元、1 100(80~4 775)元](P 值均 <0.01),且HSCT患者针对IFD的检查与治疗费用均高于化疗患者($P<0.01$)。

讨 论

IFD是血液病患者化疗或HSCT后的主要并发症之一,也是造成患者死亡的主要原因之一。由于IFD病情复杂、诊断和治疗均较困难且费用较高,因而对化疗或HSCT患者IFD相关的检查和治疗费用系统分析十分必要。国外已经有IFD患者的相关检查和治疗费用的报道^[6-8,11],但国内尚没有相关研究。本研究我们对CAESAR数据库中IFD相关诊断和治疗费用的数据进行分析。

根据国内外发表的指南^[11-13],IFD的诊断检查包括患者

表2 血液肿瘤患者侵袭性真菌病相关级生物学检测的数据分析[例(%)]

检查类型	化疗组(88例)		HSCT组(82例)	
	检查	重复检查	检查	重复检查
血真菌培养	66(75.0)	0	62(75.6)	0
组织真菌培养	3(3.4)	0	2(2.4)	0
无菌部位标本镜检	6(6.8)	0	8(9.8)	0
其他部位标本镜检	37(42.0)	8(9.1)	39(47.6)	0
GM试验	44(50.0)	5(5.7)	63(76.8)	18(22.0)
G试验	56(63.6)	0	70(85.4)	0

注:GM试验:半乳甘露聚糖检测;G试验:(1,3)-β-D葡聚糖检测;HSCT:造血干细胞移植

临床特征、微生物检查和病理组织学检查,其中病理组织学检查是诊断的金标准,而影像学检查是诊断中最常用和重要的方法。肺是血液肿瘤患者IFD的最常见发生部位,占全部IFD的80%以上^[9-10],因而胸部CT是最常采用的检查手段,能够诊断绝大多数的早期IFD患者,空气新月征、实变影或空洞等典型改变对于诊断具有很强的提示意义。在本研究中,65.9%~85.4%的患者接受了至少1次胸部CT检查,且半数以上患者接受了2次胸部CT检查。本研究的费用分析也提示在检查费用中以影像学检查为主。血或无菌部位标本的真菌培养、GM或G试验也是诊断IFD的有力证据。在国内外的指南中,血液标本的GM和G试验都被推荐用于IFD的早期诊断。但目前我国GM和G试验的敏感度偏低,G试验的结果缺乏稳定性且受到合并用药和血制品输注的影响,因而只能作为辅助诊断,还需联合临床、影像学及其他微生物学指标来诊断。在我们的结果中,75%的IFD患者接受过至少1次血液真菌培养,50.0%~85.4%的患者进行过至少1次GM或G试验,但能够进行连续监测的患者较少,因而微生物学检测在诊断费用中所占的比例偏低。诊断费用的分

表1 血液肿瘤患者侵袭性真菌病影像学检查情况[例(%)]

组别	例数	治疗前检查			治疗后检查			治疗前后均检查		
		胸部CT	支气管镜	头颅影像学	胸部CT	支气管镜	头颅影像学	胸部CT	支气管镜	头颅影像学
化疗	88	58(65.9)	2(2.3)	21(23.9)	62(70.5)	4(4.5)	29(33.0)	43(48.9)	2(2.3)	20(20.7)
HSCT	82	63(76.8)	2(2.4)	26(31.7)	70(85.4)	4(4.9)	27(32.9)	57(69.5)	1(1.2)	18(22.0)

注:HSCT:造血干细胞移植

表3 血液肿瘤患者侵袭性真菌病药物治疗情况[例(%)]

组别	例数	三唑类			多烯类		棘白素类		其他		
		氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	两性霉素B	脂质体两性霉素B	卡泊芬净	米卡芬净	5-氟尿嘧啶	大蒜素	制霉菌素
化疗	88	22(25.0)	38(43.2)	43(48.9)	15(17.0)	13(14.8)	15(17.0)	5(5.7)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)
HSCT	82	10(12.2)	44(53.7)	33(40.2)	13(15.9)	9(11.0)	20(24.4)	14(17.1)	0	1(1.2)	0

注:HSCT:造血干细胞移植

析还显示,HSCT患者较化疗患者在IFD诊断上的费用更高,考虑与HSCT患者IFD的诊断更困难或医师对于IFD的警惕性更高、因而进行的检查更多有关。对于疑难病例,目前国外常用的诊断手段包括基因组或蛋白组测序^[14-15],从而确认微生物检验的结果并鉴别真菌种类,这些在临床上还尚未广泛应用,因而也未包括在我们的研究中。随着认识的逐步提高,诊断过程可能会更接近指南推荐的方式,也可能会比目前的诊断费用更高。

我们通过对IFD患者抗真菌治疗的费用分析发现,HSCT患者的抗真菌中位疗程长于化疗患者(37 d对21 d),抗真菌药物的费用支出亦高于化疗患者(48 032元对32 319元)。本研究数据还显示,化疗或HSCT患者治疗费用均明显高于诊断检查费用。近期德国5家医院调查108例急性髓系白血病(AML)或骨髓增生异常综合征(MDS)患者的数据发现,发生IFD的患者较未发生的患者总费用高21 063欧元(2007年数据),其中抗真菌治疗费用占36%(住院病房费用为32%),但是用于微生物检测的平均费用仅为1 093欧元(占总费用的2.1%)^[8]。澳大利亚一家中心收集了2002至2007年因血液肿瘤进行HSCT患者的数据,分析发现发生IFD患者的住院天数、诊疗费用等均高于未发生IFD的患者,而且IFD患者的治疗费用较其他患者高出30 957澳元($P=0.034$),抗真菌治疗费用占总费用的27%,与住院病房费用相当,IFD患者的诊断费用为15 130澳元(约为抗真菌治疗费用的58%)^[6]。荷兰一家医院分析了269例AML或MDS患者诊疗数据发现,发生IFD患者的诊疗及总费用均高于未发生IFD的患者,其中诊断费用为4 220欧元(占总费用的5.1%),抗真菌治疗费用为5 780欧元(占总费用的6.9%)^[7]。通过以上研究,我们可以发现对于发生IFD的患者而言,往往需要付出更大的诊断和治疗成本。诊断费用比例明显低于治疗费用,说明对于确诊或临床诊断IFD的治疗需要较长的疗程,因而费用也会更高;同时抗真菌药物本身的费用显著高于诊断检查,且应用影像学或微生物学检查进行多次检查和评估较少,也是导致治疗费用显著高于诊断检查的原因之一。但是荷兰的数据提示两者费用相近,且治疗费用也低于其他国家,提示增加早期诊断或筛查可能有助于缩短疗程、降低治疗费用且改善患者的预后。今后的研究也可以考虑针对此方面进行探索。

综上所述,我们分析了CAESAR研究中化疗及HSCT血液肿瘤患者在治疗期间发生IFD的诊治费用,结果提示抗真菌治疗费用高于诊断费用。这一数据真实反映了国内IFD患者诊治费用的现状,提示对具有发生IFD高危因素的患应者进行积极预防。本研究的局限性在于:①我们分析的是住院患者,门诊患者以及出院患者的资料没有包括在内。②在化疗或HSCT患者中,每例患者的基础疾病不同,如本组患者中包括AML、MDS或淋巴瘤的患者,这些基础疾病对于IFD检查和治疗费用的影响还不清楚。③我们整个研究中,并未把患者整个住院期间的所有诊断过程记录下来,如影像学证据只是记录了治疗前后各1次的结果,微生物学检查也

只记录了1次结果,部分患者实际检查次数可能更多,实际的诊疗成本可能有所低估,需要在后续的研究或评估中进一步完善。

参考文献

- [1] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3):327-360. doi: 10.1086/525258.
- [2] Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014 [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b):1333-1349. doi: 10.1111/imj.12598.
- [3] Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014 [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b): 1298-1314. doi: 10.1111/imj.12596.
- [4] Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014 [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b):1283-1297. doi: 10.1111/imj.12595.
- [5] 纪宇, 黄晓军. 抗真菌抢先治疗策略的发展及临床应用 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(4):327-329. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.04.025.
- [6] Ananda-Rajah MR, Cheng A, Morrissey CO, et al. Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5):1953-1960. doi: 10.1128/AAC.01423-10.
- [7] Slobbe L, Polinder S, Doorduyn JK, et al. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(12):1507-1512. doi: 10.1086/591531.
- [8] Rieger CT, Cornely OA, Hoppe-Tichy T, et al. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals [J]. *Mycoses*, 2012, 55(6):514-520. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02193.x.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 胡炯. 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)解读[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 710-711. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.08.031.
- [13] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11):960-966. doi: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.031.
- [14] Vaux S, Criscuolo A, Desnos-Ollivier M, et al. Multicenter outbreak of infections by *Saprochaete clavata*, an unrecognized opportunistic fungal pathogen [J]. MBio, 2014, 5(6): e02309-e02314. doi: 10.1128/mBio.02309-14.
- [15] Miglietta F, Vella A, Faneschi ML, et al. *Geotrichum capitatum* septicaemia in a haematological patient after acute myeloid leukaemia relapse: identification using MALDI-TOF mass spectrometry and review of the literature [J]. Infez Med, 2015, 23(2):161-167.

(收稿日期:2016-02-29)

(本文编辑:刘爽)

中国皖北地区经典型霍奇金淋巴瘤 56 例 临床病理学分析

谷从友 李楠 薛学敏 黄欣 高子芬

Classical Hodgkin lymphoma in north Anhui province of China: a clinic-pathological analysis of 56 cases Gu Congyou, Li Nan, Xue Xuemin, Huang Xin, Gao Zifen

Corresponding author: Gao Zifen, Department of Blood Pathology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China. Email: marygaoz@vip.sina.com

在 2008 年世界卫生组织(WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类中,淋巴瘤被分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类,HL 又分为结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)与经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL)。CHL 占 HL 的 95%以上,少数 Reed-Sternberg 细胞(RS 细胞)和(或)其变异细胞散在分布

于反应性炎细胞背景中。根据肿瘤细胞形态及背景炎细胞的特征又分为四个亚型:结节硬化型(nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma, NSCHL)、混合细胞型(mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma, MCCHL)、淋巴细胞丰富型(lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma, LRCHL)和淋巴细胞消减型(lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma, LDCHL)^[1]。CHL 较少见,要正确诊断并准确分型并不容易。我们对 56 例 CHL 患者临床病理资料进行回顾性分析,探讨皖北地区 CHL 患者的临床病理学特征,以提高对该肿瘤的诊断水平。

病例与方法

1. 病例:我们对蚌埠医学院第一附属医院病理科 2005 年 1 月至 2009 年 12 月诊断的淋巴造血系统肿瘤病例的临床资料、病理切片进行复习(部分病例增加免疫组化标记检测),1 092 例患者符合按照 2008 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类诊断标准,其中 57 例(5.22%)为 HL (CHL 56 例、NLPHL 1 例)。本研究以 56 例 CHL 患者为研究对象。

2. 方法:石蜡包埋组织切片,常规 HE 染色及免疫组化染色。免疫组化主要采用 EnVision 两步法,所用免疫组化试剂 ALK1、Bcl-2、Bcl-6、CD3ε、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD15、CD20、CD21、CD23、CD30、CD43、CD45、CD45RA、CD45RO、CD68、CD79a、EMA、EBV-LMP1 及 Ki-67 购自福

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.019

基金项目:安徽省自然科学基金青年项目(1608085QH207);安徽省教育厅科研基金(KJ2015B101BY);蚌埠医学院自然科学基金(BYKY1401ZD)

作者单位:233030 安徽蚌埠医学院第一附属医院病理科、蚌埠医学院病理学教研室(谷从友、李楠);北京大学基础医学院病理学系血液病理研究室(薛学敏、黄欣、高子芬)

通信作者:高子芬,Email:marygaoz@vip.sina.com