

侵袭性真菌病:中国医师面临的老问题、新困惑

孙于谦¹ 黄晓军^{1,2}

¹北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室 100044;²北大-清华生命科学联合中心,北京 100871

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

基金项目:国家自然科学基金(81600103、81621001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.001

Invasive fungal disease: the old question and new confusion to Chinese physician

Sun Yuqian¹, Huang Xiaojun^{1,2}

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Diseases, Beijing 100044, China; ²Peking University-Tsinghua University Joint Center for Life Sciences, Beijing 100871, China

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是指真菌侵入人体组织、血液,并在其中生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍和炎症反应的病理改变及病理生理过程^[1]。IFD是一种机会性感染,好发于免疫低下人群,尤其是血液系统肿瘤及造血干细胞移植(HSCT)患者。IFD的临床管理存在很多挑战,如发生率和病死率较高、明确诊断较为困难,以及因为药物昂贵、不良反应多而带来沉重的经济负担和脏器负担。IFD自20世纪80年代被临床医师广泛关注以来,在诊断、预防、治疗方面均取得了长足进步。但在21世纪的今天,IFD依然是临床医师面临的重大问题,同时又面临许多新的挑战。

一、老问题:IFD依然是当前中国医师面临的重大问题

20世纪80年代,IFD被临床医师广泛关注,院内念珠菌血症问题十分突出,死于院内念珠菌血症的患者大幅升高^[2]。40余年来,在诊断技术[如G试验、GM试验、高分辨计算机断层扫描(HRCT)等]、新型抗真菌药物(伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑以及棘白菌素类)应用以及IFD管理理念等方面取得重要进展。但目前IFD发生率和病死率依然较高,是临床中十分突出的问题。中国血液病患者IFD流行病学研究(CAESAR研究)显示IFD在血液肿瘤化

疗患者中发生率为2.1%^[3],而在allo-HSCT患者中发生率达7.7%^[4]。IFD病死率仍高达30%,在中枢部位甚至可达90%^[5-7]。包括血液、肿瘤、器官移植、感染、呼吸、重症监护等在内的多个临床科室均面临IFD的挑战^[8]。

二、近年来中国研究者在IFD领域的进展

中国的临床医师及研究者们从2000年开始在IFD领域开展了大量的工作,并在过去的十余年间取得了诸多重要进展。

1. 制定并不断更新IFD诊治指南:2000年以前,中国血液科医师对IFD的认识较少,临床实践中IFD诊断标准不统一,IFD治疗启动时机、疗效评估、治疗疗程等呈高度主观性,治疗方案高度不统一。为了解决这一问题,制定一个统一的操作流程、采用一种统一的术语系统,中国侵袭性真菌感染工作组于2005年发表了“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染诊断标准与治疗原则(草案)”^[9],首次制定了符合中国患者实际情况的诊疗规范。“草案”为中国血液科医师IFD规范诊疗奠定了基础,开启了规范性诊疗文件“从无到有”的时代。通过对指南的推广,血液科医师对“侵袭性真菌感染”的概念和“分级诊疗”的规范化流程有了更为深刻的理解。此后十余年间,中国侵袭性真菌感染工作组先

后于2005年、2007年、2010年、2013年、2017年对指南进行了5次修订,对推动中国血液科医师IFD诊疗水平的提高发挥了重要作用^[10]。上述工作不仅推动了中国IFD领域诊治水平进展,也推动中国学者在各个学科范围内均制定了相应的诊疗指南^[11-12]。同时中国学者还开展了大量的研究工作,自2007年以来,中国学者在IFD领域的研究越来越多,发表的高水平文章也逐年增加。而且相应的研究工作被包括IDSA等国外重要指南引用^[13]。

2. “侵袭性真菌病”的命名取代了“侵袭性真菌感染”:从2013年第4版IFD指南开始,“侵袭性真菌病”的命名取代了“侵袭性真菌感染”。“侵袭性真菌感染”更多描述的是病原菌与宿主的一种共存状态,而IFD的命名更能反映疾病的病理实质,体现对疾病的本质有了更深的认识。对IFD的深入理解以及指南带来的规范化行为推动我们对中国IFD患者的流行病学资料的迫切需要。在前期的基础上,中国研究者在血液病及感染领域均进行了IFD的流行病学研究。CAESAR研究^[3-4]是在中国血液病及HSCT患者中进行的第一项大规模多中心、前瞻性流行病学研究;CHIF-NET研究^[14]是中国规模最大的IFD国家监测项目,提供中国本土权威真菌流行病学和药敏数据。这些流行病学调查研究的开展为中国临床医师提供了宝贵的数据。与此同时,IFD新诊断技术如G/GM试验等也不断开展并逐步向全国推广,国内最早从2005年开始进行G/GM试验的研究,目前很多医院均可以常规进行GM检测。为中国医师IFD诊断水平的提高奠定了良好的基础。

3. 进一步丰富了IFD分层诊断系统:临床中存在一群患者,表现为非特征性HRCT表现或不伴有微生物学证据(如G/GM试验阳性)或仅存在微生物学证据,这类患者按照EORTC 2008年诊断标准,达不到确诊、临床诊断、拟诊的标准,然而又无法否认其存在可疑的IFD。国外一项回顾性分析将这部分患者定义为“无法分类(non-classifiable)”,约占80%^[15]。因此,按照EORTC标准的这一部分“无法分类”患者很有可能因为无法达到IFD诊断标准而被漏诊、治疗延误。事实上,这一部分患者死亡率与拟诊IFD相当,有充分的理由接受抗IFD治疗。由于EORTC诊断标准主要是为了针对临床研究,以提高不同研究之间的可比性以及研究对象的一致性;而并非用于指导临床。而中国侵袭性真菌感染工作组制定指南的目的还希望规范中国血液科医师在真菌诊治领域的诊疗行为,为临床医师抗真

菌实践提供总体性建议。因此,在进行第4次修订开始^[16],中国侵袭性真菌感染工作组经过充分讨论,创新性提出增加“未确定IFD”这一分类,这一分类覆盖了前面所说的“未分类”患者,赋予了临床实践中抗真菌治疗充分的理论支持。未确定IFD的意义在于:从临床实践角度为抗真菌治疗提供支持。这一诊断分层进一步丰富了IFD分层诊断系统。未确定IFD分层的提出是中国研究者对于IFD诊断的独特贡献^[17]。

4. IFD诊疗模式及管理理念的更新:诊断驱动治疗是指当患者出现广谱抗菌药物治疗无效的持续粒缺伴发热,同时伴有IFD的微生物学标志,包括GM试验、G试验、非无菌部位或非无菌操作所获得的标本真菌培养或镜检阳性,或影像学标志(如肺部CT出现IFD相关改变等),但无法达到确诊或临床诊断级别时给予的抗真菌治疗^[19]。狭义的诊断驱动治疗相对于经验性治疗或抢先治疗,是一种针对具体启动时机和具体人群的治疗策略。对于具有IFD高危因素患者,经验性抗真菌治疗能更好地降低确诊和临床诊断IFD的发生,而诊断驱动治疗更适合IFD风险较低的患者^[18]。然而,更为重要的是广义的诊断驱动治疗模式。诊断驱动治疗模式是一种全新的IFD管理理念,强调的是在现有的分层诊断基础上,基于诊断的确定性高低和证据可靠性强弱而采取不同的管理策略,包括基于高危因素的预防、基于发热的经验性治疗、基于证据的早期治疗到基于确定诊断的目标治疗。一方面,诊断驱动治疗模式使得IFD的管理达到了IFD疾病谱上的无缝衔接,使得IFD的诊治更加规范严谨;另一方面,诊断驱动治疗模式的内涵还包括治疗监测、疗程等策略应基于不同的诊断层级等,比如预防治疗的疗程基于危险暴露的脱离、而经验性治疗基于发热症状的解除、目标治疗应保证至少3~6个月的充分治疗疗程,而并非所有诊断IFD的患者采用一成不变的治疗策略。这种基于诊断分级的诊断驱动模式也有助于减少过度治疗。

三、新困惑:当前及未来IFD领域的挑战

1. 流行病学不断变迁:随着时代变迁,IFD流行病学始终处于变迁中。主要原因包括:①暴露人群的不断变化:随着新的治疗方式的出现(如化学治疗、抗体治疗、免疫治疗等),带来的免疫缺陷不同,危险人群有所不同。②IFD管理策略的进展带来新的流行病学变迁,在既往非IFD预防时代,IFD主要以念珠菌为主;而随着氟康唑的广泛应用,曲霉菌

比例逐渐升高,在某些人群中甚至是主要致病菌,近年来新的广谱三唑类药物的使用,使得一些少见类型真菌(如接合菌)在临床上开始越来越多。

③耐药问题:耐药菌株和耐药比例的不断升高,尤其是念珠菌属,是目前面临的重要挑战。定期进行流行病学监测是应对流行病学的动态变迁的主要手段。

2. 早期确诊依然较为困难:确诊依然依赖病理组织活检或无菌部位组织/体液培养,然而阳性率及可及性均远不如意。尽管G试验、GM试验、HRCT的应用大大提高了IFD的诊断水平,但现有诊断手段依然存在局限性。G试验存在稳定性的问题,GM试验的敏感度有待提高,尤其是在非粒细胞缺乏患者及已经使用唑类抗真菌药物的患者中。同样,HRCT也存在着诊断局限性,特征性表现仅出现在少部分患者中,大量的患者表现为非特征性改变。临床仍亟待新的诊断手段,此外,临床中还发现检测手段之间存在不一致或者检测手段与临床不一致的情况,提示目前还没有一种检测手段具有足够的敏感性和特异性,联合多种手段是目前现行的解决办法之一^[19]。

3. IFD的精准预防:IFD的预防是目前广泛采用的策略。然而,广泛的预防同时也带来了药物的过度使用及沉重的经济负担。是否所有的人都应采用相同的预防策略?基于CEASAR研究的一项分析^[20]显示,采用基于危险因素积分对患者IFD风险进行分层,低危患者IFD发生率为1.4%,预防并未获益;而中、高危患者IFD发生率为5.0%和21.4%,预防可以明显降低IFD发生率(中危:2.1%对6.6%, $P=0.007$;高危:8.4%对23.3%, $P=0.007$)。其次,根据IFD主要病原谱其预防也应有所不同,如HSCT患者的预防应该覆盖曲霉菌,而ICU患者预防应主要覆盖念珠菌。此外,即便是同一人群其在病程的不同时期其IFD危险暴露及风险也有所不同,比如移植后粒细胞缺乏期及GVHD期可有不同的策略。因此,未来IFD预防策略应考虑根据IFD危险分层、主要病原谱不同、主要的危险因素不同,而进行分层及精准预防。更为具有吸引力的策略则是采用生物标志物指导,通过检测生物标志物(如模式识别受体的数量及功能、固有免疫水平检测等)能够更为精准预测IFD发生,而这一策略则需要研究者在IFD的免疫学机制研究方面获得重要进展。

4. IFD疗效评估及疗程如何确定:疗效评估在

IFD管理中十分重要,然而目前的疗效评估标准并不理想。EORTC发布了目标治疗患者的疗效评估标准,采用临床、影像、微生物、生存等几项参数组合的复合指标来评估疗效。同样,在经验性治疗,目前应用较为广泛的是“五项联合终点”用于评估经验性治疗的疗效。然而,这一标准的初衷是为了给临床试验提供一种规范,在实际临床操作中,该疗效评估标准较为复杂,操作性不强,而且评估时间点较晚(念珠菌4~6周,曲霉菌6~8周)。在治疗后的1~2周早期评价疗效目前还缺乏共识。如何应用症状以外的客观指标(包括影像学、G/GM试验以及炎症指标)来进行早期评估^[21],甚至一些免疫学指标、生物学标志能否用于指导疗效评估,尚待进一步研究。

5. 缺乏对IFD发病机制的探索与研究:对于IFD机制研究具有重要意义,有助于帮助我们找到可以用于更加精准预测、预警IFD发生、监测IFD治疗的生物学标志,甚至开发IFD的免疫治疗手段。遗憾的是,目前对IFD发生的免疫机制的认识还远远不够。早年认为T细胞缺陷可能是IFD发生的重要机制,目前认为固有免疫在IFD的发病中具有更重要作用^[22]。对于IFD免疫机制研究的热点目前集中在固有免疫细胞及相关受体/分子及调控通路^[23]。但由于IFD机制比较复杂,尚未找到良好的单一免疫学指标用于IFD发生、治疗的监测,尚需研究者们不断努力探索。

四、展望

IFD难题的进一步解决依赖于基础与临床的齐头并进,包括IFD免疫相关机制研究和有关预防、早期治疗的临床研究。多个学科的研究者们携手前进,是IFD难题的重要解决之道。

参考文献

- [1] 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(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6):453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [2] Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992, 11(4):287-291.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Sun YQ, Xu LP, Liu DH, et al. The incidence and risk factors of invasive fungal infection after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation without in vitro T- cell depletion [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (10):997- 1003. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03697.x.
- [6] Sun Y, Xu L, Liu D, et al. Incidence of invasive fungal disease after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation was significantly higher than that after HLA-matched sibling transplantation [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19 (11):1029- 1034. DOI: 10.1111/1469-0691.12120.
- [7] Sun YQ, Liu ZY, Huang XJ, et al. A Retrospective Study of Central Nervous System Invasive Fungal Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (7): 1158- 1164. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.026.
- [8] 李若瑜. 多学科携手应对侵袭性真菌病的挑战[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (6): 361- 363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.06.001.
- [9] 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感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44 (7): 554- 556. DOI: 10.3760/j.issn:0578- 1426.2005.07.034.
- [10] 黄晓军. 从中国"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"的演变看指南的作用[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (6): 393- 394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578- 1426.2017.06.001.
- [11] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受体侵袭性真菌病临床诊治指南(2016年版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37 (5):300- 305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.05.09.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Xiao M, Sun ZY, Kang M, et al. Five-Year National Surveillance of Invasive Candidiasis: Species Distribution and Azole Susceptibility from the China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) Study [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (7)pii: e00577-18. DOI: 10.1128/JCM.00577-18.
- [15] Tsitsikas DA, Morin A, Araf S, et al. Impact of the revised (2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis [J]. *Med Mycol*, 2012, 50 (5):538-542. DOI: 10.3109/13693786.2011.630040.
- [16] 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.0578-1426.2013.08.030.
- [17] 孙于谦, 黄晓军. 对未确定侵袭性真菌病的思考[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (10):831- 833. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.10.003.
- [18] 王莹, 胡炯. 血液病侵袭性真菌病诊断驱动治疗策略[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (3):228-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.03.015.
- [19] 黄晓军. 推广真菌实验室诊断, 提高侵袭性真菌病诊疗水平 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (11):913-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.001.
- [20] Wang L, Wang Y, Hu J, et al. Clinical risk score for invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy: China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases (CAESAR) study [J]. *Front Med*, 2019. DOI: 10.1007/s11684-018-0641-0.
- [21] Heinz WJ, Vehreschild JJ, Buchheidt D. Diagnostic work up to assess early response indicators in invasive pulmonary aspergillosis in adult patients with haematologic malignancies [J]. *Mycoses*, 2019, 62 (6):486-493. DOI: 10.1111/myc.12860.
- [22] Feldman MB, Vyas JM, Mansour MK. It takes a village: Phagocytes play a central role in fungal immunity [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 89:16-23. DOI: 10.1016/j.semedb.2018.04.008.
- [23] Lee PP, Lau YL. Cellular and Molecular Defects Underlying Invasive Fungal Infections-Revelations from Endemic Mycoses [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 735. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00735.

(收稿日期:2019-04-17)

(本文编辑:刘爽)