

## 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

胡炯

侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)是血液病/恶性肿瘤患者主要的感染并发症及致死原因之一。国内外流行病学研究均显示血液病患者侵袭性真菌感染发病率呈现上升趋势,而且 IFI 的临床确诊困难,延迟治疗又会导致死亡率升高。临床研究显示念珠菌和曲霉菌感染死亡率近 40%~50%,严重影响血液病/恶性肿瘤患者的长期生存<sup>[1,4]</sup>。中国侵袭性真菌感染工作组参照欧美标准制定了我国侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(下称指南),并先后进行了二次修订,提高了国内血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗水平<sup>[5]</sup>。在既往指南的基础上,结合近年来国内血液病/恶性肿瘤真菌感染流行病学和临床治疗的最新进展和国外指南,经过反复讨论,工作组制定了中国血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则。笔者就新版指南的主要特点,特别是重要的概念更新,做进一步的分析和解读。

### 一、侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)

在本次修订中,“侵袭性真菌病”的概念替代了以往共识中使用的“侵袭性真菌感染”<sup>[5]</sup>。IFD 概念的更新与 2008 年颁布的欧美指南保持同步。IFD 指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,导致炎症反应及组织损伤的疾病。“侵袭性感染”强调病原菌与宿主达到一种共存状态,而“侵袭性疾病”则更强调病原菌在体内侵袭、繁殖导致器官组织损伤,更突出临床“疾病”状态,特别是真菌感染相关的临床症状、体征以及影像学表现。与此对应的是新版指南对于 IFD 诊断的临床标准也进行了更新。

### 二、IFD 诊断体系中临床标准的更新

新版指南沿用既往分层诊断体系,即确诊(proven)、临床诊断(probable)及拟诊(possible),其中确诊 IFD 标准与既往指南相同,主要基于获得真菌导致深部组织损害的直接证据:如针吸或活检组织中检获菌丝或球形体(非酵母菌的丝状真菌);或无菌标本(在正常情况下无菌或引流液)通过无菌操作取得标本真菌培养结果呈阳性,或血培养阳性等。临床诊断 IFD 和拟诊 IFD 的诊断构成要素与既往相同,临床诊断强调符合至少 1 项宿主因素、1 项临床标准及 1 项微生物学标准,拟诊 IFD 则为符合至少 1 项宿主因素、1 项临床标准,而缺乏微生物学标准。

诊断标准更新的重点在于临床标准。既往临床标准包含主要和次要标准二类,需符合 1 项主要或 2 项次要标准。新版指南的临床标准定义更加严格,强调主要临床标准,基本取消了缺乏特异性的次要临床标准,具体如下:(1)累及下呼吸道 IFD 的临床/影像学标准强调胸部 CT 有特异性表现如致密、边界清楚病灶,伴或不伴晕征;空气新月征和空洞形成,取消了次要临床标准,如咳嗽、胸痛、咯血和呼吸困难等非特异性下呼吸道临床症状;(2)鼻窦感染取消了鼻塞、流涕等非特异性临床症状;(3)中枢神经系统强调影像学依据,取消了次要的临床标准如精神改变、脑脊液生化和细胞计数等;(4)取消了持续发热超过 96 h 合理广谱抗生素治疗无效作为各部位真菌感染疾病的次要临床标准<sup>[5]</sup>。

临床标准更新目的与 IFD 概念更新一致,更强调真菌导致临床疾病状态,而取消的次要临床标准多为 IFD 发病早期或非特异性临床或影像学表现,如广谱抗生素治疗无效的持续粒细胞缺乏下的发热、咳嗽、流涕、鼻塞等症状,常见于各类细菌、病毒等感染。其直接结果是达到临床诊断和拟诊 IFD 患者的临床/影像学表现更具特征性,临床判断的依据更充分。另一方面,也使得部分符合既往拟诊或临床诊断标准患者(如符合 2 项次要临床标准)无法达到新版指南的临床诊断和(或)拟诊标准水平,这一改变并不意味着临床医生具有充分依据排除上述患者 IFD 的可能性,新版指南中这部分患者归于未确定 IFD。

### 三、未确定 IFD(undefined IFD)

新版指南创新性的提出了未确定 IFD 的概念,特指具有 1 项宿主因素,而临床标准及微生物标准不符合确诊、临床诊断及拟诊 IFD 标准的患者,如具有 IFD 非特异临床症状和体征(既往诊断标准中符合二项临床次要标准但缺少主要临床标准)的患者,在临床实践中未确定 IFD 的患者并不少见。

新近发表的一项法国前瞻性观察性临床研究收集了 419 例共 423 例次接受抗真菌治疗的血液病或接受造血干细胞移植患者(298 例成人,121 例儿童),根据 2008 年颁布的欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组(EORCTC/MSG)标准,将患者分为确诊(proven)IFD、临床诊断(probable)IFD、拟诊(possible)IFD、仅中性粒细胞缺乏伴发热和未分类(unclassified)患者。其中未分类患者定义指具有临床感染症状但缺乏侵袭性真菌病的特异性临床/影像学特征,未达到确诊、临床诊断和拟诊 IFD 标准。该组病例占总病例数的 25%,经过抗真菌治疗,未分类组患者 12 周

表 1 侵袭性真菌病的诊断分层与临床、影像学、实验室检查特征

诊断分层	临床、影像学特征	符合临床标准	实验室检查	符合微生物学标准
中性粒细胞缺乏伴发热	中性粒细胞缺乏,广谱抗生素治疗无效;其他阴性	-	阴性	-
未确定	无	-	G 试验/GM 试验/PCR 或显微镜检或培养阳性	±
	非特征性临床或影像学表现	-	阴性	-
	非特征性临床或影像学表现	-	G 试验/GM 试验/PCR 或显微镜检或培养阳性	±
拟诊	特征性临床或影像学表现(如胸部 CT:致密、边界清楚病灶,伴或不伴晕征;空气新月征和空洞形成)	+	阴性	-
临床诊断	特征性临床或影像学表现(如胸部 CT:致密、边界清楚病灶,伴或不伴晕征;空气新月征和空洞形成)	+	G 试验/GM 试验/PCR 或显微镜检或培养阳性	±
确诊		+	组织活检或无菌部位真菌培养阳性	+

G 试验:(1,3)-β-D-葡聚糖检测;GM 试验:半乳甘露聚糖检测

病死率与拟诊 IFD 患者相近(12%),明显高于中性粒细胞缺乏发热患者(3%),又低于确诊或临床诊断曲霉菌或念珠菌病患者(18%)<sup>[6]</sup>。

经过中国侵袭性真菌感染工作组专家讨论,一致认为“未确定 IFD”具有 IFD 诊断未确定的含义,与拟诊患者相近,即包括真正 IFD 患者和非真菌病原体导致的感染病例,而未分类 IFD 则有确定患者为 IFD,而无法参照目前标准进行分类的含义。

充分理解和认知未确定 IFD 的概念对于临床实践具有重要意义:(1)新版指南中临床诊断标准的更新,使未确定 IFD 患者的群体较以往呈扩大趋势,其中包括达到以往指南拟诊标准,而不符合新指南标准,从拟诊 IFD 降为未确定 IFD 的患者。(2)有必要强调所谓未确定 IFD 患者不符合拟诊 IFD 的诊断标准,并非排除这部分患者 IFD 诊断的可能性,而基于未确定 IFD 和拟诊 IFD 抗真菌药物治疗的疗效和病死率接近,提示未确定 IFD 与拟诊 IFD 类似,其中包括部分实际患有 IFD 的病例,只是目前 IFD 的诊断方法缺乏足够的敏感性和特异性,而未确定患者的临床和影像学表现又缺乏足够的典型性或特异性。如德国血液肿瘤学会感染性疾病工作组(AGIHO)发布的指南中强调对于具有非特异性临床/影像学表现的可疑 IFD 患者,应采用多种积极的诊断手段,探索和优化更敏感和特异的诊断方法(如 PCR),进行 IFD 的全面评估<sup>[7-8]</sup>。(3)如表 1 所示未确定 IFD 患者的临床特征、影像学特征和实验室诊断结果存在明显的异质性,对这部分患者进行相对统一的分类有助于进一步开展临床诊断和治疗研究。

综上所述,本次血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则的修订围绕 IFD 的定义以及相应的临床诊断标准的更新,突出临床“疾病”概念,强调真菌感染特征性的临床症状、体征以及影像学表现作为诊断的临床标准,规范和统一了具有高危宿主因素,但缺乏特异性临床症

状、体征以及影像学表现的可疑 IFD 患者的诊断,对指导 IFD 诊断和治疗的临床实践及相关研究提供了重要的诊断和评估系统。

#### 参 考 文 献

- [1] Ninin E, Milpied N, Moreau P, et al. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis*, 2001, 33:41-47.
- [2] Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*, 2007, 44:531-540.
- [3] Hu R, Jiang XY, Wu Y. Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in patients with hematological malignancies not receiving hematopoietic stem cell transplant. *Neoplasma*, 2012, 59:669-675.
- [4] 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. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18:997-1003.
- [5] 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(第三次修订). *中华内科杂志*, 2010, 49: 451-454.
- [6] Herbrecht R, Caillot D, Cordonnier C, et al. Indications and outcomes of antifungal therapy in French patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67:2731-2738.
- [7] Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol*, 2012, 23:823-833.
- [8] Lass-Flörl C, Mutschlechner W, Aigner M, et al. Utility of PCR in diagnosis of invasive fungal infections: real-life data from a multicenter study. *J Clin Microbiol*, 2013, 51:863-868.

(收稿日期:2013-05-27)

(本文编辑:沈锡宾)