

血液肿瘤患者侵袭性真菌病经验治疗与诊断驱动治疗的对比研究

郑珊珊 郭智 陈丽娜 刘玄勇 陈丽萍 黄嘉谊 陈晓

国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
深圳医院血液淋巴瘤科, 深圳 518116

通信作者: 郭智, Email: guozhi77@126.com

【摘要】 目的 对比分析血液肿瘤患者侵袭性真菌病 (IFD) 经验治疗与诊断驱动治疗的临床价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 8 月—2018 年 8 月在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院血液淋巴瘤科接受抗真菌治疗的血液肿瘤患者的临床资料。共有 68 例患者符合纳入标准, 其中经验治疗组 28 例, 诊断驱动治疗组 40 例, 比较两组间 IFD 发病率、IFD 相关死亡率、住院天数、抗真菌治疗天数差异。**结果** 诊断驱动治疗组 IFD 发病率高于经验治疗组, 分别为 27.5% (11/40) 和 7.1% (2/28), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.414, P = 0.036$)。两组 IFD 相关死亡率分别为 7.5% (3/40) 和 3.6% (1/28), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.459, P = 0.498$)。诊断驱动治疗组抗真菌治疗天数长于经验治疗组 [(15.9 ± 3.3)d : (13.1 ± 2.5)d, $t = -3.654, P = 0.001$], 而住院天数两组差异无统计学意义 [(20.1 ± 2.1)d : (19.4 ± 2.3)d, $t = -1.273, P = 0.208$]。**结论** 诊断驱动治疗和诊断驱动治疗均有助于早期抗真菌治疗, 需根据具体情况作恰当选择。

【关键词】 血液肿瘤; 真菌病; 治疗

基金项目: 深圳市卫生系统科研项目 (SZLY2018003); 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院 2018 年度医疗卫生三名工程课题 (2018-nk003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.07.004

Empirical versus diagnostic-driven antifungal therapy for hematological malignancies patients with invasive fungal disease

Zheng Shanshan, Guo Zhi, Chen Lina, Liu Xuanyong, Chen Liping, Huang Jiayi, Chen Xiao

Department of Hematology and Lymphoma, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, China

Corresponding author: Guo Zhi, Email: guozhi77@126.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of empirical therapy and diagnostic-driven therapy in the treatment of the hematological malignancies patients complicated with invasive fungal disease (IFD). **Methods** The clinical data of patients with hematological malignancies undergoing antifungal treatment in the Department of Hematology and Lymphoma of Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from August 2017 to August 2018 were analyzed retrospectively. A total of 68 patients met the inclusion criteria, of which, 28 received the empirical therapy and 40 received the diagnostic-driven therapy. Then the differences of the incidence of IFD, IFD-related mortality, days of hospitalization and antifungal treatment between the two groups were compared. **Results** The incidence of IFD in the diagnostic-driven therapy group was higher than that in the empirical therapy group [27.5% (11/40) vs. 7.1% (2/28), $\chi^2 = 4.414, P = 0.036$]. While the rates of IFD-related mortality were 7.5% (3/40) and 3.6% (1/28) respectively, with no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.459, P = 0.498$). The number of antifungal treatment days in the diagnostic-driven therapy group was greater than that in the empirical therapy group [(15.9 ± 3.3) d vs. (13.1 ± 2.5) d, $t = -3.654, P = 0.001$]. While the numbers of hospitalization days were similar in the two groups [(20.1 ± 2.1) d vs. (19.4 ± 2.3) d], with no sta-

tistically significant difference ($t = -1.273, P = 0.208$). **Conclusion** Both diagnostic-driven therapy and empirical therapy are helpful to early antifungal treatment, and they should be performed properly combined with the actual clinical conditions.

[Key words] Hematologic neoplasms; Mycoses; Therapy

Fund program: Shenzhen Municipal Health System Scientific Research Project (SZLY2018003); 2018 Annual Medicine & Health Sanming Project of Cancer Hospital & Shenzhen Hospital Chinese Academy of Medical Sciences (2018-nk003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.07.004

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是血液系统恶性肿瘤患者治疗过程中常见的合并症,其临床症状和体征缺乏特异性,早期诊断困难,以往大部分采用经验性抗真菌治疗^[1]。近年来,随着早期诊断技术,如血清半乳糖甘露聚糖检测(GM 试验)、1-3- β -D 葡聚糖检测(G 试验)、高分辨率计算机体层 X 线摄影术(high resolution computed tomography, HRCT)的发展,诊断驱动治疗越来越受关注和重视。对这两种治疗策略,目前在患者人群、适应证和疗效等方面存在一定的争议。本研究回顾性分析中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院接受经验抗真菌治疗和诊断驱动抗真菌治疗血液恶性肿瘤患者的资料,对比分析这两种治疗方法的临床价值,为抗真菌治疗方法的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 8 月—2018 年 8 月在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院血液淋巴瘤科接受抗真菌治疗的 96 例血液恶性肿瘤患者的临床资料,排除既往有 IFD 病史 4 例、预防性抗真菌治疗 15 例、确诊 2 例、临床诊断 7 例,共有 68 例患者纳入研究,其中经验治疗组 28 例,诊断驱动治疗组 40 例。

1.2 治疗方法

入组患者均参照我国侵袭性真菌感染工作组制定的《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(第五次修订版)》诊断与治疗^[2]。经验治疗组以持续粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$)伴发热[口腔温度单次测定 $\geq 38.3^\circ\text{C}$ (腋温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$)或 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ (腋温 $\geq 37.7^\circ\text{C}$)持续超过 1 h]且广谱抗菌药物治疗 4 d 无效作为抗真菌治疗起点;诊断驱动治疗组以有临床症状、影像学、G/GM 试验证据为抗真菌治疗起点。患者采用伏立康唑注射液单药抗真菌治疗或联合抗真菌治疗。

1.3 观察指标

观察指标包括两组的人口数据、宿主因素、临床特征、IFD 发病率、IFD 相关死亡率、住院天数、抗真菌治疗天数。

1.4 统计分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

共有 68 例患者纳入研究。经验治疗组 28 例,男性 18 例,女性 10 例,年龄(45.1 ± 17.7)岁,年龄范围 18~77 岁;诊断驱动治疗组 40 例,男性 25 例,女性 15 例,年龄(54.9 ± 16.2)岁,年龄范围 20~81 岁;原发病包括急性白血病、多发性骨髓瘤、慢性粒/淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤;治疗阶段包括初治诱导、复发诱导、巩固治疗;其中经验治疗组平均年龄小于诊断驱动治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余一般资料两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

2.2 宿主因素

两组患者的宿主因素包括粒细胞缺乏 > 10 d、长期使用类固醇激素治疗、入院前 3 个月使用免疫抑制剂、合并糖尿病、合并基础肺部疾病,其中两组间粒细胞缺乏 > 10 d 患者百分比不同,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

2.3 临床特征和治疗方式

经验治疗组有 6 例 G/GM 试验阳性,诊断驱动治疗组有 18 例;经验治疗组有 15 例出现肺炎,诊断驱动治疗组有 32 例,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其余临床表现包括发热、腹泻、血流障碍、口腔黏膜炎;经验治疗组有 23 例采用单药抗真菌治疗,诊断驱动组有 29 例,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 3。

2.4 疗效指标

诊断驱动治疗组 IFD 发病率高于经验治疗组,诊断驱动治疗组抗真菌治疗天数长于经验治疗组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而 IFD 相关死亡率、住院天数两组相似,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 4。

表 1 侵袭性真菌病经验治疗组与诊断驱动治疗组血液肿瘤患者一般资料

项目	经验治疗组 (n=28)	诊断驱动治疗组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.1 \pm 17.7	54.9 \pm 16.2	-2.357	0.021
性别[例(%)]				
男	18(64.3)	25(62.5)	0.023	0.881
女	10(35.7)	15(37.5)		
原发病[例(%)]				
急性白血病	11(39.3)	15(37.5)	0.296	0.990
多发性骨髓瘤	4(14.3)	6(15.0)		
慢性粒/淋巴细胞白血病	3(10.7)	5(12.5)		
骨髓增生异常综合征	2(7.1)	4(10.0)		
淋巴瘤	8(28.6)	10(15.0)		
治疗阶段[例(%)]				
初发诱导化疗	16(57.2)	21(52.5)	0.207	0.902
复发诱导化疗	9(32.1)	15(37.5)		
巩固治疗	3(10.7)	4(10.0)		

表 2 侵袭性真菌病经验治疗组与诊断驱动治疗组血液肿瘤患者宿主因素[例(%)]

宿主因素	经验治疗组 (n=28)	诊断驱动治疗组 (n=40)	χ^2 值	P 值
粒细胞缺乏 >10 d	21(75.0%)	19(47.5%)	5.143	0.023
长期类固醇激素治疗	26(92.9%)	38(95.0%)	0.137	0.712
入院前 3 个月使用免疫抑制剂	1(3.6%)	1(2.5%)	-	1.000
合并糖尿病	1(3.6%)	0(0)	-	0.412
合并基础肺部疾病	0(0)	1(2.5%)	-	1.000

表 3 侵袭性真菌病经验治疗组与诊断驱动治疗组血液肿瘤患者临床特征和治疗方式比较[例(%)]

项目	经验治疗组 (n=28)	诊断驱动治疗组 (n=40)	χ^2 值	P 值
G/GM 试验阳性	6(21.4)	18(45.0)	4.007	0.045
发热	28(100)	34(85.0)	2.931	0.087
肺炎	15(53.6)	32(80.0)	5.390	0.020
腹泻	2(7.1)	3(7.5)	0.003	0.956
血流障碍	3(10.7)	3(7.5)	0.001	0.980
口腔黏膜炎	1(3.6)	1(2.5)	-	1.000
单药抗真菌治疗	23(82.1)	29(72.5)	0.851	0.356

注:G 试验为 1-3- β -D 葡聚糖检测试验;GM 试验为血清半乳甘露聚糖检测试验

表 4 侵袭性真菌病经验治疗组与诊断驱动治疗组血液肿瘤患者疗效指标

疗效指标	经验治疗组 (n=28)	诊断驱动治疗组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
IFD 相关死亡率[例(%)]	1(3.6)	3(7.5)	0.459	0.498
IFD 发病率[例(%)]	2(7.1)	11(27.5)	4.414	0.036
抗真菌治疗天数($\bar{x} \pm s$, d)	13.1 \pm 2.5	15.9 \pm 3.3	-3.654	0.001
住院天数($\bar{x} \pm s$, d)	19.4 \pm 2.3	20.1 \pm 2.1	-1.273	0.208

注:IFD 为侵袭性真菌病

3 讨论

IFD 指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,并导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病。近年来,该病的发病率在血液恶性肿瘤患者中显著上升^[3]。目前,在 IFD 诊断上采用分层诊断体系,可分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定型 4 个级别,而在治疗策略上分为预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗和靶向治疗^[2]。其中经验治疗和诊断驱动治疗均为早期抗真菌治疗策略。经验治疗以持续粒细胞缺乏伴发热且广谱抗菌药物治疗 4~7 d 无效作为启动抗真菌治疗的起点。在医疗技术欠发达的早期,尚缺乏有效的诊断方法,该抗真菌治疗方式几乎普遍被应用于血液科以减少患者的 IFD 相关死亡率。研究显示,在 419 例接受抗真菌治疗的血液系统疾病或接受造血干细胞移植患者中,接受经验治疗患者的感染相关病死率仅为 3%,明显低于拟诊以及临床诊断和确诊 IFD 患者的感染相关病死率(分别为 12% 和 15%~18%)^[4]。本研究中经验治疗组的 IFD 相关病死率也仅为 3.6%。但由于经验性抗真菌治疗以非特异性的发热症状为启动抗真菌治疗时机,可导致过度使用药物、增加不良反应、诱导耐药等问题。

近年来,随着 IFD 早期诊断技术,如 GM 试验、G 试验、HRCT、PCR 等在临床上的广泛应用,使得寻找更加精确的治疗起点成为可能^[5]。诊断驱动治疗即抢先治疗,指患者在具有 IFD 临床、影像学表现(CT)和(或)微生物学(G/GM 试验)依据,但尚未达到临床诊断或确诊 IFD 标准时给予的抗真菌治疗。Maertens 等^[6]在 2005 年首次报道了诊断驱动治疗的可行性,他分析了 117 例经广谱抗生素治疗无效的粒细胞缺乏性发热患者,发现至少有 41 例(35%)符合经验治疗标准,而在采用 GM 试验连续 2 次阳性、HRCT 阳性和(或)支气管肺泡灌洗液阳性作为治疗起点时,抗真菌治疗率则从 35% 降低到 7.7%。Cordonnier 等^[7]对比分析了粒细胞缺乏伴发热的血液恶性肿瘤患者诊断驱动治疗和经验性治疗的有效性,发现两组的总生存率相似(95.1%:97.3%, $P > 0.05$)。但诊断驱动治疗组的 IFD 发生率明显高于经验治疗组(9.1%:2.7%, $P = 0.02$),而 IFD 相关病死率的差异则无统计学意义(2.1%:0, $P = 0.11$)。进一步亚组分析提示诊断驱动治疗对于粒细胞缺乏时间 < 10 d 和巩固治疗的患者更为受益,可减少抗真菌药物的使用,而且与经验性治疗相比 IFD 发生率相似;而对于粒细胞缺乏持续时间较长(>15 d),特别是诱导治疗阶段具有较高 IFD 风险的患者,经验治疗比诊断驱动治疗可能会有更高的生存率。因而,推

荐诊断驱动治疗用于 IFD 低危患者(例如粒细胞缺乏持续时间 < 7 d),经验治疗用于 IFD 高危患者(例如粒细胞缺乏持续时间 > 10 d)。

一项关于经验与诊断驱动抗真菌治疗成本效益分析的研究显示,诊断驱动治疗可显著降低抗真菌药物使用率及治疗费用(分别降低 41% 和 31%)^[8]。本研究显示诊断驱动治疗组 IFD 的发生率明显高于经验治疗组,分别为 27.5% 和 7.1% ($\chi^2 = 4.414, P = 0.036$),但是 IFD 相关死亡率没有增高,两组间 IFD 相关死亡率差异无统计学意义,证明诊断驱动治疗可避免经验治疗的盲目性,而不影响抗真菌的有效率。因本研究病例数较少,未进一步进行分层分析。既往研究显示诊断驱动治疗可减少抗真菌治疗天数,而本研究中,诊断驱动治疗组患者的抗真菌治疗天数比经验治疗组长 [(15.9 ± 3.3) d : (13.1 ± 2.5) d, $t = -3.654, P = 0.001$],可能与本研究为回顾性观察性研究有关,与意大利 HEMAe-Chart 小组的研究结果相似。该研究同为非随机对照观察性研究,入组的为可疑真菌感染的血液恶性肿瘤患者,其中经验治疗组 190 例,诊断驱动治疗组 207 例,结果显示,诊断驱动治疗组 IFD 发病率高于经验治疗组(23.7%:7.4%, $P < 0.01$),抗真菌天数长于经验治疗组(11.2 d : 8.7 d, $P < 0.01$)^[9]。国内外专家指出,与经验治疗相比,诊断驱动治疗在减少过度抗真菌治疗方面具有一定的优势,但也存在一定的问题,如实验室检查的普及性、试验方法的标准化、GM 和 G 试验阳性以及 HRCT 阳性的判定标准,尚不能取代经验治疗^[10-11]。

在本研究中,经验治疗组平均年龄更小,因为实际临床工作中,对于年轻的患者,为了避免医疗纠纷,往往更倾向于积极治疗,在尚缺乏真菌感染证据的情况下早期开始经验抗真菌治疗。分析两组宿主因素发现,经验治疗组中性粒细胞缺乏 > 10 d 的患者比例高于诊断驱动治疗组,因为对于高危患者更倾向于采用经验治疗,与指南的推荐一致。总之,经验治疗和诊断驱动治疗均是重要的早期抗真菌治疗策略,对于提高治愈率和降低病死率均有较高的价值,其各有优缺点,在实践中,临床医生需结合患者病情及技术条件作更加恰当的选择。同时,也需要更多多中心、前瞻性的临床研究,为今后进一步优化临床抗真菌治疗提供重要的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张雪云, 刘晓东, 史志勇, 等. 急性白血病造血干细胞移植后合并肺部真菌感染的临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31

- (3); 178-182. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2018.03.004.
- [2] 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/ema.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [3] Young AY, Leiva Juarez MM, Evans SE. Fungal pneumonia in patients with hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(3): 479-491. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.04.009.
- [4] 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]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(11): 2731-2738. DOI: 10.1093/jac/dks266.
- [5] Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients [J]. Eur J Haematol, 2017, 99(3): 240-248. DOI: 10.1111/ejh.12910.
- [6] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9): 1242-1250. DOI: 10.1086/496927.
- [7] Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(8): 1042-1051. DOI: 10.1086/597395.
- [8] Barnes R, Earnshaw S, Herbrecht R, et al. Economic comparison of an empirical versus diagnostic-driven strategy for treating invasive fungal disease in immunocompromised patients [J]. Clin Ther, 2015, 37(6): 1317-1328. e2. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.021.
- [9] Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project [J]. Haematologica, 2011, 96(9): 1366-1370. DOI: 10.3324/haematol.2011.042598.
- [10] 胡炯. 未确定侵袭性真菌病的诊断和治疗:血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准和治疗原则解读 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 395-397. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2017.06.002.
- [11] Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: emergence of resistant pathogens and new antifungal therapies [J]. Turk J Haematol, 2018, 35(1): 1-11. DOI: 10.4274/tjh.2018.0007.

(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-03-25)

(本文编辑:孙娜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

统计学处理的有关要求

1. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定性资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;应用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ ($P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等)和具体的 P 值(如 $P = 0.024$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

本刊编辑部