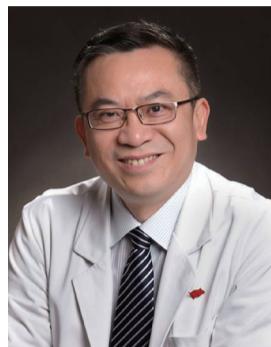


侵袭性真菌病

不能惟“实验室指标”是瞻

▲北京大学血液病研究所所长 黄晓军



黄晓军 教授

侵袭性真菌病（IFD）是血液系统的常见合并症及死亡原因之一，发生率、死亡率均较高。IFD的诊断较为困难，往往缺乏特征性临床表现。IFD延迟治疗导致死亡率升高，经验性抗真菌治疗可以降低IFD死亡率，但常伴随抗真菌药物的过度使用、高昂的治疗费用及脏器毒性增加。提高IFD的治疗水平关键在于提高侵袭性真菌病诊断水平。

2017年，中国侵袭性真菌感染工作组再次对指南进行更新，此版的最大特点是根据中国血液病患者的研究数据对该

指南内容做了相应推荐。治疗方面则按预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗及目标治疗的策略进行分层和修订。

预防治疗

（1）初级预防：指具有IFD高危因素的患者，出现临床感染症状前预先应用抗真菌药物预防IFD的发生。

（2）再次预防指对既往具有确诊或临床诊断IFD病史的患者，在IFD达到完全或部分缓解后再次接受化疗或造血干细胞移植（HSCT）治疗时，给予既往IFD治疗有效的抗真菌药物，以预防IFD的再次发生。

经验治疗和诊断驱动治疗

近年来，HRCT、血清学诊断手段、分子学手段的发展与推广使得IFD的诊断水平获得了较大提高。但与此同时，也需要注意实验室检查手段的局限性，不惟“实验室指标”是瞻。例如，晕轮征、空气新月征、空洞是肺部侵袭性曲霉病在HRCT上

的特征性影像改变。但是特征性征象常发生在粒细胞缺乏患者中，发生率低、时间窗较窄。又如，通过检测真菌相关抗原如1,3-β-D葡聚糖试验或半乳甘露聚糖试验可帮助IFD诊断。然而，血清学试验在不同人群中的诊断价值存在明显差异，在临床实践中需要排除假阳性、假阴性等干扰因素。

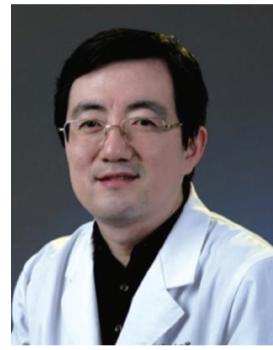
尤为重要的是，由于每种检测手段都有自身的局限性，常会出现临床情况、多种检测结果之间不一致的情况。当检测结果不一致时，需要临床医生通过临床技能进行综合判断，在排除实验室检测假阳性或假阴性的情况下，应结合患者临床场景、权衡抗真菌治疗的利弊后进行决策，从而对患者进行最佳诊疗。

目标治疗

目标治疗是指患者达到临床诊断或确诊IFD标准时进行的抗真菌治疗。由于感染病原菌较明确，可依据真菌种类、药物抗菌谱、患者具体情况选

念珠菌血流感染
早期经验治疗大有可为

▲中国医科大学附属第一医院感染病科 陈佰义



陈佰义 教授

于高危人群发热、充分抗感染治疗无效，出现多部位念珠菌定植且伴有严重屏障功能丧失的重症患者（血流动力学障碍或脏器功能障碍）则应启动早期经验治疗。

治疗药物选择除了参考指南外，更要形成良好的临床思维。包括评估病原体、评估耐药性、血流感染是否出现重要部位和脏器受累、参考病情严重性以及权衡毒副作用做出临床抉择。其中评估病原体及其耐药性最为重要。

这就要求我们对于念珠菌血流感染的病原体及其耐药性的流行病学心中有数，并且要在流行病学基础上进行个体化评估。

个体化评估时最要关注的是先期抗真菌药物暴露，不但会改变本次念珠菌血流感染的病原体分布，也同样会改变念珠菌对抗真菌药物的敏感性，特别是同类抗真菌药物之间的交叉耐药。出现重要脏器受累时抗真菌药物选择除了要考虑敏感与否，还需考虑组织穿透性以及剂量安排。

重视降钙素原检测溯源性 指导脓毒症临床决策

“为保证检验结果与临床解读的准确性、最大化实现降钙素原（PCT）检测临床应用价值，PCT检测方法的标准化与溯源性至关重要。”近日，在2017全国检验医学大会上，第三军医大学大坪医院检验科主任陈鸣教授就PCT检测方法的标准化和溯源性问题进行了深入解读。陈鸣教授指出，目前国内的PCT检测水平仍旧良莠不齐，真正实现标准化任重道远。”

追本溯源 确保PCT检测结果准确可靠

“溯源性”是指通过一条具有规定不确定度的不同断的比较链，使常规检测结果的值具有能够与规定的国际或国家参考标准联系起来的特性。根据ISO17511导则对溯源链上端的分类，理想的溯源性是测量结果可以追溯至国际单位制（SI）；若不能追溯至SI，则要看是否有可用的国际约定的参考测量程序或国际约定校准物质，当这两个指标都不能满足时，需要由制造商自行建立“自用”检测程序和标准品，为产品校准品定值。

陈鸣教授指出，由于PCT没有SI可追溯且缺乏国际公认的参考测量程序或参考物质，为确保PCT检

测结果的持续可靠，德国BRAHMS建立了PCT溯源链，具有特有的主校准品和溯源校准传递做法。BRAHMS PCT的校准方法是ISO17511导则在体外诊断产品实现溯源性的具体体现，确保患者样品检测结果在使用BRAHMS PCT产品系列中得到一致性。陈鸣教授强调：“需要指出的是，测量相同量的两个测量程序的测量结果可能具有很好的相关性，但这样相关性并不提供计量可追溯性，更不等同于准确性。”

目前，临床广泛应用于诊断脓毒症的PCT截断值为0.05 ng/ml。当PCT水平达到0.5 ng/ml时，如果排除其它可能导致PCT升

高的原因，则说明全身性细菌感染性和脓毒症的可能性高，需要密切随访；当PCT水平达到2 ng/ml时，基本都为严重脓毒症；当PCT水平达到10 ng/ml时，几乎均为感染性休克。陈鸣教授指出：“该PCT截断值是基于溯源至BRAHMS PCT LIA的PCT检测方法，不能溯源至该标准的PCT检测方法不适宜使用该诊断标准。PCT产品如果不经过其具体、大量的临床试验，就无法得到可靠的截断值。目前，SCI收录的PCT相关文献以及国际指南对PCT相关推荐引用的文献，均是基于溯源至BRAHMS PCT LIA的PCT检测方法。”

脓毒症临床决策：
电化学发光法溯源性佳 优势明显

目前，可溯源至BRAHMS PCT的检测方法主要包括：电化学发光法、酶联免疫荧光法和胶体金比色法。根据2017年卫计委室间质评结果，这三种PCT检测方法的结果一致性极佳，而不具有溯源性的PCT检测方法和产品得到的检测结果一致性较差，容易误导脓毒症诊断。三种检测方法中，电化学发光法是全自动定量检测，相较另外两种检测方法检测时间更短、自动化程度更高、通量更大，便于检验科使用。

中国医药教育协会感染病专业委员会于2017年发布的《感染相关生物标志物临床意义解读专家共识》指出，罗氏诊断Elecys® BRAHMS PCT检测是国外最常见的PCT检测之一，其电化学发光法技术，经过大量临床验证，可兼顾全自动、全定量、溯源性等性能优势，仅需18 μl样本量就可在18 min内实现0.02~100 ng/ml的检测范围。同时，其拥有优秀的批内和批间精密度，适用于所有罗氏诊断免

疫分析平台，实现高度一致性的检测结果。

一项针对电化学发光法与免疫层析（POCT）方法测定PCT结果的可重复性和室内精密度验证及比对研究显示，基于电化学发光法的罗氏诊断Elecys® BRAHMS PCT检测的所有结果变异系数（CV）值均<10%，且标准差（SD）检测值小于厂家声明值，而POCT法测得的结果CV值均高达30%~60%以上，SD值均大于厂家声明值。同时，根据2017年国家卫计委室间质评数据，Elecys® BRAHMS PCT在重要的临床决策浓度具有良好的重复性，且与其他具有溯源性的PCT品牌具有良好的一致性。

陈鸣教授表示：“尽管POCT法检测PCT具有快速、便携、操作简单等优势，但由于其在应用时缺乏完善的质量管理体系，且产品质量和技术要求也不统一，因此检测结果容易出现室内精密度变异系数偏大，在医学决定浓度的精密度不为临床诊疗所接受，无法正确指导临床决策。”