

侵袭性真菌病干预策略变迁

诊断驱动治疗为抢先治疗发展的新阶段



黄晓军 教授

“侵袭性真菌病 (IFD) 具有高发、隐蔽、危重的特点，早诊和早治对降低 IFD 相关发病和死亡至关重要。目前还没有一个‘完美’的抗真菌药物能够达到临床治疗的所有要求。应根据多种因素综合评估，合理选择抗真菌药物，使利益最大化、损害最小化。”北京大学血液病研究所黄晓军教授在近期召开的“博论天涯·第三届侵袭性真菌感染多学科专家交流峰会”上指出。

黄教授以中性粒细胞减少症为例解析了 IFD 治疗策略进展，大致可分预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗和确诊治疗 (图 1)。

CAESAR 研究显示，我国超过 80% 的血液恶性肿瘤化疗患者接受经验性抗真菌治疗，接受抢先性治疗 (8.6%) 和目标性治疗 (7.1%) 比例低。而相比抢先性治疗 (15.4%) 和目标性治疗 (9.3%)，IFD 经验性治疗降低相关死亡率 (7.1%)。

相比血液病/恶性肿瘤侵袭性真菌病诊治指南 2010 版，2013 版在治疗策略方面将“抢先治疗”改为“诊断驱动治疗”。黄教授介绍，患者出现感染的临床症状和体征后再开展 IFD 的相关检查，出现

阳性结果再开始抗真菌治疗，即诊断驱动或临床驱动的抢先治疗。20 世纪 80 年代诊断技术有限，持续发热作为治疗起点，即经验性治疗；21 世纪初，影像学技术、血清学检查等诊断技术的发展使诊断驱动治疗成为可能。

黄教授认为，治疗观念应与时俱进：诊断技术发展使诊断驱动治疗策略应运而生，兼顾及时性和针对性，是抗真菌治疗的趋势；临床实践应与时偕行：从可靠性和可行性评价，CT 是诊断驱动治疗的重要诊断手段。

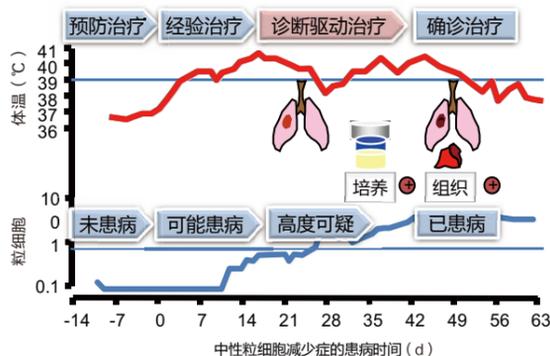


图 1 侵袭性真菌病治疗策略

把握先机 不失良机

肺部真菌感染诊治要领

肺部呼吸科患者 IFD 的高发部位。解放军总医院刘又宁教授指出，一项对 1981-2001 年 149 例院内真菌感染患者进行的回顾性研究结果显示：呼吸科患者肺部 IFD 的发病率最高 (占 36.2%)。国内另一份尸检报告同样证实，在既往 32 年间，肺部真菌感染的发病率增加了 41 倍。

刘教授介绍，我国 1998-2007 年 474 例确诊肺真菌病病例的一项回顾性调查发现，念珠菌和曲霉是肺真菌病的最主要致病原，其所致的肺真菌病在所有病例中所占的比例达 37.9% 和 34.2%。该研究同时还显示：肺念珠菌病的发病率呈逐年增加趋

势。1998-2004 年，肺念珠菌病患者占有肺真菌病患者的比例为 25.3%，而 2005-2007 年，该比例升至 38.4%。

念珠菌血症治疗的黄金时间节点是首次血培养阳性当天，延误治疗会导致死亡率增加 (平均 33.1%)。治疗时机应参考 3 个基本要素：基础疾病种类与严重程度、临床感染的紧迫性和严重性、肺真菌病的类型和诊断级别。刘教授认为，肺真菌病治疗总的原则是：既要把握先机，又不失良机，又要避免过诊和过治。如果经验性治疗 5~7 d 仍无反应，则及早停止经验性治疗，进一步搜寻诊断依据。

一项对 5 年 199 例



刘又宁 教授

患者评估早期恰当的经验性治疗与患者病死率的相关性研究结果显示：早期选择适当的抗真菌治疗方案，可使患者病死率下降 20%。因此，抗真菌药物的选择原则是：一旦明确病原菌后，应依据真菌种类、病情严重程度、患者肝肾功能、药物不良反应及药物相互作用等选择合适的抗真菌药物。

(整理 邢远翔 李玉梅)

严重感染病死率：真的下降了吗？

▲ 东南大学附属中大医院重症医学科 黄力维 邱海波



邱海波 教授

一项大规模流行病学研究纳入了 2000-2012 年澳大利亚和新西兰两国收治的超过 100 万例的成年重症患者，结果显示，严重感染的病死率由 35% 降至 18.4% (JAMA. 2014, 311:1308)。该研究结果远低于以往严重感染的流行病学研究，但是否能证明因严重感染的救治水平的提高而使病死率下降？

临床研究及分析阶段的偏倚导致结果难以指导临床

偏倚是指研究设计、实施、数据分析和分析的各个环节中产生的系统误差。

所有观察性研究均存在固有的偏倚，研究设计和分析的重要任务就是去

除偏倚的消极影响，从而得到更接近真值的结果。偏倚类型包括选择偏倚、

混杂偏倚和信息偏倚。威尔罗杰斯现象和伯克森偏倚是两类典型的选择偏倚。

运用正确研究方法避免偏倚是临床研究的重要保障

运用统一诊断标准避免威尔罗杰斯现象 威尔罗杰斯现象最早由肿瘤学家 Feinstein 引入医学领域，即由于对恶性肿瘤认识程度

与诊断水平的提高，恶性肿瘤患者早期检出率高于以往，使既往研究未纳入的早期恶性肿瘤患者被纳入，从而扩大了新发病例

数，导致发病率明显增加，病死率明显降低。在临床研究设计阶段，根据研究目标准确制定诊断标准，确保研究结果的可信度。

分层分析利于去除混杂因素的影响 由于每年样本的构成不同，且年龄、疾病状态等对重症感染的发病率和病死率均有混杂作用，为尽可能的去除混杂因素的影响，应对纳入

病例进行分层分析。前述澳大利亚和新西兰的研究对重症感染患者是否合并休克、给予外科治疗、合并呼吸衰竭、存在肾衰竭等进行分层分析，结果显示，2000-2012 年各

亚组病死率均显著下降，由此作为去除混杂因素后重症感染病死率逐年下降的有力证据。在实际应用过程中分层分析可充分保证样本结构与总体的一致性，提高样本代表性。

逻辑回归模型可准确反映重症感染的归因病死率 分层分析仅用于去除混杂，分析单一因素，而运用逻辑回归模型可量化各因素对病死率的影响，准

确估计各因素对重症感染病死率的作用强弱。前述澳大利亚和新西兰的研究经 logistic 回归分析更为直观的显示矫正后严重感染相对危险度逐年

降低：相较 2000 年，2012 年严重感染患者死亡的 OR 值为 0.49。可见，采用此方法对数据进行深入挖掘利于得到更接近真值的结果。

医学领域大数据时代呼唤更为规范的系统研究

医学领域的大数据时代已到来，这在流行病学研究中有较为明显的体现。2012 年，国内流行病学研究较 2006 年增加了一倍，更多大规模流行病学研究不断涌现。医学研究已由原来的模型归纳、模拟仿真阶段发展到今天的数据密集型阶段，这对临床信息资源的整合和分析提出了更高要求。

由于数据类型的多样性，在研究数量和样本规模不断增加的同时，如果对数据的采集、管理、处理和整理过程不采取措施进行严格的监督核查，则可能导致研究资源的浪费和研究结果的谬误，甚至误导研究方向。