



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.021

· 继续教育园地 ·

棘白菌素在侵袭性肺真菌病预防和治疗中的作用

许向华 夏初 黄怡

[关键词] 棘白菌素; 念珠菌肺炎; 侵袭性肺曲霉病; 肺孢子菌肺炎

念珠菌、曲霉、肺孢子菌是侵袭性肺真菌病的主要病原体,据估计,全球每年发现侵袭性念珠菌病 700 000 例,侵袭性曲霉病 250 000 例,肺孢子菌肺炎 500 000 例^[1]。棘白菌素是一种多肽类抗真菌药物,通过阻止真菌细胞壁(1,3)- β -D 葡聚糖合成而发挥作用,对念珠菌、曲霉、肺孢子菌有抗菌活性,对接合菌、镰刀菌、新型隐球菌无活性。在我国批准上市的棘白菌素类药物包括卡泊芬净和米卡芬净。目前对棘白菌素在侵袭性肺真菌病中的作用进行系统论述的文献极少,本文对棘白菌素在念珠菌肺炎、侵袭性肺曲霉病和肺孢子菌肺炎的预防和治疗中的作用进行综述。

一、棘白菌素在念珠菌肺炎预防和治疗中的作用

念珠菌肺炎常发生于免疫功能低下人群,呼吸道念珠菌感染的主要危险因素包括:使用抗生素、危重症、免疫功能抑制、机械通气和入住重症监护病房(ICU)^[2]。在免疫功能正常的人群中,念珠菌肺炎非常罕见,多是由于血液播散或口咽物及胃内容物吸入。目前一般认为,呼吸道分泌物中生长的念珠菌通常为定植菌,很少需要抗真菌治疗。

呼吸道念珠菌定植在临床上较为常见,其对宿主的影响及是否需要干预目前仍无定论。近年来有研究发现,呼吸道念珠菌定植与耐药菌和预后不良密切相关^[3]。然而,对呼吸道念珠菌定植进行干预尚未得出明显有益的结论,目前的研究结果尚不支持对免疫正常宿主的呼吸道念珠菌定植常规予以抗定植治疗^[2,4]。

棘白菌素能有效杀灭念珠菌,抑制生物膜形成,对于治疗念珠菌感染具有优势。2016 年美国感染病学会(IDSA)念珠菌病指南^[5]认为,对于 ICU 中侵袭性念珠菌病发生率较高(>5%)的成人高危患者,棘白菌素可代替氟康唑用于预防。由于原发性念珠菌肺炎确诊病例极少,大部分念珠菌肺炎继发于念珠菌血症,可参照念珠菌血症的治疗方案将棘白菌素用于初始治疗。

二、棘白菌素在侵袭性肺曲霉病预防和治疗中的作用

宿主的免疫功能尤其是先天免疫功能改变在侵袭性肺曲霉病的发病中起主要作用^[6]。恶性血液病、造血干细胞移植等导致的长期粒细胞缺乏是公认的侵袭性肺曲霉病的经典危险

因素,没有粒细胞缺乏的侵袭性肺曲霉病患者大多有其他基础疾病或曾使用过糖皮质激素^[7-8]。

1. 棘白菌素在侵袭性肺曲霉病预防中的作用

对侵袭性肺曲霉病的预防目前尚无标准方案,一般认为应根据感染风险分层进行处理。2014 年日本深部真菌病指南^[9]根据危险因素将真菌感染风险分为高、中、低危组:高危组,推荐预防;中危组,可以考虑预防,但没有依据推荐常规预防;低危组,不推荐预防。2016 年 IDSA 曲霉病指南^[10]建议对长期粒细胞缺乏的侵袭性肺曲霉病高危患者进行预防,米卡芬净和卡泊芬净被推荐(弱推荐)作为预防药物,级别低于泊沙康唑和伏立康唑(强推荐)。而近期一项 Meta 分析结果显示,由于在造血干细胞移植患者中具有较好的效果,米卡芬净应作为两种预防侵袭性曲霉病的首选药物之一(另一种药物为泊沙康唑)^[11]。在实体器官移植患者中,侵袭性肺曲霉病较为常见。目前,肺移植患者推荐普遍预防或预防性治疗,其他实体器官移植患者是否需要常规预防尚无定论,其抗真菌预防措施应基于感染流行病学结合个体危险因素进行评估。2017 年欧洲临床微生物学和传染病学会、欧洲医学真菌学联合会和欧洲呼吸学会(ESCMID-ECMM-ERS)联合指南^[12]、2019 年美国移植学会(AST)指南^[13]均推荐对具备某些危险因素的肝脏和心脏移植患者进行靶向预防。肺移植患者的预防药物推荐三唑类和两性霉素 B,肝脏和心脏移植患者的靶向预防药物推荐使用棘白菌素。尽管棘白菌素在肺移植患者中未被推荐,但仍是临床上预防肺移植患者侵袭性肺曲霉病的常用药物^[14]。

慢性阻塞性肺疾病在非粒细胞缺乏的侵袭性肺曲霉病患者中较为常见,但在住院的慢性阻塞性肺疾病患者中,侵袭性肺曲霉病的发生率仅为 3.1~3.6/1 000^[15],对慢性阻塞性肺疾病患者普遍进行预防既无必要也不现实,然而,对具有某些危险因素的患者进行针对性预防可能获益^[16]。Guinea 等^[15]及其他相当多的研究团体分析了住院的慢性阻塞性肺疾病患者发生侵袭性肺曲霉病的危险因素,依据这些研究结果,2017 年 ESCMID-ECMM-ERS 指南认为具有以下特征之一的慢性阻塞性肺病患者考虑进行预防:(全身)累积糖皮质激素剂量高或抗生素治疗无效或入住 ICU。此类患者如何进行预防及棘白菌素在其中的作用仍有待进一步研究。

2. 棘白菌素在侵袭性肺曲霉病治疗中的作用

(1)棘白菌素在侵袭性肺曲霉病初始治疗中的作用:三唑类药物是治疗侵袭性肺曲霉病的经典和标准用药。目前,棘白菌素用于初始治疗的绝大多数研究是在恶性血液病、造血干细

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1309704)

作者单位:200433 上海,海军军医大学第一附属医院长海医院呼吸科
通讯作者:黄怡, E-mail: huangliur@163.com

胞移植、粒细胞缺乏患者中进行的,结果差异较大。尽管有证据表明棘白菌素具有作为一线药物用于初始治疗侵袭性曲霉病的潜力^[17],但依据一些经典研究结果,2016 年 IDSA 指南认为棘白菌素在初始治疗中获益较低,不推荐作为侵袭性曲霉病的常规初始单药治疗。而 2017 年 ESCMID-ECMM-ERS 指南推荐卡泊芬净单药可用于无粒细胞缺乏的异基因造血干细胞移植或其他非粒细胞缺乏患者的一线治疗,但级别很低(C 级,勉强推荐)。

目前,棘白菌素用于非恶性血液病、非粒细胞缺乏患者侵袭性肺曲霉病初始治疗的研究较少。一项胸部器官移植术后侵袭性肺曲霉病的小样本研究发现,卡泊芬净作为初始治疗有效率超过 80%^[18]。Singh 等^[19]认为卡泊芬净联合伏立康唑初始治疗实体器官移植后侵袭性肺曲霉病有较好的疗效。然而,Raad 等^[20]在血液病恶性肿瘤患者中进行的研究发现,与单用伏立康唑治疗比较,伏立康唑和卡泊芬净联合进行初始治疗并没有取得更好的效果。

(2)棘白菌素在侵袭性肺曲霉病挽救治疗中的作用:在恶性血液病粒细胞缺乏患者发生侵袭性肺曲霉病时,棘白菌素用于挽救治疗的有效性已经被较多的研究结果所证实,并被 ESCMID-ECMM-ERS 和 IDSA 指南推荐。在非恶性血液病患者中棘白菌素用于挽救治疗的研究较少。Maertens 等^[21]报道卡泊芬净用于非恶性血液病患者侵袭性肺曲霉病的挽救治疗时有效率约为 52%,Petrovic 等^[22]报道卡泊芬净在实体器官移植中挽救治疗的成功率为 50%。

三、棘白菌素在肺孢子菌肺炎治疗中的作用

目前,肺孢子菌肺炎的预防和一线治疗药物是磺胺甲恶唑-甲氧苄啶,但其不良反应发生率高,且已发现肺孢子菌的耐药突变基因。棘白菌素能抑制孢囊体孢壁的(1,3)- β -D 葡聚糖合成,可作为肺孢子菌肺炎的二线治疗药物,但由于对滋养体无作用,单药治疗停药后仍会复发,因此目前多用于联合治疗。Armstrongjames 等^[23]发现,在病原学确诊的 HIV 相关肺孢子菌肺炎患者中,接受卡泊芬净联合其他药物作为挽救治疗方案者的病死率为 10%。国内一项研究报道,9 例临床诊断 HIV 相关肺孢子菌肺炎患者经卡泊芬净联合磺胺甲恶唑-甲氧苄啶治疗后,8 例获得满意疗效^[24]。Zhang 等^[25]研究了卡泊芬净联合磺胺甲恶唑-甲氧苄啶治疗非 HIV 患者重症肺孢子菌肺炎的效果,总有效率为 70.37%,并且这种联合方案作为初始治疗比作为挽救治疗(磺胺甲恶唑-甲氧苄啶初始治疗失败后)方案的阳性反应率更高(91.67% 比 53.33%, $P=0.043$)。然而,卡泊芬净对非 HIV 患者肺孢子菌肺炎的治疗效果也存在争议。有研究报道,卡泊芬净联合其他药物用于挽救治疗非 HIV 患者肺孢子菌肺炎效果并不理想^[26]。这些相互矛盾的结果在一定程度上可能与患者潜在疾病的差异、肺孢子菌肺炎严重程度的不同及有效抗菌治疗时机的选择等相关。

四、总结

真菌是导致肺部感染的一类重要病原体,感染的发生与宿主免疫功能的损害及其他各种危险因素的存在密切相关。随

着异基因造血干细胞移植和实体器官移植的开展、糖皮质激素和各种免疫抑制剂的应用、危重症救治能力的提升及其他各种诊断治疗技术的应用,在延长患者生存期、改善生活质量的同时,也导致肺部真菌病患者增多,而耐药真菌的出现则使得肺部真菌感染更复杂,传统药物治疗效果更差。棘白菌素是本世纪初上市的一类新型抗真菌药物,已在临床上得到广泛应用,大量临床研究证实其在肺真菌病的预防和治疗中有较好的效果,并且比传统药物的不良反应和耐药性更少,在一定程度上改善了肺部真菌感染患者的预后。目前认为,棘白菌素适用于肺念珠菌病的初始治疗,而在侵袭性肺曲霉病和肺孢子菌肺炎中更倾向于将其定位为其他药物不宜应用或出现耐药后的挽救治疗药物。然而,目前对于棘白菌素的研究还存在诸多不足,如:观察性研究偏多,比较性研究较少;在非恶性血液病、非粒细胞缺乏的侵袭性肺曲霉病患者中开展的研究较少,而临床上这样的病例并不少见;在侵袭性肺曲霉病和肺孢子菌肺炎初始治疗中棘白菌素的价值仍有争议,需进一步验证。随着研究进一步开展,棘白菌素在肺部真菌病治疗中的作用会形成更清晰的定位,在临床上也能得到更好应用。

参 考 文 献

- [1] Bongomin F, Gago S, Oladele RO, et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision[J]. J Fungi (Basel), 2017, 3(4):E57.
- [2] Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of Candida in the human respiratory tract: our evolving understanding [J]. Pathog Dis, 2017, 75(3):1-6.
- [3] Huang Y, Jiao Y, Zhang J, et al. Microbial Etiology and Prognostic Factors of Ventilator-associated Pneumonia: A Multicenter Retrospective Study in Shanghai [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2):S146-S152.
- [4] De Pascale G, Antonelli M. Candida colonization of respiratory tract: to treat or not to treat, will we ever get an answer? [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(9):1381-1384.
- [5] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):e1-e50.
- [6] Mackel JJ, Steele C. Host defense mechanisms against Aspergillus fumigatus lung colonization and invasion [J]. Curr Opin Microbiol, 2019, 52:14-19.
- [7] Tejerina EE, Abril E, Padilla R, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study [J]. Mycoses, 2019, 62(8):673-679.
- [8] Chakrabarti A, Kaur H, Savio J, et al. Epidemiology and clinical outcomes of invasive mould infections in Indian intensive care units (FISF study) [J]. J Crit Care, 2019, 51:64-70.
- [9] Kohno S, Tamura K, Niki Y, et al. Executive Summary of Japanese Domestic Guidelines for Management of Deep-seated Mycosis 2014 [J]. Med Mycol J, 2016, 57(4):E117-E163.
- [10] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4):e1-e60.
- [11] Su HC, Hua YM, Feng IJ, et al. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:1311-1324.
- [12] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 Suppl 1:e1-e38.
- [13] Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. Clin Transplant, 2019, 33(9):e13544.
- [14] Husain S, Silveira FP, Azie N, et al. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients; PATH Alliance (R) registry analysis [J]. Med Mycol, 2017, 55(3):269-277.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.022

· 继续教育园地 ·

抗凝药物和抗血小板聚集药物在慢性肾脏病患者中的应用

吕佳璇 李月红

[关键词] 慢性肾脏病; 抗凝治疗; 抗血小板治疗

慢性肾脏病(CKD)已成为全球流行公共健康疾病之一^[1]。因动脉粥样硬化和内皮损伤增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、蛋白 C 代谢改变、糖蛋白 Ib 表达改变、激活物抑制因子 1 与组织型纤溶酶原激活物比值改变及脂蛋白(a)抑制纤溶酶作用改变等可引起高凝状态,流行病学研究结果显示 CKD 患者是血栓栓塞性疾病的高发人群。与肾功能正常人群比较,估算的肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的患者静脉血栓栓塞风险增加 1.60 倍,反复复发血栓率增加 1.83 倍,总体死亡率增加 1.70 倍^[2]。尿毒症毒素、血小板花生四烯酸代谢异常、血管性血友病因子改变、细胞内二磷酸腺苷和 5-羟色胺降低均会使 CKD 患者出血风险增加^[3]。

近年来新型抗凝药物和抗血小板聚集药物不断出现,可用于预防及治疗肾功能正常患者的栓塞性疾病,多数抗凝和抗血小板聚集药物通过肾脏代谢,肾功能不全患者因药物蓄积增加出血风险。但较多大型临床试验中没有纳入严重肾功能不全的患者,因此针对 CKD 患者的抗凝和抗血小板治疗意见并不十分明确,医生不恰当的终止 CKD 患者抗凝和抗血小板治疗会增加其血栓事件的风险,因此,肾功能受损患者的抗凝和抗血

小板治疗需在个体化的同时评估血栓和出血风险。

一、抗凝和抗血小板聚集药物

1. 抗凝药物

(1)传统口服抗凝药物:维生素 K 拮抗剂华法林治疗窗窄、起效晚、需规律监测凝血功能,药代动力学个体差异大、易受其他药物及食物干扰等。相关研究结果显示,严重肾功能不全[eGFR < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹]患者国际标准化比值(INR)达标时间短,INR > 3 患者比例高,发生大出血的风险较高。

(2)非维生素 K 口服抗凝药(NOAC):也称直接口服抗凝药(DOAC),是直接凝血因子抑制剂,对凝血因子选择性高、无需监测、药物剂量固定且起效快,但其半衰期短、停药后失效快、无特异性拮抗剂、价格较高。肾功能不全患者应进行剂量调整^[4],见表 1。目前在重度 CKD 或透析人群中的研究非常有限,阿哌沙班(经肾排泄的比例为 27%)和依度沙班(经肾排泄的比例为 35%)对中度肾功能减退者的安全性较比加群和利伐沙班高,出血风险低。

(3)普通肝素(UFH):通过激活抗凝血酶Ⅲ间接作用于多个凝血因子,常用于动脉和静脉血栓疾病的预防和治疗,普通肝素出血风险随剂量和年龄的增加而增加,有出血、血小板减少等不良反应。老年患者和肾功能不全患者普通肝素治疗时,需密切监测活化部分凝血活酶时间。

(4)低分子肝素(LMWH):为二代肝素类抗凝剂,是普通肝素酶解或化学降解产生的片段,出血发生率低于普通肝素,生

基金项目:教育部科技发展中心“天诚汇智”创新促教基金资助项目(2018A01005);北京清华长庚医院青年基金资助项目(12019C1001)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾脏内科
清华大学临床医学院

通讯作者:李月红, E-mail:liyuehong0616@163.com

- [15] Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(7): 870-877.
- [16] 石健庭, 黄林洁, 江山平. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5): 356-358.
- [17] Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive Aspergillus infections[J]. Mycoses, 2016, 59(8): 480-493.
- [18] Groetzner J, Kaczmarek I, Wittwer T, et al. Caspofungin as first-line therapy for the treatment of invasive aspergillosis after thoracic organ transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(1): 1-6.
- [19] Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study[J]. Transplantation, 2006, 81(3): 320-326.
- [20] Raad II, Zakhem AE, Helou GE, et al. Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(3): 283-288.
- [21] Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(11):

1563-1571.

- [22] Petrovic J, Ngai A, Bradshaw S, et al. Efficacy and safety of caspofungin in solid organ transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2007, 39(10): 3117-3120.
- [23] Armstrong-James D, Stebbing J, John L, et al. A trial of caspofungin salvage treatment in PCP pneumonia. [J]. Thorax, 2011, 66(6): 537-538.
- [24] 江雪艳, 张仁芳, 郑毓芳, 等. 卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(3): 141-143.
- [25] Zhang G, Chen M, Zhang S, et al. Efficacy of caspofungin combined with trimethoprim/sulfamethoxazole as first-line therapy to treat non-HIV patients with severe pneumocystis pneumonia[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1594-1601.
- [26] Kim T, Hong H, Lee Y, et al. Is caspofungin really an effective treatment for Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus infection? Experiences at a single center and a literature review[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(6): 484-488.

(收稿日期:2019-12-24)

(本文编辑:张一冰)