

慢加急性肝衰竭合并侵袭性肺部曲霉感染 -主要临床问题和对策

陈金军

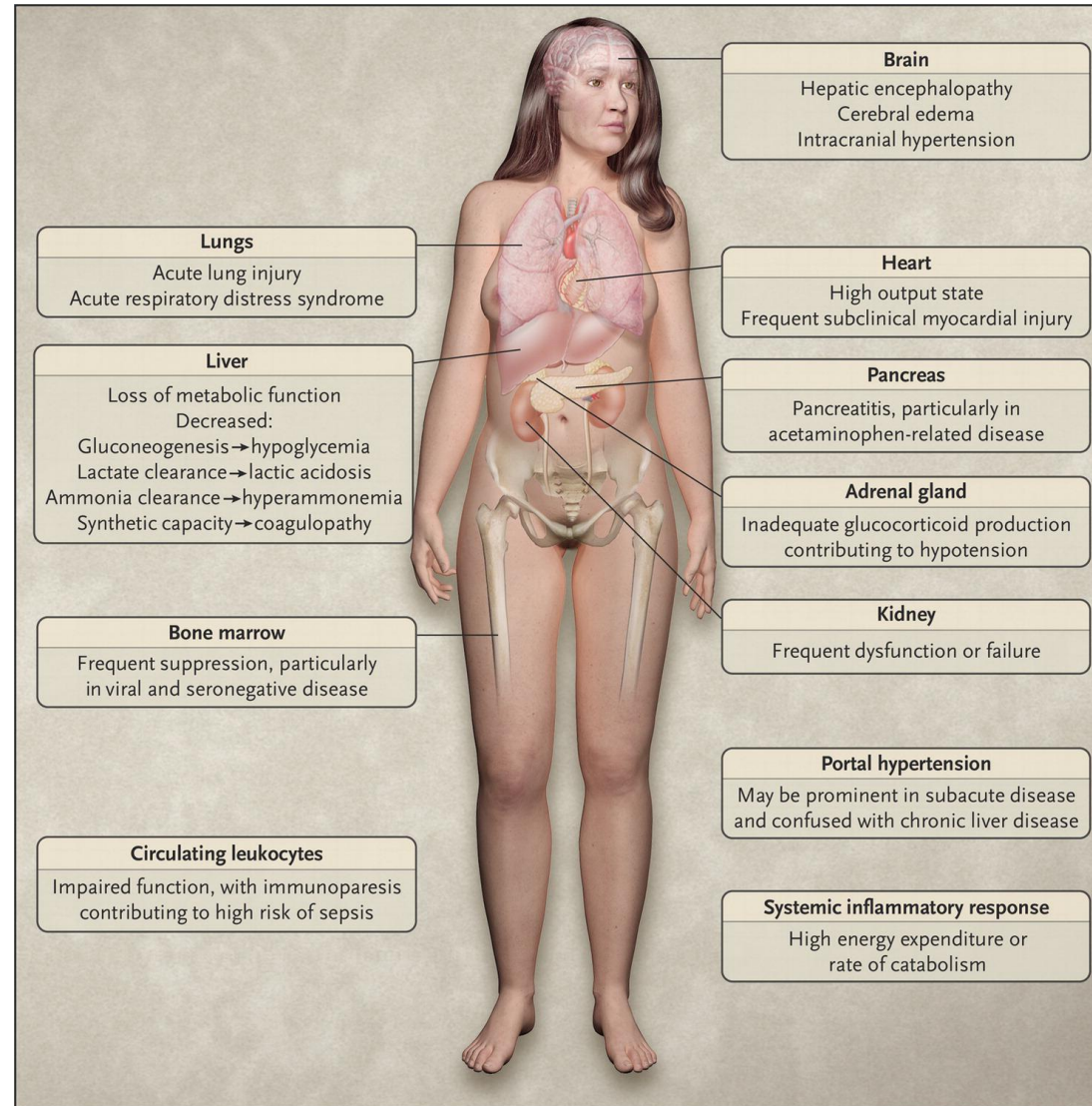
南方医科大学南方医院，肝病中心

2019.12.14，广州

主要内容

1. **ACLF病人发生IPA：病死率更高！**
2. ACLF病人发生IPA：诊断及时很重要！
3. ACLF病人发生IPA：伏立康唑优化治疗！

肝衰竭-多器官损伤



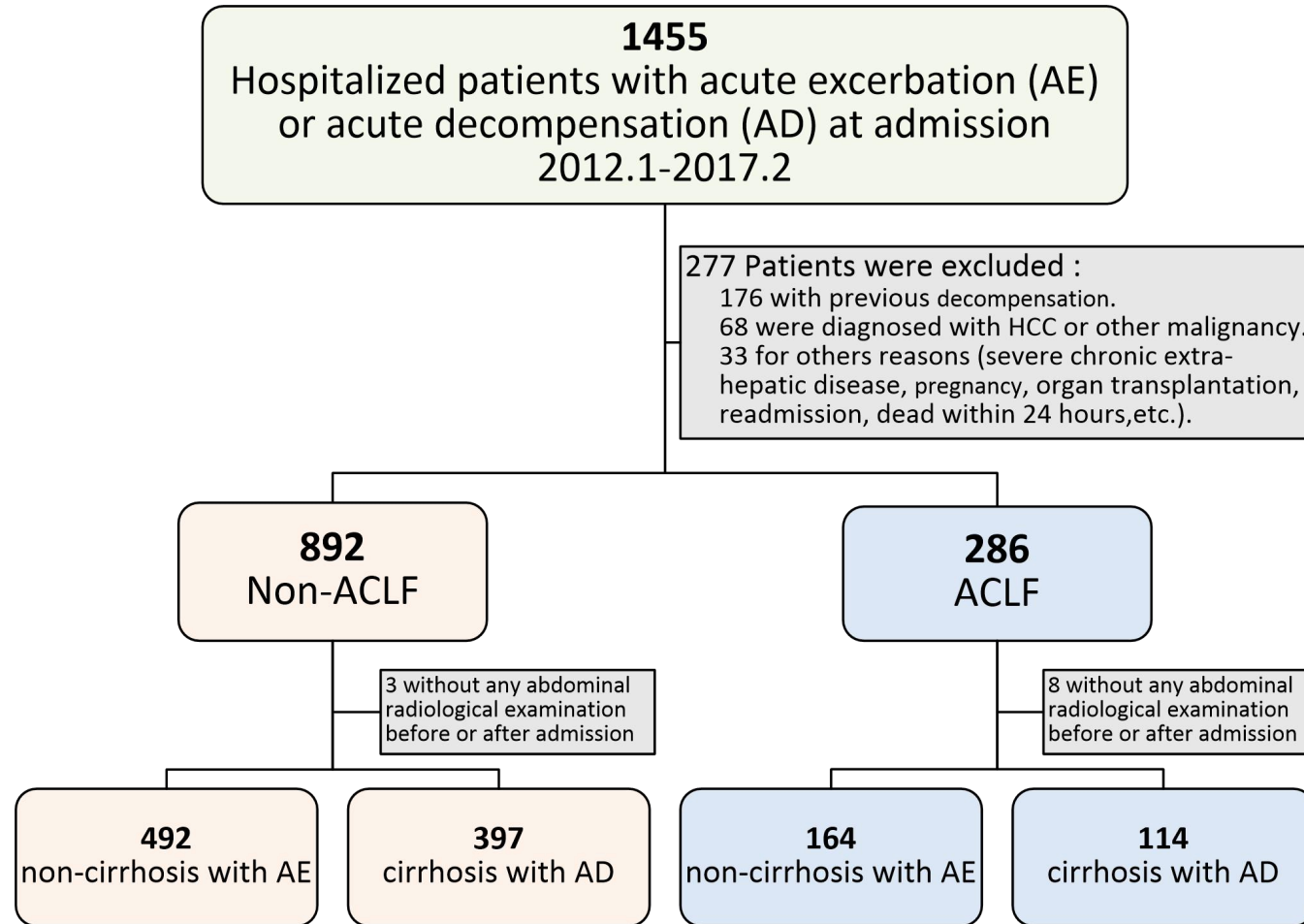
慢加急性肝衰竭-定义.东西方差异

器官衰竭	东方(APSAL) ¹	西方(EASL) ²
肝脏 (TBIL, mg/dl)	≥5.0	≥12.0
凝血 (PT-INR)	1.5 (PTA<40%)	≥2.5
大脑	肝性脑病(I)	肝性脑病(III)
腹水	要求(脑病时不要求)	不要求
肾脏 (sCR, mg/dl)	不要求	≥2.0
氧合指数 (PaO ₂ /FiO ₂)	不要求	≤200
心血管 (平均动脉压)	不要求	血管活性药维持

1.Sarin SK, et al. APSAL 2009 ACLF guideline

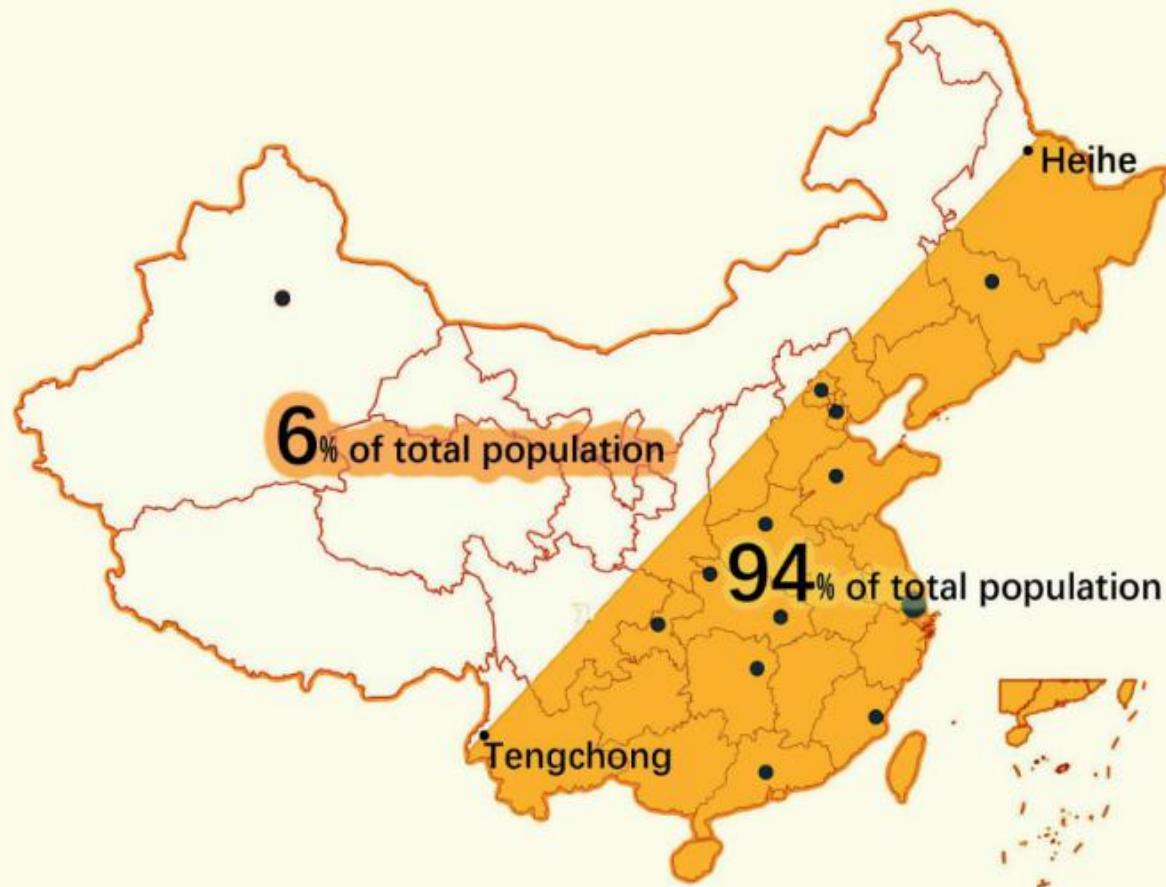
2.Moreau R, et al. Gastroenterology, 2013

慢加急性肝衰竭前期

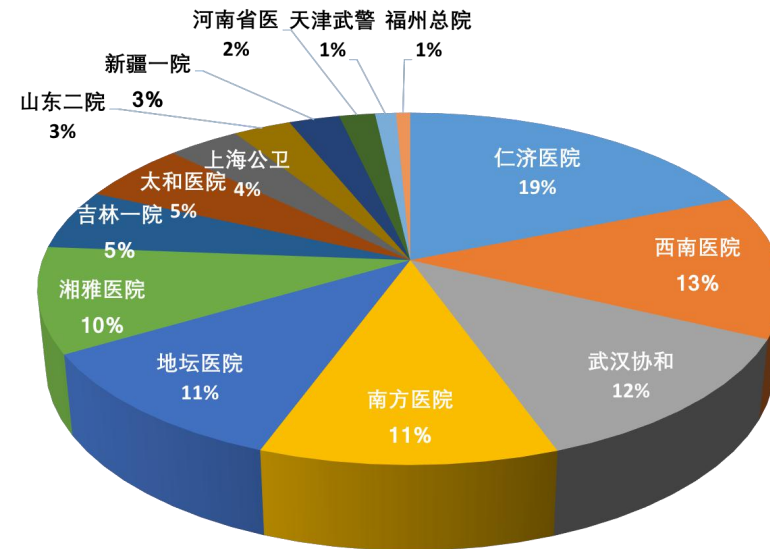
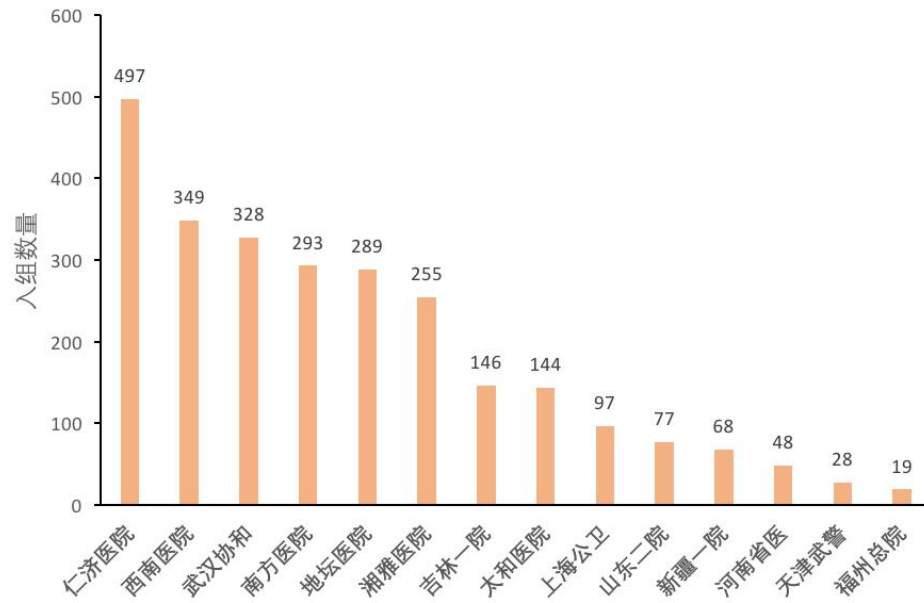


中国慢（加急）肝衰竭联盟

Location Distribution of 14 Research Centers

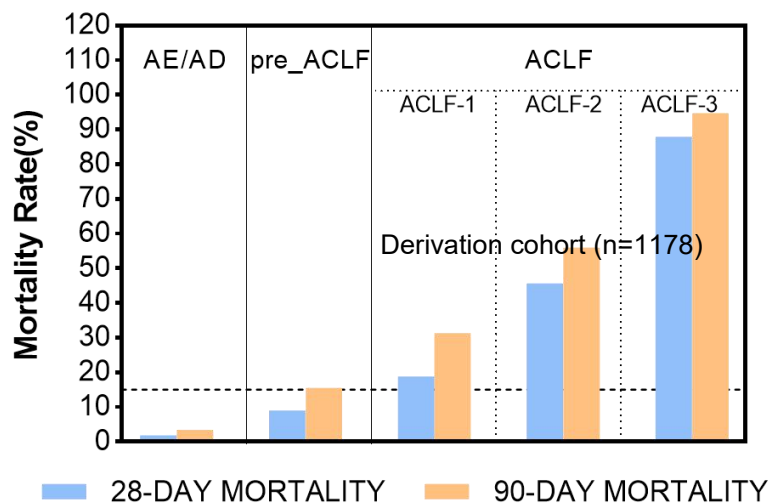


2015.1-2016.12两年有效入组: 2600



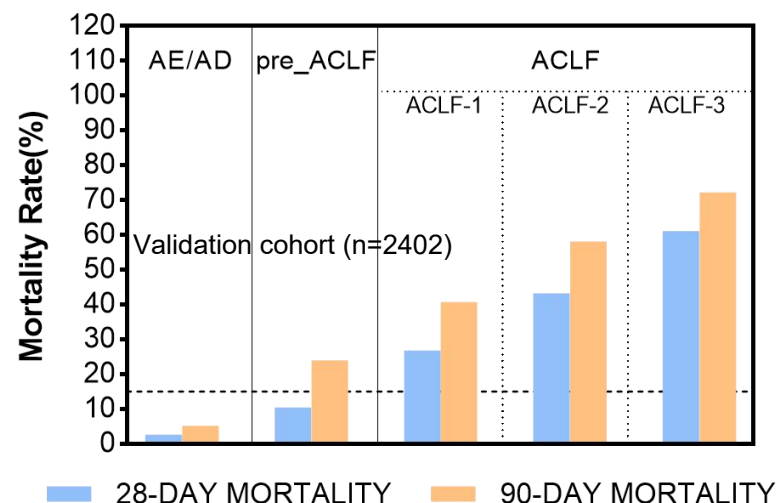
乙肝终末期肝病的分层诊断

A



N= 563 329 286

B

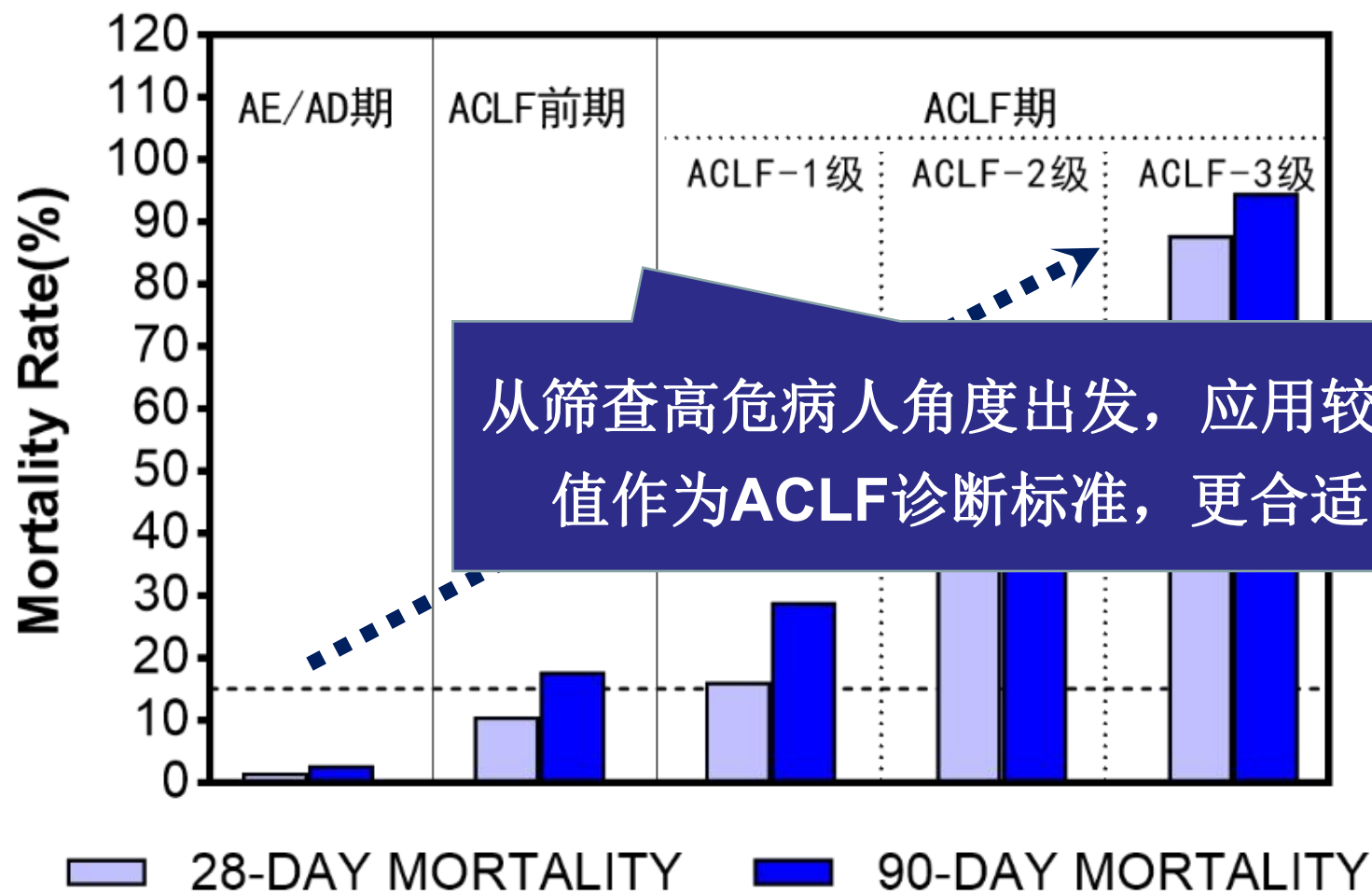


N= 831 336 241

pre-ACLF界定标准: TBIL>5mg/dl & INR>1.5.

pre-ACLF占住院重症肝病病人的23.9-27.9%。

急性加重/失代偿肝病的“三期三级”分层诊断



IPA的分级诊断

诊断分级	宿主因素*	临床表现	微生物学	组织学
Proven 确诊	<ul style="list-style-type: none">•肝硬化•肝衰竭•激素•广谱抗菌素	<ul style="list-style-type: none">•发热96h, 抗菌素无效;•咳嗽 (咳血)•肺部CT	<ul style="list-style-type: none">•合格痰:(+)•BALF:(+)•BALF/血: GM>0.5	<ul style="list-style-type: none">组织菌丝(+)组织培养(+)
Probable 拟诊	+	+	+	
Possible 疑诊	+	+		

ACLF病人肺泡灌洗及组织活检较难实施, IPA诊断级别低; 建议常规检测GM。

SOFA评分：关注肺损伤

器官/评分	0	1	2	3	4
呼吸 PaO ₂ /Fio ₂ mmHg	≥400	300-399	200-299	100-199	<100
凝血，血小板*10 ⁹ /L	≥150	100-149	50-101	20-49	<20
肝脏，胆红素μmol/L	<20	20-32	33-101	102-204	>204
循环	MAP≥70mmHg	MAP<70 mmHg	多巴胺<5 或多巴酚丁胺	多巴胺5.1-15或 (去甲)肾上腺素 ≤0.1	多巴胺>15或 (去甲)肾上腺素 >0.1
脑，Glasgow昏迷评分	15	13-14	10-12	6-9	<6
肾脏，肌酐μmol/L	<110	110-170	171-299	300-440	>440

ACLF合并IPA：发生率和结局

Hospital	ACLF# (n)	IPA* (%)	Mortality®	Ref
河北医科大学三院	798	43 (5.4%)	100%	EJMC2011
上海公共卫生中心	967	39 (4.0%)	79.5%	中华院感2011
广州八院	ACLF合并IPA发生率不甚高，不建议药物一级预防。		80.0%	国际医药2012
302医院			79.0%	临床肝胆2009
北京佑安医院	463	20 (4.3%)	66.7%	感染病(E)2013
浙江大学一院	470	ACLF合并IPA的短期病死率极高，及时诊断和优化治疗很重要。		JIMR2012
南方医院	565			Sci Rep 2018

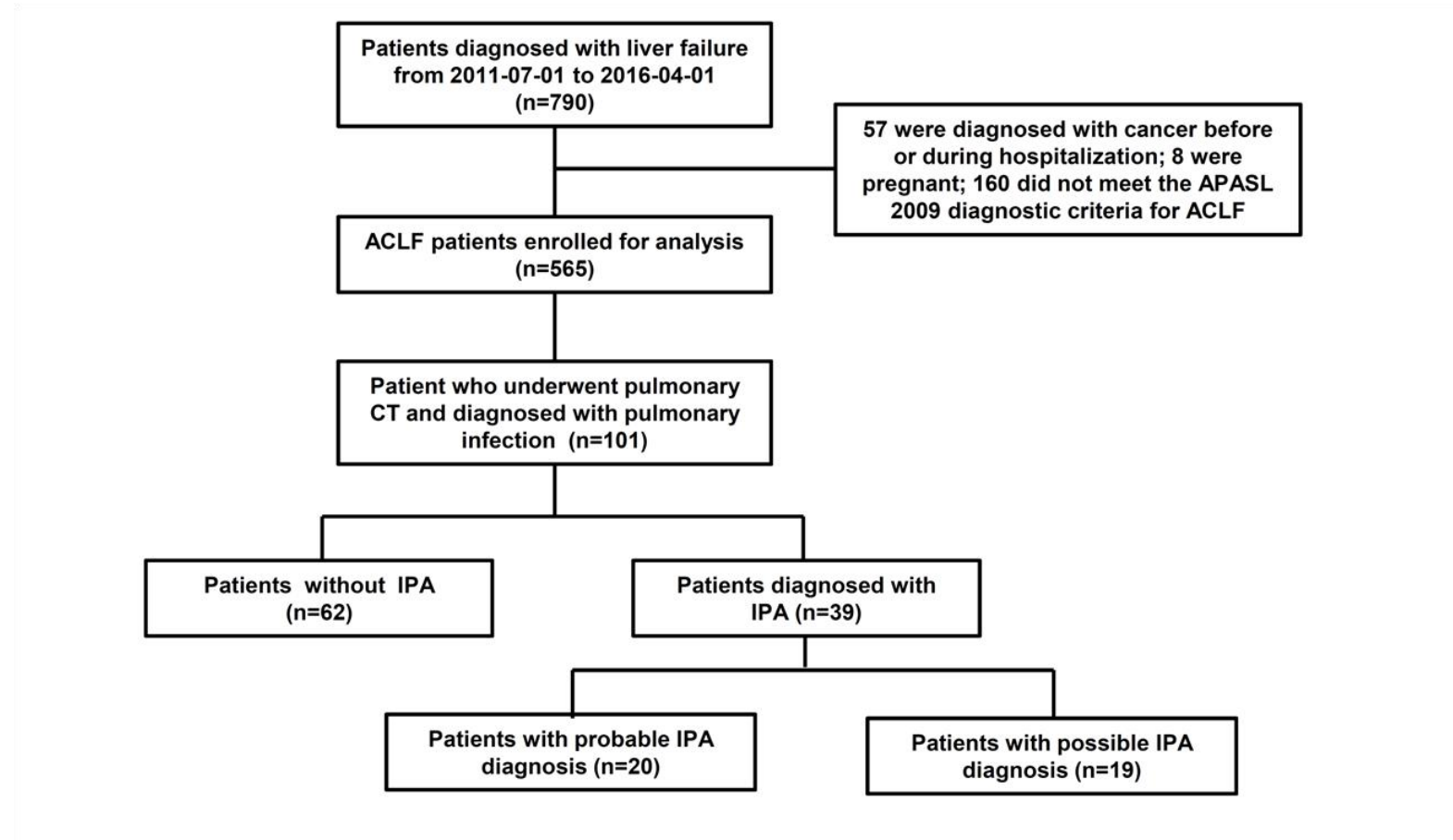
#：诊断标准CSIDCSH or APASL；*：多为临床诊断病例；®：时间窗口不一

主要内容

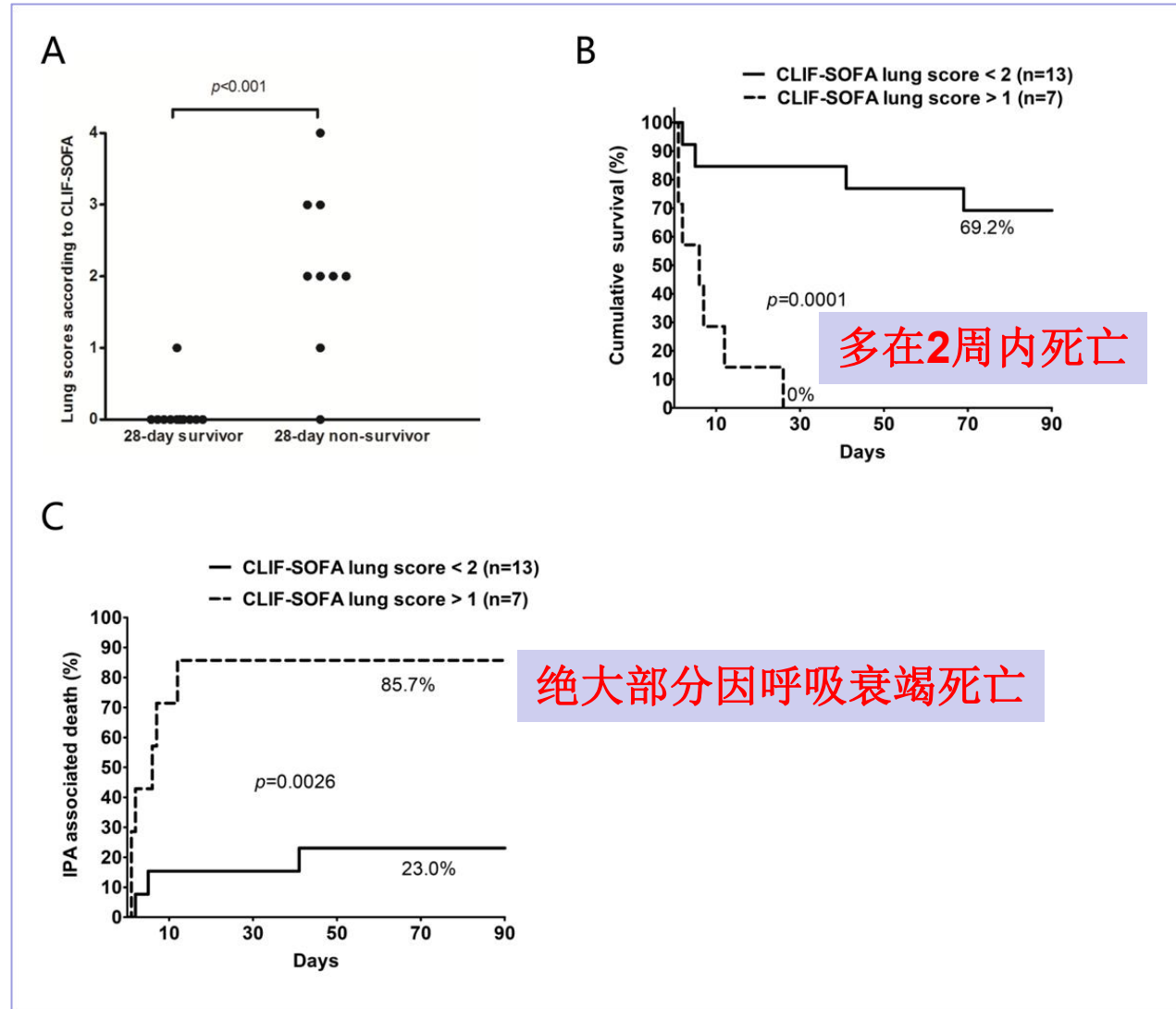
1. ACLF病人发生IPA：病死率更高！
- 2. ACLF病人发生IPA：诊断及时很重要！**
3. ACLF病人发生IPA：伏立康唑优化治疗！

ACLF-IPA及时诊断标准：氧合指数 ≥ 300

单中心回顾性研究



诊断是否及时决定ACLF合并IPA的结局



ACLF-IPA的回顾性多中心登记研究的设计 (简图)

APASL定义的ACLF病人

入院时间: 2011.1-2018.1

入院或住院期间可疑IPA

1. 肺CT扫描
2. 血清GM试验
3. 痰培养

Probable IPA

1. 动脉血气分析
2. 氧气治疗状态

ACLF-IPA诊断是否及时

ACLF-IPA诊断及时

SOFA-lung score < 2

ACLF-IPA诊断延滞

SOFA-lung score > 1

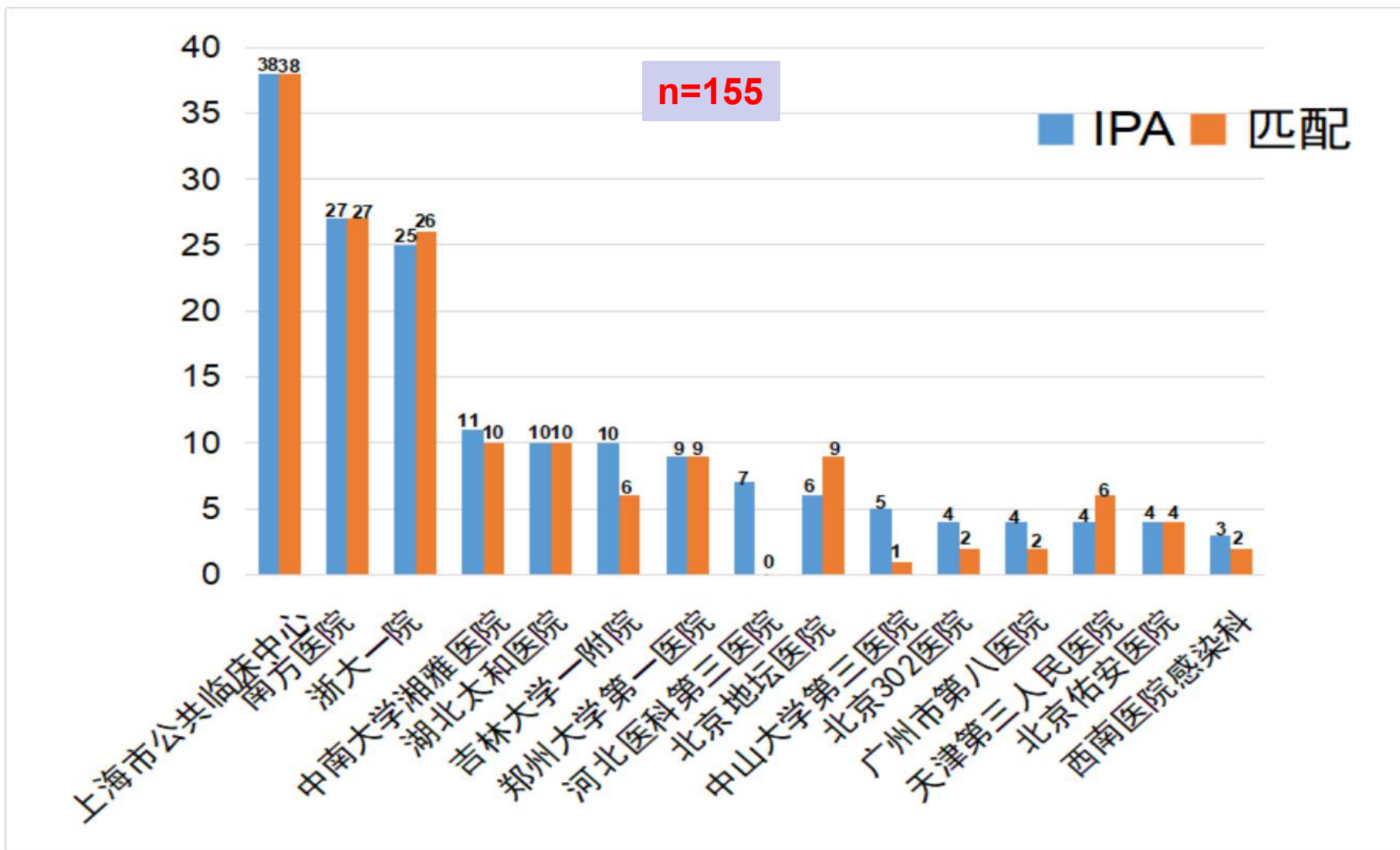
28/90天生存

IPA相关死亡

伏立康唑使用方案及药物谷浓度

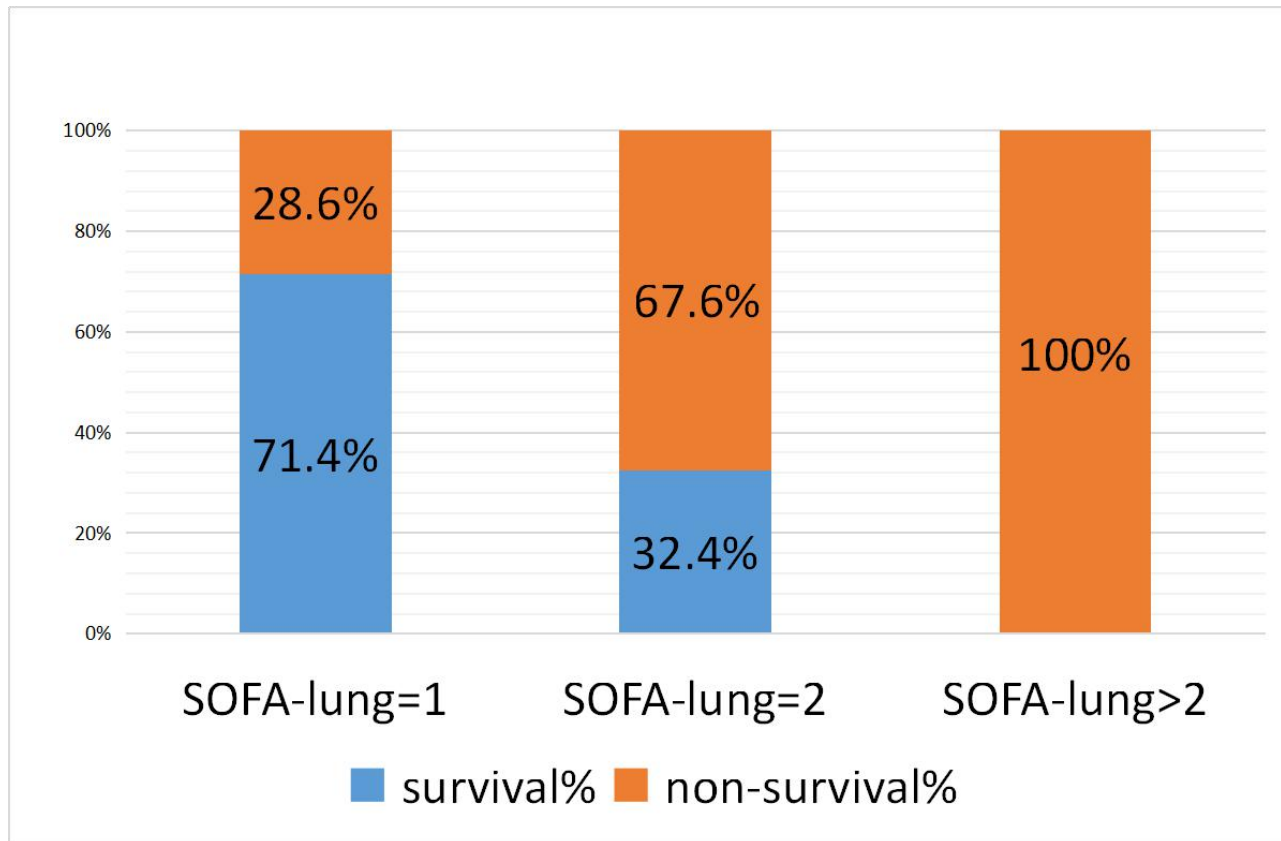
回顾性多中心登记研究入组

(15个中心, 至2018.9)

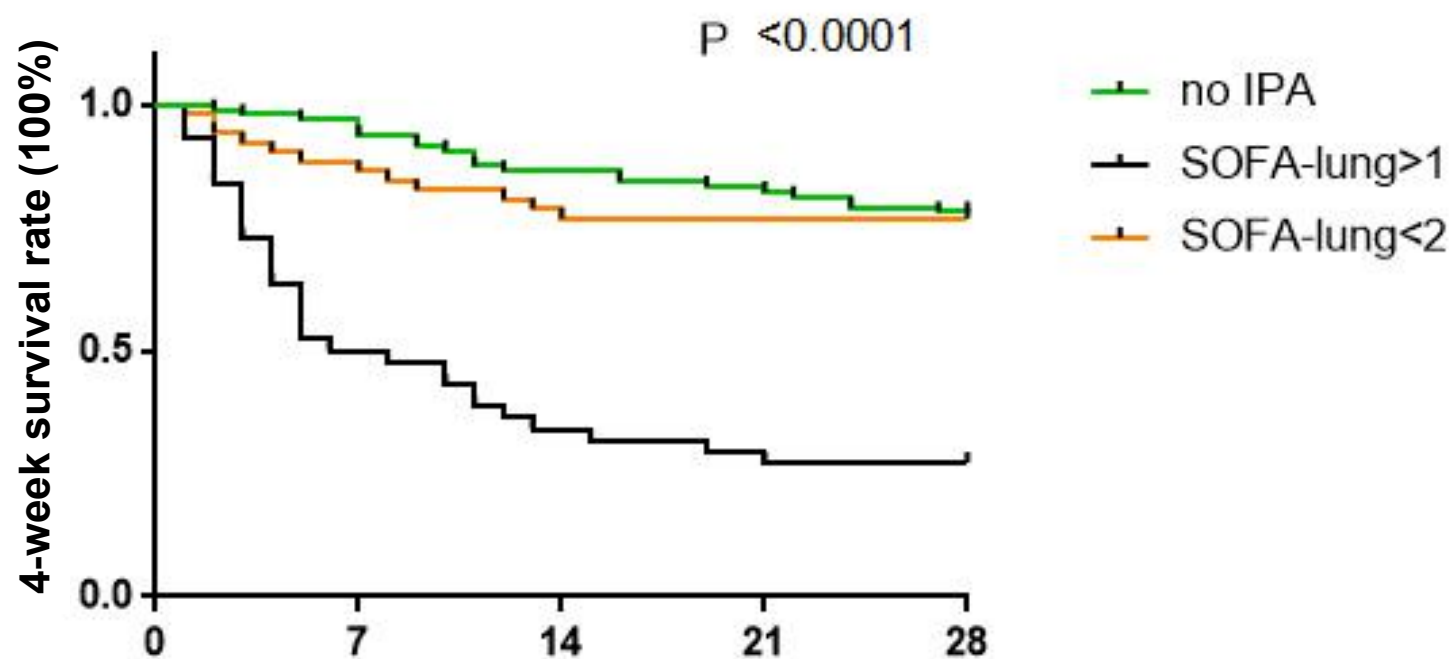


lung score>1：诊断不及时

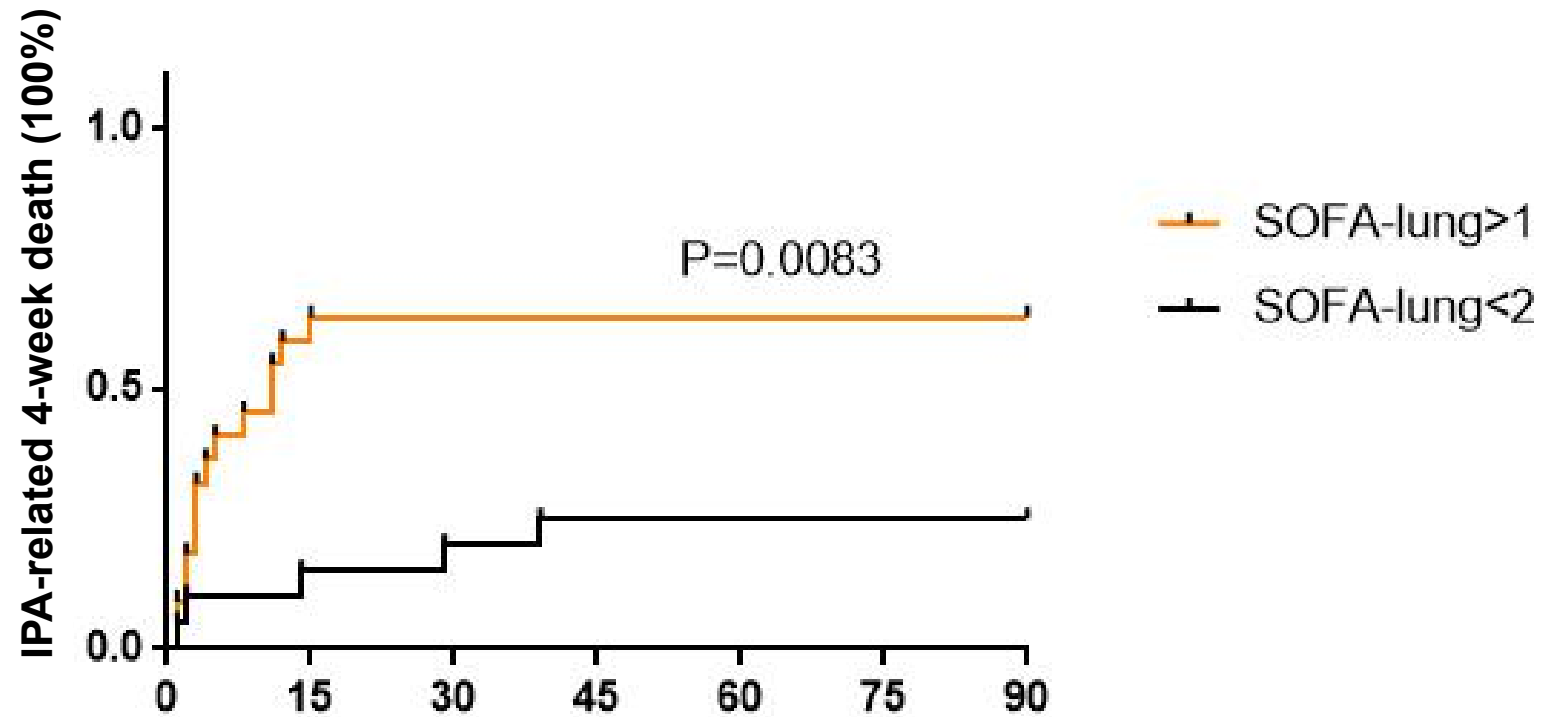
>40% (56/139) 的ACLF-IPA诊断不及时
28天病死率极高



ACLF-IPA及时诊断的重要性：全因死亡

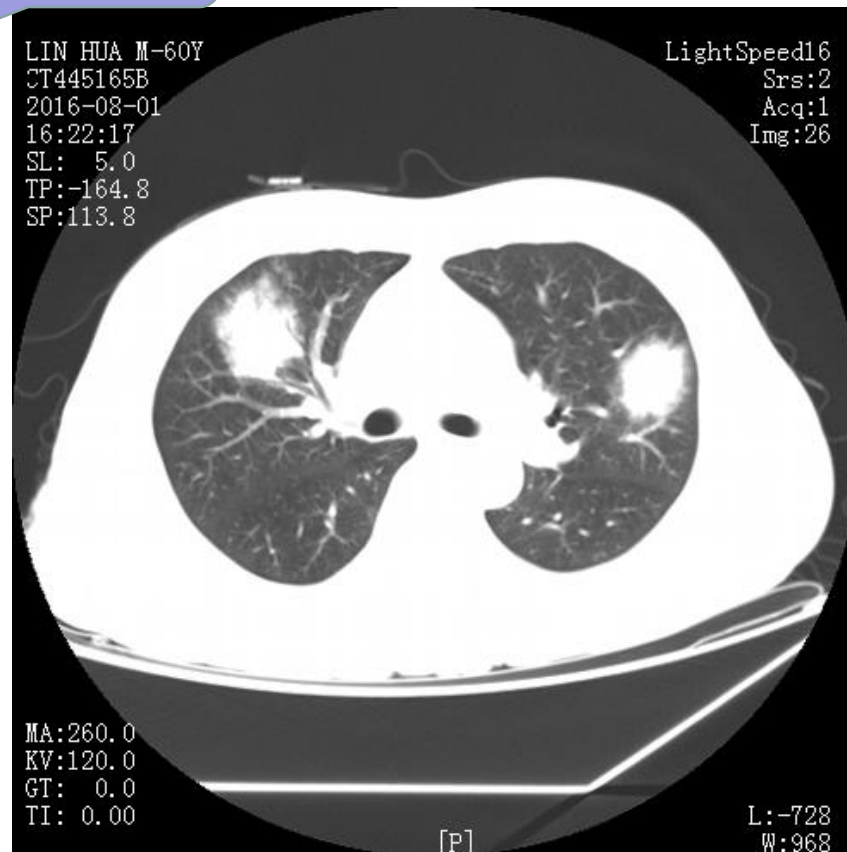
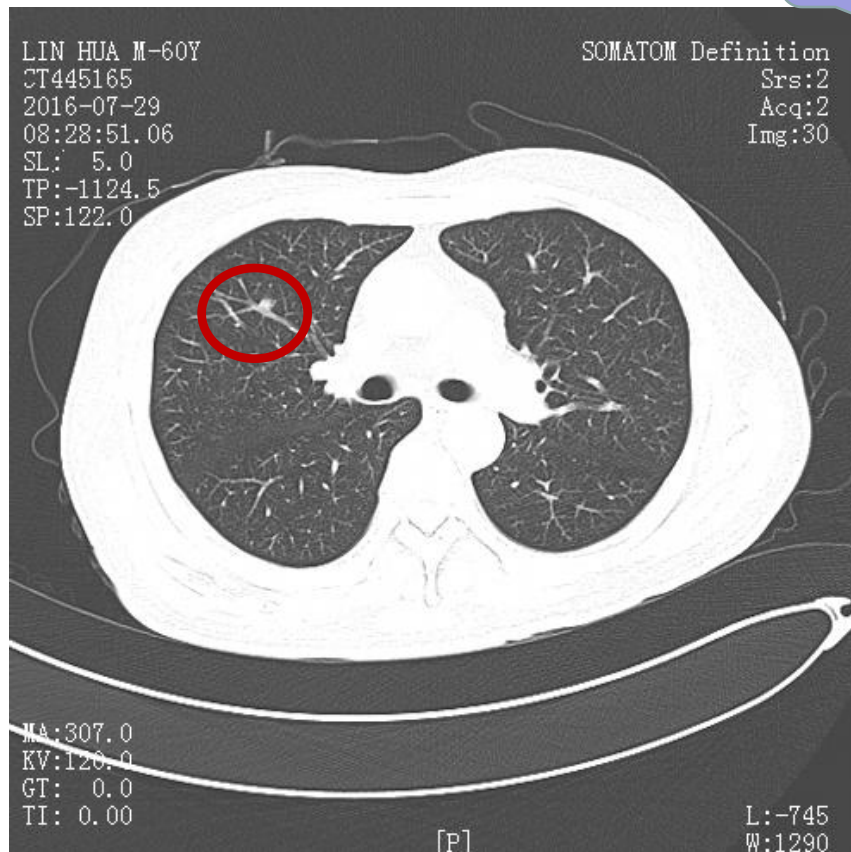


ACLF-IPA及时诊断的重要性：IPA相关死亡



ACLF-IPA肺部病变进展快 (case)

间隔80小时

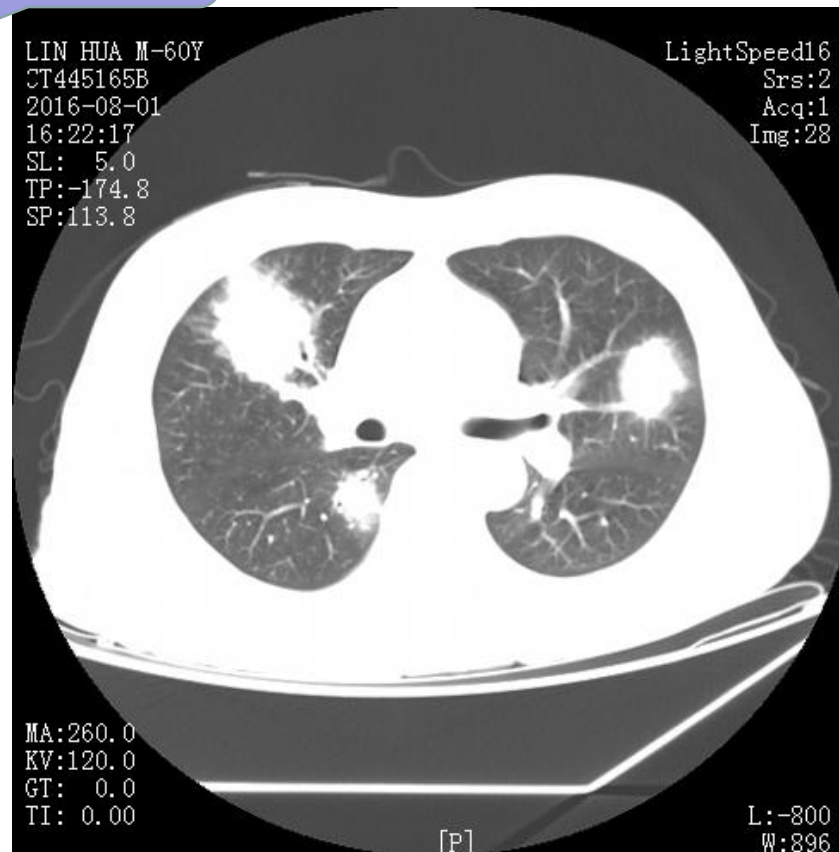
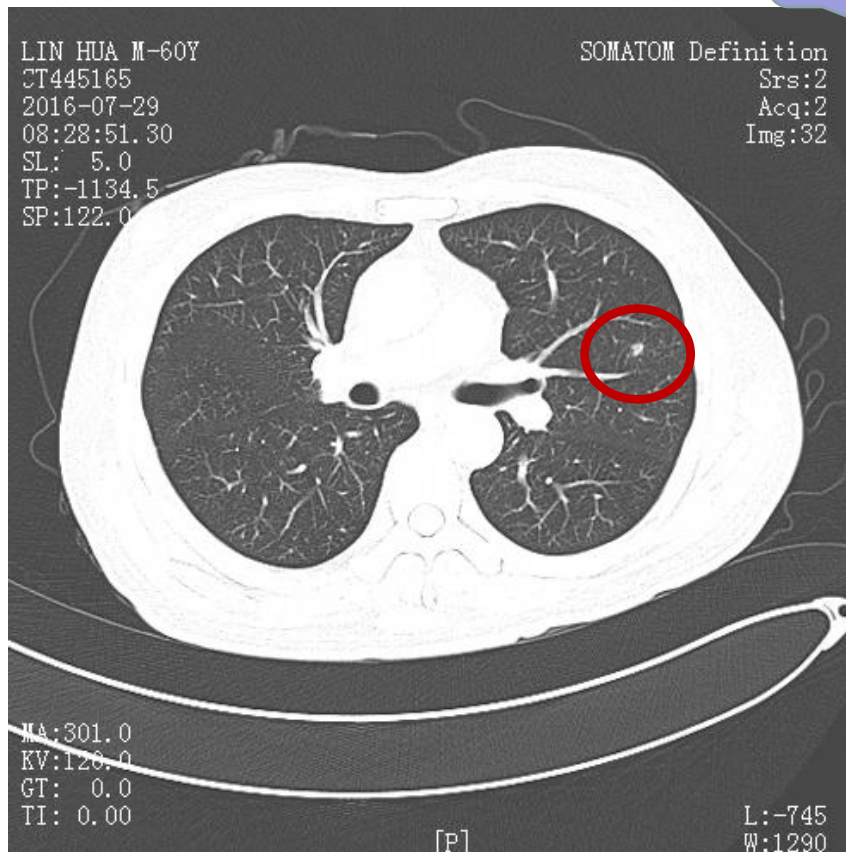


GM试验很重要

高杰, 等。待发表资料

ACLF-IPA肺部病变进展快 (case)

间隔80小时



GM试验很重要

高杰, 等。待发表资料

主要内容

1. ACLF病人发生IPA：病死率更高！
2. ACLF病人发生IPA：诊断及时很重要！
3. **ACLF病人发生IPA：伏立康唑优化治疗！**

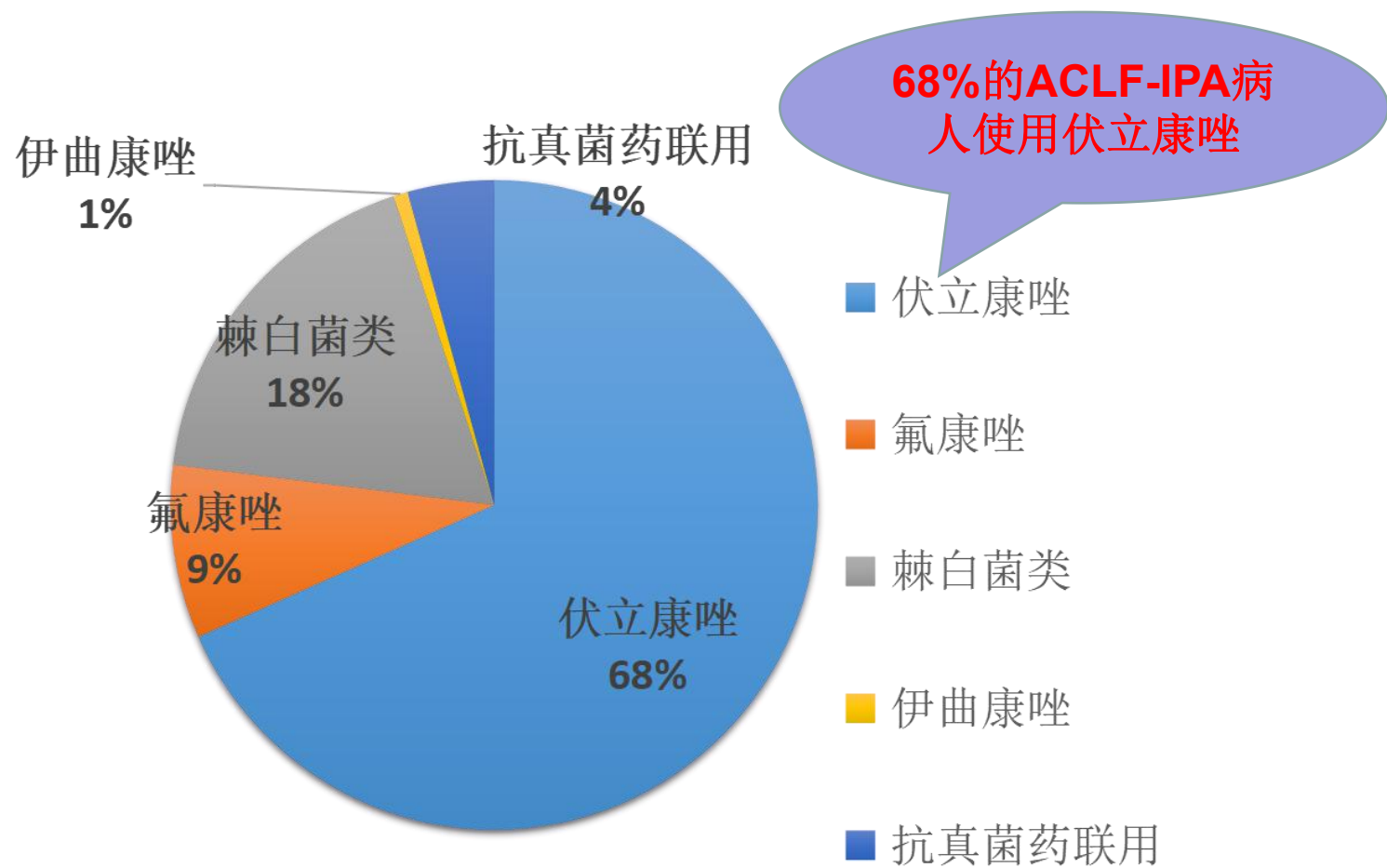
ACLF-IPA的抗真菌治疗选择

- 棘白菌素
- 伏立康唑
- 两性霉素B

- ① 肝脏安全：伏立康唑
- ② 肾脏安全：注射用伏立康唑（环糊精）、两性霉素B
- ③ 治疗效应：棘白菌素
- ④ 剂量调整：考虑肝肾功能

ACLF-IPA: 抗真菌药物的种类

(n=143)



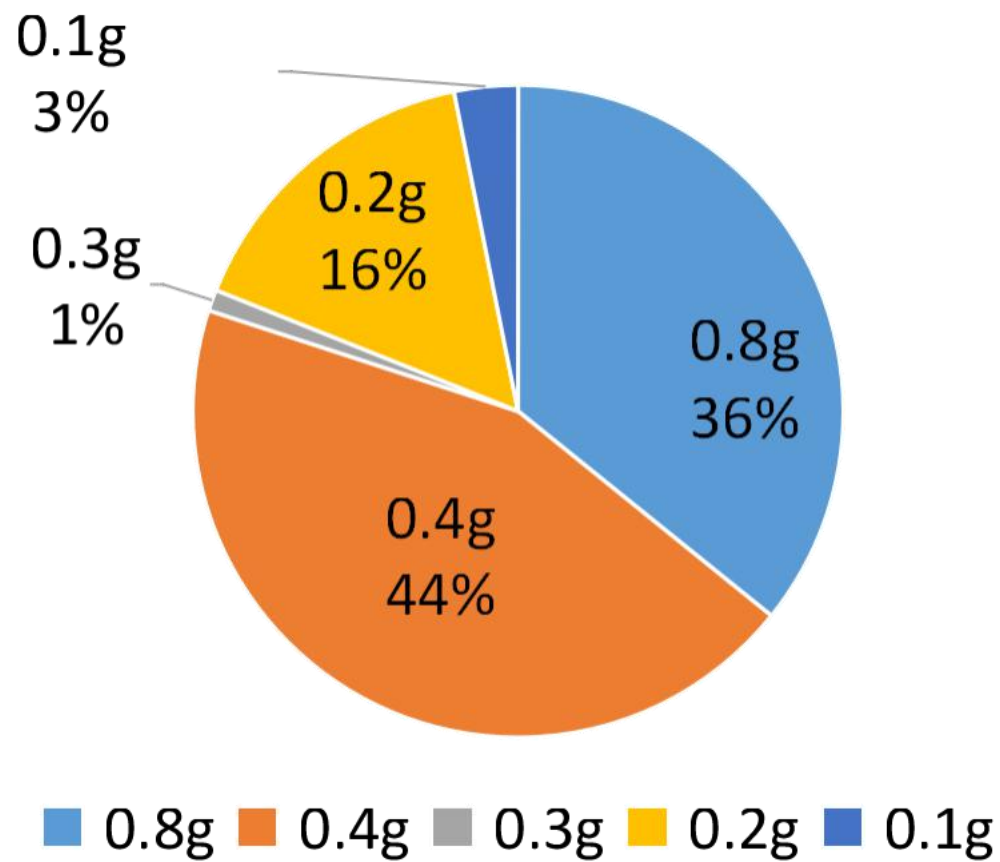
ACLF-IPA使用伏立康唑的几个问题

- 肝脏代谢
 1. 慢加急性肝衰竭
 2. CYP2C19异质性
- 药物相互作用(p450)
 1. 奥美拉唑
- 药物浓度
 1. 有效浓度: 1-5ug/ml
 2. 不良反应与浓度正比

药物浓度要监测，否则有效果但不良反应重!!!

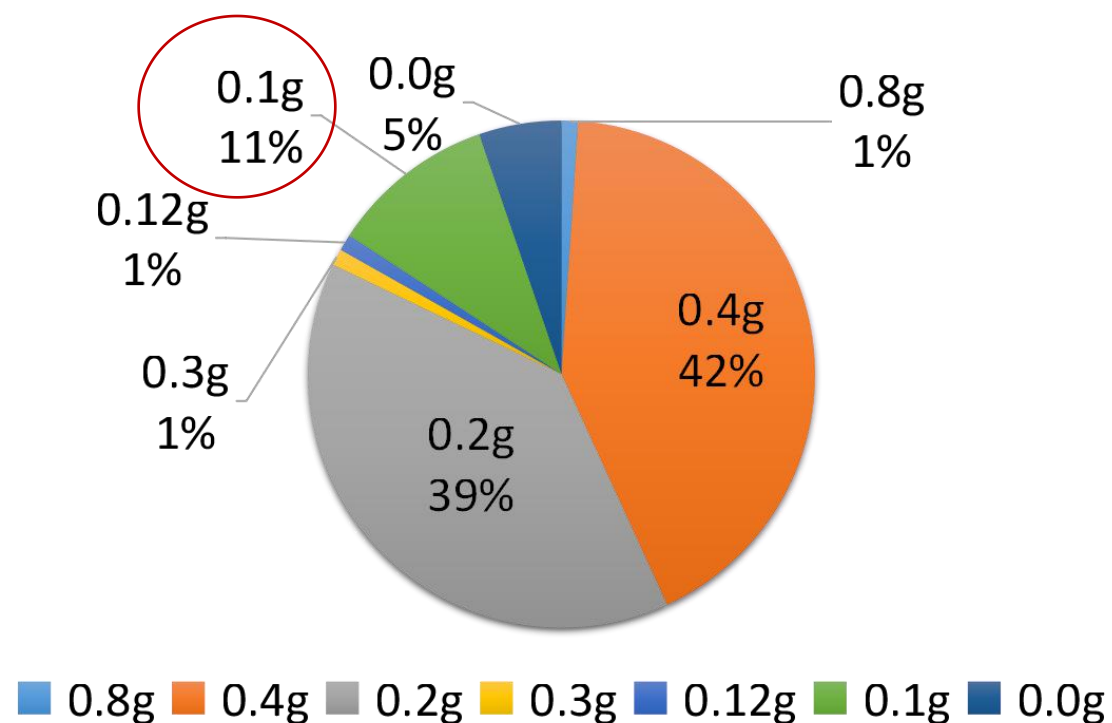
ACLF-IPA伏立康唑治疗的负荷剂量

(第一天剂量, n=95)



ACLF-IPA伏立康唑治疗的维持剂量

(第二天剂量, n=95)



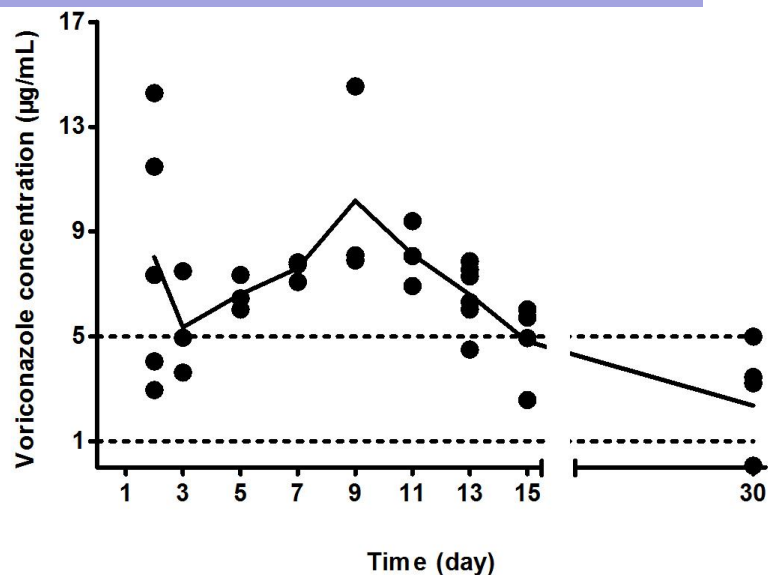
伏立康唑药物浓度检测：个体化用药

- 肝脏代谢
 1. 慢加急性肝衰竭
 2. CYP2C19异质性
- 药物相互作用(p450)
 1. 奥美拉唑
- 药物浓度
 1. 有效浓度：1-5ug/ml
 2. 不良反应与浓度正比

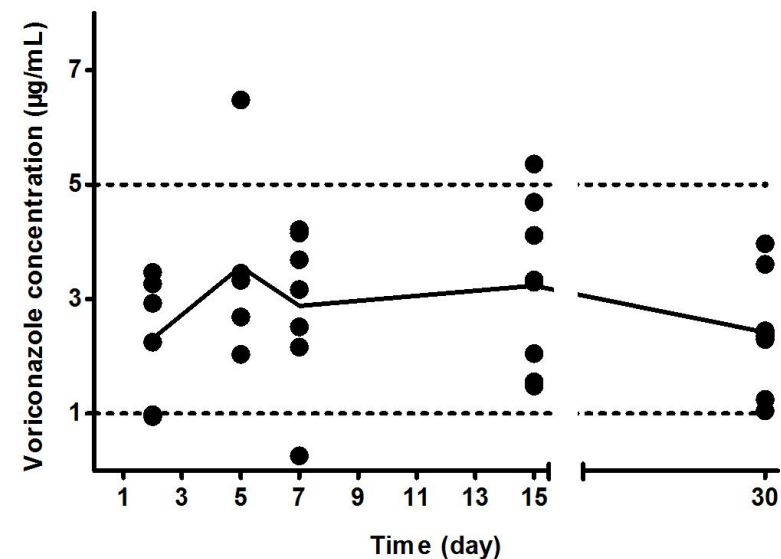
药物浓度要监测，否则有效果但不良反应重!!!

伏立康唑治疗剂量的优化

伏立康唑负荷和维持剂量的探索



优化的伏立康唑负荷和维持剂量的验证

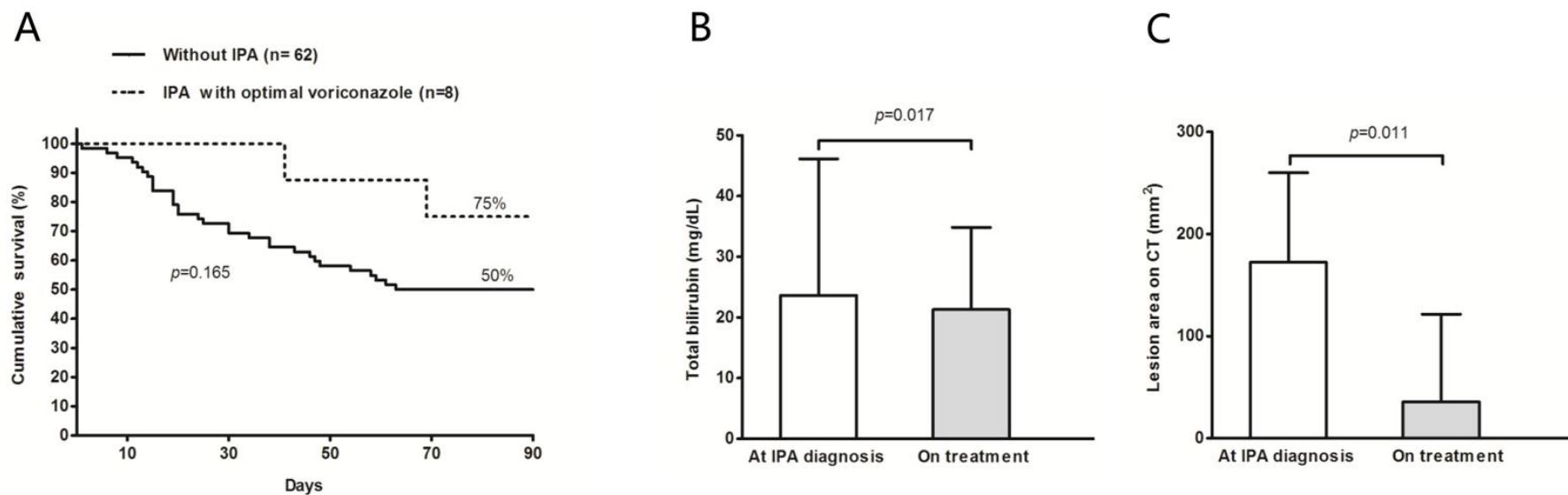


ACLF-IPA优化的伏立康唑方案

- 负荷剂量: 0.2, 口服, 1次/12小时
- 维持剂量: 0.1, 口服, 1/日

及时诊断+优化治疗

有效降低ACLF-IPA病死率



ACLF-IPA优化的伏立康唑方案

- 负荷剂量：0.2，口服，1次/12小时
- 维持剂量：0.1，口服，1/日

ACLF合并IPA：主要问题和对策

主要问题	对策
ACLF诊断标准不统一	基于器官损伤分层管理重症肝病。
ACLF-IPA诊断级别不高	血清GM试验，尝试痰样本NGS检测。
ACLF-IPA药物预防？	不必要（ACLF中IPA发生率5%）。
ACLF-IPA诊断不及时>40%	GM试验和低剂量胸部CT扫描的组合策略进行筛查：合适时机（不确定）。
ACLF-IPA的治疗药物选择	伏立康唑，要优化负荷剂量(0.2, q12) 和维持剂量 (0.1, qd)。

致谢

南方医院肝病中心

侯金林 教授
陈永鹏 教授
姜荣龙 教授
周福元 教授
何钦俊 医生
赖钦涛 医生
刘志华 教授
朱幼芙 教授
文维群 教授
兰小琴 医生
罗文凡 医生

课题组成员

祁婷婷
黎倍伶
唐晓婷
诸聪妍
高洁
蒋秀华
郝俊

南方医院药学系
南方医院影像中心
南方医院输血科
福州市传染病医院
深圳第三人民医院
南昌市第九医院
中国科技大学
上海交大仁济医院

张庆
吴元魁
周华友
黄祖雄
朱质斌
涂鸣汉
肖卫华/郭雨刚
李海



81270533
81470038



2018ZX10203203
2018YFC0908100

GRIFOLS

ACLF-IPA多中心登记研究协作组

1. 南方医院
2. 北京302医院
3. 首都医科大学附属北京地坛医院
4. 首都医科大学附属北京佑安医院
5. 浙江大学第一附属医院
6. 中山大学附属第三医院
7. 广州市第八人民医院
8. 上海市公共卫生临床中心
9. 中南大学湘雅二医院
10. 中南大学湘雅医院
11. 河北医科大学第三医院
12. 西南医院感染科
13. 南京市第二医院
14. 十堰市太和医院
15. 华中科技大学协和医院
16. 新疆医科大学附属第一医院
17. 上海交通大学附属瑞金医院
18. 四川大学华西医院
19. 郑州大学第一附属医院
20. 宁夏医科大学总医院
21. 吉林大学第一附属医院
22. 哈尔滨医科大学附属第二医院
23. 天津第三中心医院