

## · 临床论著 ·

## 伊曲康唑序贯治疗恶性血液病患者侵袭性肺部真菌感染的疗效及安全性评价

王玲 李华伟 滕清良

**【摘要】 目的** 评价伊曲康唑注射液与口服液序贯治疗恶性血液病患者合并侵袭性肺部真菌感染的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析自2009年1月至2011年12月本院收治的54例恶性血液病合并肺部真菌感染的患者,均给予伊曲康唑联合重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)治疗。**结果** 54例患者中确诊组6例、临床诊断组26例、拟诊组22例;三组患者治疗有效率分别为16.67% (1/6)、69.23% (18/26)和72.73% (16/22),确诊组有效率低于临床诊断组( $P = 0.029$ )与拟诊组( $P = 0.022$ );有效组疗程为( $29.97 \pm 4.71$ ) d,无效组疗程为( $15.42 \pm 3.24$ ) d,差异具有统计学意义( $t = 13.36$ ,  $P = 0.000$ )。根据治疗时机的选择,将患者分为抢先/经验性治疗组和目标/挽救组。抢先/经验性治疗组有效率为74.42% (32/43),高于目标/挽救治疗组的27.27% (3/11),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.595$ ,  $P = 0.010$ )。中性粒细胞缺乏为恶性血液病患者侵袭性肺部真菌感染的独立危险因素。**结论** 伊曲康唑是治疗恶性血液病患者肺部真菌感染的有效安全药物;rhG-CSF能够协同其抗真菌疗效。

**【关键词】** 伊曲康唑; 真菌感染, 侵袭性, 肺部; 血液病; 疗效; 安全性

**Evaluation of efficacy and safety of intravenous itraconazole followed by oral solution in treatment of invasive pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancy** WANG Ling, LI Hua-wei, TENG Qing-liang. Department of Hematology, the Central Hospital of Taian, Taian 271000, China  
Corresponding author: TENG Qing-liang, Email: tatql@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole followed by oral solution in treatment of patients with hematological malignancy who were suffering from invasive pulmonary fungal infections (IPFI). **Methods** Total of 54 patients with IPFI from January 2009 to December 2011 in our hospital were analyzed, retrospectively. All patients were administrated with itraconazole combined with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). **Results** There were 6 proven cases, 26 probable cases and 22 possible cases among those patients. The effective rates of patients with proven IPFI, probable IPFI and possible IPFI were 16.67% (1/6), 69.23% (18/26) and 72.73% (16/22), respectively. The effective rate of patients with proven IPFI was significantly lower than that of patients with probable IPFI ( $P = 0.029$ ) and possible IPFI ( $P = 0.022$ ). According to the opportunity of treatment, patients were divided into preemptive/empirical treatment group and goal/rescue group. The average duration of itraconazole therapy of the effective group was significantly longer than that of ineffective group ( $29.97 \pm 4.71$  vs  $15.42 \pm 3.24$ ,  $t = 13.36$ ,  $P = 0.000$ ). The effective rate of preemptive/empirical therapy group was significantly higher than that of goal/rescue therapy group (74.42% vs 27.27%,  $\chi^2 = 6.595$ ,  $P = 0.010$ ). Agranulocytosis was an independent risk factor of IPFI patients with hematological malignancy. **Conclusions** Itraconazole is safe and effective in treatment of IPFI patients with hematological malignancy; rhG-CSF could enhance the curative effect.

**【Key words】** Itraconazole; Invasive pulmonary fungal infections; Hematological malignancy; Efficacy; Safety

恶性血液病患者因长期应用化疗药物等免疫

抑制剂,加之为预防和控制感染,经验性大量使用广谱抗菌药物,最终导致真菌感染而成为恶性血液病化疗患者后长期发热的原因之一。本文回顾分析2009年1月至2011年12月恶性血液病合并肺部真菌

感染的患者应用伊曲康唑的治疗效果,均取得了满意疗效,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、临床资料

54例患者均为本科室2009年1月至2011年12月收治的住院患者。其中,男性32例,女性22例,年龄18~76岁,中位年龄61岁,平均为(40.02 ± 13.40)岁。其中,急性淋巴细胞白血病4例,急性非淋巴细胞白血病29例,多发性骨髓瘤10例,淋巴瘤11例。入组患者接受伊曲康唑治疗前均有广谱抗菌药物使用史,所有患者均知情同意。

### 二、诊断标准与分组

根据临床表现、胸部CT检查,全部病例多次送检血、痰培养,用药前均抽取血标本行半乳甘露聚糖试验(GM试验)和(1,3)- $\beta$ -D葡聚糖试验(G试验)检查,并在治疗后定期随访复查。参照美国国家的标准诊断为确诊、临床诊断和拟诊病例<sup>[1-3]</sup>并根据治疗时机的选择,将患者分为抢先/经验性治疗组和目标/挽救组。

### 三、治疗方案

伊曲康唑注射液200 mg/次,静脉滴注,1次/12 h,连用2 d,之后200 mg静脉滴注1次/d。静脉制剂总疗程为7~21 d,患者临床症状基本消失后改伊曲康唑口服液20 ml(2次/d),疗程5~14 d,总疗程12~35 d。

### 四、观察项目

详细记录深部真菌感染的既往史,以及应用伊曲康唑后的症状、体征的变化。在给药前和给药阶段,每周检查血常规、肝肾功能、电解质、血糖、心肌酶及凝血功能;真菌微生物学相关实验以及胸部CT动态观察。

### 五、疗效判定

按我国卫生部颁发的抗感染药物临床研究指导原则进行四级评定:①痊愈:症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常;②显效:病情明显好

转,但以上4项中1项未恢复正常;③见效:用药后病情有好转,但不够明显;④无效:用药后72 h病情无明显好转或加重。痊愈与显效两项合计为临床有效,据此计算临床有效率。

### 六、统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件处理,计数资料分析用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $t$ 检验,双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、影像学特点

患者CT影像检查均显示单侧或双侧的结节或团块状阴影,其中15例(27.78%)患者示单侧病变,39例(72.22%)患者示双侧病变;6例(11.11%)患者伴有胸腔积液。

### 二、临床特征

本研究54例患者中伴发热者48例(88.88%),体温多在38.5℃以上;伴咳嗽患者46例(85.19%),多伴咳痰;另有25例患者(46.30%)有胸闷、气短甚至呼吸困难症状。

### 三、病原菌分布

6例(11.11%)患者胸腔积液曲霉菌培养阳性。12例(22.22%)患者痰培养真菌阳性,分别为曲霉菌5例、光滑假丝酵母菌4例、热带假丝酵母菌3例;11例(20.37%)患者连续2次血清GM试验均为阳性、3例患者连续2次G试验均为阳性。

### 四、临床疗效

入组54例患者中确诊组6例、临床诊断组26例、拟诊组22例。确诊组有效率低于临床诊断组( $P = 0.029$ )和拟诊组( $P = 0.022$ ),临床诊断组与拟诊组差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.071$ ,  $P = 0.791$ );抢先/经验性治疗组与目标/挽救治疗组的有效率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.595$ ,  $P = 0.010$ ),见表1。

### 五、有效组和无效组患者的疗程

有效组患者疗程20~35 d,平均(29.97 ±

表1 不同分层诊断患者的疗效及有效率

项目	例数	痊愈(例)	显效(例)	进步(例)	无效(例)	有效率(%)
分层诊断						
确诊	6	0	1	2	3	16.67
临床诊断	26	3	15	6	2	69.23
拟诊	22	2	14	4	2	72.73
治疗时机						
抢先/经验性治疗	43	4	28	8	3	74.42
目标/挽救治疗	11	1	2	4	4	27.27

注:有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数

4.71) d; 无效组患者疗程12~20 d, 平均(15.42 ± 3.24) d, 差异有统计学意义( $t = 13.36$ ,  $P = 0.000$ ; 95%CI: 12.36~16.74)。

#### 六、粒细胞缺乏持续缺乏时间与疗效的关系

患者治疗期间均出现粒细胞缺乏, 联合应用rhG-CSF (5 μg/kg), 粒细胞计数逐渐回升; 其粒细胞缺乏持续的中位时间为8.93 d (3~21 d)。根据粒细胞缺乏的时间的长短分为< 10 d和≥ 10 d两组; 36例< 10 d的患者治疗有效32例; 18例≥ 10 d的患者治疗有效3例。两组治疗有效率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 27.447$ ,  $P = 0.000$ )。

#### 七、不良反应

静脉应用伊曲康唑后, 1例(1.85%)患者出现消化道症状, 表现为轻微恶心, 经对症治疗后好转; 1例(1.85%)患者出现天门冬氨酸氨基转移酶水平轻度升高, 经保肝治疗后恢复正常。应用伊曲康唑口服液的患者未出现不良反应。

### 讨 论

恶性血液病患者化疗后长期粒细胞减少及广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂的应用以及造血干细胞移植等因素的影响, 使患者真菌感染发生率逐年增多且病死率高。肺部深部真菌感染最常见的靶器官之一。IPFI的临床表现缺乏特异性, 在疾病早期多被当作细菌性肺炎给予广谱抗菌药物治疗, 开始抗真菌治疗时往往为时已晚, 故正确的治疗时机非常重要。

早期经验性抗真菌治疗可以改善疾病预后, 并可防止明确的真菌感染发生<sup>[4-5]</sup>。临床多以对拟诊病例的经验性治疗和临床诊断病例的抢先治疗为主, 同时早期诊断和治疗能够明显改善IPFI的预后, 本研究抢先/经验治疗组患者的治疗有效率为(74.42%)显著高于目标/挽救治疗组(27.27%)。因此, 把握抢先治疗时机是提高治疗有效率的关键。

目前国内外关于IPFI的流行病学资料报道多数提示致病菌以假丝酵母菌属为主, 曲霉菌属所占比例有逐年增高的趋势<sup>[6-7]</sup>。本研究中54例恶性血液病患者中共检出32株真菌, 其中假丝酵母菌属约占65.63%, 与国内外研究一致。

中性粒细胞缺乏是恶性血液病继发侵袭性真菌感染的独立危险因素。Bonnett等<sup>[8]</sup>报道中性粒细胞可通过分泌乳铁蛋白竞争真菌生长所必需的铁元素从而抑制孢子萌发和真菌生长。中性粒细胞缺乏的

患者真菌感染进展快, 且随着粒细胞减少时间延长而增加, 病死率高。恶性血液病患者化疗后骨髓抑制期均出现粒细胞缺乏, 笔者研究证实粒细胞缺乏持续时间< 10 d的患者治疗有效率显著高于≥ 10 d的患者, 因此, 早期联合足量的rhG-CSF, 可加速粒细胞恢复, 与抗真菌药物协同应用可提高抗真菌药物的疗效<sup>[9]</sup>。

伊曲康唑属于三氮唑的衍生物, 可抑制麦角固醇的合成, 从而使得真菌细胞膜无法形成, 使其透明性受到损害, 致使真菌无法生存; 对大多数念珠菌属、曲霉菌属、荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌等真菌均具有广泛的抗菌活性<sup>[10]</sup>; 其组织分布广泛, 包括肺、肾脏、肝脏、骨骼、胃、脾和肌肉等, 其药物浓度是相应血浆浓度的2倍。伊曲康唑口服液通过首过效应达到一过性饱和, 促成其很高的血浆浓度, 与注射液配合使用有很好的疗效。

伊曲康唑安全性较高, 文献报道显示其不良反应多为消化道不良反应和轻度的生化指标异常<sup>[11-12]</sup>, 心律失常罕见。本研究亦显示伊曲康唑安全性较高, 不良反应发生率仅为3.7%(2/54), 主要为肝功能异常和消化道症状等。应用伊曲康唑口服液的患者未见不良反应。提示恶性血液病并伴侵袭性真菌感染的患者对伊曲康唑静脉注射和口服液序贯治疗有较好耐受性。

本研究初步提示, 伊曲康唑的序贯疗法对治疗IPFI是有效和安全的<sup>[13-15]</sup>, 其性价比高, 是血液病患者较为理想的抗真菌治疗的经济药物组合; 且rhG-CSF能够协同其抗真菌疗效。

### 参 考 文 献

- 1 Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation-focus on aspergillosis. Clin Chest Med, 2009, 30(2): 295-306.
- 2 Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(1): 3-6.
- 3 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- 4 Chowdhry R, Marshall WL. Antifungal therapies in the intensive care unit. Intensive Care Med, 2008, 23(3): 151-158.
- 5 Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, et al. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect of outcome among patients with invasive Candida species infections. Antimicrob Chemother, 2007, 60(3): 613-618.
- 6 Castón-Orsorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(2): 103-109.
- 7 熊慧华, 余忠贞, 于世英, 等. 伏立康唑治疗恶性肿瘤合并侵袭性真

- 菌感染的临床观察. 临床内科杂志,2008,25(10):669-671.
- 8 Bonnett CR, Cornish EJ, Harmsen AG, et al. Early neutrophil recruitment and aggregation in the murine lung inhibit germination of *Aspergillus fumigatus* Conidia. *Infect Immun*,2006,74(12):6528-6539.
- 9 万楚城, 夏云金, 张霞, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子在恶性血液病合并真菌感染中应用的临床意义. 中华医院感染学杂志,2007,17(1):32-34.
- 10 Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad spectrum antibacterial therapy-A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*,2001,135(6):412-422.
- 11 León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*,2006,34(3):730-737.
- 12 Okamoto J, Fukunami M, Kioka H. Frequent premature ventricular contractions induced by itraconazole. *Circ J*,2007,71(8):1323-1325.
- 13 Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol*,2006,132(2):138-154.
- 14 Schuler U, Bammer S, Aulitzky WE, et al. Safety and efficacy of itraconazole compared to amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever in patients with haematological malignancy. *Onkologie*,2007,30(4):185-191.
- 15 Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis*,2004,39(1):38-43.
- (收稿日期: 2012-11-08)  
(本文编辑: 孙荣华)

王玲, 李华伟, 滕清良. 伊曲康唑序贯治疗恶性血液病患者侵袭性肺部真菌感染的疗效及安全性评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (3): 423-426.

