

伏立康唑在造血干细胞移植所致真菌感染二级预防中的应用

郭智 何学鹏 刘晓东 刘丹 张媛 杨凯 陈鹏 刘兵 陈惠仁

【摘要】 目的 探讨伏立康唑对造血干细胞移植所致真菌感染二级预防的作用。**方法** 收集北京军区总医院血液科 2007 年 1 月以来收治的造血干细胞移植患者 160 例,分为伏立康唑注射液组(治疗组)和氟康唑口服组(对照组),每组各 80 例,观察两组患者造血干细胞移植后发生真菌感染的情况。**结果** 治疗组经过伏立康唑注射液二级预防,移植后 3 个月内共发生真菌感染者 6 例,发生率为 7.5% (6/80);对照组 80 例中发生真菌感染者 16 例,发生率为 20% (16/80),治疗组移植后真菌感染发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 伏立康唑的二级预防能显著降低移植后真菌感染的发生率,疗效确切、应用安全。

【关键词】 伏立康唑;造血干细胞移植;感染,真菌性;二级预防

Application of voriconazole on secondary prevention in fungal infection after hematopoietic stem cells transplantation GUO Zhi, HE Xue-peng, LIU Xiaodong, LIU Dan, ZHANG Yuan, YANG Kai, CHEN Peng, LIU Bing, CHEN Hui-ren. Department of Hematology, General Hospital, Beijing Military Area, Beijing 100700, China

Corresponding author: CHEN Hui-ren, Email: gzdd2004@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the role of voriconazole in secondary prevention of fungal infection in hematopoietic stem cells transplantation. **Methods** All 160 cases from department of hematology, General Hospital Beijing Military Area since January 2007 were divided into voriconazole injection group (treatment group) and oral fluconazole group (control group), and fungal infection after hematopoietic stem cells transplantation were observed. **Results** Secondary prevention with voriconazole injection were carried out in the 80 cases after transplantation, 6 patients of whom had fungal infection within 3 months, with the rate of 7.5% (6/80); 16 patients had fungal infection in 80 cases of control group with the rate of 20% (16/80),

the incidence of fungal infection in treatment group was significantly lower than that in control group, with the difference statistically significant. **Conclusions** The results show that voriconazole used for secondary prevention after transplantation significantly reduced the incidence of fungal infection, and it is effective, safe and worthy of further application.

【Key words】 Voriconazole; Hematopoietic stem cells transplantation; Infections, fungal; Secondary prevention

真菌感染是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后的常见并发症^[1],虽然 HSCT 可提高恶性血液病患者的生存率,但移植前大剂量放化疗的应用、移植期间粒细胞缺乏、患者免疫功能低下及广谱抗菌药物的应用等因素导致 HSCT 后真菌感染发生率很高,严重的真菌感染往往导致移植失败,选择有效的抗真菌药物预防移植过程中的真菌感染是保证 HSCT 成功的关键因素之一,本研究应用具有广谱抗真菌作用的三唑类药物伏立康唑注射液以预防 HSCT 后真菌感染的发生,现报道如下。

资料与方法

一、病例资料

选取北京军区总医院血液科 2007 年 1 月以来行 HSCT 的血液病患者 160 例,其中异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)者 128 例,自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, AH-SCT)者 32 例。其中男性 89 例,女性 71 例,年龄 3~58 岁,中位年龄 26.5 岁;初诊时急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)42 例(其中 M1 型 4 例、M2 型 19 例、M4 型 7 例、M5 型 8 例、M6 型 3 例、M7 型 1 例)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)15 例、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)52 例、淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)共 23 例、急性再生障碍性贫血(acute aplastic anemia, AAA)16 例、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)12 例。本研究自全部病例中随机挑选 80 例应用伏立康唑注射液(治疗组)预防真菌感染,余 80 例口服氟康唑(对照组)预防真菌感染,治疗组和对照组资料,见表 1。

表 1 两组患者的基本资料(例)

组别	n	男/女	中位年龄(岁)	AML	ALL	MDS	ML	AAA	MM	allo-HSCT	AHSCT
治疗组	80	48/32	27.4	20	27	9	11	8	5	65	15
对照组	80	45/35	25.6	22	24	6	13	8	7	63	17

注:AML:急性髓系白血病,ALL:急性淋巴细胞白血病,MDS:骨髓增生异常综合征,ML:淋巴瘤,AAA:急性再生障碍性贫血,MM:多发性骨髓瘤,allo-HSCT:异基因造血干细胞移植,AHSCT:自体造血干细胞移植

二、移植方案

AHSCT 预处理均采用 BEAM 方案,allo-HSCT 移植方案主要有 BU + CY(马利兰 + 环磷酰胺)、CY + TBI(环磷酰胺 + 全身照射)、FLU + CY + ATG(氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 抗胸腺细胞球蛋白)、CY + ATG(环磷酰胺 + 抗胸腺细胞球蛋白)、FLU + CY + TBI(氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 全身照射)、TBI + CY + ATG(全身照射 + 环磷酰胺 + 抗胸腺细胞球蛋白)、改良 BUCY(阿糖胞苷 + 白消安 + 环磷酰胺 + 甲基环己亚硝脲)等。应用环孢霉素 A(CsA)及短程甲氨蝶呤(MTX)预防移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)。

三、真菌感染的二级预防

治疗组选用伏立康唑注射液(四川德阳华康药业公司产品),每次 4 mg/kg, 2 次/d, 静注。于移植方案开始时或者开始后 48 h 内给药,直至患者的中性粒细胞恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 以上停药,给药时间一般最长不超过 28 d。对照组于移植前 1~2 周开始应用抗真菌药,氟康唑片口服(150 mg/d),直至中性粒细胞恢复至正常后停用。两组患者如出现持续 3 d 以上发热,应用强效广谱抗菌药物效果不佳,可应用三唑类、两性霉素 B、卡泊芬净等单用或联合应用。

四、支持治疗

造血干细胞移植过程中所有患者入住层流病房,常规口腔、肠道消毒预防感染,预处理过程中充分水化碱化,在中性粒细胞数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时使用粒细胞集落刺激因子进行升白细胞治疗,血小板数 $< 20 \times 10^9/L$ 时输注血小板,血红蛋白 $< 80 g/L$ 时输注悬浮红细胞等对症支持治疗,适当输注免疫球蛋白预防感染,粒细胞缺乏情况下如出现发热给予亚胺培南或美罗培南等经验性抗感染治疗,同时积极查找感染灶及微生物证据,密切监测血象、肝肾功能、电解质等指标。

五、统计学处理

应用 SPSS 12.0 统计软件对治疗组及对照组相关数据进行统计学分析,进行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、研究对象感染特点

按照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则》(修订版)标准诊断^[2],伏立康唑注射液二级预防治疗组 HSCT 后 3 个月内共发生 6 例侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IPI),其中肺部感染者 5 例,血液感染者 1 例;确诊者 1 例(血液真菌培养阳性为确诊 IPI),临床诊断(有感染部位和微生物学标准为临床诊断 IPI)4 例,拟诊(有感染部位或微生物学标准为拟诊 IPI)1 例。氟康唑口服对照组 HSCT 后 3 个月内共发生侵袭性真菌感染者 16 例,其中肺部感染者 12 例,血液感染者 4 例;确诊 4 例(真菌血症),临床诊断 8 例,拟诊 4 例。22 例真菌感染患者中,通过血液培养出真菌者 5 例,通过分泌物培养出真菌者 17 例;经过预防性治疗、经验性治疗或抢先抗真菌治疗后 11 例治愈,5 例稳定,6 例死亡(见表 2~3)。

表 2 治疗组真菌感染者资料

病例	性别	年龄(岁)	诊断	移植类型	并发症	病原菌	部位	转归
1	男	7	ALL	allo-HSCT	无	曲霉菌、白色假丝酵母菌	肺	治愈
2	女	11	AAA	allo-HSCT	GVHD	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌、烟曲霉菌	肺	死亡
3	女	14	AML	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌	肺	治愈
4	男	27	ALL	allo-HSCT	CMV	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌	肺	治愈
5	男	33	AML	allo-HSCT	无	曲霉菌	肺	稳定
6	男	45	ALL	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌	血液	治愈

表 3 对照组真菌感染者资料

病例	性别	年龄(岁)	诊断	移植类型	并发症	病原菌	感染部位	转归
1	男	5	ALL	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌	肺	治愈
2	女	7	AAA	allo-HSCT	GVHD	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌	肺	死亡
3	男	8	ALL	allo-HSCT	GVHD、CMV	白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌	肺	稳定
4	女	12	ALL	allo-HSCT	CMV	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌	肺	死亡
5	女	15	ALL	allo-HSCT	无	曲霉菌	血液	治愈
6	男	17	AAA	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌	血液	死亡
7	男	22	AML	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌、曲霉菌	肺	稳定
8	女	22	ALL	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌	血液	治愈
9	男	26	NHL	allo-HSCT	无	白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、烟曲霉菌	肺	稳定
10	男	29	AAA	allo-HSCT	CMV	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌	肺	治愈
11	女	33	AML	allo-HSCT	无	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌、曲霉菌	肺	死亡
12	男	36	ALL	allo-HSCT	CMV	光滑假丝酵母菌	血液	治愈
13	男	39	AML	allo-HSCT	GVHD	白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌	肺	稳定
14	男	41	AAA	allo-HSCT	CMV	克柔假丝酵母菌、白色假丝酵母菌	肺	治愈
15	女	45	NHL	AHSCT	GVHD	白色假丝酵母菌	肺	治愈
16	男	46	ALL	allo-HSCT	GVHD、CMV	克柔假丝酵母菌、曲霉菌	肺	死亡

注:GVHD:移植抗宿主病,CMV:巨细胞病毒,NHL:非霍奇金淋巴瘤

表 4 治疗组与对照组的真菌感染率和病死率 [例(%)]

组别	例数	真菌感染率	真菌感染病死率
治疗组(伏立康唑组)	80	6(7.5)	1(1.3)
对照组(氟康唑组)	80	16(20.0)	5(6.3)

注:治疗组真菌感染率和病死率显著优于对照组($P < 0.05$)

二、疗效评价

本研究随机挑选的对照组与治疗组的患者数相对平衡,每组例数均为 80 例,病种基本一致,两组病例具有可比性。据资料显示,治疗组应用伏立康唑注射液二级预防后,真菌感染发生率为 7.5% (6/80),对照组应用氟康唑口服真菌感染发生率为 20.0% (16/80),治疗组及对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

三、伏立康唑的不良反应

治疗组经评价可能与伏立康唑注射液有关的不良反应统计如下:出现视觉障碍 4 例,皮疹 3 例,恶心呕吐 3 例,腹泻 2 例,药物性肝损伤 2 例,上述不良反应一般可自行消失,无需特殊处理。

讨 论

由于造血干细胞移植的广泛开展,真菌感染的发生率呈逐年增多的趋势,不仅种类繁多而且部位各异,尤其侵袭性真菌感染(invasive fungal infections,IFI)常累及的部位为下呼吸道与血液等,其中以肺部感染最多见^[3],造血干细胞移植后的患者是真菌感染的高发人群,其临床危险因素主要是重度的中性粒细胞缺乏、长期应用免疫抑制剂及 GVHD 的发生等^[4]。此外,既往曾发生真菌感染的患者移植后亦有真菌复发的高风险,曾发生巨细胞病毒感染也会增加 IFI 的风险^[5]。文献表明 IFI 病死率高达 30% 以上^[6]。IFI 一旦发生,若不及时治疗病情会迅速恶化,早期诊断、早期治疗及合理选择抗真菌药物是关键。因此,HSCT 过程中真菌感染的二级预防应该受到关注,造血干细胞移植受者真菌感染的预防是多方面的,其中研究最多的是药物预防,目前临床上最常用的抗真菌药物是氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑等。氟康唑不良反应较小,但对霉菌和某些假丝酵母菌无效;伊曲康唑对预防霉菌感染有效,但生物利用度较低,且与其他药物间相互作用较多;两性霉素 B 的不良反应较多,患者难以耐受。本研究应用具有广谱抗真菌作用的三唑类抗真菌药物伏立康唑注射液用于 HSCT 后防治真菌感染取得了较好的效果,统计治疗组及对照组的数据,应用伏立康唑注射液二级预防后真菌感染发生率显著低于常规氟康唑口服组。

真菌感染的预防和治疗一般可分为预防治疗、经验治疗、临床诊断治疗和确诊后治疗。预防治疗指在真菌感染高危患者中,预先应用抗真菌药物以预防真菌感染的发生。造血干细胞移植者是发生真菌感染的高危人群,二级预防抗真菌治疗可以显著降低移植者各种原因导致的真菌感染相关病死率^[7]。HSCT 后常见的酵母菌感染一般以内源性感染为主,主要危险因素为粒细胞缺乏;而另外一种常见的曲霉菌感染一般以外源性感染为主,危险因素除粒细胞缺乏外,尚与 GVHD、环境的真菌污染程度密切相关^[8]。因此,除选用抗真菌药物进行二级预防外,应用集落刺激因子缩短粒细胞缺乏时间、积极防治 GVHD 等也对真菌感染的预防起了重要作用,全环境保护及免疫预防也是真菌感染预防的重要环节。因曲霉菌是侵袭性真菌感染最常见的病原菌之一,而伏立康唑正逐步成为侵袭性曲霉菌感染且优于两性霉素 B 的首选治疗药物^[9],对于移植后患者缺乏明确侵袭性真菌感染诊断证据,经验性抗真菌治疗已经被推荐用于中性粒细胞缺乏伴有发热,并且广谱抗菌药物治疗无效的患者^[10]。

伏立康唑是三唑类的抗真菌药,属第 2 代合成的氟康唑衍生物,其作用机制是特异性抑制真菌中由细胞色素 P450 介导的 14- β -固醇去甲基化,从而抑制麦角甾醇的生物合成,具有广谱抗真菌作用,对于假丝酵母菌及曲霉菌均有抑制作

用^[11],并且对耐伊曲康唑和耐两性霉素 B 的曲霉属真菌也有体外活性^[12]。在 HSCT 发生真菌感染导致死亡的原因中,IFI 是 HSCT 病死率升高的主要原因,IFI 早期临床症状不典型,造成早期诊断困难和治疗时机延误,导致病死率升高,因此在 HSCT 过程中进行真菌感染的二级预防尤为重要,伏立康唑是治疗 IFI 的一线治疗用药,经过二级预防后 HSCT 发生真菌感染的比例显著下降。但是由于本研究选取病例数量有限,需要更多地进行治疗评价及研究观察,更可靠的结论有待于多中心、大样本的随机临床试验来验证。总之,真菌感染虽是造血干细胞移植工作的重大挑战,但通过全环境保护、药物预防和积极正确的经验性治疗等综合性预防措施,仍可得到有效预防,从而显著改善患者预后,伏立康唑二级预防能显著减少 HSCT 后真菌感染的发生率,疗效确切、应用安全、耐受性好,值得临床进一步应用。

参 考 文 献

- 1 Dykewicz CA. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7 (Suppl): 19S-22S.
- 2 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版). *中华内科杂志*, 2007, 4 (7): 607-610.
- 3 李军体, 孟凡义, 孙竞. 恶性血液病合并侵袭性真菌感染 73 例治疗分析. *中国实用内科杂志*, 2006, 26 (5): 376-378.
- 4 齐晓艳, 高润平. 10 例肝衰竭合并侵袭性真菌感染患者的临床分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2007, 4 (1): 254-257.
- 5 邵青, 沈定霞. 造血干细胞移植后侵袭性真菌感染的诊断和治疗进展. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17 (6): 1619-1623.
- 6 Lehnbecher T, Frank C, Engels K, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect JT*, 2010, 61 (3): 259-265.
- 7 Robenshtok E, Gafer-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (34): 5471-5489.
- 8 Auberger J, Lass-Flörl C, Clausen J, et al. First case of breakthrough pulmonary *Aspergillus niger* infection in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62 (3): 336-339.
- 9 Hatti Z, Shaukat A, Almyroud I, et al. Review of epidemiology diagnosis and treatment of invasive mould infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*, 2006, 162 (1): 1-15.
- 10 Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (9): 1242-1250.
- 11 Greer ND. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2003, 16 (2): 241-248.
- 12 Abraham C, Manavathu EK, Cutright JL, et al. In vitro susceptibilities of *Aspergillus* species to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 33 (1): 7-11.

(收稿日期: 2010-12-06)

(本文编辑: 孙荣华)

郭智, 何学鹏, 刘晓东, 等. 伏立康唑对造血干细胞移植所致真菌感染二级预防的作用[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2011, 5 (2): 182-187.