

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.013

国产伏立康唑治疗 154 例侵袭性真菌感染患者的疗效观察

喻镁佳, 何迪, 胡杰, 陈琪, 刘素娜, 朱晓玲, 李斌[△]

(云南省第二人民医院血液科, 昆明 650021)

摘要:目的 探讨国产伏立康唑在血液病患者合并侵袭性真菌病(IFD)治疗中的临床疗效、不良反应及相关影响因素。方法 收集该院血液科 2012 年 1 月至 2017 年 1 月住院期间采用国产伏立康唑治疗的 IFD 患者 154 例, 分析患者的临床特征、影像学特征、病原学特征、分层诊疗时机, 临床疗效、不良反应及其影响因素。结果 伏立康唑治疗血液病患者合并 IFD 的总有效率为 70.8%, 各 IFD 诊断分层间有效率比较, 差异无统计学意义($P=0.077$); 单因素分析结果显示抗真菌治疗后退热时间($P=0.001$)、G 试验结果($P=0.017$)影响患者的治疗效果; 不良反应以电解质紊乱为主(99 例, 64.3%), 但改善迅速且不影响总疗程。结论 国产伏立康唑对血液病患者合并 IFD 治疗效果较好, 其不良事件较少且多能耐受。

关键词:伏立康唑; 侵袭性真菌病; 血液病

中图法分类号: R551.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)01-0045-03

Clinical analysis of voriconazole for invasive fungal disease in 154 patients with hematologic diseasesYU Meijia, HE Di, HU Jie, CHEN Qi, LIU Suna, ZHU Xiaoling, LI Bin[△]

(Department of Hematology, the Second Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650021, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy, safety, and influencing factors of voriconazole for invasive fungal disease (IFD) in patients with hematologic diseases. **Methods** Patients with hematologic diseases complicated with IFD in our hospital from Jan 2012 to Jan 2017 were involved in this study. The clinical features, imaging and pathogen distribution, diagnosis and treatment time were analyzed, then the efficacy, adverse reaction, and influencing factors of voriconazole were evaluated. **Results** The overall effective rate of voriconazole was 70.8%. There was no significant difference in the efficiency among the hematologic diseases complicated with IFD ($P=0.077$). Univariate analysis showed that antipyretic time after antifungal therapy ($P=0.001$) and G test results ($P=0.017$) were significantly associated with favorable outcome. Electrolyte imbalance was the main drug-related adverse reaction (99 cases, 64.3%), but it did not affect the efficacy of voriconazole. **Conclusion** Voriconazole is an effective and well-tolerated antifungal agent for IFD in patients with hematologic diseases.

Key words: voriconazole; invasive fungal disease; hematologic disease

近年来, 血液病患者合并侵袭性真菌病(IFD)的发病率逐渐升高, IFD 起病急、症状重、多数患者症状不典型, 确诊难度大, 并且曲霉菌感染的病死率高^[1]。伏立康唑因其治疗曲霉菌感染的良好效果, 目前各国指南均以其作为血液病患者 IFD 治疗的首选药物^[2-3]。进口伏立康唑价格昂贵, 针剂治疗费用在 2 500 元/天以上, 口服维持费用为 800 元/天, 8 周疗程费用超 60 000 元。国产伏立康唑价格仅为进口同类药物的 50.0%, 极大地减轻了患者的经济负担, 特别是经济欠发达的地区。现探讨国产伏立康唑的临床疗效、不良反应及相关影响因素, 回顾性分析血液病患者合并 IFD 的临床资料。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院血液科 2012 年 1 月至 2017 年 1 月住院的因 IFD 使用国产伏立康唑的 154

例患者, 其中男 84 例, 女 70 例; 年龄 12~84 岁, 中位年龄 53.43 岁; 急性白血病 86 例(55.8%), 淋巴瘤 20 例(13.0%), 骨髓增生异常综合征 20 例(13.0%), 多发性骨髓瘤 8 例(5.2%), 再生障碍性贫血 6 例(4.0%), 骨髓增殖性肿瘤 5 例(3.2%), 原发免疫相关性血小板减少症 3 例(1.9%), 自身免疫性溶血性贫血 2 例(1.3%), 嗜血细胞综合征 2 例(1.3%), 慢性淋巴细胞白血病 2 例(1.3%)。IFD 的诊断标准参照血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(2017 年第 5 次修订版)^[4]。将 IFD 分层诊断为 4 层: 确诊 IFD、临床诊断 IFD、拟诊 IFD、未确定 IFD。相应的治疗分别为: 确诊 IFD 和临床诊断 IFD 启动目标治疗、拟诊 IFD 和未确定 IFD 接受诊断驱动治疗、粒细胞缺乏发热接受经验治疗。抗真菌疗效判定: 对经验治疗及诊断驱动治疗患者满足以下 4 项为

治疗有效:无突破性真菌感染,开始治疗至停药后7 d内存活;治疗期间无因缺乏疗效或药物不良反应而中止治疗;有发热患者治疗期间退热;基线真菌感染治疗有效。对目标治疗患者完全缓解及部分缓解归为有效,稳定、疾病进展、病死归为无效。

1.2 方法 第1天使用伏立康唑6 mg/kg,2次/天;之后4 mg/kg,2次/天,病情稳定序贯口服。经验治疗用至体温正常3 d且粒细胞缺乏解除,诊断驱动治疗疗程依据IFD相关微生物学和/或影像学指标恢复正常,目标治疗疗程大于或等于3个月。

1.3 观察指标和不良反应 收集患者治疗过程中的体温、呼吸道症状体征等;收集患者血常规、肝肾功能、电解质、胸部CT、微生物(培养、G实验)等实验室检查;记录患者皮疹、视觉障碍、恶心、呕吐、腹泻等症状及其严重程度、持续时间、对症治疗后缓解情况等。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分数表示,组间比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料结果 154例患者使用伏立康唑抗真菌治疗前粒细胞缺乏中位时间为7.9 d。其中145例患者以发热为主要表现,抗真菌治疗前发热中位时间为12.4 d,发热患者联合使用伏立康唑抗真菌治疗后的退热中位时间为5.9 d。154例患者大多数表现呼吸道感染,胸部CT影像结果显示:正常14例(9.1%),斑片影32例(20.8%),渗出病灶40例(25.9%),磨玻璃影14例(9.1%),实变结节灶33例(21.5%);3种以上影像特征21例(13.6%)。154例患者使用伏立康唑治疗期间均进行G试验监测,阳性45例,阳性率29.0%;多次血培养检查,真菌培养阳性6例,阳性率3.9%,其中白色假丝酵母菌3例,热带念珠菌2例,光滑念珠菌1例;检出致病细菌32例,阳性率20.8%,其中革兰阳性球菌8例,革兰阴性杆菌24例。

2.2 各IFD诊断分层间有效率结果比较 154例患者中,治疗总有效率为70.8%。未确定IFD患者61例,治疗有效率为75.4%;拟诊IFD患者53例,治疗有效率为60.4%;临床诊断IFD患者34例,治疗有效率为82.4%;确诊IFD患者6例,治疗有效率为50.0%;各IFD诊断分层间有效率比较,差异无统计学意义($P = 0.077$)。未确定IFD患者中,若G试验阴性,则采用经验性抗真菌治疗,若G试验阳性,则使用诊断驱动性抗真菌治疗。154例患者经验治疗43例,有效率为79.1%;诊断驱动治疗71例,有效率为70.4%;目标治疗40例,有效率为77.5%;各治疗时机之间比较,差异无统计学意义($P = 0.316$)。

2.3 抗真菌治疗疗效的单因素分析 154例患者分别按患者年龄、粒细胞缺乏时间、抗真菌治疗后退热时间、G试验检查结果、是否合并细菌感染分层,单因

素分析结果显示抗真菌治疗后退热时间($P = 0.001$)、G试验结果($P = 0.017$)是影响患者治疗效果的因素。见表1。

表1 临床特征与抗真菌治疗疗效的单因素分析

项目	类别	例数(n)	有效[n(%)]	P
年龄(岁)	≤55	69	49 (71.0)	0.954
	>55	85	60 (70.6)	
粒细胞缺乏时间(d)	≤7	85	62 (72.9)	0.513
	>7	69	47 (68.1)	
	≤10	102	72 (70.6)	
退热时间(d)	>10	52	36 (69.2)	0.643
	≤5	79	65 (82.3)	
G试验	>5	75	44 (58.7)	0.001
	阳性	45	38 (84.4)	
合并细菌感染	阴性	109	71 (65.1)	0.017
	是	30	18 (60.0)	
	否	124	91 (73.4)	0.148

2.4 抗真菌治疗的不良反应 154例患者发生视幻觉者22例(14.3%)、一过性转氨酶升高者54例(35.1%)、电解质紊乱者99例(64.3%,主要表现为低钾、低钠)。发生不良反应的患者有109例为抗真菌治疗有效,对症处理不良反应后顺利完成疗程,无减量及停药。22例患者因恶性血液病未缓解、粒细胞缺乏不改善、心肺功能不全等原因在住院治疗期间或3个月的随访期内病死。

3 讨论

近年来,随着化疗方案及移植技术的改进,血液病患者的治疗效果明显提高,同时粒细胞缺乏患者的数量及持续时间也明显上升。研究显示患者粒细胞缺乏时间大于3周,发生IFD的风险将增加4倍^[5]。本研究154例血液病患者IFD的诊疗结果显示,IFD的发生以急性白血病为主,其次为骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、骨髓瘤等其他恶性血液病,非恶性血液病以重型再生障碍性贫血发生率最高。有研究结果表明,按60岁将患者分组,IFD治疗有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)^[6]。本研究老年患者较多,55岁以上组与55岁以下组的IFD治疗有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究显示IFD治疗前粒细胞缺乏时间对疗效影响不明显,以粒细胞缺乏7 d组和10 d组的有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但研究认为治疗期间联合粒细胞集落刺激因子,尽快纠正粒细胞缺乏状态可极大地提高IFD治疗的有效率^[7]。本研究94.0%的患者以发热为主要临床表现,抗真菌治疗后退热时间的快慢显著影响IFD治疗的最终有效率,5 d内退热的患者有效率高达82.3%,而5 d以上退热的患者有效率仅为58.7%。这个时间点的确认有助于临床疗效的观察,为及时评估IFD疗效及合理调整抗真菌药物提供参考。

肺部是最常累及的部位,IFD的特征性改变

是肺 CT 检查伴或不伴晕征结节病灶(>1 cm)或楔形坏死病灶、结节或实变病灶中出现新月征和空洞。但肺部影像学变化复杂,缺乏特异性,且患者多合并细菌感染,难以客观评价其与 IFD 的关联性。本研究所有患者均行肺部 CT 检查,表现出多种影像改变,且出现 3 种以上影像改变者,占 13.6%,与患者的混合感染状态、药物性肺炎、白血病肺浸润等复杂疾病状态相关。本研究 CT 结果表明,特征性改变病例占 22.0%,而磨玻璃、斑片影及实变结节等非特征性改变占 64.9%。由于 CT 影像呈动态改变,有研究报道,真菌感染 1 周发生特征性晕征的概率最大,因此对发热患者动态监测肺部 CT 有助于 IFD 的早期诊断^[8]。

G 实验检查方便、快捷,Meta 分析显示,IFD 确诊患者的灵敏度为 79.1%,特异度为 87.7%,IFD 临床诊断和拟诊患者的灵敏度为 76.8%,特异度为 85.3%,连续 2 次阳性结果更具诊断价值^[9-10]。该院 G 实验检查开展较晚,检验质量可能还处于逐步稳定过程中,所以本研究 G 实验的阳性率仅 29.0%,远低于有关报道的 85.0% 以上的阳性率^[11]。但阳性患者 IFD 治疗的有效率(84.4%)明显高于阴性(65.1%)($P < 0.05$),因此 G 试验阳性可作为临床不确定或拟诊 IFD 患者诊断驱动治疗的依据,这有可能为该类患者的治疗提供最佳时机。真菌培养周期长、阳性率极低,有研究报道血培养真菌阳性率约为 1.0%^[12]。本研究培养的阳性率为 3.2%,以白色念珠菌最多,其次为光滑念珠菌,而曲霉菌、毛霉菌很难通过非侵袭性操作获得感染标本。虽然氟康唑对念珠菌属有广泛的杀灭作用,但目前耐药率已高达 40.1%;两性霉素 B 虽然灵敏度高,但不良反应显著;血液病患者经历化疗、干细胞移植后机体的代谢、代偿功能均处于极其脆弱的状态,因此伏立康唑无论是从药物的敏感性和治疗的耐受性来说,均为较好的选择^[13]。进口伏立康唑自 2005 年进入中国临床,在血液病患者的治疗中,无论是粒细胞缺乏发热的经验性抗真菌治疗,还是确诊或临床诊断 IFD 的目标治疗,都取得了 67.3%~82.9% 的有效率^[14-15]。国产伏立康唑降低经济成本约为 50.0%,但对确诊及临床诊断患者的整体有效率可达 67.2%~83.3%^[6,15]。本研究 70.8% 的治疗总有效率与进口伏立康唑及国内其他研究报道水平一致。

综上所述,国产伏立康唑对血液病患者合并 IFD 治疗效果较好,不良反应以电解质紊乱多见,其疗效影响因素主要为抗真菌治疗后退热时间和 G 试验结果。

参考文献

[1] TANG J L, KUNG H C, LEI W C, et al. High incidences

of invasive fungal infections in acute myeloid leukemia patients receiving induction chemotherapy without systemic antifungal prophylaxis: a prospective observational study in Taiwan[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128410.

- [2] MAERTENS J, MARCHETTI O, HERBRECHT R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 — 2009 update[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(5): 709-718.
- [3] KO B S, CHEN W T, KUNG H C, et al. 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan[J]. J Microbiol, Immunol Infect, 2017, 30(11): 1145-1147.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459.
- [5] 芦璐, 侯明, 房淑欣. 粒细胞缺乏伴深部真菌感染患者的临床分析及抗菌药物应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 14(10): 3447-3449.
- [6] 陈银霞, 张扬, 白菊, 等. 伏立康唑治疗恶性血液病合并侵袭性真菌感染 160 例临床分析[J]. 医学信息, 2014, 25(12): 566-567.
- [7] 王玲, 李华伟, 白观臣. 伊曲康唑联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗中性粒细胞减少的血液病患者侵袭性真菌感染的疗效及安全性评价[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(7): 2826-2829.
- [8] 胡炯. 未确定侵袭性真菌病的诊断和治疗: 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准和治疗原则解读[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 395-397.
- [9] 蔡学究, 戴建强, 邓小玲, 等. 1, 3- β -D-葡聚糖和半乳甘露聚糖试验在非粒细胞缺乏侵袭性肺曲霉病诊断中的应用研究进展[J]. 广西医学, 2017, 39(6): 871-873.
- [10] 林贵兰, 马晓波, 房丽丽, 等. (1, 3)- β -D-葡聚糖连续监测在抗真菌药物治疗中的评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 37-39.
- [11] 龙军, 张耀康, 江凌晓, 等. 2008—2012 年肺部真菌感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13): 3240-3242.
- [12] 马凤莲, 杨铁生. 157 例深部真菌感染和药敏结果分析[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(11): 1751-1752.
- [13] 王智, 冯金萍, 陆时运, 等. 伏立康唑静脉序贯口服治疗血液病患者合并侵袭性真菌感染的疗效[J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 899-902.
- [14] 黄勇, 姜烈烈, 阎峰松, 等. 伏立康唑治疗血液病患者侵袭性真菌感染[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(3): 190-194.
- [15] 陈冬, 裴仁治, 陆滢, 等. 伏立康唑治疗血液病患者侵袭性真菌感染疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(22): 5163-5165.