

· 临床研究 ·

卡泊芬净与二性霉素 B 治疗血液病合并侵袭性真菌感染的临床研究

陈晓霞, 王琳[△], 王智明, 罗贤生

(中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院血液科, 海口 570208)

摘要:目的 观察应用卡泊芬净和二性霉素 B 治疗血液病合并真菌感染的临床疗效及安全性。方法 37 例血液病患者合并真菌感染时单用卡泊芬净 13 例, 二性霉素 B 24 例; 24 例同时应用了粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 10 例用静脉注射丙种球蛋白。以上均为单药静脉输注给药至体温正常 2 周或病灶消失。中位疗程 30 d(7~63 d)。结果 37 例中治愈率和有效率分别为 51.4% 和 67.6%。卡泊芬净和二性霉素 B 组的有效率分别为 69.2% 和 66.7%, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。卡泊芬净组无不良反应。二性霉素 B 不良反应总发生率 41.7%。结论 卡泊芬净和二性霉素 B 治疗侵袭性真菌感染的疗效较好, 卡泊芬净疗效肯定且药物耐受性好。

关键词:卡泊芬净; 二性霉素 B; 真菌病; 血液肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.040

中图分类号: R978.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)23-3242-02

Clinical comparison of caspofungin and amphotericin B treatment in invasive fungal infections secondary to hematologic diseases

CHEN Xiao-xia, WANG Lin, WANG Zhen-ming, et al.

(Department of Hematology, Municipal Hospital of Haikou/Affiliated Haikou Municipal Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University, Hainan 570203, China)

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy and safety of caspofungin, amphotericin B, for fungal infections in 37 patients with malignant hematologic diseases. **Methods** Data of 37 patients (male 21, female 16; average age 34 years) with malignant hematologic diseases in our hospital between June 2002 and December 2008 were retrospectively analyzed. Thirteen of them were given caspofungin, 70 mg first day and 50 mg per day, Twenty-four of them were given amphotericin B, 5~35 mg/d per day, for 7~63 days (average time 30 days); **Results** The overall cure rate was 51.4%, and clinical efficacy rate was 67.6%. The clinical efficacy rate for caspofungin and amphotericin B were 69.2% and 66.7%. The incidence of adverse events was 41.7%. **Conclusion** Both caspofungin and amphotericin B were high-efficiency drug in treatment of systematical fungal infections. caspofungin is a relatively safe and effective drug.

Key words: caspofungin; amphotericin B; fungal infections; malignant hematologic carcinoma

恶性血液病患者由于免疫功能缺陷及化疗、激素免疫抑制剂的使用,临床上经常发生无明显感染灶的高热,经规范的抗生素治疗无效,应考虑深部真菌感染的可能。侵袭性真菌感染的发病率逐渐增加,发病率为 14%~32%^[1],仅美国 1979~2000 年真菌性败血症就增加了 207%^[2]。真菌感染已成为白血病患者治疗中的常见并发症及致死原因。现将本院血液科 2002 年 6 月至 2008 年 12 月收治的恶性血液病合并侵袭性真菌感染患者的治疗结果分析总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照中国侵袭性真菌感染工作组制定的血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准^[3], 37 例中确诊 8 例, 临床诊断 10 例, 拟诊 19 例。其中男 21 例, 女 16 例, 中位年龄 34 岁(21~74 岁)。原发基础病: 急性非淋巴细胞白血病 17 例, 急性淋巴细胞白血病 13 例, 慢性淋巴细胞白血病 1 例, 再障 1 例, 淋巴瘤 2 例, 多发性骨髓瘤 3 例, 其中行造血干细胞移植 12 例; 25 例真菌感染发生在血液病治疗的骨髓抑制期, 3 例发生于疾病进展期。感染部位: 口腔 1 例, 肺 20 例, 血液 8 例, 胃肠道 2 例。原因不明发热 6 例, 肺和血液系统 3 例, 肺和消化道系统 1 例。

1.2 病原菌检查 37 例中在血、咽拭子、痰、大小便中找到或培养出真菌 22 例, 经验性治疗(涂片及培养阴性, 经多种广谱抗生素合用 3 d 后体温及临床症状无改善者用二性霉素 B

治疗 5 例, 用卡泊芬净治疗 6 例) 11 例。在培养的阳性真菌中, 白色念珠菌 10 例次, 热带念珠菌 7 例次, 光滑念珠菌 5 例次, 光滑球拟酵母菌 6 例次, 白色假丝酵母菌 8 例次, 有些患者感染多种病原菌, 培养出真菌的均做药敏试验。

1.3 治疗方法 对于具有高危险因素的患者: (1) 使用广谱抗生素 3~5 d 体温下降后又升高; (2) 高热而白细胞正常或轻度升高, 血小板急速下降[排除弥漫性血管内凝血(DIC)]; (3) 不能解释的肝功能损害; (4) 粒细胞缺乏($<0.5 \times 10^9/L$); (5) 不明原因发热($>38^\circ C$) 等, 应高度怀疑真菌感染, 立即开展真菌的实验室检测, 如痰、咽拭子、粪及尿涂片, 血、痰、咽拭子、分泌物、尿、粪培养等。在做完各项样本取材培养后(同时据临床表现开展形态学检查如肺、鼻窦 CT 等) 获得各项培养结果之前, 即开始抗真菌治疗。

侵袭性真菌感染者初始抗真菌应用: (1) 卡泊芬净治疗。第 1 天 70 mg, 大于 1 h 静脉滴注; 以后每天 50 mg 大于 1 h 静脉滴注。(2) 二性霉素 B(进口普通二性霉素 B) 治疗。5 mg 为起始量, 每天 5~10 mg 增加至 25~35 mg/d; 用法, 将其加在 5%GS500 mL 液体中避光静脉滴注 8 h(输液泵均速泵入); 所有患者均口服补钾, 若出现低血钾, 则静脉补钾。静脉输注给药至体温正常 2 周或病灶消失(二性霉素 B 用至总量 200~800 mg)。中位疗程 30 d(7~63 d)。以上各药均为单药静脉输注给药至体温正常 2 周或病灶消失(二性霉素 B 用至总量

[△] 通讯作者, E-mail: chenxia_62@yahoo.com.cn.

600~800 mg)。中位疗程 30 d(7~63 d)。

伴口腔真菌感染者用 1%制霉菌素溶液或二性霉素 B 溶液(国产)含漱,每天 4 次。37 例中有 24 例抗真菌治疗时联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 mg/d,10 例联合静脉用丙种球蛋白 8 g/d,根据 Hb、PLT 的检测情况用血液制品和对症治疗。治疗中定期监测血常规、感染灶变化及电解质、肝肾功能等变化。

1.4 疗效判断 疗效判断标准按卫生部 1993 年颁布的抗菌药物临床研究指导原则进行评估^[4]。痊愈和显效为有效病例,微效及无效按无效统计。

1.5 统计学处理 组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 37 例侵袭性真菌感染患者治愈率为 51.4%,有效率为 67.6%。不同抗真菌药物治疗结果见表 1。卡泊芬净与二性霉素 B 治疗有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两种抗真菌药物疗效比较[n(%)]

| 药物 | n | 痊愈 | 显效 | 无效 | 有效率 |
|--------|----|----------|---------|---------|------|
| 卡泊芬净 | 13 | 5(38.5) | 4(30.8) | 4(30.8) | 69.2 |
| 二性霉素 B | 24 | 14(58.3) | 2(8.3) | 8(33.3) | 66.7 |

2.2 不良反应 24 例患者应用二性霉素 B,用药后发生寒战、发热者 3 例,骨骼疼痛 2 例,低血钾者 3 例,肾功能受损者 1 例(BUN:6.8 mmol/L,正常值 1.78~6.80 mmol/L;肌酐:138 μ mol/L,正常值:44~133 μ mol/L),肝功能损害者 1 例(AST60 IU/L,ALT 56 IU/L;正常值分别为 0~40 IU/L)。不良反应总发生率 41.7%(10/24)。卡泊芬净治疗的 13 例患者中未观察到不良反应。

3 讨论

由于恶性血液病本身的原因和临床治疗方法如化疗、放疗、造血干细胞移植等治疗的运用,免疫力低下的血液病患者极易发生感染,尤其是化疗或干细胞移植患者的粒细胞缺乏期。各种有效的抗生素大量问世使细菌感染得到较好控制,但机体的免疫力低下,使真菌感染发病率急剧升高,美国感染病学会报道念珠菌血液感染的发病率达 7.6%,仅位于凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、尿肠球菌之后,是第 4 位常见医院内血液感染致病菌^[5]。据文献报道 20%~40%的白血病患者并发黏膜及深部真菌感染^[6]。有研究显示:侵袭性真菌感染(IFI)常累及的部位是下呼吸道、胃肠道及血液系统。其中以肺部感染最多见。IFI 的致病菌主要是念珠菌属和曲霉属,多为机会性感染。多年来白色念珠菌是真菌感染的常见病原体。但近年来非白色念珠菌和曲霉属感染呈上升趋势^[7-8]。深部真菌因诊断困难常使患者得不到及时治疗。IFI 一旦发生,若不及时治疗,病情迅速恶化,常常难以挽回。IFI 的早期诊断、早期治疗及合理选择抗真菌治疗是临床医师面临的主要问题^[9]。

20 世纪 50 年代以来,二性霉素 B 已成为治疗各种严重真菌感染的首选药,二性霉素 B 作用机制主要是通过选择性结合真菌细胞膜上的麦角固醇膜的通透性,使细胞内重要物质外流而致真菌死亡^[10]。该药具有广谱的抗真菌活性,但因其肾毒性、胃肠道反应、静脉炎、寒战、高热及头痛等一系列的不良反应而限制了其在临床的广泛应用。本研究不良反应包括肾毒性、胃肠道反应、静脉炎、寒战、高热、低钾及皮疹。寒战、高热的发生与输液快慢有关,只要减慢输液速度,并常规在用药

前给予地塞米松推注,该不良反应可以有效预防。二性霉素 B 易导致低钾,本研究的经验是在使用的同时常规补钾(4~6 g/d),并定期监测血钾,使低血钾的发生率大大降低。二性霉素 B 对肝肾功能有一定的损害,但大多数为可逆性的轻度损害,定期监测肝肾功能,并进行积极的对症处理,可有效防治其发生。

卡泊芬净是新型抗真菌化合物棘球白素中的第 1 个用于临床的药物,它作用的分子靶点是 1,3- β -D 葡聚糖合成酶,可抑制葡聚糖合成。1,3- β -D 葡聚糖是多种致病菌细胞壁的主要成分,而人类细胞无此成分。Groll 和 Walsh^[11]的研究显示,无论是对于免疫力正常的动物,还是免疫缺损的动物,卡泊芬净对于播散性念珠菌、播散性曲霉菌及肺曲霉菌均有效,且与其他抗真菌药物无交叉耐药性。

一项随机双盲多中心研究显示:卡泊芬净和二性霉素 B 治疗侵袭性念珠菌病的有效率分别为 73.4%和 61.7%,而药物的不良反应发生率卡泊芬净组明显低于二性霉素 B 组,其分别为 3%和 23%^[12]。另一项对卡泊芬净和脂质体二性霉素 B 在治疗中性粒细胞持续减少的发热患者疗效的研究显示,卡泊芬净组总有效率为 33.9%,而脂质体二性霉素 B 组总有效率为 33.7%,两组间差异无统计学意义,但前者的不良反应显著减少^[13]。研究表明^[14],卡泊芬净治疗重症免疫功能受损患者侵袭性真菌的有效率为 64%,在粒细胞减少患者和难治性真菌感染患者中有效率分别为 75%及 63%。本结果显示,卡泊芬净治疗侵袭性真菌的有效率为 66.7%,患者无不良反应发生,即其疗效肯定且药物耐受性好,与上述文献报道相一致。

参考文献:

- [1] Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34: 909.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1546.
- [3] 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(草案)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(2): 532.
- [4] 杨钟波, 江滨, 任汉云, 等. 二性霉素 B 治疗恶性血液肿瘤合并真菌感染 40 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(11): 757.
- [5] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK. Nosocomial bloodstream infections in United States hospital: a three-year analysis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29: 239.
- [6] 陈瑜, 沈志祥. 伊曲康唑预防和治疗重症血液病患者真菌感染的临床观察[J]. 临床内科杂志, 1996, 13(4): 25.
- [7] 赵卫华, 马劼, 邓东红. 伊曲康唑治疗血液系统疾病侵袭性真菌感染 22 例临床分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(7): 1487.
- [8] 马军. 侵袭性真菌感染的流行病学[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(21): 1443.
- [9] 许利民, 王劲. 恶性血液病患者继发侵袭性真菌感染的诊治进展[J]. 重庆医学, 2008, 37(3): 541.
- [10] 贾麟, 黄梅. 国产二性霉素 B 治疗侵袭性真菌感染 121 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(9): 619.
- [11] Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: phar-(下转第 3245 页)

表 1 两组治疗前后检测指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | n | FPG(mmol/L) | 2 h PG(mmol/L) | HbA1c (%) | 血糖达标时间(周) |
|-----|-----|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| A 组 | 治疗前 | 30 | 14.70±1.25 | 18.20.50±1.80 | 9.85±0.56 | |
| | 治疗后 | 30 | 6.20±0.50 ^b | 8.10±1.10 ^{ab} | 5.56±0.58 ^{ab} | 6.60±0.26 ^a |
| B 组 | 治疗前 | 38 | 3.87±1.05 | 18.70±1.50 | 10.14±0.57 | |
| | 治疗后 | 38 | 16.30±0.60 ^b | 9.20±1.40 ^b | 6.70±0.61 ^b | 9.10±0.38 |

^a: $P < 0.05$, 与 B 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

3 讨 论

门冬胰岛素 30 作为胰岛素类似物的预混剂,是目前临床上应用广泛的胰岛素,它可以较好地模拟正常人体生理性胰岛素分泌的模式,能够有效并安全地控制糖尿病患者血糖水平,并且餐前注射时间短,从而帮助患者简单、方便地进行胰岛素治疗^[2]。但其缺陷是使用门冬胰岛素 30 对中餐后血糖以及部分患者早、晚餐后血糖控制并不尽如人意,若增加门冬胰岛素 30 的剂量,又将会增加下一餐餐前低血糖的风险,尤其是对老年患者,而且由于是短效与中效胰岛素的混合,药物不能持续 24 h,所以每天至少要注射 2 次。

甘精胰岛素是新型人胰岛素类似物,是可持续 24 h 的长效胰岛素。通过每天注射 1 次可以模拟人体基础的胰岛素分泌,其在注射前无需混匀,注射皮下后在机体的中性环境下形成微颗粒,并缓慢由六聚体分解为二聚体、单聚体吸收,这些微沉淀在较长的时间里持续稳定地释放胰岛素单体,因此,其作用时间长达 24 h 而没有明显的峰值,符合生理基础胰岛素分泌模式,有利于控制空腹及餐间的血糖,且与中效胰岛素相比,相似的血糖控制水平时间低,血糖发生率显著减少^[3]。

阿卡波糖是 α -糖苷酶抑制剂的一种,是一种生物合成的假性四糖,它可以竞争并可逆性抑制人体小肠壁细胞刷状缘的 α -葡萄糖苷酶的活性,抑制小肠上皮刷状缘葡萄糖淀粉酶、蔗糖酶及胰腺 α -淀粉酶,阻止 1,4-糖苷键水解,从而延缓肠道内多糖、寡糖或双糖的降解,延缓碳水化合物的消化吸收,降低餐后血糖,同时可以使 FPG 降低。阿卡波糖的应用还可以获得血糖控制之外的益处,有研究表明,阿卡波糖可使心血管事件的发生风险下降 49%,使原发性高血压的风险下降 34%。国内有研究提示,无论作为单药治疗还是与其他降糖药物合用,每天常规使用阿卡波糖对于中国的糖尿病患者是有效、安全和接受程度较好的^[4]。

糖尿病血糖控制目标,在于空腹、餐后血糖和 HbA1c 均达标。LADA 是介于 1 型和 2 型糖尿病之间的一种特殊类型糖尿病,早期可不依赖胰岛素治疗,但胰岛 β 细胞功能的衰退速度远远快于 2 型糖尿病。为了尽快减轻高血糖导致的“糖毒性”作用,同时为了避免胰岛 β 细胞功能的迅速减退,胰岛素应是首选药物。由于本身的病理生理特点,该类患者在选用口服药物方面受到诸多限制,而阿卡波糖独特的作用机制却适合

LADA 患者选用,从而增加了 LADA 患者降糖治疗的灵活性。在胰岛素使用基础上(尤其是长效胰岛素)加用阿卡波糖是理想选择^[5]。本研究结果表明,甘精胰岛素与阿卡波糖联用,有协同或增强胰岛素降糖的作用,既降低了 FPG,又显著降低了餐后血糖,从而使 HbA1c 下降更明显,使血糖控制全面达标,同时缩短了血糖达标时间,减少了由于胰岛素剂量加大引起的低血糖反应,说明甘精胰岛素联合阿卡波糖的疗效优于单用门冬胰岛素 30。此外,本研究表明,A 组低血糖发生率明显低于 B 组,并且通过对患者满意度的调查也表明,每天 1 次的胰岛素注射使患者对治疗具有更好的依从性,无论是从心理、生活质量以及用药的安全性上,患者都是获益的。甘精胰岛素与阿卡波糖联用在 LADA 患者优化降糖方案的选择应用上值得推荐。

参考文献:

- [1] Fournalos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults(LADA) should be less latent[J]. Diabetologia, 2005, 48(11): 2206.
- [2] Kann PH, Wascher T, Zackova V, et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once daily insulin glargine plus glimepiride[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006, 114: 527.
- [3] Rosenstock J, Dalley G, Massi-Benedetti G, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 950.
- [4] 苏胜偶, 赵家军, 张锦, 等. 阿卡波糖治疗在日常临床工作中的有效性、安全性和被接受程度——对中国 2 型糖尿病患者的阿卡波糖上市后监测[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(6): 10001.
- [5] 权晓娟, 王妮, 付淑丽, 等. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗 2 型糖尿病临床观察[J]. 第四军医大学学报, 2008, 029(003): 283.

(收稿日期: 2010-05-09 修回日期: 2010-07-12)

(上接第 3243 页)

macology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections [J]. Exp Opin Invest Drugs, 2001, 10(8): 1545.

- [12] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. N Engl J Med, 2002, 347: 2020.
- [13] Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal

therapy in patients with persistent fever and neutropenia [J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1391.

- [14] Glasmacher A, Cornely OA, Orlopp K, et al. Caspofungin treatment in severely ill immunocompromised patients: a case-documentation study of 118 patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57: 127.

(收稿日期: 2010-06-12 修回日期: 2010-07-04)