

· 论 著 ·

伊曲康唑在异基因造血干细胞移植真菌感染预防中的应用*

裴 莉,魏 玲,秦大兵,田小波,符 刚,朱 艳,张 勇,陈洁平[△]

(第三军医大学西南医院血液科,重庆 400038)

摘 要:目的 探讨伊曲康唑在异基因造血干细胞移植患者侵袭性真菌感染预防中的疗效。方法 110 例异基因造血干细胞移植患者,预防性应用伊曲康唑或氟康唑,观察两组患者发生侵袭性真菌感染的情况。结果 随访至造血干细胞移植后 180 d,伊曲康唑组和氟康唑组侵袭性真菌感染的发生率分别为 7.2%(5/69)和 19.5%(8/41),二者差异有统计学意义($P<0.05$);两组真菌感染相关病死率(2.9% vs. 7.3%)差异无统计学意义($P>0.05$);伊曲康唑的不良反应发生率较氟康唑高(26.9% vs. 7.0%),但患者均能耐受。结论 伊曲康唑预防用药可以显著降低异基因造血干细胞移植患者侵袭性真菌感染的发生率,是一种安全、有效的方法。

关键词:真菌感染;造血干细胞移植;伊曲康唑

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)25-2953-02

Itraconazole application for prevention of fungal infection in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants*

Pei Li, Wei Ling, Qin Dabing, Tian Xiaobo, Fu Gang, Zhu Yan, Zhang Yong, Chen Jieping[△]

(Department of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of itraconazole in prevention of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** In this retrospective study, 110 patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants were administered itraconazole or fluconazole for prevention of fungal infection. The occurrence and prognosis of invasive fungal infection, and the side effect of both pyrroles were observed. **Results** Proven and probable invasive fungal infections occurred in 5 of 69 itraconazole recipients(7.2%) and in 8 of 41 fluconazole recipients(19.5%) during the first 180 days after transplantation, the difference had statistical significance($P<0.05$). The fatality rate related to fungal infection had no statistical difference between the two groups(2.9% vs. 7.3%). The occurrence of itraconazole adverse reactions were more than fluconazole(26.9% vs. 7.0%), and both itraconazole and fluconazole were well tolerated. **Conclusion** Itraconazole significantly reduces the incidence of invasive fungal infection in the patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants, and it is a effective and safe prophylaxis.

Key words: fungal infection; hematopoietic stem cell transplantation; itraconazole

侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)是异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)患者常见的并发症和致死因素,严重影响了移植的疗效。虽然近年来 IFI 的诊断和治疗取得了长足的进展,如高分辨 CT 的应用^[1-2]、G 实验和 GM 实验的开展^[3-4]、聚合酶链反应(PCR)诊断方法的标准化和临床应用^[5]、新一代抗真菌药物的开发和使用^[6],IFI 的诊治水平明显改善,但是由于 IFI 的临床表现缺乏特异性,移植后早期粒细胞缺乏和血小板低下期组织病理学标本获取困难,真菌培养阳性率低,其早期诊断和治疗仍然比较困难。对于 IFI 发生的高危患者,选择有效的抗真菌治疗药物预防真菌感染成为保证移植成功的重要策略之一。伊曲康唑是临床常用的抗真菌治疗药物,近年来本科室采用伊曲康唑预防异基因造血干细胞移植所致的真菌感染,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2009 年 1 月至 2012 年 11 月在本院行异基因造血干细胞移植并用伊曲康唑或氟康唑预防真菌感染患者,排除移植前有侵袭性真菌感染患者,排除因药物不良反应中断伊曲康唑或氟康唑治疗患者。纳入研究共 110 例,男 63 例,女 47 例,年龄 7~55 岁,中位年龄 31 岁。其中急性髓细胞白血病 31 例,急性淋巴细胞白血病 20 例,混合细胞

白血病 4 例,慢性髓细胞白血病 36 例,骨髓增生异常综合征 3 例,恶性淋巴瘤 8 例,重型再生障碍性贫血 6 例,其他 2 例。亲缘人类白细胞抗原(HLA)全相合移植 46 例,亲缘 HLA 不全合和无关供者移植 64 例。所有患者随访至造血干细胞移植后 180 d。

1.2 方法

1.2.1 移植预处理方案 患者采用常规预处理方案,主要有白消安+环磷酰胺(BU+CY)、全身照射+环磷酰胺(TBI+CY)、阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺+甲基环己亚硝脲(改良 BUCY)、氟达拉滨+白消安+阿糖胞苷(FBA 方案)、氟达拉滨+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白(FLU+CY+ATG)。

1.2.2 移植物抗宿主病(GVHD)防治 亲缘 HLA 全相合供者移植采用环孢素+短程甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯预防 GVHD,亲缘 HLA 不全合和无关供者移植采用环孢素+短程甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯+抗胸腺细胞球蛋白预防 GVHD。发生急性 GVHD 后首选甲泼尼龙治疗,糖皮质激素无效者选用他克莫司、CD25 单抗、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)等二线免疫抑制剂治疗,肠道 GVHD 患者加用布地奈德胶囊口服。

1.2.3 常规感染防护和支持治疗 患者药浴后入住净化层流病房至移植后造血重建。常规用盐酸小檗碱和诺氟沙星清洁

肠道,复方磺胺甲恶唑预防卡氏肺孢子菌感染,移植前更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,移植后阿昔洛韦预防病毒感染。移植后 1、11、21 d 使用丙种球蛋白静脉滴注。间断输注去白红细胞和新鲜机采血小板,维持血红蛋白(Hb) $>60\sim80$ g/L,血小板(PLT) $>20\times10^9$ /L。粒细胞低下合并感染患者予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)刺激造血。

1.2.4 真菌感染的预防和治疗 真菌感染预防分两组:治疗组 69 例,伊曲康唑口服液 0.2 g 或 2.5 mg/kg 口服,每天 2 次。不能耐受口服药物者先予伊曲康唑注射液 200 mg/d,能口服药物后再改为上述剂量伊曲康唑口服液。对照组 41 例,静脉滴注或口服氟康唑 400 mg/d。两组均于预处理开始预防性用药至移植后 75 d,并发 GVHD 患者则根据需要延长伊曲康唑或氟康唑使用时间。预处理过程中或移植后患者发生感染,立即给予感染部位微生物检查,降钙素原和半乳甘露聚糖抗原检测,呼吸道感染者行胸部 CT 检查,疑为导管感染者立即拔出导管并行病原学检查,首先经验性给予广谱抗菌药物治疗并根据药敏结果调整抗菌药物。若患者症状无明显改善,根据侵袭性真菌感染诊断标准疑为或证实真菌感染者(包括拟诊、临床诊断或确诊),则立即终止伊曲康唑或氟康唑预防性用药,改用伏立康唑、脂质体两性霉素 B 或卡泊芬净等抗真菌治疗。

1.2.5 真菌感染的诊断 真菌感染的诊断分为拟诊、临床诊断和确诊,根据中国《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染诊断标准与治疗原则》^[7]的诊断标准进行诊断。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 侵袭性真菌感染分析 随访至 HSCT 后 180 d,伊曲康唑组有 5 例患者发生 IFI,均为临床诊断,感染部位均在肺部。氟康唑组有 8 例患者发生 IFI,确诊 2 例,临床诊断 6 例,其中肺部感染 5 例,血液感染者 2 例,肠道感染者 1 例。伊曲康唑组和氟康唑组 IFI 的发生率分别为 7.2%(5/69)和 19.5%(8/41),差异有统计学意义($P<0.05$)。13 例发生 IFI 患者有 12 例为非亲缘供者移植或单倍体移植,其中 7 例合并 III~IV 度 GVHD,仅有 1 例患者为同胞 HLA 全相合供者移植且未发生严重 GVHD。

2.2 侵袭性真菌感染后疾病转归 发生侵袭性真菌感染后,立即终止预防性伊曲康唑或氟康唑用药,根据药敏试验或经验性改用其他广谱抗真菌药物治疗。随访至 HSCT 后 180 d,伊曲康唑组 5 例患者中有 2 例死于肺部真菌感染呼吸衰竭,真菌相关病死率 2.9%(2/69)。氟康唑组 8 例患者有 3 例死亡,均死于肺部感染,真菌相关病死率 7.3%(3/41)。因为病例数较少,两组真菌感染病死率差异无统计学意义。

2.3 药物不良反应 伊曲康唑组患者治疗过程中出现与药物相关的恶心、呕吐、轻微腹泻等胃肠道症状 13 例,肝功能损害 4 例、顽固性低钾血症 1 例,不良反应发生率 26.9%(18/67)。氟康唑组患者 3 例出现氨基转移酶较基线升高 2 倍以上,不良反应发生率 7.0%(3/43)。氟康唑组药物总体不良反应和胃肠道不良反应发生明显低于伊曲康唑组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但是上述不良反应可逆,经对症治疗或停药后均可得到缓解。两组患者均无明显肾脏、心脏毒性发生。

3 讨 论

氟康唑是安全有效的经典的真菌感染预防药物,它可以显著降低 Allo-HSCT 患者 IFI 的发生率、IFI 相关病死率和总病死率。但是随着移植方式的改变和预防性真菌治疗的常规开

展,IFI 的流行病学特点发生了显著改变,对氟康唑耐药的光滑念珠菌和克柔念珠菌以及氟康唑不敏感的曲霉菌引发的 IFI 逐渐增多,并且出现了少见的真菌菌属^[8]。伊曲康唑是广谱的唑类抗真菌药物,其抗菌谱可以覆盖念珠菌,对曲霉菌也有较好的疗效。Glasmacher 等^[9]对 13 个临床随机对照试验中 3 597 例恶性血液病合并粒细胞减少患者的真菌预防治疗进行 Meta 分析发现:足量伊曲康唑(静脉 200 mg/d,口服液 400 mg/d)预防性应用,可以降低患者 IFI 发生率 53%、降低 IFI 相关病死率 47%;与氟康唑相比,伊曲康唑可以显著降低侵袭性曲霉菌的感染率。Robenshtok 等^[10]对器官移植后 IFI 的系统评价结果也提示,伊曲康唑在降低曲霉菌感染方面优于氟康唑。但是 Marr 等^[11]的研究中伊曲康唑相对于氟康唑却没有显示治疗的优势。本研究结果显示,Allo-HSCT 患者采用伊曲康唑预防真菌感染与氟康唑预防治疗相比,可以显著降低真菌感染的发生率。有研究显示,抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)的使用以及重度 GVHD 的发生是 Allo-HSCT 患者 IFI 发生的极高危因素^[12]。本研究中 13 例发生 IFI 患者有 12 例为非亲缘供者移植或单倍体移植,均采用 ATG 预防 GVHD,其中 7 例合并 III~IV 度 GVHD 应用糖皮质激素治疗,结果与文献报道一致。

与氟康唑比较,伊曲康唑的胃肠道不良反应增加。伊曲康唑口服液是伊曲康唑与环糊精包合制备,提高了伊曲康唑的吸收和生物利用度,但是环糊精在肠道中的渗透作用,可以引起轻微的腹泻,增加了伊曲康唑的胃肠道不良反应。在本研究对于胃肠道反应明显的患者,尤其在预处理期间,尽量采用静脉输注方式,胃肠道症状缓解后改为口服,恶心呕吐等症状加重时又调整为静脉用药,这样增加了患者用药的依从性,保证治疗不中断。这也是本组患者预防 IFI 取得满意疗效的重要原因。日本学者 Wada 等^[13]改良伊曲康唑口服液的形状,采用果冻状伊曲康唑可以改善口感,同样可以增加患者服药的依从性。伊曲康唑在本研究治疗过程中发生的其他不良反应,如低钾、轻度肝功能损害,对症治疗后均能缓解。由于伊曲康唑是细胞色素酶 P450 家族 3A4(CYP3A4)的底物,会增加同为该酶底物的环孢霉素等免疫抑制剂的血药浓度,在使用过程中应定期检测环孢霉素等药物的血药浓度,及时调整药物剂量,避免环孢霉素浓度过高增加对肝、肾功能的损害。

本研究结果显示,Allo-HSCT 患者采用伊曲康唑预防真菌感染是一种安全、有效的方法,与经典的氟康唑预防治疗相比,可以显著降低真菌感染的发生率,值得在临床广泛应用。美国感染病学会(IDSA)、欧洲白血病感染会议(ECIL)和国内血液病患者侵袭性真菌感染的诊治指南推荐伊曲康唑用于可耐受药物不良反应的患者中使用^[7]。接受异基因造血干细胞移植患者,应该结合患者的具体情况,采取个体化真菌预防措施。对于同胞 HLA 全相合移植且无 GVHD 发生患者,可以用氟康唑预防治疗,也可选用伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类和米卡芬净等棘白菌素类广谱抗真菌药物;对于 IFI 感染高危患者(非亲缘供者移植和亲缘 HLA 不全合供者移植,以及合并重度 GVHD 使用糖皮质激素者)侵袭性曲霉菌的感染机会增加,预防真菌治疗应以能覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物为主。

参考文献:

- [1] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary (下转第 2958 页)

- giotensin II receptor blocker monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2011, 201(3):284-290.
- [10] Bartman W, Pierzcha K. Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 46(6):519-528.
- [11] Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Prognostic value of low and high ankle-brachial index in hospitalized medical patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2):240-244.
- [12] 王红漫, 陈登容. 心踝血管指数在老年人大动脉硬化诊断中的意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2009, 4(1):228-230.
- [13] Wojciech K, Beata N, Marek S, et al. The mechanism of vascular calcification: a systematic review[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(1):1-11.
- [14] Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, et al. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *Menopause*, 2009, 16(4):689-693.
- [15] Delibasi T, Emral R, Erdogan MF, et al. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Adv Ther* 2007, 24(3):319-325.
- [16] D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Risedronate reduces osteoclast precursors and cytokine production in postmenopausal osteoporotic women[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(3):373-379.
- [17] Albadawi H, Haurani MJ, Oklu R, et al. Differential effect of zoledronic acid on human vascular smooth muscle cells[J]. *J Surg Res*, 2012, 144(5):667-676.
- [18] Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, et al. Relation of oral lalpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(1):1-6.
- [19] Artaza JN, Contreras S, Garcia LA, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: potential role in health disparities[J]. *J Health Care Poor Underserved*, 2011, 22(4):23-38.
- [20] Artaza JN, Sirad F, Ferrini MG, et al. 1, 25-(OH)2 Vitamin D3 inhibits cell proliferation by promoting cell cycle arrest without inducing apoptosis and modifies cell morphology of mesenchymal multipotent cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 119(1/2):73-83.

(收稿日期:2013-03-04 修回日期:2013-05-29)

(上接第 2954 页)

- aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3):373-379.
- [2] Hot A, Maunoury C, Poiree S, et al. Diagnostic contribution of the positron emission scanning with 18F-FDG for invasive fungal infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 17(3):409-417.
- [3] Koo S, Bryar JM, Page JH, et al. Diagnostic performance of the (1-3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(11):1650-1659.
- [4] Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study[J]. *Cancer*, 2001, 91(2):311-318.
- [5] Bille J. New nonculture-based methods for the diagnosis of invasive andidiasis[J]. *Curr Opin Care*, 2010, 16(5):460-464.
- [6] Pagano L, Caira M, Valentini CG. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients[J]. *Blood Rev*, 2010, 24(2):51-61.
- [7] 中国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[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(5):451-454.
- [8] Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, et al. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(8):1041-1050.
- [9] Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(1):123-132.
- [10] Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34):5471-5489.
- [11] Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants[J]. *Blood*, 2004, 103(4):1527-1533.
- [12] Bow EJ. Invasive fungal infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: epidemiology from the transplant physician's viewpoint[J]. *Mycopathologia*, 2009, 168(6):283-297.
- [13] Wada H, Tanabe S, Ichikawa K. Development of treatment adherence by jellyfication of itraconazole oral solution[J]. *Jpn J Antibiot*, 2009, 62(1):17-25.

(收稿日期:2013-04-07 修回日期:2013-06-02)