

• 临床检验研究 •

伊曲康唑治疗造血干细胞移植患者真菌感染的临床观察^{*}

龚奕, 高力[#], 刘耀, 张诚, 陈幸华, 高蕾, 曾韞璟, 文钦, 孔佩艳, 刘红, 彭贤贵, 张曦[△]

(第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037)

摘要:目的 观察造血干细胞移植(HSCT)患者出现真菌感染的临床特点,并探讨伊曲康唑抗真菌感染的疗效。方法 对该院 2008 年 1 月至 2010 年 10 月 334 例接受 HSCT 术治疗的病例真菌感染的临床治疗情况进行回顾性分析。90 例 HSCT 患者术后被诊断为真菌感染,全部病例均予静脉注射伊曲康唑治疗,125~250 毫克/次,第 1、2 天给予 2 次/天,第 3 天后给予 1 次/天,病情稳定后改为伊曲康唑口服液治疗。结果 HSCT 患者术后真菌感染的发生率为 27%,接受伊曲康唑治疗的患者有效率 75.6%。确诊患者中 10 例(76.9%)有效,临床诊断病例 58 例(75.3%)有效。结论 HSCT 患者术后真菌感染发病率高;伊曲康唑疗效明确,可用于 HSCT 患者术后患者抗真菌感染的治疗。

关键词:伊曲康唑; 造血干细胞移植; 真菌; 感染; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1147-02

Clinical observation of the curative effect of Itraconazole in the treatment of fungus infection in patients after hematopoietic stem cell transplantation^{*}

Gong Yi, Gao Li[#], Liu Yao, Zhang Cheng, Chen Xinghua, Gao Lei, Zeng Yunjing,

Wen Qin, Kong Peiyan, Liu Hong, Pen Xiangui, Zhang Xi[△]

(Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the clinical features of fungus infection in patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and the curative effect of Itraconazole in the treatment of fungus infection. **Methods** 334 cases of patients, accepting HSCT during Jan. 2008 and Oct. 2010 in our hospital were retrospectively analyzed for the fungus infection and curative effect. Among all of the 334 cases, 90 cases were diagnosed as fungus infection, treated with intravenous injection of Itraconazole according to the manufacturer's manual. **Results** Fungus infection rate was 27% in all of the 334 cases. 68 cases of the 90 patients showed response to the therapy of Itraconazole, among which 10 were definite cases and 58 were probable cases. **Conclusion** There could be a relatively high incidence of fungus infection in patients after HSCT. Itraconazole could have satisfactory clinical curative effect and could be a reliable choice for the treatment of fungus infection.

Key words: Itraconazole; hematopoietic stem cell transplantation; fungi; infection; therapy

造血干细胞移植(HSCT)是治疗血液系统多种恶性疾病和非恶性疾病重要的根治手段。继发性感染是移植的主要并发症和致死原因之一,其中侵袭性真菌感染近年来发病率明显升高^[1-2]。因此,如何早期诊断和治疗真菌感染对提高 HSCT 成功率至关重要。为进一步总结真菌感染的治疗经验,作者对 2008 年 1 月至 2010 年 10 月接受 HSCT 术后继发真菌感染的临床治疗情况进行了回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2010 年 10 月在本院接受 HSCT 术治疗后发生真菌感染的患者共 90 例,其中男 67 例,女 23 例。患者年龄 8~60 岁,中位年龄 31 岁。

1.2 方法 全部病例诊断后均静脉注射伊曲康唑注射液治疗。对其中 3 例患儿(8、10、14 岁)按 125 毫克/次,其余成年患者按 200 毫克/次首次给药,第 1、2 天给予 2 次/天,第 3 天后 1 次/天,并视患者病情、疗效进行调整。治疗无效患者用药 1~2 周;治疗有效的患者持续使用伊曲康唑注射液 2~6 周,部分病例应用伊曲康唑口服液 0.4 g/d,维持治疗 1~3 个月后

随访。

1.3 疗效评价 参照患者临床症状、体征、影像学改变及真菌检测结果进行。

2 结果

2.1 临床症状、体征及影像学检查 90 例患者发生真菌感染均在 HSCT 术后 12 个月内,其中 1 个月内发生 25 例,大于 1 个月至小于或等于 3 个月发生 60 例,大于 3 个月至小于或等于 12 个月发生 5 例;中位时间为 3 个月。呼吸道感染 73 例,颅内感染 1 例,皮肤感染 5 例,感染部位不详 11 例。90 例患者临床表现:发热者 74 例,其中高度发热 41 例,中度发热 22 例,低度发热 11 例。呼吸道感染 73 例患者中,50 例出现咳嗽、咯痰症状,61 例出现肺部影像学改变。1 例颅内感染患者出现神经系统症状及脑组织影像学改变。3 例皮肤感染者主要表现为指(趾)甲真菌。感染部位不明者多表现为低热、全身虚弱不适等非特异症状。

2.2 病原学检查 诊断明确 13 例,临床诊断 77 例;合并细菌感染 20 例,合并病毒感染 9 例。确诊病例中,曲霉菌感染 4

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070388);重庆市自然科学基金重点项目(2009BA5056);第三军医大学临床科研基金资助项目(2010D249)。 [△] 通讯作者, E-mail: zhangxxi@sina.com.cn。 [#] 共同第一作者。

例,念珠菌感染 5 例,组织胞浆菌 4 例。诊断标准参考中华内科杂志编辑委员会最新修订的诊断标准进行^[3]。

2.3 用药疗程及临床疗效 本组病例中,伊曲康唑用药疗程 1~4 个月,中位时间 2.3 个月。患者治疗总有效率为 75.6%。其中确诊病例中 10 例(76.9%)有效,临床诊断病例 58 例(75.3%)有效。

2.4 不良反应 90 例患者接受伊曲康唑治疗过程中仅 1 例出现肝功能损伤,1 例出现低血钾,1 例出现全血细胞减少,上述不良反应为可逆性,在停药后恢复正常。

2.5 病例随访情况 对伊曲康唑治疗无效的病例进行随访共 6~10 个月。22 例治疗效果评价为“无效”的患者,8 例发生急性移植物抗宿主反应,调整免疫抑制剂用药后治疗好转;6 例联合抗菌剂和抗病毒药物治疗后好转;4 例治疗无效而死亡,另外 4 例失随访。

3 讨论

HSCT 是治疗多种血液恶性肿瘤和骨髓功能衰竭等疾病的有效手段。移植前,大剂量化疗使粒细胞减少、黏膜屏障损伤,糖皮质激素和其他免疫抑制剂的使用及移植宿主病(GVHD)的发展是接受 HSCT 患者发生感染的高危因素,而接受 HSCT 后免疫系统重建时间也是决定患者发生细菌、真菌、病毒、寄生虫等机会性感染的重要因素之一。真菌感染是 HSCT 术后常见的并发症之一,HSCT 早期最易发生,常出现在移植后 3 周至 100 d。此时,患者免疫功能尚未恢复,且长期使用免疫抑制剂,使患者免疫功能急剧下降。

曲霉菌属及假丝酵母菌属是 HSCT 最常见的致病菌,但早期诊断困难,真菌菌培养阳性率低。临床症状不典型,多表现为发热、咳嗽、咯痰等非特异症状,易造成治疗时机延误,甚至引起患者死亡。由于预防性氟康唑的应用,真菌感染中曲霉菌属感染的发生高于假丝酵母菌属。曲霉菌属感染通常为吸入性,故以呼吸道发病(侵袭性肺真菌病)最为常见,近年其发病率有逐渐升高趋势^[4-6]。目前认为,对 HSCT 术后具有高危因素(如粒细胞缺乏和皮质醇激素类免疫抑制剂应用等)的患者主张预防性治疗,对于不明原因发热且抗细菌、抗病毒治疗无效的患者主张经验治疗,而确诊患者需要足量、足疗程抗真菌治疗,防止不正规用药造成耐药现象^[7-10]。

本组病例中,伊曲康唑治疗 HSCT 术后真菌感染的总有效率为 75.6%,与文献报道的伊曲康唑治疗效果类似^[11-12]。既往广泛用于预防真菌感染的氟康唑抗菌谱窄,对曲霉菌无效;而伊曲康唑是一种三唑类抗真菌药,抗菌谱广,除对念珠菌有效外,对曲霉菌亦有效。本研究结果表明,伊曲康唑注射液治疗真菌感染的疗效较为肯定,且不良反应少,疗程长亦未见不可逆的严重不良反应,并不增加 GVHD 和巨细胞病毒(CMV)感染率。关于伊曲康唑治疗儿童真菌感染的疗效和安全性评价,目前尚缺乏系统研究。本组对 3 例患儿治疗结果与不良反应与成人基本相似,均为轻度和短暂可逆的,多为消化

道不适症状,未观察到肝功能损害。鉴于 HSCT 术后真菌感染发生率高但确诊困难,一旦拟诊,应首先考虑使用强效广谱和不良反应小的抗真菌药物如伊曲康唑等足量正规治疗,有助于提高高危因素患者外周血 HSCT 术后成功率。

参考文献

- [1] Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) alliance registry [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48 (3): 265-273.
- [2] Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology [J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(2): 257-272.
- [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和治疗原则(修订版) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46 (7): 607-610.
- [4] Pagano L, Cairra M, Valentini CG, et al. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients [J]. Blood Rev, 2010, 24(2): 51-61.
- [5] Rafik S, Allan L, Byungse S. Infections in hemopoietic stem cell transplant recipients, Part I [J]. Clin Microbiol News, 2010, 32 (18): 135-141.
- [6] Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET) database [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(8): 1091-1100.
- [7] 耿良权, 刘会兰, 孙自敏, 等. 异基因造血干细胞移植并发肺部侵袭性真菌感染及其影响因素研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12(1): 30-32.
- [8] 董陆佳, 叶根耀. 现代造血干细胞移植治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 191-214.
- [9] 张玲, 尚振川, 苏春蓉, 等. 21 例造血干细胞移植术后医院感染临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(11): 1370-1372.
- [10] McCoy D, Depestel DD, Carver PL. Primary antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: current therapeutic concepts [J]. Pharmacotherapy, 2009, 29 (11): 1306-1325.
- [11] 王景枝, 刘代红, 许兰平, 等. 伊曲康唑在异基因造血干细胞移植患者真菌感染中的应用 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(1): 29-31.
- [12] Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients, a multicenter, randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2003, 138(9): 705-713.

(收稿日期: 2011-03-07)

本刊的专题、专栏,正在约稿中,有意组稿者请来电联系
刘志刚主任 (13638340047; 023-63876382; E-mail: editori-
al2002@vip.sina.com)。