

引用本文:陈丽娟,李进东,吴晓丽,等.两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染21例疗效观察[J].安徽医药,2021,25(1):169-172.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.042.

◇ 药物与临床 ◇



两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染21例疗效观察

陈丽娟¹,李进东^{2a},吴晓丽¹,秦海艳¹,朱燕潮¹,孔敏^{2b}

作者单位:¹南京医科大学附属淮安第一医院药学部,江苏 淮安 223300

²泰州市人民医院,^a药学部,^b科研处,江苏 泰州 225300;

通信作者:孔敏,女,副主任中药师,研究方向为药物临床试验,E-mail:462046088@qq.com

摘要: **目的** 观察两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染的疗效。**方法** 选取泰州市人民医院2018年1—12月收治的急性髓系白血病合并曲霉菌感染39例,按简单随机抽样法分为对照组($n=18$)和观察组($n=21$)。对照组采用单一的伏立康唑治疗,观察组采用两性霉素B脂质体与伏立康唑联合治疗;两组在治疗前、治疗中及治疗后均复查肌酐、尿素水平。**结果** 对照组治疗(15.72 ± 9.06) d,治疗前后肌酐和尿素水平比较 $P>0.05$;观察组治疗(17.90 ± 11.06) d,治疗前后肌酐(51.51 ± 17.95)、(116.37 ± 20.64) $\mu\text{mol/L}$ 和尿素水平(5.27 ± 1.43)、(9.96 ± 3.56) mmol/L 比较 $P<0.01$ 。观察组治疗有效率为90.47%高于对照组61.11%($Z=-2.045$, $P<0.05$)。**结论** 两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染病人的临床治疗效果明显优于单独使用伏立康唑,然而应注意控制剂量,监测肾功能。

关键词: 白血病;髓系; 曲霉菌病; 两性霉素B; 伏立康唑; 肾功能

Observation of curative effect of amphotericin B liposome combined with voriconazole for acute myeloid leukemia with aspergillus infection of 21 patients

CHEN Lijuan¹, LI Jindong^{2a}, WU Xiaoli¹, QIN Haiyan¹, ZHU Hongchao¹, KONG Min^{2b}

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, The Affiliated Huaian NO.1 People's Hospital of NanJing Medical University, Huaian, Jiangsu 223300, China; ^{2a}Department of Pharmacy, ^{2b}Department of Academic Research, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical efficacy of liposomal amphotericin B combined with voriconazole for acute myeloid leukemia with Aspergillus infection of 21 patients. **Methods** 39 patients from January to December 2018 with acute myeloid leukemia complicated with aspergillus infection admitted to the Department of Hematology from Taizhou People's Hospital were selected, they were randomly divided into control group ($n=18$) and observation group ($n=21$). The control group was treated with voriconazole alone, while the observation group was treated with liposomal amphotericin B combined with Voriconazole. The Creatinine and urea levels were reviewed before and after treatment in both groups. **Results** The control group had an average treatment (15.72 ± 9.06) d, and there was no significant difference in creatinine and urea levels before and after treatment ($P>0.05$); the observation group had an average treatment (17.90 ± 11.06) d, and the creatinine levels before and after treatment were (51.51 ± 17.95) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, (116.37 ± 20.64) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively, and the urea levels were (5.27 ± 1.43) mmol/L , (9.96 ± 3.56) mmol/L respectively, the difference was statistically significant ($P<0.01$). The effective rate of the observation group (90.47%) was higher than that of the control group (61.11%), and the difference was statistically significant ($Z=-2.045$, $P<0.05$). **Conclusion** Liposomal amphotericin B combined with voriconazole for acute myeloid leukemia patients with Aspergillus infection is significantly more effective than that of patients treated with voriconazole alone. However, attention should be paid to dose control and renal function monitoring.

Key words: Leukemia, myelogenous; Aspergillosis; Amphotericin B; Voriconazole; Renal function

近二十年来,恶性血液病病人侵袭性真菌感染(infection, IFI)的发病率呈逐年上升趋势^[1]。由于

IFI缺乏特异的临床表现和实验室检查特征,早期诊断困难,同时IFI治疗周期长、病死率较高,因此

对IFI发生的高危人群进行预防性抗真菌治疗十分必要^[2]。在现有的抗真菌药物中,两性霉素B(Amphotericin B, AMB)因其抗菌谱广,具有强大的杀真菌作用,在临床上有不可替代的价值,是治疗危重深部真菌病病人的首选药物,但因其严重的毒副作用,尤其是肾毒性,限制了它在临床的应用^[3]。故人们考虑将其制成脂质体制剂,以改变其在体内的分布来降低毒性^[4]。中国《血液病/恶性肿瘤病人侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)》和英国恶性血液病病人侵袭性真菌感染诊治指南均推荐将两性霉素B脂质体作为恶性血液病IFI一线预防治疗药物^[5-6]。近年来,根据有关指南提出由于单药标准治疗失败或不能耐受,以及多部位、多株耐药真菌感染的增多,为扩大经验性治疗中抗真菌谱的覆盖范围并增强疗效,作用机制不同的抗真菌药联合治疗方案的应用也逐渐增多,如棘白菌素药物联合伏立康唑或两性霉素B^[6]。然而对于顽固性侵袭性曲霉菌感染,临床上单独使用伏立康唑治疗,但效果较差^[7-8]。鉴于此,我们对急性髓系白血病合并曲霉菌感染病人使用伏立康唑联合两性霉素B脂质体抗真菌治疗。有文献报道两性霉素B脂质体与伏立康唑联合用药,对侵袭性曲霉菌感染的病人进行治疗,是一种疗效确切、不良反应少且费用较低的治疗方案^[9]。然而,我们在临床药物不良反应统计工作中发现,两性霉素B脂质体联合伏立康唑在治疗急性髓系白血病合并肺曲霉菌感染病人治疗过程中能够导致肾功能的损害。

本研究回顾性分析39例急性髓系白血病病人的临床资料,旨在探讨两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染病人中的疗效,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取泰州市人民医院血液科2018年1—12月收治的急性髓系白血病合并肺曲霉菌感染病人39例,病人按简单随机抽样法分为对照组($n=18$)和观察组($n=21$),年龄范围为26~75岁,所有病人均经影像学、肺组织活检或真菌培养阳性等检查手段确诊为急性髓系白血病合并曲霉菌感染,治疗前心、肝、肾功能均正常。病例剔除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②入院时检查心、肝、肾功能不全者;③同一病人反复多次入院;④入院前已行抗真菌治疗的病人。本研究病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本研究中,对照组采用单一的伏立康唑(晋城海斯制药有限公司,国药准字H20058963,批号20170902)进行治疗,首次使用剂量为6 mg/kg静脉注射,12 h一次,然后维持量4 mg/kg静脉注射,12 h一次;观察组在对照组基础上另加两性霉素B脂质体(上海上药新亚药业有限公司,国药准字H20030892,批号171007),首次给药剂量为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第二日开始增加 $0.25 \sim 0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,剂量逐日递增至维持量 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。期间根据病人肌酐、尿素水平情况进行调节,最后保持维持剂量进行治疗;两组在治疗前,治疗过程中及治疗后均对肌酐、尿素水平进行测定。

1.2.2 药物安全性评估 记录两组治疗前、后的血、尿常规,肝、肾功能检查,在治疗期间如果出现不良反应需做记录。对于轻度的不良反应给予对症处理,对于严重的不良反应需及时停药并对症处理,并对于该类病人记为无效。

1.2.3 疗效判定标准 痊愈:病人所有临床症状消失或明显减轻,实验室检查阴性,影像学检查肺部病灶基本吸收;好转:病人症状减轻,实验室检查阴性,影像学检查肺部病灶较前吸收。无效:临床症状无明显改善,或出现严重不良反应,实验室检查为阳性或影像学检查病灶无明显吸收^[9]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,率的比较采用Fisher's精确概率法,两组等级数据的比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人一般情况 两组病人性别、年龄、体质量及病史均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 急性髓系白血病合并肺曲霉菌感染39例
一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数 (男/女)	年龄/ 岁	体质量/ kg	病史/ 年	治疗时间/ d
对照组	8/10	56.17±13.42	67.94±5.96	7.83±4.48	15.72±9.06
观察组	9/12	57.23±15.37	66.24±7.97	7.08±3.45	17.90±11.06
t 值		0.214	1.618	0.459	0.506
P 值		0.832	0.120	0.651	0.619

2.2 使用两性霉素B脂质体不同给药剂量对急性髓系白血病病人肌酐、尿素的影响 急性髓系白血病病人肌酐、尿素水平随着两性霉素B脂质体给药

表2 两性霉素B脂质体不同给药剂量对21例急性髓系白血病合并肺曲霉菌感染病人肌酐、尿素的影响($n=21$)/ $\bar{x} \pm s$

项目	两性霉素B脂质体给药剂量						
	0.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0.35 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0.45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0.8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0.9 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	1.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹
肌酐/(μmol/L)	76.17±8.55	54.17±14.45	73.67±19.65	91.77±25.00	101.33±14.57	109.67±23.58	138.67±15.94
尿素/(mmol/L)	5.58±1.14	5.34±1.68	6.21±1.56	8.01±1.47	13.59±4.42	17.26±7.08	21.04±5.43

注:本研究中,肌酐正常值参考范围58~110 μmol/L,尿素正常值参考范围2.5~7.1 mmol/L。

剂量增加而升高,当给药剂量达到0.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹时,肌酐水平虽在正常范围内,但尿素水平已超出正常值范围;当给药剂量达到1 mg·kg⁻¹·d⁻¹时,肌酐、尿素水平均显著超过正常值范围。见表2。

2.3 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应总发生率与对照组比较显著升高($P<0.01$),其中腹泻和低钾血症不良反应发生率与对照组比较显著升高($P<0.05$);其他不良反应发生率与对照组比较经Fisher's确切概率法比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 急性髓系白血病合并肺曲霉菌感染病人39例不良反应发生率的比较/例(%)

组别	例数	纳差	恶心、呕吐	腹泻	幻觉	低钾血症	总发生率
对照组	18	2(11)	1(6)	0(0)	5(28)	0(0)	6(33)
观察组	21	3(14)	2(10)	6(29)	6(29)	6(29)	15(71)
P值		0.576	0.559	0.017	0.623	0.017	0.019

2.4 两组病人治疗前后对肌酐、尿素的影响 对照组治疗前后肌酐、尿素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗前后肌酐、尿素水平比较差异有统计学意义($P<0.01$);治疗前两组肌酐、尿素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组肌酐、尿素水平比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 急性髓系白血病合并曲霉菌感染39例治疗前后肌酐、尿素水平的变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	肌酐/(μmol/L)	尿素/(mmol/L)
对照组	18		
治疗前		59.04±14.94	4.45±1.83
治疗后		57.80±16.79	3.64±1.48
<i>t</i> 值		0.106	1.118
<i>P</i> 值		0.917	0.284
观察组	21		
治疗前		51.51±17.95	5.27±1.43
治疗后		116.37±20.64	9.96±3.56
<i>t</i> 值		10.566	2.976
<i>P</i> 值		< 0.001	0.009
两组比较 <i>t</i> , <i>P</i> 值			
治疗前		1.316, 0.198	1.411, 0.169
治疗后		7.526, < 0.001	3.325, 0.002

2.5 两组病人临床疗效对比情况 两组病人经过治疗,观察组有效率明显高于对照组,分别为90.47%、61.11%($Z=-2.045, P=0.041$)。

3 讨论

近年来,两性霉素B脂质体已经广泛应用于临床,抗深部真菌感染疗效确切,但其费用高,不良反应较多,许多病人因无法耐受而中断治疗,导致感染不能得到有效控制^[9-10]。有研究报道两性霉素B脂质体不良反应发生例数多于伏立康唑,但通过及早预防与处理,可以降低两性霉素B脂质体不良反应程度,使其发挥最大疗效,顺利完成治疗^[11-13]。Jørgensen等^[14]进行Meta分析结果显示,对于经验性治疗的粒细胞减少的肿瘤伴发侵袭性真菌感染病人,两性霉素B脂质剂较伏立康唑具有更强的疗效。另外,临床实践中也推荐对于伏立康唑治疗失败的病人,可尝试使用两性霉素B脂质体作为替代治疗^[15]。本研究中,观察组治疗导致的不良反应发生率高于对照组,观察组腹泻以及低钾血症发生率与对照组比较显著升高,说明观察组中两性霉素B脂质体在这些不良反应发生过程中起到了重要作用。所以,我们对于临床中单独使用伏立康唑治疗失败的顽固性曲霉菌感染病例,本院专家会诊后建议选用两性霉素B脂质体与伏立康唑联合治疗,旨在取得良好治疗效果的同时也减少两性霉素B脂质体的剂量,从而降低其不良反应发生率。本研究结果显示,两性霉素B脂质体联合伏立康唑组抗曲霉菌治愈率及有效率均高于伏立康唑组($P<0.05$),取得了较好的疗效。

随着两性霉素B脂质体在临床上的应用,最佳治疗剂量和最大耐受剂量还需要进一步研究和观察,并且应考虑病原菌种类、病情严重程度以及影响疗效的诸多因素,遵循个体化原则进行针对性治疗^[16-17]。庾胜等^[11]研究显示,两性霉素B脂质体组肾功能损害发生例数多于伏立康唑组,其肾毒性似乎与剂量相关,但是其研究导致肾毒性的准确剂量并没有报道。为此,在本研究中观察使用不同剂量的两性霉素B脂质体对急性髓系白血病病人肌酐、尿素的影响,两性霉素B脂质体能够升高急性髓系白血病病人肌酐、尿素水平,且呈剂量依赖性。当

给药剂量达到 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,两者水平分别为 $(109.67 \pm 23.58) \mu\text{mol/L}$ 、 $(17.26 \pm 7.08) \text{ mmol/L}$,肌酐水平虽在正常范围内,但尿素水平已超出正常值范围;当两性霉素B脂质体给药剂量达到 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,两者水平分别为 $(138.67 \pm 15.94) \mu\text{mol/L}$ 、 $(21.04 \pm 5.43) \text{ mmol/L}$,此时,其肌酐、尿素水平均显著超过正常值范围,这种情况下,临床医生意识到两性霉素B脂质体已造成病人肾功能损害,采取的紧急措施是降低两性霉素B脂质体剂量至安全维持水平。本研究的安全维持剂量为 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

然而,两性霉素B脂质体在抗侵袭性真菌感染上取得了较好疗效的同时,其肾损害不良反应更应该值得关注。笔者查阅国内外两性霉素B脂质体不良反应的相关报道,多见药物引起的皮肤不良反应:皮疹、静脉炎、药物外渗致皮肤、皮下组织坏死等^[18-19]。本研究显示,两性霉素B脂质体对急性髓系白血病人肾功能有显著影响,两性霉素B脂质体能够显著升高病人肌酐和尿素水平,我院肌酐正常值参考范围为 $(58 \sim 110) \mu\text{mol/L}$,尿素正常值参考范围为 $(2.5 \sim 7.1) \text{ mmol/L}$,本研究发现,两性霉素B脂质体与伏立康唑联合平均治疗 $(17.90 \pm 11.06) \text{ d}$,肌酐、尿素水平升高到 $(116.37 \pm 20.64) \mu\text{mol/L}$ 、 $(9.96 \pm 7.00) \text{ mmol/L}$,与单独使用伏立康唑组比较差异有统计学意义,且均超出正常值参考范围,造成肾损害。

综上所述,对于急性髓系白血病人合并曲霉菌感染病人,两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗效果虽优于单纯使用伏立康唑,但是,两性霉素B脂质体也能够导致肾功能的损伤,且存在剂量依赖性。本研究的不足之处在于样本量较少,仍需以后选取更多的临床样本资料进行再分析,以进一步了解不同剂量的两性霉素B脂质体对病人肾功能损伤的影响作用。

参考文献

- [1] BHATT VR, VIOLA GM, FERRAJOLI A. Invasive fungal infections in acute leukemia[J]. Ther Adv Hematol, 2011, 2(4): 231-247.
- [2] 刘欣,黄勇,杨栋林,等.不同方案伊曲康唑预防急性髓系白血病患者侵袭性真菌感染的研究[J].中华血液学杂志, 2013, 34(6): 502-506.
- [3] 郑锦燕,曾娟娟,宁易平.伏立康唑治疗重症患者侵袭性真菌感染的疗效和安全性评价[J].浙江临床医学, 2016, (2): 271-272.
- [4] 鲁珊珊,魏晓慧.抗生素脂质体的研究[J].中国抗生素杂志, 2018, 43(8): 979-989.
- [5] 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感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J].中华内科杂志, 2010, 49(5): 451-454.
- [6] VALLEJO C, FORTÚN J, STUDY GROUP FOR IFI MANAGEMENT. Strategies for the management of invasive fungal infections due to filamentous fungi in high-risk hemato-oncological patients[J]. Rev Esp Quimioter, 2019, 32(1): 31-39.
- [7] 盛雪鹤,史天陆.临床药师参与放化疗术后继发真菌感染的实践体会[J].安徽医药, 2016, 20(3): 593-594, 595.
- [8] 方会慧,许杜娟,孙旭群,等.伏立康唑预防/治疗侵袭性真菌病的临床应用分析[J].安徽医药, 2018, 22(1): 163-167.
- [9] 霍达凯.两性霉素B脂质体与伏立康唑联合治疗肺结核合并侵袭性肺曲霉病的疗效观察[J].中国医药指南, 2014, 12(11): 55-56.
- [10] 沈银忠.两性霉素B脂质体的临床合理应用[J].中国抗生素杂志, 2015, 40(7): 495-499.
- [11] 庾胜,张碧波.两性霉素B脂质体与伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病临床对比观察[J].山东医药, 2016, 56(4): 86-88.
- [12] 陶然,师金川,郭永征,等.两性霉素B去氧胆酸盐、两性霉素B脂质体和伏立康唑诱导治疗HIV相关性隐球菌脑膜炎的效果比较[J/CD].新发传染病电子杂志, 2019, 4(2): 97-102. DOI: 10.3877/j.issn.2096-2738.2019.02.005.
- [13] 廖巧芬,胡晓蓉,卢卫明,等.两性霉素B脂质体治疗恶性血液病真菌性肺炎不良反应的观察与护理[J].护士进修杂志, 2015, 30(23): 2170-2171.
- [14] JØRGENSEN KJ, GØTZSCHE PC, DALBØGE CS, et al. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (2): CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub3.
- [15] WALSH TJ, ANAÏSSIE EJ, DENNING DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
- [16] 张静,徐敬根.两性霉素B与两性霉素B脂质体治疗真菌感染的疗效比较[J].当代医学, 2011, 17(9): 102-103.
- [17] HAND EO, RAMANATHAN MR. Safety and tolerability of high-dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(8): 835-836.
- [18] 刘晓东,李佳楠,孙浩,等.两性霉素B与两性霉素B脂质体不良反应文献分析[J].中国临床药理学杂志, 2014, 23(4): 252-255.
- [19] LOO AS, MUHSIN SA, WALSH TJ. Toxicokinetic and mechanistic basis for the safety and tolerability of liposomal amphotericin B[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(6): 881-895.

(收稿日期: 2019-09-16, 修回日期: 2019-11-15)