

· 临床论著 ·

伏立康唑联合小剂量高三尖杉酯碱和格列卫 治疗慢性粒细胞白血病急变期 合并肺曲霉菌感染的疗效评价

肖喜春 司金春 陈淑霞 谷月丽 朱立梅

【摘要】目的 研究伏立康唑联合小剂量高三尖杉酯碱和格列卫治疗慢性粒细胞白血病（CML）转变为急性白血病（急变期 CML）合并肺曲霉菌感染（IPA）的疗效。**方法** 选取 CML 急变期合并肺曲霉菌感染患者 98 例，随机分为观察组（49 例）和对照组（49 例），两组均给予小剂量高三尖杉酯碱（HHT）和格列卫治疗；对照组加用氟康唑，观察组加用伏立康唑。**结果** 恶性血液病疗效方面，观察组患者有效率为 95.92%，对照组有效率为 91.84%，两组差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.952$ ， $P > 0.05$ ）；IPA 感染疗效方面，观察组患者有效率为 81.63%，对照组有效率为 65.31%，两组差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 5.137$ ， $P < 0.05$ ）；对照组和观察组患者的不良反应发生率分别为 55.10% 和 57.14%，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.037$ ， $P > 0.05$ ）。**结论** 伏立康唑联合小剂量的 HHT 和格列卫可作为治疗急变期 CML 合并 IPA 感染者一线用药方案，高效且安全。

【关键词】 伏立康唑；高三尖杉酯碱；格列卫；慢性粒细胞白血病急变期；肺曲霉菌感染

Evaluation of voriconazole and low-dose homoharringtonine and glivec in treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patient with chronic myeloid leukemia transformed into acute leukemia with pulmonary aspergillosis XIAO Xichun*, SI Jinchun, CHEN Shuxia, GU Yueli, ZHU Limei. *The Department of Hematology, The First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476100, China
Corresponding author: SI Jinchun, Email: sijinchun@163.com

【Abstracts】Objective To investigate the application and evaluation of voriconazole and low-dose homoharringtonine (HHT) and glivec in treatment of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in patient with chronic myeloid leukemia (CML) transformed into acute leukemia with pulmonary aspergillosis (the acute phase of CML). **Methods** Total of 98 patients at the acute phase of CML with IPA were selected and randomly divided into two groups. The 49 cases in observation group were treated with low-dose HHT, Gleevec treatment, fluconazole, while the 49 cases in control group were treated with low-dose HHT, Gleevec treatment and voriconazole. **Results** The effective rates of the observation group and the control group were 95.92% and 91.84%, respectively, with no significant differences ($\chi^2 = 0.952$, $P > 0.05$). For the treatment efficacy of IPA infection, the effective rates were 81.63% and 65.31%, respectively, with significant differences ($\chi^2 = 5.137$, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of the observation group and the control group were 57.14% and 55.10%, with no significant differences ($\chi^2 = 1.037$, $P > 0.05$). **Conclusions** Voriconazole and low-dose HHT and glivec could used as the first-line antibiotics for the treatment of IPA patients with CML.

【Key words】 Voriconazole; Homoharringtonine; Gleevec; Chronic myelogenous leukemia; Invasive pulmonary aspergillosis

近年来，恶性血液病发病率有所上升，慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia, CML）是常见的恶性血液性疾病，其主要分为慢性

期、加速期和急变期^[1]。传统慢性期和加速期的治疗均给予对症支持疗法，而急变期患者的治疗则以联合化疗、小剂量 Ara-C 单用治疗以及干扰素等治疗，但其疗效并不十分理想，且由于化疗导致的粒细胞减少和长期使用广谱抗菌药物、糖皮质激素及免疫抑制剂等导致患者免疫功能下降，较易发生肺

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.06.026

作者单位：476100 商丘市，河南商丘市第一人民医院血液内科（肖喜春、陈淑霞、谷月丽）；河南商丘医学高等专科学校（司金春）；江苏连云港市第一人民医院检验科（朱立梅）

通讯作者：司金春，Email: sijinchun@163.com

部感染。其中近几年侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的发病率有增加的趋势,感染者病死率高,已成为白血病患者的主要并发症之一^[2]。高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)以及格列卫是近来国外报道的效果较好的治疗慢粒急变的药物,而伏立康唑属于侵袭性曲霉病的一线用药,或对其他抗真菌药物治疗无效的补救用药,故本研究以98例急变期CML合并IPA患者为研究对象,以探讨上述3种药物的治疗效果,现将其报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取本院2008年2月至2013年6月收治的急变期CML合并肺曲霉感染者共98例为研究对象;所有患者均由临床症状、病历调查、CT检查及GM试验等联合确诊。诊断标准依据《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)》、《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3次修订)》、《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)》执行^[3-4]。排除标准:恶性肿瘤;细菌、病毒或其他病原体感染者;入组前3个月大量应用抗菌药物者。按随机数表发分为两组,其中观察组患者49例,男性35例,女性14例,年龄22~70岁,平均 (46.59 ± 6.63) 岁;病程3个月~6年,平均 (2.15 ± 0.63) 年;对照组患者49例,男性33例,女性16例,年龄20~70岁,平均 (45.71 ± 7.02) 岁;病程2个月~6年,平均 (2.13 ± 0.66) 年;两组患者的年龄、性别和病程等方面差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

二、治疗方法

两组患者均给予HHT静脉滴注,剂量为1~2 mg/d;给予格列卫(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号H20100263)口服,起始剂量400 mg/d,并逐步加至维持剂量600 mg/d。根据治疗过程中的反应适当调整剂量,并根据治疗过程中患者的反应合理调整剂量。其中观察组患者同时给予伏立康唑(辉瑞制药有限公司产品)每次7 mg/kg,静脉滴注,1次/12 h,10~14 d后改用伏立康唑片剂,剂量不变,口服1次/12 h,总疗程2~4周^[5]。对照组

患者同时给予氟康唑注射液(辉瑞制药有限公司产品)静脉滴注200 mg/100 ml,2次/d,疗程为2~4周。

三、疗效的评价

血液病的疗效评价标准^[6]:完全缓解:白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $\leq 450 \times 10^9/L$ 、未见异型细胞;缓解:白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 、减少50%以上、血小板计数 $\leq 450 \times 10^9/L$ 、可见幼稚髓细胞;未缓解:血细胞未达到部分缓解。

感染的疗效评价标准:参照我国卫生部颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》^[7]。痊愈:临床症状、体征消失,真菌学检查阴性;显效:病情明显好转,真菌学检查阴性;进步:临床表现改善,但真菌学检查仍为阳性;无效:用药72 h后真菌感染的临床症状及体征无改善,甚至恶化。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价:所有接受治疗的患儿治疗前、治疗中及治疗后行实验室检查,如常规检查肝肾功能、电解质、心肌酶谱、出凝血、心电图、超声和胸部CT等。观察症状、体征变化,记录有无皮疹、水肿、恶心、呕吐、腹泻以及视物模糊等不良反应。

四、统计学处理

采用SPSS 8.0统计学软件进行分析。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者的恶性血液病情况

对照组患者完全缓解28例,缓解17例,未缓解4例,总有效率为91.84%;观察组患者完全缓解29例,缓解18例,未缓解2例,总有效率为95.92%,观察组总有效率高於对照组,但两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.925$, $P > 0.05$),见表1。

二、两组患者IPA感染疗效的比较

治疗后,应用伏立康唑的观察组患者疗效显著优于应用氟康唑的对照组,两组患者总有效率差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.137$, $P < 0.05$),见表2。

三、安全性分析

治疗后,对照组患者不良反应发生率为

表1 两组患者恶性血液病的疗效比较

组别	例数	完全缓解[例(%)]	缓解[例(%)]	未缓解[例(%)]	总有效率(%)
对照组	49	28 (57.14)	17 (34.69)	4 (8.16)	91.84
观察组	49	29 (59.18)	18 (36.73)	2 (4.08)	95.92

表2 两组患者IPA感染疗效的比较

组别	例数	痊愈 [例 (%)]	显效 [例 (%)]	进步 [例 (%)]	无效 [例 (%)]	总有效率 (%)
对照组	49	13 (26.53)	19 (38.78)	10 (20.41)	7 (14.29)	65.31
观察组	49	18 (36.73)	22 (44.90)	5 (10.20)	4 (8.16)	81.63

表3 两组患者用药安全性分析

组别	例数	低血钾 [例 (%)]	肝功能异常 [例 (%)]	胃肠反应 [例 (%)]	心脏异常 [例 (%)]	WBC增高 [例 (%)]	头晕头痛 [例 (%)]	肾毒性 [例 (%)]	总不良反应发 生率 (%)
对照组	49	5 (10.20)	9 (18.37)	5 (10.20)	2 (4.08)	3 (6.12)	2 (4.08)	1 (2.04)	55.10
观察组	49	5 (10.20)	7 (14.29)	5 (10.20)	4 (8.16)	4 (8.16)	2 (4.08)	1 (2.04)	57.14

55.10%，观察组为 57.14%，两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.037$, $P > 0.05$)，提示两种药物安全性相似，见表 3。

讨 论

慢性粒细胞白血病是恶性血液常见的类型之一，在临床上已有 40 余年的历史，其治疗经历了联合化疗、干扰素、造血生长因子以及干细胞移植等进步，使得慢性粒细胞白血病患者的治疗结局有了一定程度的改善，中位生存期达到有效的提高^[8]。但对于 CML 急变期患者的治疗目前仍无统一标准的治疗方案，且常规联合化疗、单用小剂量阿糖胞苷、干扰素治疗疗效尚不理想。而基因靶向治疗药物格列卫的问世给 CML 急变期患者的治疗带来了福音，格列卫能特异性地抑制 BCR-ABL 酪氨酸蛋白激酶药物活性，进而抑制 BCR-ABL 基因(+)细胞的增殖和分化；而 HHT 经较多的文献研究已证实其为能够有效地杀伤免疫细胞，并对处于增殖周期的癌细胞具有明显的抑制效果，因而，目前多将两种药物联合应用，其优势主要有^[8]：①二者联合应用可减少药物用量，提高患者的耐受性；②治疗时间缩短，降低医疗费用；③提高治疗疗效，减少复发。

大量的文献研究证明了格列卫与 HHT 的有效性 & 安全性，但对于慢性粒细胞白血病急变期患者来讲，由于药物及患者自身因素等，常导致其免疫力迅速下降，较易合并肺部真菌感染，IPA 是指机体在不同生理状况下由曲霉菌属引起的肺内病变，临床调查显示，IPA 易在血液病、造血干细胞和器官移植、长时间使用皮质激素、使用免疫抑制剂及 AIDS 等患者身上发生^[9-10]。也是近几年慢性粒细胞白血病急变期发生率较高的并发症之一，大大增加了患者的治疗难度和病死率^[11]。

由于 IPA 异常凶险，病死率高，早期诊断及治

疗尤为重要，因而，在治疗 CML 的同时联合新型高效广谱抗真菌药物对于提高患者治疗效果及改善患者预后极为重要^[12]。

氟康唑和伏立康唑均是新型、高效的抗真菌药物，其中氟康唑是治疗白色念珠菌感染的常用药物，而伏立康唑是一种广谱的三唑类抗真菌药，是氟康唑的升级换代产品，其可有效抑制麦角甾醇的生物合成^[13]。临床报道显示，伏立康唑可显著抑制侵袭性曲霉病^[14]。

本研究结果显示，伏立康唑联合小剂量的 HHT 和格列卫后，两组患者恶性血液病治疗的总有效率差异无统计学意义，提示伏立康唑与氟康唑联合 HHT 和格列卫后均可有效地治疗 CML 急变期白血病。而 IPA 感染疗效比较结果显示，应用伏立康唑的观察组患者疗效显著优于应用氟康唑的对照组患者 ($P < 0.05$)，提示伏立康唑对于 IPA 更加敏感。安全性分析结果显示，两组患者不良反应发生率差异无统计学意义，提示两种药物均具有良好的安全性，这与以往结果一致^[15]。不良反应中多为伏立康唑与氟康唑引发，而因 HHT 和格列卫所导致的并发症较少，仅为 WBC 增高者 7 例，头晕、头痛者 4 例，肾毒性者 2 例，提示 HHT 和格列卫联合用药治疗 CML 急变期白血性安全可靠。对于不合并 IPA 感染者，可直接应用 HHT 和格列卫联合治疗，以提高疗效和安全性。

本研究表明，伏立康唑联合小剂量的 HHT 和格列卫可作为治疗 CML 急变期合并 IPA 感染者一线用药方案，高效且安全。

参 考 文 献

- 古学奎, 杨洪涌, 李文晞, 等. 全反式维甲酸, 三氧化二砷联合 HAE 方案序贯治疗急性早幼粒细胞性白血病[J]. 广东医学, 2010, 31(13): 1740-1741.
- 刘艳, 赵洪国. ATRA, ATO 联合小剂量 HHT 治疗急性早幼粒细胞白血病疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(19): 75-76.
- Serethanoglu S, Buyukasik Y, Goker H, et al. Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic

- leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol01) therapy[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(12):317-319.
- 4 袁焯, 李巍, 林冬, 等. 高三尖杉酯碱联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(11):752-757.
- 5 郭子文, 许晓军, 周云香, 等. 林高三尖杉酯碱联合全反式维甲酸治疗老年急性早幼粒细胞白血病的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 6(33):2518-2519.
- 6 Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1):396-409.
- 7 陈雅彬, 陈立, 钟文波. 格列卫联合干扰素治疗慢性粒细胞白血病50例[J]. *中国药业*, 2013, 22(19):103-104.
- 8 Chen Y, Peng C, SuHivan C, et al. Critical molecular pathways in cancerstem cells of chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2010, 24(9):1545-1554.
- 9 桂瑞瑞, 周健, 张艳莉, 等. EB 病毒感染与恶性血液病相关性研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2012, 6(3):195-197.
- 10 周海霞, 李原, 钱江湖, 等. 伏立康唑治疗儿童血液病合并侵袭性肺曲霉菌感染的临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(16):3627-3629.
- 11 冯晓博, 姚志荣, 廖万清. 光滑念珠菌及其相似种的鉴定, 流行病学和抗真菌药物敏感性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 7(1):125-128.
- 12 Mirhendi H, Bruun B, Schonheyder HC, et al. Molecular screening for *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* among Danish *Candida parapsilosis* group blood culture isolates: proposal of a new RFLP profile for differentiation[J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59(4):414-420.
- 13 梁芳, 赵会颖, 赵旭兰. 伏立康唑治疗老年肺部真菌感染分析[J]. *河北医药*, 2011, 33(16):2451.
- 14 杨勇刚. 伏立康唑单药及联合两性霉素B吸入治疗肺曲霉菌病15例的临床疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(9):140-143.
- 15 朱萍, 蒋正立. 伏立康唑的不良反应综述[J]. *中国药业*, 2011, 20(23):95-96.
- (收稿日期: 2014-01-12)
(本文编辑: 孙荣华)

肖喜春, 司金春, 陈淑霞, 等. 伏立康唑联合小剂量高三尖杉酯碱和格列卫治疗慢性粒细胞白血病急变期合并肺曲霉菌感染的疗效评价[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(6): 844-847.