

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.023

泊沙康唑在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中的应用研究*

郎 涛 徐艳芳 王增胜 王一淳 李蒙蒙 李 燕[△]

(新疆维吾尔自治区人民医院血液病科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的:研究泊沙康唑在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中的应用效果。**方法:**选取我院2018年1月~2019年9月收治的50例恶性血液病患者,按照随机数表法分为采取泊沙康唑预防的泊沙康唑组以及采取伊曲康唑预防的伊曲康唑组各25例,对两组预防效果进行对比。**结果:**泊沙康唑组预防治疗成功率为84.00%(21/25),显著高于伊曲康唑组的68.00%(17/25),侵袭性真菌病发生率为4.00%(1/25),显著低于伊曲康唑组的16.00%(4/25)($P<0.05$);给药前两组炎症细胞因子差异无统计学意义($P>0.05$),给药结束后均较本组给药前降低($P<0.05$),组间比较泊沙康唑组均低于伊曲康唑组($P<0.05$);泊沙康唑组治疗期间不良反应发生率为8.00%(2/25),伊曲康唑组治疗期间不良反应发生率为20.00%(5/25),两组不良反应发生率对比无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中泊沙康唑效果更佳且安全性高,可作为优选用药方案推广使用。

关键词:恶性血液病;侵袭性真菌病;泊沙康唑;伊曲康唑

中图分类号:R519;R55 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-108-04

Study on the Application of Posaconazole in the Prevention of Invasive Mycosis in Patients with Malignant Hematological Diseases*

LANG Tao, XU Yan-fang, WANG Zeng-sheng, WANG Yi-chun, LI Meng-meng, LI Yan[△]

(Department of Hematology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of posaconazole in the prevention of invasive mycosis in patients with malignant hematological diseases. **Methods:** Fifty patients with malignant hematological diseases treated in our hospital from January 2018 to September 2019 were randomly divided into Poisson conazole group ($n=25$) and itraconazole group ($n=25$). The preventive effects of the two groups were compared. **Results:** The success rate of preventive treatment in the posaconazole group was 84.00% (21/25), which was significantly higher than the 68.00% (17/25) of the itraconazole group, and the incidence of invasive fungal disease was 4.00% (1/25), significantly lower than that 16.00% (4/25) of the itraconazole group ($P<0.05$). There was no significant difference in inflammatory cytokines between the two groups before administration. ($P>0.05$), after the administration was lower than that before the administration of this group ($P<0.05$), compared between the groups, the posaconazole group was lower than the itraconazole group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions during the treatment of posaconazole group was 8.00% (2/25), and the incidence of adverse reactions during treatment of itraconazole group was 20.00% (5/25). The incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:** Posaconazole has better effect and high safety in the prevention of invasive mycosis in patients with malignant hematology.

Key words: Malignant hematological disease; Invasive mycosis; Posaconazole; Itraconazole

Chinese Library Classification(CLC): R519; R55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-108-04

前言

恶性血液病已经成为临床中较为常见的一类病症类型,除了常见的白血病外,再生障碍性贫血、骨髓异常增生综合征、浆细胞肿瘤如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、恶性组织细胞增生症等亦属于此类疾病范畴^[1-3]。由于恶性血液病患者普遍病情危重,自身免疫功能较差,容易合并多种并发症。侵袭性真菌病是恶性血液病患者十分常见的并发症之一,具有极高的致死率,通常

为感染念珠菌属以及曲霉属所致^[4,5]。尽管新的抗真菌药物层出不穷,恶性血液病患者侵袭性真菌病的发病率和死亡率仍居高不下,且存在经济性及给药途径上存在不同程度的问题。因此,如何预防及治疗侵袭性真菌病对患者的预后至关重要。三唑类抗菌药为临床常用的预防性及治疗性抗菌药物,具有抗菌谱广、抑菌效果好等特点^[6,7]。作为三唑类抗菌药的主要代表,泊沙康唑(Posaconazole)步入临床视野,将其应用于恶性血液病患者侵袭性真菌病预防工作中是否能够促使患者获得更大收益

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81460033)

作者简介:郎涛(1982-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:造血干细胞移植及血液系统恶性肿瘤诊治,

电话:15276720309, E-mail: langtao198212@163.com

[△] 通讯作者:李燕(1973-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:骨髓衰竭性疾病,电话:13639935315, E-mail: liyan232917@sina.com

(收稿日期:2020-03-03 接受日期:2020-03-27)

成为研究的重要临床课题^[9]。该药在亚洲于2013年上市,但是国内关于本药的临床应用报道较少,故本次研究围绕泊沙康唑在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中的应用效果展开分析,报道内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在医学伦理委员会审批同意后选取我院2018年1月~2019年9月收治的50例恶性血液病患者,按照随机数余数分组法分为两组各25例。泊沙康唑组中男17例、女8例;年龄20岁~66岁,平均年龄(41.85±4.35)岁;原发病类型:急性髓系白血病10例、急性淋巴细胞白血病8例、骨髓增生异常综合征7例;病程时间3个月~1.5年,平均病程(0.88±0.12)年;治疗方式:化疗12例、异基因移植7例、清髓性6例;粒细胞缺乏持续时间7~20 d,平均粒细胞缺乏持续时间(15.10±1.10)d。伊曲康唑组中男15例、女10例;年龄18岁~66岁,平均年龄(41.79±4.31)岁;原发病类型:急性髓系白血病11例、急性淋巴细胞白血病8例、骨髓增生异常综合征6例;病程时间2.5个月~1.5年,平均病程(0.82±0.18)年;治疗方式:化疗14例、异基因移植7例、清髓性4例;粒细胞缺乏持续时间8~20 d,平均粒细胞缺乏持续时间(15.15±1.15)d。纳入标准:(1)满足《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)》^[9]; (2)无本次研究所用药物禁忌者; (3)恶性血液病患者和(或)家属签署《知情同意书》。排除标准:(1)已经确诊为侵袭性真菌病者; (2)病情危重,恶性血液病患者和(或)家属放弃治疗者。两组恶性血液病患者一般资料间差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

伊曲康唑组采用伊曲康唑(比利时杨森制药公司,进口药品注册证号H20100786)预防,200 mg+0.9%氯化钠注射液500 mL静脉滴注,第1 d和第2 d早晚各1次,从第3 d起改为每天1次。

泊沙康唑组采用泊沙康唑(Merck Sharp & Dohme Ltd,进口药品注册证号H20181110)预防,每次1瓶(105 mL混悬液)口服。

两组均连续给药至粒细胞缺乏恢复或者是已经发生侵袭性真菌病。

1.3 观察指标

取预防治疗成功率、侵袭性真菌病发生率、炎性细胞因子、不良反应发生率为观察指标。预防治疗成功判定标准^[10]:整个治疗期间未更换用药,无药物相关毒性或者是疗效不明显中途停药。炎性细胞因子包括白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),于给药前、给药结束后采血测定,仪器设备为深圳迈瑞医疗生产的BS-220全自动生化分析仪。不良反应包括发热、恶心/呕吐、转氨酶升高。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,以t检验,计数资料采用率(%)表示,以 χ^2 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组预防治疗成功率、侵袭性真菌病发生率比较

泊沙康唑组预防治疗成功率为84.00%(21/25),显著高于伊曲康唑组的68.00%(17/25),侵袭性真菌病发生率为4.00%(1/25),显著低于伊曲康唑组的16.00%(4/25)($P<0.05$),见表1。

表1 两组预防治疗成功率、侵袭性真菌病发生率比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the success rate of preventive treatment and the incidence of invasive fungal disease between the two groups [n(%)]

Groups	n	Successful preventive treatment	Invasive fungal disease
Borshaconazole group	25	21(84.00)*	1(4.00)*
Itraconazole group	25	17(68.00)	4(16.00)

Note: Compared with the Itraconazole group, * $P<0.05$.

2.2 两组炎性细胞因子比较

给药前两组炎性细胞因子差异无统计学意义($P>0.05$),

给药后均较本组给药前降低($P<0.05$),组间比较泊沙康唑组均低于伊曲康唑组($P<0.05$),见表2。

表2 两组炎性细胞因子比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Table 2 Comparison of two groups of inflammatory cytokines ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Groups	IL-6		IL-8		TNF- α	
	Before administration	After administration	Before administration	After administration	Before administration	After administration
Borshaconazole group (n=25)	477.74±15.26	177.47±18.33**	287.89±14.11	99.98±12.21**	78.87±10.33	20.20±5.45**
Itraconazole group (n=25)	477.92±15.34	200.45±18.45*	288.00±14.15	121.44±12.56*	78.92±10.40	31.78±5.52*

Note: Compared with the same group before administration, * $P<0.05$; compared with the itraconazole group after administration, ** $P<0.05$.

2.3 两组不良反应发生率比较

泊沙康唑组治疗期间不良反应发生率为8.00%(2/25),伊曲康唑组治疗期间不良反应发生率为20.00%(5/25),两组不良反应发生率对比无统计学意义($P>0.05$),见表3。

3 讨论

侵袭性真菌病(Invasive Fungal Disease, IFD)为真菌侵入机体后于脏器组织或者是血液中快速繁殖后引起的炎症反应

表 3 两组不良反应发生率比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	n	Heat	Feel sick and vomit	Elevated transaminase	Incidence
Borshaconazole group	25	1 (4.00)	1 (4.00)	0 (0.00)	2 (8.00)
Itraconazole group	25	2 (8.00)	2 (8.00)	1 (4.00)	5 (20.00)

以及组织损伤的一种感染性疾病^[11,12]。恶性血液病已经成为严重影响人类身心健康并危及生命安全的常见病症类型,近些年来发病率呈现出明显上升态势^[13,14]。由于恶性血液病患者普遍病情较重,长期接受化疗、抗肿瘤治疗导致机体免疫功能较差,使其成为侵袭性真菌病的主要发病人群。但侵袭性真菌病的确诊较为困难,患者表现出来的症状容易被原发病所掩盖,一旦发现患者已近危重,往往在短时间内死亡^[15,16]。

随着医药科技的快速发展,抗菌药物种类增多,目前抗菌药物包括多烯类、三唑类、棘白菌素类三种^[17,18]。多烯类以两性霉素 B 为主要代表,虽抑菌效果较好但不良反应发生率亦高,棘白菌素类价格昂贵,难以在临床普及使用,而三唑类不仅抗菌谱广,还具有较好的经济性,故在临床中较为常用^[19,20]。第二代三唑类抗菌药对念珠菌以及曲霉菌均具有较好的杀伤效果,而侵袭性真菌病的主要病原菌恰恰包括以上两种,故将此类药物应用于预防工作中无疑能够取得良好的应用效果^[21,22]。

吴亚妹等^[23]在其研究中证实,采取泊沙康唑预防的泊沙康唑一级预防组中侵袭性真菌病仅发生 4 例,发生率 9%,而同期采用米卡芬净预防的对照组发生 9 例,发生率 26%,对比结果显示泊沙康唑取得的预防效果更佳。本次研究中采用泊沙康唑预防的泊沙康唑组侵袭性真菌病发生率仅为 4.00%,较采取伊曲康唑预防的伊曲康唑组 16.00%更低,尽管对照研究所用药物存在一定差异,但却均证实了泊沙康唑的有效性。但与之不同的是本次研究还围绕预防治疗成功率、炎性细胞因子、不良反应发生率等指标展开对比研究,进一步佐证泊沙康唑的疗效与安全性,成为本文的创新性及新颖性之所在。在与已有研究相互印证后本次研究得出了在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中泊沙康唑效果更佳且安全性高,可作为优选用药方案推广使用的论断依据。原因在于伊曲康唑尽管同样具有抗菌谱广等特点,但该药物进入患者体内后的生物利用度相对较低,并且恶性血液病患者需要使用多种药物治疗,伊曲康唑容易与其他治疗用药形成交叉感染,尤其是肝肾功能不全的患者更是需要谨慎使用,使其使用范围受到了较大的限制^[24,25]。泊沙康唑则是目前临床中常用的最新一代三唑类药物,相较于其他三唑类抗菌药物,该药物的抗菌谱得到了进一步的拓展^[26,27]。空腹口服给药时 3~4 h 即可以达到血药峰值,而餐后口服给药 4~10 h 能够达到血药峰值,血浆蛋白结合率高达 98%以上,且该药对组织穿透力强,能够抑制真菌甾醇,故其所发挥出来的抗菌作用更为明显^[28]。此外,泊沙康唑并不是细胞色素 P450(Cytochrome P450, CYP450)的酶系统底物,无需经过该系统代谢,而是经由广泛分布于肠道的三磷酸腺苷酶所依赖的细胞膜转运蛋白排出,几乎不从肾脏排出,故对轻中度肾功能不全患者无需调整用药,适用人群更广且安全性更高^[29,30]。由于目前恶性血液病患者已经成为侵袭性真菌病的高危人群,一旦发病其死

亡率可高达 60%以上^[31],而本次研究通过随机对照试验证实了泊沙康唑的有效性,故将其应用于侵袭性真菌病预防工作中能够满足降低侵袭性真菌病发病率、改善恶性血液病患者预后的目的,具有重要的推广使用价值。

综上所述,在预防恶性血液病患者侵袭性真菌病中,临床应用泊沙康唑效果更佳且安全性高,可作为优选用药方案推广使用。

参考文献(References)

- [1] Jeffrey L Lew, Joshua L Fenderson, Mark G Carmichael. Next-Generation Gene Sequencing Differentiates Hypoplastic Myelodysplastic Syndrome from Aplastic Anemia [J]. *Hawaii J Med Public Health*, 2017, 76(2): 10-12
- [2] Zuo YX, Cheng YF, Zhang LP, et al. Wilms'tumor 1 mRNA expression: a good tool for differentiating between myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in children? [J]. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 2019, 24(1): 480-486
- [3] 徐宵寒,张路,段明辉.评价泊沙康唑预防血液系统疾病患者粒细胞缺乏期侵袭性真菌病的效果 [J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(1): 32-35, 57
- [4] Garcia-Vidal C. Current therapeutic options in invasive mycosis and potential therapeutic role of isavuconazole [J]. *Rev Iberoam Micol*, 2018, 35(4): 192-197
- [5] W Lv, Liu Q, Fan Z, et al. Autoimmune Hematological Diseases Following Haploidentical Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant Compared with Matched Sibling and Unrelated Donor[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26505-26514
- [6] 刘洁,胡小平,刘伟.三唑类抗真菌新药泊沙康唑和伏立康唑简介[J]. *菌物学报*, 2018, 37(10): 1391-1398
- [7] Khushbu Kushwaha, Nagendra Kaushik, Lata, et al. Design and synthesis of novel 2H-chromen-2-one derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as lead antimicrobials [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(7): 1795-1801
- [8] Martin Hoenigl, Juergen Prattes, Peter Neumeister, et al. Real-world challenges and unmet needs in the diagnosis and treatment of suspected invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological diseases: An illustrative case study[J]. *Mycoses*, 2017, 61(3): 201-205
- [9] 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病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(6): 453-459
- [10] Olsson, Cecilia, Athlin, Elsy, Sandin-Boj, Ann-Kristin, et al. Sexuality is not a priority when disease and treatment side effects are severe: conceptions of patients with malignant blood diseases [J]. *Journal of Clinical Nursing*, 2014, 22(23-24): 3503-3512
- [11] Qi Deng, Hai-rong Lv, Xue-mei Lin, et al. Empirical antifungal treatment for diagnosed and undiagnosed invasive fungal disease in

- patients with hematologic malignancies[J]. *Current Medical Research & Opinion*, 2017, 34(7): 1-19
- [12] 黎宇苗,王顺清,周铭,等.泊沙康唑预防再生障碍性贫血移植患者侵袭性真菌病的临床观察 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(2): 137-141
- [13] Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(2): 197-207
- [14] Toshiaki Yamada, Yasuhito Nannya, Atsushi Suetsugu, et al. Late Reactivation of Hepatitis B Virus after Chemotherapies for Hematological Malignancies: A Case Report and Review of the Literature[J]. *Internal Medicine*, 2017, 56(1): 115-118
- [15] 施毅,赵江南.侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(7): 500-505
- [16] Ryoji Kobayashi, Daiki Hori, Hirozumi Sano, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Children and Adolescents with Hematologic and Malignant Diseases: A 10-Year Analysis in a Single Institute in Japan [J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2018, 37(12): 1282-1285
- [17] Wiederhold NP. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3): 333-339
- [18] 李艳,于力.恶性血液病患者侵袭性真菌病初级预防的现状与未来[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(2): 627-632
- [19] Castelli MV, Derita MG, López SN. Novel antifungal agents: a patent review (2013 - present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(4): 415-426
- [20] 曹江,江学维,章成,等.泊沙康唑抗侵袭性真菌感染文献计量分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(24): 5537-5540
- [21] 陈苗,庄俊玲,段明辉,等.泊沙康唑在重型再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗初级预防真菌感染中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(2): 128-131
- [22] Cavusoglu BK, Yurttas L, Cankilic MY, et al. Synthesis, Antibacterial, Antifungal, Antimycobacterial Activity Evaluation of Novel 1,2,4-triazole Derivatives Bearing 4-Aminophenyl Moiety[J]. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2017, 14(8): 938-948
- [23] 吴亚妹,曹永彬,李晓红,等.泊沙康唑一级预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的效果及安全性评估 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(3): 885-889
- [24] 栗方,李志荣,赵建宏,等.2016~2017年河北地区侵袭性真菌感染的病原菌分布特征[J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(5): 257-263
- [25] George Dimopoulos, Frantzeska Frantzeskaki, Marinos Kosmopoulos, et al. Endomyocardial and pericardial aspergillosis in critically ill patients[J]. *Mycoses*, 2017, 60(9): 576-580
- [26] 余莉华,林丹娜,巫一立,等.泊沙康唑预防或挽救性治疗儿童白血病粒细胞缺乏期侵袭性真菌感染的回顾性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(10): 745-748
- [27] Maher Alharbi, Rae-Kiran Jhinger, Terence Wuerz, et al. Marked peripheral eosinophilia due to prolonged administration of posaconazole[J]. *Jmm Case Reports*, 2017, 4(6): e005100
- [28] 宫本法,林冬,魏辉,等.伏立康唑在急性髓系白血病诱导化疗期间初级预防侵袭性肺曲霉感染的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, (5): 1269-1274
- [29] 宫本法,刘云涛,张广吉,等.泊沙康唑初级预防在急性髓系白血病化疗期间的作用[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(6): 528-531
- [30] Liebenstein TK, Widmer KM, Fallon MJ. Retrospective analysis of goal drug level attainment of posaconazole for invasive fungal infection prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia pre- and post-switch to tablet formulation [J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2017, 24(8): 599-603
- [31] Hu J. Undefined invasive fungal disease: a perspective from the Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2017, 56(6): 395-397

(上接第 69 页)

- [22] Li H, Hu B, You B, et al. Combined laparoscopic and thoracoscopic Ivor Lewis esophagectomy for esophageal cancer: initial experience from China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(8): 1376-1380
- [23] 彭鹤云,荆火俊,王春年.胸腔镜辅助与传统食管癌根治术后患者围手术期红细胞免疫、细胞免疫及应激激素的变化[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(1): 35-38
- [24] 刘业,周晔,陈波,等.辐照红细胞输注对围术期食管癌患者血清炎症因子水平及预后的影响[J]. *检验医学*, 2017, 32(4): 295-298
- [25] Wang Y, Chen C. Survival following video-assisted thoracoscopic versus open esophagectomy for esophageal carcinoma [J]. *J BUON*, 2016, 21(2): 427-433
- [26] 黄修明,陈献珊,陈锋夏.全胸腔镜食管癌根治术对食管癌患者炎症反应及应激反应的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(5): 104-107
- [27] Merritt RE. Initial experience of total thoracoscopic and laparoscopic Ivor Lewis esophagectomy [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2012, 22(3): 214-219
- [28] 陈立如,谢琛,陈梅花,等.胸腹腔镜对比开放 Ivor-Lewis 术治疗食管中下段癌的疗效分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(35): 53-58
- [29] 赵元,张仁泉,王云海,等.腔镜 Ivor-Lewis 与 McKeown 术式治疗胸中下段食管癌的近期临床疗效观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(16): 48-50
- [30] 殷亚俊,毛小亮,童继春,等.胸腹腔镜联合胸部小切口 Ivor Lewis 食管癌根治术的应用[J]. *广东医学*, 2016, 37(21): 139-141