

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0053-04

## 伏立康唑治疗改善中枢神经系统曲霉病患者的预后

中枢神经系统曲霉病的死亡率接近 100%，治疗效果急需改进。伏立康唑治疗侵袭性曲霉病的有效率和生存率都显著优于两性霉素 B，而且，与其他抗真菌药相比，伏立康唑也能更好地穿透血脑屏障，进入中枢神经系统。我们回顾性地评价了 81 例使用伏立康唑治疗的确诊 ( $n=48$ ) 或疑诊 ( $n=33$ ) 为中枢神经系统曲霉病患者的预后和生存率，完全和部分反应率为 35%，不同疾病组反应率有差异：血液系统恶性肿瘤 54%，其他疾病 50%，长期免疫抑制 45%，实体器官移植 36%，造血干细胞移植 16%。中枢神经系统曲霉病患者的生存率为 31%，中位存活时间 390d。其中 31 例患者接受神经外科治疗，包括开颅/脓肿切除术 ( $n=14$ )、脓肿引流 ( $n=12$ )、脑室分流 ( $n=4$ ) 及放置 Ommaya 管 ( $n=1$ )。多因素分析结果显示，神经外科治疗与生存率改善有关 ( $P=0.02$ )。造血干细胞移植病人生存率较低 ( $P=0.02$ )，但 32 例中 7 例存活，中位存活时间 203d。通过这个大规模人群分析，我们可以得出结论：伏立康唑与神经外科治疗相结合，是目前中枢神经系统曲霉病切实可行的最佳治疗选择。

### 1 介绍

随着大剂量化疗、造血干细胞移植以及实体器官移植或自身免疫病接受免疫抑制治疗的病人不断增加，侵袭性曲霉病导致的死亡率也呈上升趋势。1997 年，侵袭性真菌感染占美国感染性疾病相关死亡的第七位，且近年来侵袭性曲霉病导致的死亡大大增加。侵袭性曲霉病是一种通过空气传播的疾病，大多数患者表现为肺炎或鼻窦炎。然而，在急性白血病或异基因造血干细胞移植合并侵袭性曲霉病的患者中，中枢神经系统曲霉病占 14%~42%。而且，曲霉菌被认为是骨髓移植病人脑脓肿最常见的病原菌。同样，肿瘤病人尸检结果显示，

中枢神经系统是侵袭性曲霉病第二位最常累及的系统。侵袭性曲霉病的预后与受累器官有关。局限性肺部感染的死亡率最低，而播散性感染或中枢神经系统曲霉病的死亡率可高达 100%。由于有关中枢神经系统曲霉病患者生存的详细资料仅来源于个案报道，因此无法形成特定的治疗建议。

中枢神经系统曲霉病预后差的原因之一是抗真菌药物很难穿透血脑屏障到达中枢神经系统。两性霉素 B、伊曲康唑、卡泊芬净在脑脊液或脑组织中的浓度都非常低，甚至可以忽略不计。新型三唑类抗真菌药伏立康唑能够穿透血脑屏障，到达人的中枢神经系统，脑脊液-血浆浓度比为 0.22:1。而且，2 例肺曲霉病患者尸检结果显示，脑组织中有高浓度的伏立康唑（分别为 11.8 $\mu\text{g/g}$  和 58.5 $\mu\text{g/g}$ ），提示伏立康唑有在脑组织中聚积的特性。一项大规模随机对照研究显示，伏立康唑作为一线治疗药物，对各种侵袭性曲霉病的疗效均显著优于两性霉素 B。而且，已有少数伏立康唑成功治疗中枢神经系统曲霉病的报道。本文回顾性分析了 81 例采用伏立康唑治疗中枢神经系统曲霉病的病例。

### 2 患者、材料和方法

#### 2.1 患者定义

中枢神经系统曲霉病患者资料来源于在临床研究或特许使用项目中接受伏立康唑治疗的 747 例侵袭性曲霉病患者数据库。所有患者按照预先确定的诊断标准分为确诊或疑诊中枢神经系统曲霉病。不符合诊断标准的病例判为也许感染，不进入本研究。

#### 2.2 伏立康唑治疗

采用伏立康唑单药治疗。静脉给药的用法为第一天 6mg/kg，每 12h 给药 1 次，之后 3~4mg/kg，每 12h 给药 1 次。口服给药的用法为体重  $\geq 40\text{kg}$  的患

者第一天给予负荷剂量 400mg，每天 2 次，维持剂量 200mg，每天 2 次；体重<40kg 的患者第一天负荷剂量 200mg，每天 2 次，维持剂量 100mg，每天 2 次。如果无治疗相关性不良反应，且伏立康唑治疗 3d 效果不佳，静脉用药的维持剂量可以提高至 5mg/kg，每 12h 给药 1 次，口服用药可提高至 300mg，每天 2 次（体重≥40kg）或 150mg，每天 2 次（体重<40kg）。

2.3 疗效和生存率评估

完全反应定义为全部临床体征和放射检查病变完全消失。部分反应定义为全部临床体征和放射检查病变显著改善。不满足上述标准的判为治疗失败。生存分析的时段为从开始伏立康唑治疗至末次随访。

按照 5 类不同病种分别进行治疗反应和生存率评估：①造血干细胞移植；②血液系统恶性肿瘤；③实体器官移植；④由于疾病或药物（如皮质类固醇激素）导致的长期免疫抑制；⑤其他疾病。

2.4 统计分析

采用比例危险度分析进行生存率分析，并计算多变量的危险度：原发疾病、诊断的确定性、神经外科治疗、基线期类固醇激素治疗和基线期中性粒细胞缺乏（中性粒细胞计数<0.5/nL）。采用生存分析时序检验找出其中对生存率具有显著性影响的因素。制作 Kaplan–Meier 生存曲线。统计学显著性水平设为  $P<0.05$ ，统计分析采用 SAS 6.09（SAS Institute, Cary, NC）。

3 结果

3.1 基线特征

共入选 81 例中枢神经系统曲霉病，其中确诊 48 例，疑诊 33 例，参加临床研究 36 例，特许用药项目 45 例，详细资料见表 1。

大多数患者（96%，78/81）入组前接受过其他抗真菌药物治疗，中位治疗期为 31d，包括两性霉素 B 常规制剂（ $n=57$ ）或其脂质制剂脂质体两性霉素 B（ $n=38$ ）及两性霉素 B 脂质复合体（ $n=8$ ）、伊曲康唑（ $n=37$ ）、5-氟胞嘧啶（ $n=22$ ）或卡泊芬净

表 1 伏立康唑治疗 81 例中枢神经系统曲霉病患者的基线特征

	数据
患者总数	81
确诊例数（%）	48（59）
疑诊例数（%）	33（41）
年龄	
中位值	43 岁
范围	9 月~81 岁
性别	
男性	47
女性	34
入组前抗真菌治疗例数（%）	78（96）
疗程	
中位值	31 天
范围	2 天~88 月
药物，例数	
两性霉素 B（或其脂质制剂）	76
伊曲康唑	37
5-氟胞嘧啶	22
卡泊芬净	5
原发疾病，例数（%）	
造血干细胞移植	32（39）
血液系统肿瘤	13（16）
实体器官移植	11（14）
长期免疫抑制	11（14）
其他*	14（17）

注：\* 外科手术 2 例，创伤 2 例，肾功能不全 2 例，多发性神经根病 1 例，肝硬化 1 例，结核病 1 例，阻塞性肺病 1 例，慢性鼻窦炎 1 例，未知 3 例。

（ $n=5$ ）。大多数患者（ $n=54$ ，67%）入组前接受过 1 种以上抗真菌药物治疗。改用伏立康唑治疗的原因因为治疗失败（ $n=62$ ），不耐受（ $n=1$ ），开始预定的研究方案（ $n=10$ ）及未知（ $n=8$ ）。

大多数患者处于严重免疫抑制状态（表 1）。32 例造血干细胞移植中，异基因移植 30 例，自体移植 2 例。13 例血液系统恶性肿瘤中，急性白血病 11 例，骨髓增生异常综合征 1 例，恶性淋巴瘤 1 例。11 例实体器官移植中，肝移植 6 例，肾移植 3 例，心脏移植 2 例。11 例长期免疫抑制患者的原发疾病如下：慢性肉芽肿性疾病 4 例，皮质类固醇激素治疗 5 例，HIV 感染 1 例，先天性粒细胞缺乏症 1 例。14 例其他疾病包括外科手术 2 例，创伤 2

例, 肾功能不全 2 例, 多发性神经根病 1 例, 肝硬化 1 例, 结核病 1 例, 阻塞性肺病 1 例, 慢性鼻窦炎 1 例, 未知 3 例。

### 3.2 治疗反应和生存率

伏立康唑治疗的疗程为 1~1128d (中位值 51d)。81 例患者中, 28 例 (35%) 表现为完全或部分反应 (表 2)。末次随访时, 25 例 (31%) 存活, 存活时间为 3~1245d (中位值 69d; 表 2)。25 例存活病例的中位生存时间 390d, 其中 15 例停止伏立康唑治疗后中位生存时间 237d (1~473d)。血液系统恶性肿瘤、实体器官移植和造血干细胞移植的生存率较其他疾病和长期免疫抑制患者低, 分别为 15%, 27% 和 22% (表 2)。32 例造血干细胞移植合并的中枢神经系统曲霉病患者中, 7 例存活, 中位生存时间 203d (17~689d)。13 例血液系统恶性肿瘤中, 7 例 (54%) 伏立康唑治疗有效, 然而这组病人的生存率仅 15% (表 2), 4 例 (31%) 死于中枢神经系统曲霉病, 7 例 (54%) 死于其他原因 (如急性白血病复发、细菌感染等)。其他疾病组由于非中枢神经系统曲霉病死亡的比例较低 (9%~22%)。

### 3.3 多因素危险度分析

对多种可能与预后有关的危险因素进行多因素分析的结果显示, 诊断的确定性 (确诊/疑诊) 及基线期类固醇激素治疗对生存率无显著影响 (风险率分别为 1.1 和 1.3, 可信区间分别为 0.6~1.9 和 0.7~2.4,  $P$  值分别为 0.82 和 0.35)。基线期中性粒细胞缺乏有引起死亡率增加的趋势 (风险率 1.9, 可信

区间 0.9~4.3,  $P=0.12$ )。造血干细胞移植患者的生存率显著低于其他病种, 风险率为 2 (可信区间 1.1~3.6,  $P=0.02$ )。有趣的是, 神经外科治疗 (首次诊断中枢神经系统曲霉病后任何时间) 能够改善生存率 (风险率 2.1, 可信区间 1.1~3.9;  $P=0.02$ )。共 31 例患者接受神经外科治疗, 包括开颅/脓肿切除术 ( $n=14$ )、脓肿引流 ( $n=12$ )、脑室分流 ( $n=4$ ) 及放置 Ommaya 管 ( $n=1$ )。与其余 50 例未接受神经外科治疗或不知接受何种治疗的患者 (单病灶 12 例, 多病灶 27 例, 未知 11 例) 相比, 31 例接受神经外科治疗的患者颅内单病灶比例略高 (单病灶 14 例, 多病灶 11 例, 未知 6 例)。

### 3.4 微生物学

50 例患者真菌检查阳性 (烟曲霉 44 例, 构巢曲霉 5 例, 土曲霉 3 例, 黄曲霉 2 例, 包括 1 例三重感染和 2 例双重感染), 其中 13 例采用 NCCLS M38A 检测法进行了体外伏立康唑敏感性试验 (烟曲霉 10 例, 构巢曲霉 2 例, 土曲霉 1 例), 伏立康唑最小抑菌浓度范围 (0.03~0.5 $\mu\text{g/mL}$ ,  $\text{IC}_{90}$  0.5 $\mu\text{g/mL}$ ) 与发表的资料一致, 且这些菌株并没有对伊曲康唑 (范围 0.03~1.0 $\mu\text{g/mL}$ ;  $\text{IC}_{90}$  0.25 $\mu\text{g/mL}$ ) 或两性霉素 B (范围 0.5~2.0 $\mu\text{g/mL}$ ;  $\text{IC}_{90}$  1.0 $\mu\text{g/mL}$ ) 产生耐药性, 尽管先前大量接触过这些药物。

### 3.5 伏立康唑治疗期间的不良事件

全部 81 例中枢神经系统曲霉病患者中, 有 73 例 (90%) 在伏立康唑治疗期间共发生 485 次不良事件, 大部分被判为与原发疾病或中枢神经系统曲霉病有关, 其中 32 例患者发生的 59 次 (12%) 不

表 2 81 例确诊或疑诊中枢神经系统曲霉病患者接受伏立康唑治疗的治疗反应、生存率及死亡原因

原发疾病	病例数	VRC* 中位治疗时间 d (范围)	CR* 例数/PR* 例数	稳定例数/失败例数	中位生存时间 d (范围)	曲霉病致死的病例数 (%)	报道的存活例数 (%)
血液系统恶性肿瘤	13	96 (5~522)	2/5	2/4	113 (7~759)	4 (31)	2 (15)
其他	14	82 (1~946)	2/5	3/4	130 (11~969)	5 (36)	6 (43)
长期免疫抑制	11	122 (9~1128)	1/4	3/3	222 (10~1128)	3 (27)	7 (64)
实体器官移植	11	39 (7~825)	0/4	2/5	78 (8~1245)	7 (64)	3 (27)
干细胞移植	32	20 (3~390)	2/3	3/24	28 (3~689)	18 (56)	7 (22)
合计	81	51 (1~1128)	7/21	13/40	69 (3~1245)	37 (46)	25 (31)

注: VRC 指伏立康唑; CR, 完全反应; PR, 部分反应。

良事件被认为与伏立康唑有关。最常见的伏立康唑相关性不良反应包括肝功能异常 ( $n=11$ ), 视觉障碍 ( $n=8$ ), 皮疹 ( $n=7$ )。在由于不良反应停止应用伏立康唑的 21 例患者中, 8 例被认为与伏立康唑有关 (肝功能实验值升高 4 例, 皮疹 1 例, 急性胰腺炎 1 例, 骨髓再生障碍 1 例, 心动过速 1 例)。

#### 4 讨论

本研究是目前最大规模的中枢神经系统曲霉病临床特征、治疗反应和生存率的报道。为增加诊断的确定性, 采用了公认的诊断标准来诊断中枢神经系统曲霉病。本研究中 59% 的病例是确诊的中枢神经系统曲霉病, 有中枢神经系统诊断标本的阳性结果。而且, 大多数 (83%) 患者处于因疾病或药物引起的严重免疫抑制状态。

过去很少有人对中枢神经系统曲霉病的治疗反应给予特别关注。在近期的一项评论中, 34 例中枢神经系统曲霉病患者对两性霉素 B 或伊曲康唑为主的治疗仅有 3 例 (9%) 表现出完全或部分反应。而且, 这些病人的长期生存也非常罕见, 一项大规模回顾性研究中死亡率高达 99%。鉴于这些历史资料以及本研究入组前治疗失败率之高, 伏立康唑的治疗效果令人鼓舞, 完全和部分反应率高达 35%, 生存率 31%, 中位存活时间长达 390d。其中还有部分长期存活的病例, 认为这些病例的中枢神经系统曲霉病可能已得到治愈, 尽管主要见于那些免疫抑制水平较低或慢性潜在免疫抑制的病人。很多因素决定侵袭性曲霉病的预后, 也可能影响本研究的结果。然而, 生存率显著改善以及部分病例终止治疗后长期存活的事实表明, 伏立康唑治疗是改善预后最主要的影响因素。

有明确危险因素的病人, 如造血干细胞移植患者, 中枢神经系统曲霉病的死亡率依然很高。既往研究显示, 骨髓移植合并任何部位侵袭性曲霉病的完全和部分反应率仅为 15%, 因此, 本研究中造血干细胞移植患者 16% 的治疗反应率至少与骨髓移植合并任何部位侵袭性曲霉病的反应率相当。而且,

32 例伏立康唑治疗的造血干细胞移植合并中枢神经系统曲霉病患者中, 7 例中位生存期达到 203d, 证明这样的高危病人偶尔也可以获得长期生存。

感染组织或脓肿的切除可以清除可能具有繁殖能力的真菌而药物又很难穿透的区域, 尤其在肺、鼻窦、骨感染侵袭性曲霉病时, 提倡外科手术治疗。然而, 神经外科治疗对于中枢神经系统曲霉病的意义尚未进行全面评价, 少量资料仅来源于个案报道。Coleman 等报道了 1 例存活的中枢神经系统曲霉病患者, 并回顾性分析了 25 例既往存活病例的个案报道, 有趣的是, 这 26 例患者中, 20 例接受了神经外科治疗, 其中 15 例接受颅骨切开术, 6 例接受立体定向置管引流或腔内置管。值得关注的是, 本研究中在中枢神经系统感染任何阶段接受神经外科治疗的病人, 尽管治疗手段各不相同, 生存率却得到显著提高。

当然, 这项回顾性研究在选择哪些病人接受神经外科治疗方面可能会存在选择偏倚, 但是, 伏立康唑治疗能够延缓中枢神经系统曲霉病的进展, 从而允许对中枢神经系统感染的并发症如颅内高压、致命性出血等采取更有效的治疗措施。关于神经外科治疗与伏立康唑相结合治疗中枢神经系统曲霉病的疗效需进一步研究进行更为详尽的评价。

总之, 伏立康唑是目前中枢神经系统曲霉病最有前途的治疗选择, 但和其他部位侵袭性曲霉病一样, 对中枢神经系统曲霉病治疗的最佳疗程仍不明确。延长治疗至所有病变完全消失且潜在易患因素去除可能是比较好的选择, 每例患者治疗时都需谨慎考虑。本研究结果显示, 对于中枢神经系统曲霉病而言, 强化治疗可能改善预后, 必要时可联合神经外科治疗。应评价采用伏立康唑与其他抗真菌药联合治疗、加大药物剂量及更好的辅助治疗等方案, 以进一步改善治疗效果。

注: 文献出处: Clinical trials and doestvation. 2005, 106 (8): 2641-2645

(北京金源耀业医药科技有限公司 郭慧兰译)