【临床研究】

伏立康唑治疗儿童血液肿瘤继发侵袭性真菌感染的文献回顾分析

沈 陶，王丽华，谢晓恬*
（上海市同济医院儿科，上海 200065）

摘要：目的 回顾分析综合评价伏立康唑治疗儿童血液肿瘤继发侵袭性真菌感染（invasive fungal infection，IFI）的效果。**方法** 通过网络资源共享信息平台，采用系统分析法，检索我国主流医学数据库，收集伏立康唑治疗儿童血液肿瘤 IFI 相关病例报道，统计归纳总体疗效、安全程度及相关临床信息。**结果** 总计收集基本完整、可供分析临床资料 21 篇，含 558 例病例报道。结果如下：①伏立康唑治疗儿童血液肿瘤 IFI 总有效率达 81.36%。②婴儿期与年长儿均适用。③伏立康唑疗效优于两性霉素，但与棘白菌素类药物疗效无差异。④国产与进口制剂疗效相似（80.88% *vs* 82.75%，$P = 0.683$）。⑤安全性高。⑥常见不良反应为轻微消化道反应、肝脏损伤和低钾血症。**结论** 伏立康唑作为治疗儿童血液肿瘤 IFI 首选抗真菌药，临床需在严格执行相关诊疗指南基础上，不断总结和提高 IFI 诊治质量，并关注其潜在耐药性发展趋势。

关键词：伏立康唑；儿童血液肿瘤；真菌感染；文献回顾
中图分类号：R733；R519 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)09-0941-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.008

Literature review of voriconazole in the treatment of invasive fungal infection secondary to blood tumors in children

SHEN Tao, WANG Lihua, XIE Xiaotian*
(*Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200333, China*)

Abstract: ***Objective*** To review and analyze the effects of voriconazole in the treatment of invasive fungal infection (IFI) secondary to blood tumors in children. ***Methods*** Through the network resource sharing information platform, systematic analysis method was used to search the mainstream medical database in China, and the case reports on voriconazole treatment of IFI in children with blood tumors were collected. The overall efficacy, safety degree and related clinical information were statistically summarized. ***Results*** A total of 21 clinical data, including 558 cases, were collected and could be analyzed. The results were as follows. The total effective rate of voriconazole in the treatment of IFI in children with blood tumors was 81.36%. Voriconazole was suitable for both infants and older children. The efficacy of voriconazole was better than that of amphotericin, but there was no difference between voriconazole and echinocin. The efficacy of domestic and imported preparations of voriconazole was similar (80.88% *vs* 82.75%, $P=0.683$). Voriconazole has high safety. The common adverse reactions of voriconazole were mild gastrointestinal reactions, liver injury and hypokalemia. ***Conclusion*** Voriconazole is the preferred antifungal drug for the treatment of IFI in children with hematologic tumors. It is necessary to constantly summarize and improve the quality of diagnosis and treatment of IFI based on strict implementation of relevant diagnosis and treatment guidelines, and pay attention to the development trend of potential drug resistance..

Key words: voriconazole; blood tumor in children; fungal infection; literature review

收稿日期：2023-05-28
作者简介：沈陶，主管护师，研究方向：儿科专科护理。
通信作者：谢晓恬，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：儿童血液肿瘤。
基金项目：上海市先进适宜技术推广项目(2013SY073)

近年来，随着诊治技术的不断进步，各类儿童血液疾病远期疗效已获显著提高[1—3]。然而，在原发疾病所致免疫缺陷的基础上，各种先进有效疗法，如急性白血病强烈化疗、造血干细胞移植及再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）的免疫抑制疗法等均将导致患儿免疫功能进一步下降。此外，经外周静脉穿刺的中心静脉导管（peripherally inserted central venous catheter，PICC）等技术的普及，亦显著提升了各类机会性感染的易感性和发生率[4—7]，其中侵袭性真菌感染（invasive fungal infection，IFI）的有效防治，为儿童血液肿瘤的研究重点之一[4,8]。

随着辅助检测技术的进步、传统药物的改进及新药的研发，各类抗真菌药不断问世。中华医学会及儿科学会均提出了血液肿瘤 IFI 诊断标准和治疗原则[9—11]，二者内容与诊疗要点基本相同，均具有显著科学性、有效性及临床可操作性，其中伏立康唑被二者推荐为治疗 IFI 的首选药物之一。现结合自身经验，采用系统分析法[12—14]，通过网络收集近年来国内相关报道，对伏立康唑治疗我国儿童血液肿瘤 IFI 有效性、安全性、潜在优越性及医护合作要点等进行较全面、客观的归纳分析，以供临床参考。

1 资料与方法

参照相关指南所列 IFI 诊疗技术标准，经网络收集和分析所有正式报道的病例资料。

1.1 诊断要点

儿童血液肿瘤 IFI 诊断条件[9—11]：①宿主因素，即 IFI 易感性，包括血液肿瘤等基础疾病，长期应用广谱抗生素、糖皮质激素或化疗药物等免疫抑制剂所致免疫缺陷，以及 PICC 等侵入性操作等。②临床证据，以特殊影像学表现为主，并结合相关感染部位症状、体征等临床依据。③微生物学证据，无菌体液或病理组织所获真菌感染确诊依据，可除外污染因素的体液标本真菌检测阳性，以及半乳甘露聚糖和 D 葡聚糖抗原阳性等为临床诊断价值的依据。

根据上述 3 方面诊断条件的参考价值程度，将 IFI 进行分层诊断[11]：①确诊：具备无菌采集标本的真菌感染证据。②临床诊断：在符合宿主因素基础上，具备诊断价值的临床证据和微生物学证据。③拟诊：同时具备宿主因素及临床证据。

1.2 疗效标准

按中国 IFI 工作组制定的疗效标准[15]：①痊愈：临床症状和体征消失，影像学检查基本正常。②显效：临床症状和体征好转，影像学好转≥ 50%。③进步：临床症状和体征稍有好转，影像学好转＜ 50%。④无效：临床表现及影像学检查均无好转或恶化。痊愈和显效计入有效。

1.3 询证病例资料汇总

检索万方、维普中文科技期刊、中国知网、PubMed 等主流医学数据库，以“儿童血液肿瘤”“侵袭性真菌感染”“深部真菌病”“伏立康唑”等为关键词，共获取自 2009 年 1 月至 2022 年 12 月国内伏立康唑治疗儿童血液肿瘤继发 IFI 的临床报道共 30 篇，剔除非正式发表、重复报道、未严格遵照诊疗标准、联合用药或因数据含糊缺失而无法统计者，余 21 篇临床数据较完整并可供分析的文献[16—36]，其中接受伏立康唑单药治疗病例共计 558 例。归纳分析中国儿童血液病 IFI 流行病学、伏立康唑疗效及相关信息、安全性，以及与其他常用抗真菌药的疗效对比，客观评价伏立康唑总体效应与临床地位。

2 结果

2.1 临床病例汇总

在前述的 558 例病例中，男女比例约为 2 ∶ 1，年龄 5 个月～ 16 周岁。在明确显示原发血液肿瘤疾病诊断的 455 例中，分别为急性淋巴细胞白血病 344 例、急性髓系白血病 98 例、AA 13 例。在能够明确显示感染部位和病原体种类的报道中，有 462 例累及呼吸道。仅 89 例显示病原菌。在明确显示 IFI 诊断分型的 255 例中，分别为确诊 36 例、临床诊断 133 例及拟诊 86 例。

2.2 伏立康唑疗效与相关分析

2.2.1 总有效率及疗效变迁

按前述疗效标准评价，可见 454 例有效（痊

愈＋显效），总有效率 81.36%。为探索随时间变化而潜在的耐药性变化，以所有文献资料时间中点（2015 年）为界，比较前阶段（2009 至 2015 年）与后阶段（2016 至 2022 年）的疗效，结果显示前阶段有效率（86.41%，248/287）显著高于后阶段（79.33%，215/271）（$\chi^2 = 4.939$，$P = 0.026$）。

2.2.2 进口与国产疗效比较

共 9 篇报道（含 281 例）明确显示，所用伏立康唑品牌[26—29,32—36]分别为进口伏立康唑 136 例，国产伏立康唑 145 例，归纳两组总有效率分别为 80.88%（110/136）和 82.75%（120/145），显示进口与国产品牌的疗效无显著差异（$\chi^2 = 0.166$，$P = 0.683$）。

2.2.3 年龄影响因素

仅 1 篇文献报道全组 20 例均为婴儿期病例（6 ～ 11 个月）[33]，与明确显示病例年龄均＞ 1 周岁的另 17 篇、共 432 例比较，两组疗效分别为 90.00%（18/20）和 84.26%（364/432），提示婴儿期与其他年龄段患儿疗效无显著差异（$\chi^2 = 0.143$，$P = 0.706$）。

2.3 不良反应

在明确显示伏立康唑主要不良反应的 504 例中，根据发生概率高低排序为，以转氨酶增高为主的轻度肝脏损害（偶见胆红素增高）42 例（8.33%）、消化道反应（恶心呕吐或腹泻等）25 例（4.96%）、低钾血症 17 例（1.83%）、视力障碍 9 例（1.79%）、以尿素氮轻微增高为主的肾脏损伤 8 例（1.59%）、以头痛头晕为主的神经毒性 6 例（1.19%），以及偶发皮疹或输液局部静脉炎等。上述不良反应均可逆，对症治疗后均明显缓解，且未见因不良反应导致停药治疗或脏器不可逆损伤的报道。

2.4 伏立康唑与其他常用抗真菌药对比

共有 6 篇文献对伏立康唑与其他常用抗真菌药的效应进行了对比。结果显示，总计伏立康唑有效率（77.32%，75/97）明显高于两性霉素 B（44.90%，44/98）[29,35—36]（$\chi^2 = 21.545$，$P = 0.000$），与卡泊芬净（73.33%）[20,33]或米卡芬净（66.67%）[26]的疗效差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。在常见不良反应中，除伏立康唑的消化道反应发生率显著低于两性霉素 B 外（6.67% *vs* 24.68%，$\chi^2 = 9.267$，$P = 0.002$）[35—36]，伏立康唑其他常见不良反应发生率与两性霉素 B、卡泊芬净及米卡芬净等差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。

3 讨论

近年来，血液肿瘤患者远期疗效不断提高，有效控制及治疗相关继发性免疫缺陷所致感染亦获显著成果。近期研究显示，我国恶性血液肿瘤化疗相关病死率已下降至 1.50%，然而我国血液肿瘤 IFI 病死率仍高达 11.70%[4]。

目前，临床常用抗真菌药主要包括多烯类（如两性霉素 B）、三唑类（如伏立康唑、伊曲康唑）及棘白菌素类（如卡泊芬净、米卡芬净）等。伏立康唑的作用机制为通过竞争性抑制真菌羊毛甾醇 142-去甲基化酶，抑制麦角甾醇生物合成，同时使羊毛甾醇累积，进而发挥抗真菌作用。伏立康唑具有针对念珠菌属、新型隐球菌、曲霉菌属、镰刀菌属及荚膜组织胞浆菌等的广谱抗真菌活性，尤其适用于儿童血液肿瘤深部真菌感染[4,32]。

由于血液肿瘤 IFI 多为侵袭性曲霉菌感染，多见于下呼吸道，故血液肿瘤 IFI 诊断标准和治疗原则均将伏立康唑列为一线药物[4,9—11,15]。因 IFI 发病率远低于一般化脓菌感染，故临床报道较少。本文采用国际常用的罕见病系统分析的方式[12—14]，通过归纳分析最大程度地客观反映伏立康唑对我国儿童血液肿瘤疾病继发 IFI 的疗效。

本组 558 例伏立康唑治疗儿童血液肿瘤 IFI 主要效应如下：①疗效显著：总有效率达 81.36%。②安全性高：转氨酶增高、消化道反应或低钾血症等常见不良反应程度均轻微，可控且可逆，对症处理后对治疗无影响。③疗效对比：伏立康唑疗效优于两性霉素 B，与米卡芬净、卡泊芬净等棘白菌素类疗效相同；国产与进口品牌疗效并无差异；婴儿亦适用。④潜在耐药性趋势：伏立康唑在 2015 年前后有效率

分别为86.41%、79.33%，待进一步核实。

4 归纳与展望

本文资料显示既往报道存在以下主要缺陷：①诊断分型含糊：558例中仅255例显示确诊、临床诊断或拟诊等诊断分型，无法统计不同临床分型有效率及差异。②缺乏多中心研究报道。③未见常见不良反应与药物输液浓度、速度相关性分析。④部分资料因未参照指南推荐的诊断标准与疗效标准而欠规范，本文30篇文献仅21篇可供统计分析。⑤文献均未能提供疗效与病原体种类相关性，难以进一步分析。⑥由于临床多以有效报道为主，可能存在病例选择偏倚倾向，导致疗效被高估。

5 结论

伏立康唑作为治疗儿童血液肿瘤IFI首选抗真菌药之一，临床需在严格执行相关诊疗指南基础上，不断总结和提高IFI诊治质量，并关注其潜在耐药性发展趋势，未来期待开展更多前瞻性、多中心研究。

参考文献：

[1] Jacola LM, Conklin HM, Krull KR, *et al*. The impact of intensified CNS–directed therapy on neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(36): 4218-4227.

[2] Partanen M, Phipps S, Russell K, *et al*. Longitudinal trajectories of neurocognitive functioning in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Pediatr Psychol, 2021, 46(2): 168-178.

[3] van der Plas E, Qiu W, Nieman BJ, *et al*. Sex-specific associations between chemotherapy, chronic conditions, and neurocognitive impairment in acute lymphoblastic leukemia survivors: a report from the childhood cancer survivor study[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(5): 588-596.

[4] 中国医师协会血液科医师分会, 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(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763.

[5] Xiao M, Chen SC, Kong FR, *et al*. Distribution and antifungal susceptibility of Candida species causing candidemia in China: an update from the CHIF-NET study[J]. J Infect Dis, 2020, 221(Suppl 2): S139-S147.

[6] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, *et al*. Revision and update of consensus definition of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1367-1376.

[7] Ghez D, Calleja A, Protin C, *et al*. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131(17): 1955-1959.

[8] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.

[9] 黄晓军. 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(草案)[J]. 中华内科杂志, 2005, 7: 554-556.

[10] 《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与治疗原则(修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(7): 607-610.

[11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.

[12] Drumond VZ, Salgado LS, Salgado CS, *et al*. The prevalence of clinical features in patients with Aarskog-Scott syndrome and assessment of genotype-phenotype correlation: a systematic review[J]. Genet Res(Camb), 2021, 2021: 6652957.

[13] 李威, 谢晓恬. 中国儿童先天性角化不良的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(8): 591-594.

[14] Li FX, Li W, Qiao XH, *et al*. Clinical features of dyskeratosis congenita in mainland China: case reports and literature review[J]. Int J Hematol, 2019, 109(3): 328-335.

[15] 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(第四次修订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709.

[16] 石苇, 谢晓恬, 蒋莎义, 等. 儿童血液病合并侵袭性肺部真菌感染的规范诊断与伏立康唑疗效研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(4): 153-156.

[17] 刘嵘, 师晓东, 李君惠, 等. 26例儿童血液病及恶性肿瘤侵袭性曲霉菌病分层诊断与治疗[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(6): 1133-1135.

[18] 王弘, 孙灿, 李佳特, 等. 恶性血液病患儿继发侵袭性肺部真菌感染4例的诊断和治疗[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(7): 595-597.

[19] 孟美丽, 张敬东, 杜香洲, 等. 伏立康唑对白血病患儿伴侵袭性肺部真菌感染的疗效评价[J]. 抗感染药学, 2016, 13(5): 1038-1039.

[20] 赵淑玲, 白玉新. 伏立康唑联合卡泊芬净治疗儿童白血病合并侵袭性真菌病疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(8): 13-16.

[21] 汤长超. 伏立康唑与卡泊芬净治疗儿童血液病并深部真菌感染的效果对比分析[J]. 医药前沿, 2020, 10(19): 108-109.

[22] 鲍春, 宋振飞. 伏立康唑治疗白血病患儿肺部真菌感染10例临床分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2011, 16(6): 271-274.

[23] 陈敏, 李昌崇, 周海霞, 等. 伏立康唑在儿童急性白血病肺曲霉菌感染二级预防中的应用[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(6): 454-457.

[24] 郑丽. 伏立康唑治疗儿童白血病侵袭性肺部真菌感染疗效分析[J]. 中外医药, 2015, 34(14): 112-113.

[25] 陈懿建, 张立群, 万通, 等. 伏立康唑治疗48例儿童急性白血病侵袭性真菌感染的临床观察[J]. 赣南医学院学报, 2013, 33(6): 842-844.

[26] 昊小艳, 金润铭, 肖燕, 等. 伏立康唑与米卡芬净在儿童恶性血液病深部真菌感染中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(16): 1383-1385.

[27] 赵雪莲, 王西阁, 栾斌, 等. 伏立康唑治疗小儿恶性血液病真菌性肺炎的效果分析[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(7): 151-152.

[28] 郭豆豆, 赵文理, 郭万亮. 伏立康唑早期经验性治疗急性白血病患儿肺部真菌感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(17): 4258-4259.

[29] 张本山, 吴攀, 何姗, 等. 伏立康唑治疗儿童白血病侵袭性肺部真菌感染疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2017, 9(5): 389-391.

[30] 周海霞, 李原, 钱江潮, 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.

[31] 徐慧娟, 庞秀英, 李学荣, 等. 伏立康唑治疗儿童血液病合并侵袭性真菌感染的疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(10): 957-959.

[32] 赵爱玲, 刘炜. 伏立康唑治疗儿童血液系统恶性肿瘤伴发侵袭性真菌感染的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(2): 12-14.

[33] 崔永忠. 伏立康唑治疗小儿恶性血液758病真菌性肺炎的效果[J]. 临床检验杂志(电子版), 2016, 5(4): 205-207.

[34] 李海亮, 刘礼平, 赖文鸿, 等. 国产伏立康唑治疗儿童白血病肺部真菌感染[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(12): 756-758.

[35] 易雪岚, 冒青, 蒋焰, 等. 两性霉素B和伏立康唑治疗儿童急性淋巴细胞性白血病化疗期侵袭性真菌感染分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1627-1630.

[36] 金晟娴, 李丹. 两种抗菌药物对儿童ALL化疗期继发侵袭性真菌感染疗效及安全性的影响[J]. 中外医学研究, 2021, 19(5): 60-62.

(编辑：虞　瑛)