

两性霉素 B 与伏立康唑治疗急性淋巴细胞性白血病 患儿化疗期真菌感染的疗效比较*

李蓉 钱怀玉 方拥军 傅彩红

(南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 江苏 南京 210000)

【摘要】 目的 探讨两性霉素 B 与伏立康唑治疗急性淋巴细胞性白血病(ALL)患儿化疗期真菌感染的疗效。方法 纳入 2018 年 3 月—2024 年 3 月本院 82 例 ALL 化疗期真菌感染患儿, 随机分为 A 组和 B 组, 每组 41 例。A 组采用两性霉素 B 治疗, B 组采用伏立康唑治疗。比较治疗后两组患儿疗效, 治疗前后炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)、降钙素原(PCT)、T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及治疗过程中不良反应(视觉反应、消化不良、肝肾功能损伤、神经毒性)发生情况。结果 B 组治疗总有效率优于 A 组($P < 0.05$)。治疗后, B 组的 CRP、TNF- α 、PCT 低于 A 组($P < 0.05$); B 组的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于 A 组($P < 0.05$); B 组的不良反应发生率低于 A 组($P < 0.05$)。结论 相比于两性霉素 B, 伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染疗效更好, 可降低机体炎症反应并提升免疫能力, 且不良反应更少。

【关键词】 两性霉素 B; 伏立康唑; 急性淋巴细胞性白血病; 化疗期; 真菌感染

【中图分类号】 R552 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 10. 010

Comparison of the curative effect of amphotericin B and voriconazole on fungal infection in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy

LI Rong, QIAN Huaiyu, FANG Yongjun, FU Caihong

(Department of Hematology and Oncology, The Affiliated Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

【Abstract】 **Objective** To compare the curative effect of amphotericin B and voriconazole on fungal infection in children with acute lymphoblastic leukemia(ALL) during chemotherapy. **Methods** A total of 82 children with fungal infection during ALL chemotherapy were enrolled and randomly divided into group A($n=41$) and group B($n=41$) from March 2018 to March 2024, 41 cases in each group. Group A was treated with amphotericin B, while group B was treated with voriconazole. The curative effect after treatment, inflammatory factors [C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT)] and T lymphocyte subsets(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) before and after treatment, and occurrence of adverse reactions(visual reactions, gastrointestinal adverse reactions, liver-kidney function damage, neurotoxicity) during treatment in the two groups were compared. **Results** The total response rate of group B was better than that of group A(87.80% vs 65.85%, $P < 0.05$). After treatment, CRP, TNF- α and PCT in group B were lower than those in group A($P < 0.05$), CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in group A ($P < 0.05$), and incidence of adverse reactions was lower than that in group A(26.83% vs 48.78%, $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with amphotericin B, curative effect of voriconazole is better on fungal infection in ALL children during chemotherapy, which can reduce inflammatory response and enhance immunity, with fewer adverse reactions.

【Key words】 Amphotericin B; Voriconazole; Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy period; Fungal infection

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20211009)

通信作者:傅彩红, E-mail:18951769541@126.com

引用本文:李蓉,钱怀玉,方拥军,等.两性霉素 B 与伏立康唑治疗急性淋巴细胞性白血病患儿化疗期真菌感染的疗效比较[J].西部医学,2025,37(10):1461-1464. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 10. 010

急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)是好发于儿童的恶性肿瘤之一,在所有白血病中占比超过 70%,为儿童全部恶性肿瘤患者的 25%^[1-2]。ALL 特征为未成熟前体细胞克隆性增殖,病情进展快,临床表现为贫血、出血和各种感染等,目

前 ALL 的治疗主要是以化疗为主,其临床缓解率可达 95%^[3-4]。但 ALL 患儿由于骨髓造血功能异常,导致三系减少,机体免疫功能下降,且化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时也可抑制正常骨髓造血,从而降低机体免疫功能,导致机体并发各种感染,尤其是真菌感染^[5]。

真菌感染的因素主要有化疗期间药物导致的粒细胞缺乏、静脉置管以及 ALL 本身导致的机体免疫力低下等,严重的真菌感染会影响整个化疗进程的进展,导致患儿预后不佳,甚至死亡^[6-7]。针对真菌感染需要早发现和早诊疗,抗真菌药物的使用是预防和治疗真菌感染的主要方法。目前治疗 ALL 化疗期真菌感染的药物主要有两性霉素 B、伏立康唑,本研究主要是比较两性霉素 B 与伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染的疗效,已为临床上对于 ALL 化疗期抗真菌感染药物选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2018 年 3 月—2024 年 3 月本院 82 例 ALL 化疗期真菌感染患儿,随机分为 A 组和 B 组,每组 41 例。A 组采用两性霉素 B 治疗,B 组采用伏立康唑治疗。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:①符合儿童 ALL 诊断标准^[8]。②符合血液病真菌感染的诊断标准^[9]。③年龄≤18 岁。④近半月未使用其它抗真菌药物。⑤患者家属或监护人知情同意本研究并签字。排除标准:①其他类型白血病。②其他恶性肿瘤病史。③合并病毒及细菌感染。④对本研究药物过敏者。⑤合并肝肾功能不全。

1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗 所有患儿均行化疗治疗;若出现贫血、血小板偏低予以输注相应成分血治疗,白蛋白偏低者予以输注白蛋白,注意补充营养及维持患儿内环境稳定。

1.3.2 抗真菌治疗 A 组:予以两性霉素 B 治疗;开

始经中心静脉导管泵入注射用两性霉素 B(上海上药新亚药业股份有限公司,国药准字 H31020821) 0.1 mg/kg·d,以后逐渐增加至 0.6 mg/kg·d。B 组:予以伏立康唑治疗;第 1 天经中心静脉导管泵入伏立康唑(晋城海斯制药有限公司,国药准字 H20058963) 7 mg/kg,第 2 天起经中心静脉导管泵入伏立康唑 6 mg/kg·d。两组患者均治疗 3 周。

1.4 观察指标 ①疗效:参照《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)》^[6],完全缓解:观察期内患儿存活,真菌感染相关症状、体征及影像学异常全部消失,微生物学证据未提示真菌感染;部分缓解:观察期内患儿存活,真菌感染相关症状、体征及影像学异常有所改善,微生物学证据未提示真菌感染;无效:真菌感染相关症状、体征及影像学异常无改善甚至加重,微生物学证据仍提示真菌感染;死亡:患儿因真菌感染死亡。总有效率为完全缓解和部分缓解总占比。②炎症因子:于治疗前后抽取两组患儿空腹静脉血,分离血清,采用 ELISA 测定两组 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、α 肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、降钙素原(procalcitonin,PCT)。③T 淋巴细胞亚群:于治疗前后抽取两组患儿空腹静脉血,分离血清,采用 FACS CantoII 流式细胞仪,试剂产自英国 Becton Dickinson 公司,检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。④安全性分析:比较两组患儿治疗过程中的不良反应。

1.5 统计学分析 采用 SPSS25.0 软件处理数据,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料例(*n*)及率(%)表示,行 χ^2 检验,检验标准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 两组患儿一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [$n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s, n=41$]

Table 1 Comparison of general information between the two groups of children

组别	性别		年龄(岁)	ALL 疾病恢复		真菌感染部位			病原菌类型			
	男	女		完全缓解	部分缓解	肺	血液	肝脏	其他	白色念珠菌	热带念珠菌	曲霉菌
A 组	25(61.0)	16(39.0)	8.06±1.12	26(63.4)	15(36.6)	17(41.5)	12(29.3)	7(17.1)	5(12.2)	21(51.2)	11(26.8)	9(22.0)
B 组	18(43.9)	23(56.1)	8.15±1.19	22(53.7)	19(46.3)	14(34.1)	16(39.0)	5(12.2)	6(14.6)	19(46.3)	14(34.1)	8(19.5)
χ^2/t	2.396		0.352	0.804		1.290			0.520			
<i>P</i>	0.122		0.725	0.370		0.733			0.772			

2.2 两组患儿疗效比较 B 组的治疗总有效率高高于 A 组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿炎症因子比较 治疗前,两组患儿

CRP、TNF-α、PCT 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 B 组的 CRP、TNF-α、PCT 低于 A 组($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组疗效比较 [$n(\times 10^{-2})$]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率
A 组	16(36.59)	11(26.82)	14(34.15)	27(65.85)
B 组	23(56.10)	13(31.71)	5(12.20)	36(87.80)
χ^2				5.549
<i>P</i>				0.018

表 3 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		TNF- α (ng/mL)		PCT(ug/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	77.54 \pm 9.75	38.54 \pm 4.12 ^①	11.24 \pm 2.56	2.51 \pm 0.32 ^①	1.02 \pm 0.16	0.67 \pm 0.11 ^①
B 组	81.13 \pm 10.23	20.16 \pm 3.51 ^①	12.15 \pm 2.11	1.36 \pm 0.21 ^①	1.07 \pm 0.18	0.41 \pm 0.06 ^①
<i>t</i>	1.627	21.744	1.756	19.238	1.329	13.287
<i>P</i>	0.108	<0.001	0.083	<0.001	0.188	<0.001

注:与本组治疗前比较,① $P < 0.05$ 。表 4 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ ($\times 10^9/L$)		CD4 ⁺ ($\times 10^9/L$)		CD8 ⁺ ($\times 10^9/L$)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	3.56 \pm 0.51	4.15 \pm 0.76 ^①	1.86 \pm 0.25	2.73 \pm 0.52 ^①	0.82 \pm 0.12	1.06 \pm 0.18 ^①	2.02 \pm 0.23	2.18 \pm 0.32 ^①
B 组	3.71 \pm 0.71	5.23 \pm 0.92 ^①	1.97 \pm 0.36	2.95 \pm 0.41 ^①	0.87 \pm 0.16	1.25 \pm 0.23 ^①	2.05 \pm 0.27	2.42 \pm 0.41 ^①
<i>t</i>	1.099	5.795	1.607	2.127	1.600	4.166	0.542	2.955
<i>P</i>	0.275	<0.001	0.112	0.037	0.113	<0.001	0.590	0.004

注:与本组治疗前比较,① $P < 0.05$ 。表 5 两组不良反应比较 [$n(\times 10^{-2})$]

组别	消化道反应	视觉障碍	肝肾功能损害	神经毒性	总发生率
A 组	12(29.27)	2(4.88)	5(12.20)	1(2.44)	20(48.78)
B 组	6(14.63)	2(4.88)	3(7.32)	0(0.00)	11(26.83)
χ^2					4.201
<i>P</i>					0.040

3 讨论

ALL 导致淋巴细胞的质性缺陷,进而导致低 γ 球蛋白血症和细胞介导的免疫力低,使得患儿易受到某些细菌、病毒和真菌感染,而 ALL 的治疗方式主要以化疗为主,化疗药物又可进一步增加上述风险,导致长期而严重的中性粒细胞缺少,并破坏粘膜屏障,使得感染风险增高,有文献^[10-11]报道,ALL 患儿化疗后感染率高达 28.80%~80.60%,感染也是导致 ALL 患儿死亡原因之一。本研究主要是探讨 ALL 患儿化疗期的真菌感染,有文献报道高风险 ALL 中真菌感染的患病率为 14.5%,非高风险为 7.3%^[12]。真菌感染会影响白血病患儿的化疗效果进而影响患儿的预后,因此对于 ALL 化疗期真菌感染的治疗十分重要。目前应用到临床上的抗真菌药物有很多,本研究主要是比较两性霉素 B 与伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染的疗效,并探讨两种药物对于炎症因子和免

疫功能的影响。

2.4 两组患儿 T 淋巴细胞亚群比较 治疗前,两组患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,B 组患儿的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于 A 组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患儿不良反应比较 治疗过程中,B 组患儿的不良反应总发生率低于 A 组($P < 0.05$),见表 5。

疫功能的影响。

本研究结果发现,治疗后 B 组的总有效率高于 A 组,而不良反应低于 A 组,提示伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染疗效更好,且不良反应低,与易雪岚等^[13]研究结果一致,但是本研究进一步分析了治疗前后炎症因子和 T 淋巴细胞亚群的变化情况,除了证实伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染中疗效好,不良反应少以外,还能降低炎症因子水平,提高机体免疫力,进一步证实其临床应用价值。两性霉素 B 是一种多烯类抗真菌抗生素,对于大多数真菌均有效,其抗真菌感染的作用机制是改变真菌细胞膜的通透性,使得细胞内钾离子、氨基酸和核苷酸等物质和结构流出而死亡,破坏细胞正常代谢,抑制其生长,主要是通过与其真菌细胞膜上的麦角固醇结合而实现的^[14]。伏立康唑是一种可抑制麦角甾醇的合成新型三唑类抗真菌药物,其作用机制是抑制真菌性细胞色素 P450 媒介 14 α 羊毛脂醇脱甲基,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,且伏立康唑对真菌细胞色素 P450 酶更具选择性^[15-16]。两性霉素 B 可以与哺乳动物细胞膜上的固醇结合损伤人体正常细胞,因此其不良反应较多,且与两性霉素 B 相比,伏立康唑抗菌谱广、抗菌效果更强,可用于耐药真菌感染且两性霉素 B 经肾脏代谢清

除慢,不良反应发生率高^[17-18]。

CRP、TNF- α 是常用的反应机体炎症反应的指标,PCT 是降钙素前体蛋白,其不仅能预测细菌感染,在预测真菌感染中也有一定的临床价值^[19]。人体免疫主要包括 T 淋巴细胞介导的细胞免疫和 B 淋巴细胞介导的体液免疫,CD3⁺ 表示总的 T 淋巴细胞水平,CD4⁺ 为辅助性 T 淋巴细胞,CD8⁺ 为杀伤性 T 淋巴细胞,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 值的高低与机体免疫能力成正比,CD4⁺/CD8⁺ 表示辅助性和杀伤性的平衡状态,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 两者都升高表示机体免疫力提高,且有研究^[20-21]表明 CRP 与上述免疫因子成负相关。本研究发现治疗后 B 组的炎症因子低于 A 组,而 T 淋巴细胞亚群水平高于 A 组,提示相比两性霉素 B,伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染可以更好的降低机体炎症反应,提升机体免疫能力。相比于两性霉素 B,伏立康唑抗真菌效果更好,且随着浓度的增加其抗真菌效果也随之增强,使得机体清除真菌效率更高,降低炎症因子水平能力和提高机体免疫力更强^[22-23]。因此相比于两性霉素 B,伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染可以更好的降低炎症反应提升机体免疫能力。

4 结论

本研究结果提示,相比于两性霉素 B,伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染疗效更好,可降低机体炎症反应,提升机体免疫力,且不良反应更少,临床应用价值更高。本研究具有一定的局限性,样本量较少,后续应继续加大样本量,收集更多临床证据,同时可以探究不同浓度伏立康唑治疗 ALL 患儿化疗期真菌感染的疗效差别,探寻最佳使用浓度。

【参考文献】

- WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, *et al.* Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 83-103.
- 陈燕,祁闪闪,丁丽丽,等. 儿童急性淋巴细胞白血病患者基因突变谱与预后相关性的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(1):17-24.
- 王翔,徐煜皓,孙宇,等. 儿童急性淋巴细胞白血病的代谢组学及外显子组学研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(2):197-204,234.
- 向明丽,麻彦,李艺,等. 生态系统理论指导下的营养管理对急性淋巴细胞白血病化疗患儿营养状态的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2024, 59(2): 227-231.
- 李宁,刘炜. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期间合并侵袭性肺部真菌感染的危险因素[J]. 中国当代医药, 2023, 30(5):86-89.
- 张远征,王宁玲,刘亢亢,等. 急性白血病患者发生突破性真菌感染的危险因素分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(2): 113-117.
- 郑文帅,管立勋,王绅宇,等. 热带地区急性白血病患者侵袭性真菌感染的临床特点和危险因素[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1):99-106.
- 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
- 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 4 次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8):704-709.
- LOGAN C, KOURA D, TAPLITZ R. Updates in infection risk and management in acute leukemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 2020(1):135-139.
- 世淑兰,邱丽娟,奎莉越,等. IL-6、IL-10、hs-CRP 及 PCT 在儿童急性淋巴细胞白血病合并感染中的诊断价值[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(1):104-108.
- CASTAGNOLA E, PALMISANI E, MESINI A, *et al.* Comment on: invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(1): e28035.
- 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.
- 刘静,季海龙,赵芳,等. 国产两性霉素 B 单用或联合其他抗真菌药治疗恶性血液病并真菌感染 54 例临床分析[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(2):83-86,90.
- 袁锡华,曹存巍. 伏立康唑与两性霉素 B 治疗 AIDS 合并马尔尼菲蓝状菌病的疗效及安全性对比[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2):262-265.
- 沈陶,王丽华,谢晓恬. 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[J]. 世界临床药物, 2023, 44(9): 941-945.
- 司艳辉. 伏立康唑对白血病患者化疗期间肺部侵袭性真菌感染的临床疗效与安全性评价[J]. 抗感染药学, 2019, 16(3): 520-522.
- 石中方. 两性霉素 B 与伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病的临床疗效[J]. 当代医学, 2023, 29(12): 56-59.
- 李倩,丁翔宇,张古英. 深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 变化与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21):2588-2591,2595.
- 蔡润苗,曾令达,李登辉,等. 两性霉素 B 冲洗对难治性鼻窦炎内镜术后嗜酸性粒细胞、上皮化时间的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(3):92-96.
- 张晶,王晓红. 儿童难治性支原体肺炎临床特征及致病机理的对比研究[J/OL]. 西部医学, 1-14 [2025-09-22]. <https://link.cnki.net/51.1654.R.20250812.1623.002>.
- 薛阳,张薇,李红磊,等. 伏立康唑与两性霉素 B 对土曲霉和黑曲霉的抗菌活性比较[J]. 解放军药科学学报, 2023, 39(5):445-448.
- 陈峰云,郑索引,姚亚洲,等. 伏立康唑治疗老年白血病合并侵袭性肺部真菌感染的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(6):52-54.

(收稿日期:2024-03-22;修回日期:2025-06-10;编辑:王小菊)