

替加环素治疗 48 例异基因造血干细胞移植后感染的安全性

王涛 闫晨华 孙于谦 张仲 高雁群 王昱 黄晓军

Safety of 48 cases of infection after allogeneic stem cell transplantation treated with tigecycline Wang Tao, Yan Chenhua, Sun Yuqian, Zhang Shen, Gao Yanqun, Wang Yu, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Lab of HSCT, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

替加环素(tigecycline)是首个应用于临床的甘氨酸四环素类新型广谱抗生素,具有超广谱的抗菌活性,对于泛耐药致病菌(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌和泛耐药鲍曼不动杆菌)具有非常高的活性^[1-2]。在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)过程中,由于患者已行多次化疗,移植前再次接受高强度预处理治疗,造成患者在粒细胞缺乏(粒缺)期极易合并重度感染(甚至泛耐药致病菌感染),因此选择替加环素介入抗感染治疗十分重要。替加环素的不良反应是国内外研究者密切关注的问题^[3-5]。我们采用替加环素治疗 48 例 allo-HSCT 后感染的血液病患者,报道如下。

病例和方法

1. 病例:2014 年 5 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在北京大学人民医院血液科接受替加环素治疗的 allo-HSCT 后感染且碳青霉烯类联合糖肽类抗生素治疗无效的 48 例患者纳入本研究。

2. 移植方案:HLA 配型全相合供者移植选择改良白消安(Bu)/环磷酰胺(Cy)方案,HLA 配型不全相合采用改良 Bu/Cy+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案。移植来源均为骨髓联合外周血。GVHD 预防采用环孢素(CSA)+短程甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)。急性 GVHD、慢性 GVHD 等诊断参照文献^[6]标准。

3. 替加环素用药方案:替加环素初始剂量 100 mg 每 12 h 1 次,维持剂量 50 mg 每 12 h 1 次,静脉滴注;联合用药方案中,以头孢哌酮钠/舒巴坦钠和哌拉西林钠/他唑巴坦钠为

主。患者体温正常 5~7 d 后开始抗菌药物降阶梯治疗或停药。

4. 药物安全性判定:观察每次应用替加环素前后患者的胃肠道症状(恶心、呕吐、腹痛、腹泻等)变化。应用替加环素期间监测 ALT、AST、总胆红素(TBil)、血糖等化验指标的变化。药物性肝损伤诊断标准与停药原则参照文献^[7]。ALT、AST、TBil 中若一项指标 ≥ 3 倍正常值上限(ULN)或 ALP ≥ 1.5 倍 ULN 时停用替加环素。

5. 统计学处理:采用 SPSS 16.0 软件对所收集的病例资料进行数据分析。分析方法采用配对 *t* 检验和卡方检验。

结 果

1. 一般资料:全部 48 例患者中,男 34 例、女 14 例,中位年龄 31(5~56)岁。疾病诊断:急性髓系白血病(AML)18 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)16 例,骨髓增生异常综合征(MDS)5 例(均为高危组),骨髓纤维化 2 例、重型再生障碍性贫血(SAA)5 例,慢性粒单核细胞白血病(CMML)1 例、慢性髓性白血病急变期 1 例。移植方式:同胞全相合移植 10 例,亲缘单倍体移植 38 例。输注的单个核细胞中位数为 7.14(4.17~15.14) $\times 10^8$ /kg,CD34⁺细胞中位数为 2.61(0.77~6.28) $\times 10^6$ /kg。粒缺期持续中位时间 16(10~72)d。全部 48 例患者中 31 例发生 I~IV 度急性 GVHD。

2. 感染资料分析:患者诊断肺部感染 37 例,肠道感染 5 例,颅内感染、胆囊炎、肛周感染、肝脓肿、口腔感染、咽喉部感染各 1 例。感染的诊断依据包括临床症状和体征、胸部 X 线、病原菌培养(血、分泌物、排泄物等)。

48 例患者中血流感染 11 例,包括大肠埃希菌 3 例(替加环素、美罗培南等敏感);屎肠球菌 D 群 3 例(替加环素、万古霉素等敏感);肺炎克雷伯杆菌 1 例(替加环素、美罗培南等敏感);溶血性葡萄球菌 1 例(利奈唑胺、万古霉素等敏感);热带念珠菌 2 例(两性霉素 B、氟康唑等敏感);多药耐药大肠埃希菌 1 例(亚胺培南/西司他丁钠及 β -内酰胺类抗生素均耐药,替加环素、丁胺卡那霉素等敏感)。

48 例患者中,1,3- β -D 葡聚糖检测(G 实验)阳性 8 例,半乳甘露聚糖检测(GM)实验阳性 2 例,病毒检测阳性 23 例。替加环素治疗前抗感染治疗中位时间为 13(5~38)d。替加环素应用时间为 7~10 d。患者体温恢复正常中位时间为 2(1~5)d。单用替加环素 9 例,联合头孢哌酮钠/舒巴坦钠 11 例,联合哌拉西林钠/他唑巴坦钠 11 例,联合万古霉素 5 例,联合美罗培南 4 例,联合亚胺培南/西司他丁钠 3 例,联合替

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.017

作者单位:100044 北京大学血液病研究所、北京大学人民医院血液科[王涛(山西医科大学附属山西大医院血液科,030032太原)、闫晨华、孙于谦、张仲、高雁群、王昱、黄晓军]

通信作者:黄晓军, Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn

考拉宁2例,联合头孢他啶2例,联合丁胺卡那霉素1例。

3. 替加环素安全性分析:①胃肠道症状:替加环素应用后3例(6%)患者出现恶心、呕吐,对症治疗后好转,未影响其作用剂量及疗程;治疗期间未出现与替加环素应用相关的腹痛患者。31例(64.6%)患者发生I~IV度急性GVHD,其中肠道急性GVHD 9例。9例肠道急性GVHD患者应用替加环素前后的腹泻次数与腹泻量比较差异无统计学意义(表1)。②肝功能、血糖:替加环素治疗前、治疗后,ALT、AST、ALP、TBil及血糖检测结果比较,差异均无统计学意义(表2)。

48例患者中3例患者在应用替加环素后出现TBil升高 ≥ 3 倍ULN,应用替加环素时间分别为5、7、11 d;1例患者出现ALT ≥ 3 倍ULN,应用时间为8 d。4例患者均及时停药并加强保肝、降酶、解毒治疗。

2例患者在20 d内因严重感染及病情加重死亡,未获得有效信息进行评价;1例TBil升高患者行停药及保肝治疗,30 d后指标下降 $\geq 50\%$,50 d后TBil恢复正常;另1例ALT ≥ 3 倍ULN患者8 d后指标下降 $\geq 50\%$,30 d后ALT恢复正常。

讨 论

随着碳青霉烯类抗生素耐药病例的逐渐增多^[8],allo-HSCT患者泛耐药致病菌感染逐渐得到重视。由于在前期已行多次化疗,移植前再次进行高强度预处理治疗,患者机体的免疫功能和抗感染能力显著下降。本组患者粒缺期持续中位时间达16(10~72)d,极易合并重度感染,甚至是泛耐药致病菌感染。因此,根据细菌学培养资料或临床经验及时选择替加环素控制感染十分重要。

国外学者将2004年至2009年不同临床观察组资料汇总后发现,248例不良反应均与替加环素有关,包括恶心、呕吐、腹泻、胰腺炎、肝衰竭、低血糖,以及ALT、AST、TBil升高,同时提醒临床医生要注意预防胆汁淤积和黄疸等不良事件的发生^[3]。另一方面,国内学者也开始重视替加环素对于胰腺、肾脏、肝脏造成的不良反应^[4-5,9]。上述作用均可能影

响allo-HSCT的效果,因此分析替加环素对移植效果的影响十分必要。

欧洲白血病感染会议也已制定了替加环素在造血干细胞移植中的应用指南(ECIL-4),强调了其对于移植后难治性肺炎的积极治疗作用^[10]。Chemaly等^[11]报道,在110例进行替加环素治疗的恶性肿瘤患者中,27例是allo-HSCT后患者;60%的患者诊断为难治性肺炎,病死率远高于其他部位感染(44%对16%, $P=0.026$);55%的患者在未得到细菌学培养结果前就经验性应用了替加环素,持续应用的中位时间为11 d,有效率达64%。本研究中纳入48例患者,其中肺感染37例。替加环素治疗前抗感染治疗中位时间为13(5~38)d,替加环素应用时间为7~10 d,体温恢复正常中位时间为2(1~5)d,研究结果与上述文献报道结论一致,证实了替加环素对于移植后难治性肺炎的积极作用。

本研究中未观察到药物对胃肠道症状及血糖的显著影响。分别有3例和1例患者出现Tbil、ALT升高(高于3倍ULN),分析其原因可能为药物性肝损伤,但亦有GVHD加重可能。经停药并加强保肝治疗,2例患者上述指标在30 d后恢复正常,考虑为药物性肝损伤;另2例患者在20 d内死亡,分析为严重感染所致,未获得药物性肝损伤的有效评价资料。

国外研究结果显示,对于严重感染尤其是呼吸机相关性肺炎,替加环素导致死亡的风险高于其他抗生素^[12],但在本研究中,无药物相关死亡病例出现,其安全性分析的结果与以往研究^[13-14]类似。

本研究资料表明,allo-HSCT患者出现重度感染,可及时应用替加环素以尽早控制泛耐药菌感染,保证移植过程顺利进行。但替加环素是否会对移植效果和疾病预后产生不良影响,需要扩大样本、增加监测指标、延长后续观察时间等进一步研究。

参 考 文 献

[1] Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis [J]. Clin

表1 替加环素治疗前后患者腹泻情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	无肠道GVHD患者(39例)		有肠道GVHD患者(9例)	
	腹泻次数(次/d)	大便量(ml/d)	腹泻次数(次/d)	大便量(ml/d)
治疗前	3 \pm 1	550 \pm 50	9 \pm 4	1 650 \pm 200
治疗后	2 \pm 1	450 \pm 60	8 \pm 3	1 300 \pm 100
t值	-0.716	-0.681	-0.692	-0.638
P值	0.492	0.281	0.316	0.121

注:GVHD:移植抗宿主病

表2 替加环素治疗前后患者肝功能及血糖变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μ mol/L)	血糖(μ mol/L)
治疗前	48	50.6 \pm 13.0	46.5 \pm 10.5	91.2 \pm 3.6	20.1 \pm 2.7	6.7 \pm 0.3
治疗后	48	38.1 \pm 5.9	30.1 \pm 4.3	106.5 \pm 5.8	33.6 \pm 7.5	7.1 \pm 0.4
t值		0.975	1.485	1.362	-1.150	-1.321
P值		0.335	0.144	0.155	0.137	0.193

注:正常参考值:ALT 0~40 U/L,AST 13~35 U/L,ALP 50~135 U/L,总胆红素(TBil) 1.71~17.1 μ mol/L,血糖 3.9~6.1 mmol/L

- Infect Dis, 2006, 43(4):518-524.
- [2] Montravers P, Dupont H, Bedos JP, et al. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(7): 988-997.
- [3] Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6):967-970.
- [4] 李昱霖, 梁志欣, 王彬, 等. 替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2):111-114.
- [5] 吴冰, 陈世耀. 替加环素致肌酐水平升高 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(4):253-254.
- [6] 黄晓军, 吴德沛, 刘代红. 实用造血干细胞移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014, 269-274.
- [7] 沈志祥. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(3):252-256.
- [8] McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, et al. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(10):5131-5133.
- [9] 刘又宁. 替加环素带来的希望与困惑[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(1):2-3.
- [10] Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011)[J]. Haematologica, 2013, 98(12) 1836-1847.
- [11] Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution [J]. Medicine (Baltimore), 2009, 88(4): 211-220.
- [12] Bassetti M, Poulakou G, Giamarellou H. Is there a future for tigecycline? [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(7):1039-1045.
- [13] Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14):1463-1471.
- [14] 高苏, 李正, 仇慧英, 等. 替加环素治疗血液病粒细胞缺乏患者感染疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 860-866.

(收稿日期:2015-03-15)

(本文编辑:徐茂强)

三氧化二砷对人白血病细胞系 MV4-11 细胞增殖和凋亡的影响

马影影 沈照华 邹仲敏 曾东风 杨世杰 张曦 孔佩艳

Effect of arsenic trioxide on proliferation and apoptosis of human leukemia cell line MV4-11 cells Ma Yingying, Shen Zhaohua, Zou Zhongmin, Zeng Dongfeng, Yang Shijie, Zhang Xi, Kong Peiyan

Corresponding author: Kong Peiyan, Department of Hematology, Xinqiao Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400037, China. Email: peiyankong@aliyun.com

FLT3 内部串联重复 (FLT3-ITD) 突变阳性的急性髓系白血病 (AML) 患者通常伴有外周血白细胞及骨髓原始细胞计数高、缓解率低、易复发、临床预后差等独特的临床特征。尽

管联合化疗或联合造血干细胞移植可能改善 FLT3-ITD 阳性 AML 患者的预后, 但仍有较高的复发率和病死率。三氧化二砷 (As_2O_3) 与全反式维甲酸的联合应用已使急性早幼粒细胞白血病 (APL) 成为可治愈的疾病。对于合并 FLT3-ITD 突变的 APL 患者仅给予 As_2O_3 和全反式维甲酸治疗后, 其 FLT3-ITD 突变可迅速转阴并保持持续阴性, 并未提示明显的预后不良; 有研究表明 As_2O_3 在合并 FLT3-ITD 突变的 APL 患者中可首先诱导 FLT3-ITD 转阴, 其机制未明。因此推测 As_2O_3 可能对非 APL 的 FLT3-ITD 突变阳性 AML 细胞也具有一定的作用。在本研究中我们以 FLT3-ITD 阳性的 AML-M₄ 细胞系 MV4-11 细胞为研究对象, 观察比较 As_2O_3 对人 MV4-11 细胞的增殖抑制作用和诱导凋亡作用。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.018

作者单位: 400037 重庆, 第三军医大学新桥医院血液科, 全军血液病中心 (马影影、沈照华、曾东风、杨世杰、张曦、孔佩艳); 第三军医大学预防医学毒理研究所 (邹仲敏)

通信作者: 孔佩艳, Email: peiyankong@aliyun.com

材料和方法

一、实验材料

1. 药物和试剂: As_2O_3 注射液购于黑龙江哈尔滨医药大药业有限公司 (批号 20130801), 药物浓度 1 g/L。用 PBS 配制