

卡泊芬净、伏立康唑序贯疗法与伊曲康唑完整疗程治疗 52 例恶性血液病患者继发侵袭性真菌感染的疗效比较

钱锡峰 沈云峰[△] 蒋元强 庄芸 杨国华 周新 毛玉文

(无锡市人民医院-南京医科大学附属无锡一院 血液科 无锡 214000)

【摘要】 目的 评价卡泊芬净(caspofungin)静脉注射后口服伏立康唑(voriconazole)序贯治疗与伊曲康唑(itraconazole)完整疗程两种不同经验性抗真菌治疗方法在恶性血液病患者中的疗效及安全性。方法 回顾性分析无锡市人民医院 2005 年 1 月至 2008 年 4 月间 52 例恶性血液病继发侵袭性真菌感染患者,根据不同抗真菌治疗方法分成两组,A 组(22 例)采用卡泊芬净静注后伏立康唑口服序贯疗法;B 组(30 例)采用伊曲康唑完整疗程治疗。观察两组患者的疗效和不良反应。结果 A 组的总有效率为 81.8%(18/22),药物相关的不良反应发生率 9.1%(2/22)。B 组的总有效率 63.3%(19/30),不良反应发生率 16.7%(5/30)。两组总有效率均较高,但有显著性差异($P < 0.05$),A 组不良反应率显著低于 B 组。结论 两种方案对恶性血液病继发侵袭性真菌感染的患者均有效。卡泊芬净联合伏立康唑疗法比伊曲康唑完整疗程疗法更具有疗效优势,且安全性好,不良事件发生率低。

【关键词】 侵袭性真菌感染; 卡泊芬净; 伏立康唑; 伊曲康唑; 序贯治疗

【中图分类号】 R 453 **【文献标志码】** B

Comparison of the effect of intravenous caspofungin followed by voriconazole tablets and itraconazole with complete period treatment for anti-invasive-fungal therapy in 52 patients with malignant hematologic disease

QIAN Xi-feng, SHEN Yun-feng[△], JIANG Yuan-qiang, ZHUANG Yun,
YANG Guo-hua, ZHOU Xin, MAO Yu-wen

(Department of Hematology, Wuxi People's Hospital-Wuxi First Hospital, Nanjing Medical University,
Wuxi 214000, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of intravenous caspofungin followed by voriconazole tablet and itraconazole with complete period treatment for antifungal therapy of malignant hemopathic patients. **Methods** A retrospective analysis was employed from January 2005 to April 2008 in Wuxi People's Hospital. Fifty-two patients with malignant hematologic disease infected by invasive fungal were divided into 2 groups according to the different anti-invasive-fungal therapy. Patients in Group A (22 cases) were administered with intravenous caspofungin followed by voriconazole tablet sequential therapy, patients of Group B (30 cases) were administered with itraconazole with complete period treatment. Adverse events and the efficacy were investigated. **Results** The overall efficacy of A group was 81.8%(18/22), the incidence of ADR (adverse reactions rate) related to the drug was 9.1%(2/22). The total effective rate of Group B was 63.3%(19/30), the ADR was 16.7%(5/30). Both these two groups had high overall effective rates, but the adverse reactions occurrence of Group A was lower than that of Group B ($P < 0.05$). **Conclusions** Both the two regimens are

[△]Corresponding author E-mail: yfshen21cn@yahoo.com.cn

effective for treating patients with malignant hematologic disease infected by invasive fungal. Caspofungin and voriconazole sequential therapy has more predominance in efficiency and safety than with itraconazole complete period treatment, the former has lower adverse reactions rates.

【Key words】 invasive fungal infections; caspofungin; voriconazole; itraconazole; sequential therapy

近年来,侵袭性真菌感染的比例有逐渐增高的趋势,恶性血液病患者因接受大剂量化疗,尤其是骨髓移植后应用免疫抑制剂及广谱抗生素,造成了中性粒细胞严重降低,免疫功能明显下降,极易罹患真菌感染,资料表明,在急性白血病和异基因造血干细胞移植后的患者中,侵袭性真菌感染的发生率可达 10%~25%,病死率高达 60%^[1],目前治疗侵袭性真菌感染的药物选择有限,疗效不理想,寻找高效低毒的抗真菌药物对于提高血液病患者的疗效十分重要。卡泊芬净是一种新型葡聚糖合成酶抑制剂类抗真菌药^[2],和唑类药物中伊曲康唑与伏立康唑针剂等都以广谱的抗真菌作用而被广泛用于临床,为了获得更佳疗效,我们随机分组分别静脉应用卡泊芬净后口服伏立康唑序贯治疗与伊曲康唑完整疗程治疗恶性血液病患者继发的侵袭性真菌感染,对其疗效及不良反应作观察比较。

资料和方法

病例来源 2005 年 1 月至 2008 年 2 月在我院血液科诊治的恶性血液病伴侵袭性真菌感染患者共 52 例,其中男性 28 例,女性 24 例,中位年龄 46.3 (23~78) 岁。52 例患者中急性髓系白血病(acute marrow leukemia, AML) 32 例,慢性髓系白血病(chronic marrow leukemia, CML) 5 例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 3 例,骨髓增生异常综合征 5 例,慢性淋巴细胞性白血病 2 例,多发性骨髓瘤 5 例,其中造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后患者共 3 例。所有恶性血液病患者均处于化疗后骨髓抑制期或造血干细胞移植后发生的继发性侵袭性真菌感染。其中确诊 12 例,临床诊断 16 例,拟诊 24 例。所有病例均进行血、尿、粪、咽拭子真菌涂片及培养,有肺部病变的进行动态的 CT 影像学检查、痰或支气管肺泡灌洗液的真菌涂片及培养。

侵袭性真菌感染诊断标准 按中国侵袭性真菌感染工作组制定的血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准^[3]。

治疗方法 A 组使用方法:注射用卡泊芬净的起始剂量,第 1 天给予负荷剂量 70 mg,之后每日给

予 50 mg,经静脉缓慢输注约 1 h,静脉制剂总疗程为 10~28 d,患者临床症状基本消失且体温正常 5 d 后改伏立康唑口服序贯维持治疗,第 1 天 800 mg,第 2 天 400 mg,疗程 8~12 周,疗程依患者的症状、影像学检查、血液及体液的真菌连续培养均正常作为停药指标。B 组:第 1、2 天 200 mg 静脉注射 2 次/d,第 3~14 天 200 mg 静脉注射 1 次/d,有效者第 15 天起改用伊曲康唑口服液 200 mg 2 次/d,总疗程 10~14 周,停药指标同 A 组。

观察指标 临床及实验室观察详细记录深部真菌感染的既往史,以及应用卡泊芬净、伏立康唑、伊曲康唑后的症状、体征的变化情况。在给药前和静脉给药阶段,每周检查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质、血糖、心肌酶、出凝血、环孢菌素浓度;其他辅助检查如动态胸部 CT、B 超和心电图等;在口服给药阶段,每 2 周进行上述实验室检查。

疗效及安全性评价 对于有病原学证据的真菌感染按卫生部 2000 年颁发的抗菌药物临床研究指导原则分为:(1)痊愈:症状、体征、实验室及病原学检查 4 项全部恢复正常;(2)显效:病情明显好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常;(3)进步:用药后病情好转,但不明显;(4)无效:用药 72 h 病情无改善或加重者,上述标准中以痊愈和显效计算有效率。对于经验性治疗,分为:(1)显效:临床症状消失或明显好转;(2)进步:临床症状有好转,但不明显;(3)无效:临床症状无改善或加重,上述标准中以显效计算有效率。试验期间仔细观察并记录有无不良反应及其表现、程度、持续时间、处理过程和转归。不良反应按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无关 5 级标准判断,前 3 者视为试验药物的不良反应,计算不良反应发生率。

统计学分析 应用 SPSS11.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 t 检验,双侧 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

一般资料 两组共入选 52 例患者,其中 A 组 22 例,B 组 30 例。两组患者一般资料的各个方面均无显著性差异,具有可比性($P > 0.05$,表 1)。

表1 两组患者一般资料

Tab 1 The general information of the two groups

Clinical feature	A Group (n=22)	B Group (n=30)	P
Gender			
male/female	12/10	16/14	0.86
Age(year)			
≤17	2	3	0.58
18~40	10	12	
40~65	9	13	
≥65	1	2	
Elementary disease			
AML	13	19	0.35
ALL	1	2	
CML	2	3	
CLL	1	1	
MDS	3	2	
MM	2	3	
Treatment mode			
Chemo	21	28	0.51
HSCT	1	2	
Disease relief state			
CR	12	16	0.62
NR	10	14	
Intensity immunosuppressive agent application			
Yes			0.84
No			
Neutropenia			
Yes	20	25	0.69
No	2	5	
GVHD			
Yes	1	2	0.70
No	0	0	
Previous history of fungous infection			
Yes	2	3	0.39
No	20	27	
Fungous infection classification			
Prove	4	8	0.52
Clinical diagnosis	6	10	
Doubt diagnosis	12	12	

疗效评价 由表2,3,4,5可见,两组可评价疗效的52例病例中,痊愈17例、显效20例,总有效率71.1%(37/52),患者体温恢复正常的中位时间为治

疗后5d(1~10d)。A组患者体温恢复正常的中位时间为治疗后3d(1~6d),治疗后痊愈9例、显效9例,总有效率81.8%(18/22),确诊及临床诊断的有效率分别为100.0%及83.3%。在B组治疗的30例患者中,体温恢复正常的中位时间为治疗后7d(5~10d),治疗总有效率为63.3%(19/30),其中痊愈8例、显效11例,确诊及临床诊断的治疗有效率分别为87.5%及70.0%。两组对确诊及临床诊断的有效率均较高,无显著统计学意义($P>0.05$),但拟诊病例有效率分别为75.0%及41.7%,差异有统计学意义($P<0.05$),其他部位真菌感染的治疗有效率分别为71.4%及33.3%,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。两组确诊的真菌感染有12例,A组为4例,分别为支气管肺泡灌洗液培养到白色念珠菌2例,咽拭子真菌培养及血液真菌培养均培养到克柔假丝酵母菌1例,支气管肺泡灌洗液培养及胃镜下食道表面白色斑摘取活组织真菌培养均培养到曲霉菌1例,治疗后微生物学培养均转阴性,但有1例白色念珠菌患者咳嗽未完全缓解;B组确诊8例,分别为血液真菌培养到1例光滑假丝酵母菌,保留导尿管中连续两次尿液培养到3例热带假丝酵母菌,支气管肺泡灌洗液培养到1例白色念珠菌和1例黄曲霉菌,胸腔积液培养到2例白色念珠菌,治疗后6例微生物学培养均转阴性,其中3例症状未取得完全缓解,1例胸腔积液培养到白色念珠菌未转阴,1例血液培养到的光滑假丝酵母菌未转阴,同时发热症状未缓解。A组确诊患者的治愈率为75.0%(3/4),B组确诊患者的治愈率为37.5%(3/8),差异有统计学意义($P<0.05$);两组确诊患者的有效率分别为100%及87.5%,无显著统计学意义($P>0.05$);两组微生物学的清除率分别为100%及75.0%,两者差异有统计学意义($P<0.05$),提示卡泊芬净及伏立康唑组有较高的治愈率和微生物清除率(表5)。

表2 A组22例接受卡泊芬净静脉制剂序贯口服伏立康唑治疗者的疗效分析

Tab 2 Analysis Therapeutic effect A group (22 cases) were administered with intravenous caspofungi followed by voriconazole tablet sequential therapy

Parameters	n	Cure	Excellence	Improve	Ineffective	Effective power(%)
Diagnose mode						
Prove	4	3	1	0	0	100
Clinical diagnosis	6	0	5	0	1	83.3
Doubt diagnosis	12	0	9	1	2	75.0
Infect site						
Bellows	15	1	12	1	1	86.7
Others						
Blood	1	1	0	0	0	
Gula	1	1	0	0	0	71.4
Neutropenia febrilis	5	0	3		2	

表 3 B 组伊曲康唑治疗 30 例血液病真菌感染疗效分析

Tab 3 Analysis Therapeutic effect B group (30 cases) were administered with complete period treatment with itraconazole

Parameters	n	cure	Excellence	Improve	Ineffective	Effective power(%)
Diagnose mode						
Prove	8	3	4	0	1	87.5
Clinical diagnosis	10	0	7	0	3	70.0
Doubt diagnosis	12	0	5	4	3	41.7
Infect site						
Bellows	18	1	14	0	3	83.3
Others						
Urinary tract	3	2	1	0	0	
blood	1	0	0	0	1	33.3
Neutropenia febrilis	8	0	1	4	3	

表 4 两组间临床疗效的比较

Tab 4 Comparison of the clinic effect between the two groups

Group	n	Effective power(%)					Average pyretolysis Time(d)	Course of Treatment(d)
		Cure rate (%)	Excellence	Total effective rate(%)	Doubt diagnosis(%)	Other infect site(%)		
A	22	75.0(3/4)	68.2(15/22)	81.8	75.0(9/12)	71.4(5/7)	3	65 ± 17
B	30	37.5(3/8) ⁽¹⁾	53.3(16/30) ⁽²⁾	63.3 ⁽¹⁾	41.7(5/12) ⁽¹⁾	33.3(4/12) ⁽¹⁾	5	63 ± 24 ⁽²⁾

⁽¹⁾ $P < 0.05$, Compare with Group A; ⁽²⁾ $P > 0.05$, Compare with Group A

表 5 两组间确诊患者微生物学的疗效及病原真菌清除率的比较

Tab 5 Comparison of the microbiological effect and fungus clearance rate between the two final diagnosis groups

Group	n	Definite fungous infection utility/infection pou					Micro-biological effect(%)	Disease fungus CI(%)
		<i>Monilia alba</i>	<i>Monilia krusei</i>	<i>Asper-gillus</i>	<i>Slick candida mycoderma</i>	<i>Candida tropicalis</i>		
A	4	2/2	1/1	1/1	—	—	100.0	100.0
B	8	2/3	—	1/1	0/1	3/3	87.5 ⁽¹⁾	75 ⁽²⁾

CI:clearance rate. ⁽¹⁾ $P > 0.05$, Compare with Group A; ⁽²⁾ $P < 0.05$, Compare with Group A

安全性评价 经临床评定,52 例患者药物相关的不良反应总发生率 13.5%(7/52),A 组(22 例)应用卡泊芬净患者均未出现文献所描述的不良反应,1 例疗程达 28 d,患者一直未出现组胺样的不良反应,肝肾功能均保持正常,口服伏立康唑耐受性较好,只出现了 2 例一过性的视觉障碍、肝功能实验值异常等;B 组(30 例)不良事件为 5 例:2 例出现消化道反应,恶心呕吐,腹泻,1 例出现皮疹,1 例出现轻度肝功能损害,1 例出现轻度水肿;A 组不良事件发生率为 9.1%(2/22)显著低于 B 组 16.7%(5/30)(表 6)。

表 6 两组间不良反应的比较

Tab 6 Comparison of the adverse events between the two groups (%)

Adverse event	A(n=22)	B(n=30)	P
Depraved vision	4.5	0	0.08
Liver-enzyme advance	4.5	3.3	0.86
Alimentary canal	0	6.7	0.07
Erythra	0	3.3	0.92
Hydronecus	0	3.3	0.92
Total ADR	9.1	16.7	0.04

讨 论

由于粒细胞缺乏、化疗、免疫抑制剂使用、长期应用广谱抗生素及疾病本身等原因,血液病患者易于并发真菌感染,近年来真菌感染发生率有升高,且菌种也发生了改变,白色念珠菌开始下降,克柔念珠菌、光滑念珠菌、曲霉菌感染发生率明显增加^[4],资料表明,侵袭性真菌感染死亡率高达 35%~90%^[5]。

深部真菌感染的临床表现无特殊性,获得确诊的证据相当困难,难以早期确诊,常常延误治疗导致病情恶化甚至死亡,所以对中性粒细胞减少伴发热广谱抗生素无效的患者或确诊真菌进行早期经验性治疗十分必要,因其可以改善真菌感染预后,以及防止确诊的真菌感染的发生,选择的治疗药物不仅要有效而且应该有很高的安全性。卡泊芬净是棘白菌素(echinocandins)的第一个上市品种,药理机制为非竞争性抑制 β -(1,3)-D-肽聚糖合成酶,破坏真菌细胞壁糖酶的合成。哺乳类细胞无细胞壁,故该类

药物对人体的毒性较低。卡泊芬净对念珠菌属包括白念珠菌(包括氟康唑、两性霉素 B 及氟胞嘧啶耐药菌株)、非白念珠菌属(如热带、光滑菌、近平滑、克柔、高里、杜氏、乳酒、葡萄牙、皱落、解脂念珠菌)和曲霉属等均有良好抗菌作用,对卡氏肺孢菌亦有作用,但对隐球菌属、镰刀菌属、毛孢子菌、皮肤癣菌、接合菌亚纲等真菌无作用^[6]。2004年10月被FDA批准用于治疗侵袭性念珠菌病(包括中性粒细胞减少症及非中性粒细胞减少症患者的念珠菌血症);当前抗真菌疗法无效或不能耐受患者的侵袭性曲霉病;持续粒细胞缺乏伴发热患者疑似真菌感染者的经验性治疗。而伏立康唑属第二代合成的氟康唑衍生物,对各种酵母菌、丝状真菌、曲霉菌具有广谱活性,并且对耐伊曲康唑和耐两性霉素 B 的曲霉属真菌也有体外活性^[7],本品在患者和健康志愿者中都有很好的耐受性,最主要的不良反应为视觉障碍、肝功能异常和皮肤反应。本资料显示,在卡泊芬净治疗 10~28 d 之后序贯口服伏立康唑 8~12 周进行抗真菌治疗总有效率为 81.82%(18/22),Maertens 等^[8]所做的一宗大样本调查也显示了相似的结果,该研究观察了卡泊芬净作为挽救药物治疗 83 例侵袭性曲霉病患者,发现不能耐受其他抗真菌药物(intolerant)组的应答率比对其他真菌药物无应答(refractory)组高近 1 倍(75% vs 39%),Candoni 等^[9]也观察卡泊芬净作为一线药物治疗免疫功能低下血液系统肿瘤的深部真菌患者,其完全应答率达 80%(12/15)。

作为三唑类抗真菌药物,伊曲康唑通过抑制真菌细胞色素 P450 依赖甾醇 14 α -脱甲基酶的活性,阻止真菌细胞膜重要成分麦角固醇的合成来达到抑制真菌增殖,促进真菌死亡的目的。伊曲康唑对大多数念珠菌属、曲霉属、荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌等真菌都具有广泛的抗菌活性^[10]。我们采用静脉伊曲康唑与伊曲康唑口服液序贯治疗血液病患者真菌感染也取得了较好的疗效,30 例患者采用伊曲康唑完整疗程治疗,痊愈 8 例,显效 11 例,总有效率 63.3%(19/30),无效 11 例。两组的有效率均较高,但卡泊芬净静注后伏立康唑口服序贯疗法组比伊曲康唑完整疗程治疗组有更好的有效率,两组总有效率有显著性差异($P < 0.05$)。患者体温恢复正常的中位时间,卡泊芬净联合伏立康唑组为治疗后 3 d(1~6 d),伊曲康唑组为治疗后 7 d(5~10 d),前者时间短,治疗费用经济,但两组间比较 P 值大于 0.03,两组间平均总疗程时间分别为(65 \pm 17) d,(63 \pm 24) d,两者间 P 值为 0.86,两组间无明显差异。两组其他部位真菌感染的治疗有效率分别为

71.4%及 33.3%,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),拟诊病例有效率分别为 75%及 41.7%,差异同样有统计学意义($P < 0.05$),因此卡泊芬净静注后伏立康唑口服序贯疗法比完整伊曲康唑组对拟诊病人及非肺部真菌感染的患者有更好的疗效。

安全性评价显示,伊曲康唑组(30 例)不良事件为 5 例:2 例出现消化道反应,恶心呕吐,腹泻,1 例出现皮疹,1 例出现轻度肝功能损害,1 例出现轻度水肿。22 例应用卡泊芬净患者均未出现文献所描述的不良反应,1 例疗程达 28d,患者一直未出现组胺样的不良反应,肝肾功能均保持正常,口服伏立康唑耐受性较好,虽出现了 2 例一过性的视觉障碍、肝功能实验值异常和皮疹等,这与已有报道相一致,但几乎没有因此而停药的报告^[11],说明其治疗恶性血液病患者真菌感染也是相对安全的。22 例患者经卡泊芬净静脉注射、伏立康唑口服序贯治疗侵袭性真菌感染的药物相关不良反应发生率仅 9.1%(2/22),特别是 6 例 60 岁以上患者均未出现不良反应,提示该治疗方案对老年患者的预后及生存率似乎更有益,该结论还有待于更多的临床资料加以证实。卡泊芬净静脉注射、伏立康唑口服序贯治疗组不良事件 9.1%(2/22)显著低于伊曲康唑组 16.7%(5/30),因此,我们认为,由于侵袭性肺曲霉病临床进展快、死亡率高,无论是拟诊治疗还是先发治疗,卡泊芬净静注后伏立康唑口服序贯疗法可作为一线治疗方案应用于临床。

实验证明,两种方案对恶性血液病继发侵袭性真菌感染的患者均有效。卡泊芬净静脉注射、伏立康唑口服序贯治疗疗法比伊曲康唑完整疗程疗法更具有疗效优势,真菌感染抗菌谱更广,且安全性好,不良事件发生率更低。卡泊芬净静脉注射、伏立康唑序贯口服治疗疗法减少了长期使用卡泊芬净的高昂费用,是血液病患者较为理想的序贯抗真菌治疗的经济药物组合,为我们今后在临床上先发治疗真菌感染,特别是老年患者提供了一个较好的方案组合。

参 考 文 献

- [1] Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2003, 101(9): 3 365 - 3 372.
- [2] 刘正印,王爱霞. 抗真菌药物的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2006, 31(2): 69 - 71.
- [3] 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, 44(4): 554

- 555.
- [4] Marr KA, Carter RA, Boeckh M, *et al.* Invasive aspergillosis in allogeneic stem-cell transplant recipients; changes in epidemiology and risk factors[J]. *Blood*, 2002, 100, 4: 358 – 4: 366.
- [5] Groll AH, Shah P, Mentzel C, *et al.* Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital[J]. *J Infect*, 1996, 33: 23 – 32.
- [6] Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(11): 1 445 – 1 457.
- [7] Abraham OC, Manavathu EK, Cutright JL, *et al.* *In vitro* susceptibilities of *Aspergillus* species to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B[J]. *Microbiol Infect Dis*, 1999, 33(1): 7 – 11.
- [8] Maertens J, Raad I, Petrikos G, *et al.* Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11): 1 563 – 1 571.
- [9] Candoni A, Mestroni R, Damiani D, *et al.* Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(3): 227 – 233.
- [10] Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, *et al.* Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy—A randomized, controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135: 412.
- [11] Purkins L, Wood N, Ghahramani P, *et al.* Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 2 546 – 2 553.

(收稿日期: 2008 - 05 - 28; 编辑: 王蔚)

(上接第 901 页)

- [9] Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, *et al.* Squalamine lactate reduces choroidal neovascularization in a laser-injury model in the rat[J]. *Retina*, 2003, 23: 808 – 814.
- [10] Ricker JL, Chen Z, Yang XP, *et al.* 2-Methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor α , tumor growth, and angiogenesis and augments paclitaxel efficacy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 24: 8 665 – 8 673.
- [11] McNATT LG, Weimer L, Yanni J, *et al.* Angiostatic activity of steroids in the chick embryo CAM and rabbit cornea models of neovascularization [J]. *J Ocular pharmacology & therapeutics*, 1999, 15(5): 413 – 423.
- [12] Cichewicz RH, Kouzi SA. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection[J]. *Med. Res. Rev.*, 2004, 24: 90.
- [13] 叶银英, 何道伟, 叶文才, 等. 桦木酸及其衍生物 23-羟基桦木酸等诱导黑色素瘤细胞凋亡的研究[J], 2002, 21(3): 203 – 206.
- [14] Mukherjee R, Jaggi M, Rajendran P, *et al.* Betulinic acid and its derivatives as anti-angiogenic agents [J]. *Bioorganic & Medicinal Chem Lett.*, 2004, 14: 2 181 – 2 184.
- [15] Bergmann W, Dusza JP. Contribution to the study of marine products. XLVI. 24- and 25-dehydrocholesterol [J]. *J. Org. Chem.*, 1958, 23(3): 459 – 461.
- [16] Mazur RH, Evanston. Naphthiofluorene carboxylic acids [P]. US 2753359, patented 1956-7-3.
- [17] Dusza JP, Bergmann W. 20-Methylpregnane and derivatives [J]. *J Organic Chemistry*, 1960, 25: 79 – 83.
- [18] Ling Y, Li J, Kato K, *et al.* Synthesis and *in vitro* activity of some epimeric 20 α -hydroxy, 20-oxime and aziridine pregnene derivatives as inhibitors of human 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase and 5 α -reductase [J]. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 1998, 6: 1 683 – 1 693.
- [19] Hershberg EB, Oliveto EP, Gerold C, *et al.* Selective reduction and hydrogenation of unsaturated steroids [J]. *J American Chemical Society*, 1951, 73: 5 073 – 5 076.

(收稿日期: 2008 - 01 - 25; 编辑: 王蔚)