

# 伏立康唑联合卡泊芬净治疗继发侵袭性真菌感染患者的疗效观察

王后兴\*,梁静芝,杨伟(奉化市人民医院ICU,浙江奉化 315500)

中图分类号 R978.5;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0534-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.21

**摘要** 目的:观察伏立康唑联合卡泊芬净治疗继发侵袭性真菌感染患者的临床疗效及安全性。方法:196例确诊及高度疑似继发侵袭性真菌感染的重症患者随机分为对照组与观察组。观察组使用伏立康唑、卡泊芬净序贯疗法,对照组使用伊曲康唑,治疗全程10周。比较2组患者疗效与安全性2个方面的差异。结果:观察组患者病原学疗效、临床疗效、细胞因子改善情况均优于对照组;2组患者的真菌清除率、临床有效率和细胞因子的水平改善情况差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );2组患者的不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:联合使用伏立康唑与卡泊芬净治疗继发侵袭性真菌感染的疗效优于单用伊曲康唑。  
**关键词** 伏立康唑;卡泊芬净;伊曲康唑;侵袭性真菌感染;疗效

## Efficacy Observation of Voriconazole Combined with Caspofungin in the Treatment of Secondary Invasive Fungal Infection

WANG Hou-xing, LIANG Jing-zhi, YANG Wei(Intensive Care Unit, Fenghua Municipal People's Hospital, Zhejiang Fenghua 315500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of voriconazole combined with caspofungin in the treatment of secondary invasive fungal infection (IFI). METHODS: 196 diagnosed and highly suspected secondary IFI cases were randomly divided into control group and observation group. Observation group was given sequential therapy of voriconazole and caspofungin, and control group was given itraconazole. Treatment course lasted for 10 weeks. The difference of clinical efficacy and safety were compared between 2 groups. RESULTS: The pathogeny efficacy, clinical efficacy and improvement of cytokine were better in observation group than in control group. The differences of fungal clearance rate, clinical effective rate and improvement of cytokine were significant between 2 groups ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), while the difference of the incidence of ADR had no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSION: Voriconazole combined with caspofungin is better than itraconazole alone in the treatment of secondary IFI.

**KEY WORDS** Voriconazole; Caspofungin; Itraconazole; Invasive fungal infection; Therapeutic efficacy

血液病及恶性肿瘤患者大部分免疫系统功能不全,在长期大剂量的药物治疗下,极易发生医院真菌感染。在重症监护室(ICU)病房,激素、免疫抑制剂及广谱抗生素类药物使用量大,患者发生侵袭性真菌感染(Invasive fungal infection,IFI)的危险也相应较高<sup>[1]</sup>。如果患者发生IFI,则往往代表预后不良。及时、有效的救治将会极大地提高患者的生存率和在之后治疗过程中的生活质量<sup>[2]</sup>。三唑类药在抗真菌治疗中有举足轻重的地位,而以卡泊芬净为代表的棘白菌素类药物因其疗效稳固、不良反应少的特点在临床中亦有广泛应用。本文以我院ICU病房收治的确诊及高度疑似继发IFI重症患者为研究对象,比较伏立康唑联合卡泊芬净治疗与传统三唑类药伊曲康唑治疗的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入我院2009年7月—2012年1月ICU病房收治的确诊及高度疑似继发IFI重症患者196例,其中男性109例,女性87例,平均年龄( $52.14 \pm 13.49$ )岁。根据《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南》<sup>[3]</sup>,在进入研究时,确诊IFI 54例(检出真菌56株),临床诊断68例,拟诊74例。采用密封信封法随机分为观察组与对照组,观察组100例中,确诊IFI 28例(检出真菌

30株),临床诊断33例,拟诊39例;对照组96例中,确诊IFI 26例(检出真菌26株),临床诊断35例,拟诊35例。2组患者在诊断及真菌感染情况方面差异无统计学意义,组间具有可比性,见表1。

表1 2组患者所患疾病类型分布(例)

疾病名称	观察组	对照组	合计
恶性血液病			135
急性髓性白血病	30	29	
慢性髓性白血病	13	12	
急性淋巴细胞白血病	9	7	
骨髓增生异常综合征	6	7	
慢性淋巴细胞性白血病	5	7	
多发性骨髓瘤	5	5	
风湿免疫性疾病			38
系统性红斑狼疮	8	6	
皮炎	3	2	
Wegner肉芽肿	2	2	
结缔组织病	2	2	
其他免疫性疾病	5	6	
其他类型疾病	12	11	23
合计	100	96	196

### 1.2 研究方法

1.2.1 用药方案。所有患者均积极治疗原发疾病并行相应护

\* 主治医师。研究方向:危重病医学的基础与临床。电话:0574-88589139。E-mail:wanghouxingzj@126.com

理。应用广谱抗生素治疗效果不佳后,观察组联合应用伏立康唑(伏立康唑片,北京博康健基因科技有限公司,国药准字:H20055751)与卡泊芬净[注射用醋酸卡泊芬净,Merck Sharp&Dohme (Australia) Pty. Ltd., 进口药品注册证号:H20080617]。具体用法:每日50 mg卡泊芬净注射液静脉输注,首日加倍或取患者耐受剂量,待患者临床症状平稳、体温正常后3日开始使用伏立康唑口服片进行序贯维持治疗,每日400 mg,首日加倍。对照组使用常规治疗药伊曲康唑(伊曲康唑注射液,西安杨森制药有限公司,国药准字:H20040628),治疗首日2次输注,每次200 mg,之后每日1次,每次200 mg,待患者临床症状平稳、体温正常后3日开始每日服用伊曲康唑口服液(伊曲康唑口服液,西安杨森制药有限公司,国药准字:H20080401)400 mg,每日分2次服用。治疗全程10周。

1.2.2 观察指标。监测与记录患者临床症状、体征改变,用药前后血、尿常规、影像学检查及体液真菌镜检、培养结果变化,记录患者治疗期间不良事件发生情况,包括发生时间、主要表现、程度、持续时间、处理与转归。

### 1.3 评价标准

研究指标包括疗效比较与安全性比较2个方面,其中疗效比较包括病原学疗效对比、临床疗效、细胞因子水平比较;安全性比较主要关注不良反应发生情况。

真菌镜检与培养均阴性视为真菌清除,真菌镜检或培养阳性视为真菌未清除。根据2004年卫生部颁布的《抗感染药物临床应用指导原则》将临床疗效分为痊愈、显效、好转和无效4个等级。其中,痊愈是指症状、体征完全消失,实验室及影像学检查皆恢复正常;显效是指患者病情明显改善,但4项指标中有1项未恢复到正常水平;好转是指患者用药后症状、体征及实验室、影像学检查有好转,但不明显;无效是指患者服药3日内病情无好转甚至加重。将痊愈和显效归为有效,据此计算有效率。

### 1.4 统计学方法

所有数据经Epidata双向核查输入计算机,经SPSS 17.0行t检验及 $\chi^2$ 检验,检测2组间差异显著性水平。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效比较

2.1.1 病原学疗效对比。治疗后,观察组真菌清除率86.67%(26/30),对照组真菌清除率57.69%(15/26),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 2组患者确诊IFI真菌种类分布及清除情况比较

Tab 2 Comparison of distribution of fungal species and clearance rate of the patients diagnosed with IFI in 2 groups

真菌种类	观察组		对照组		合计	
	感染株数	清除株数	感染株数	清除株数	感染株数	清除株数
白色念珠菌	14	12	11	6	25	18
光滑拟酵母菌	6	5	4	2	10	7
热带念珠菌	4	3	5	3	9	6
无名假丝酵母菌	2	2	1	1	3	3
克柔念珠菌	1	1	2	1	3	2
烟曲霉菌	1	1	1	1	2	2
近平滑念珠菌	2	2	2	1	4	3
合计	30	26	26	15	56	41

2.1.2 临床疗效对比。观察组有效率明显高于对照组( $P <$

0.05),见表3。

表3 2组患者临床疗效比较

Tab 3 Comparison of clinical efficacy between 2 groups

组别	例数	痊愈,例	显效,例	好转,例	无效,例	有效,例	有效率,%
观察组	100	54	33	11	2	87	87.00
对照组	96	27	45	18	6	72	75.00
合计	196	81	78	29	8	159	81.12

2.1.3 细胞因子水平差异。为检测联合用药对体内炎症反应的作用,我们对2组患者治疗后的细胞因子水平进行了比较。研究结果显示,观察组患者肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素12(IL-12)平均水平低于对照组,而白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素10(IL-10)则高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表4。

表4 2组患者真菌感染相关细胞因子水平比较(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of cytokines level related to fungal infection between 2 groups(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$	IL-12	IL-4	IL-10
观察组	100	1.35 $\pm$ 0.26*	7.48 $\pm$ 3.37*	3.21 $\pm$ 0.57*	4.83 $\pm$ 1.14*
对照组	96	2.68 $\pm$ 0.57	16.87 $\pm$ 5.94	2.10 $\pm$ 0.36	3.01 $\pm$ 1.57

与对照组比较: \* $P < 0.01$

vs. control group: \* $P < 0.01$

### 2.2 安全性比较

观察组治疗过程中发生药物相关不良反应21例,不良反应发生率21.00%,其中视觉异常8例,皮疹5例,轻度恶心5例,头痛2例,1例表现为轻度肝脏酶学水平升高,未给予特殊处理,用药后2 h内消失;对照组发生不良反应15例,不良反应发生率15.63%,其中轻度恶心8例,恶心伴头痛5例,中度肝功能损害2例,分别给予对症处理和护肝药治疗后好转。2组患者均未出现严重不良反应,不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

在实际工作中,ICU病房中患者发生IFI主要是深部真菌感染<sup>[4-5]</sup>,缺乏特殊的临床表现,不易早期确诊,如等待确切结果后再进行治疗,往往会耽误患者的病情,造成严重后果。临床工作中主要根据患者主要症状与体征进行早期经验性治疗。如果患者体内中性粒细胞减少,并伴有发热情况,且广谱抗生素药物无效,则应考虑开始针对IFI的治疗。

目前,临床上应用较多的抗真菌药主要有3大类,包括以伊曲康唑和氟康唑为代表的三唑类药,以两性霉素及其脂质体为主的多烯类药,以卡泊芬净为代表的棘白菌类药物。其中,氟康唑抗菌谱窄,较容易产生耐药性,且本身就对一些念珠菌无效<sup>[6]</sup>;伊曲康唑抗菌谱比氟康唑宽,但是近年来也发现有很多耐药菌株,临床使用效果不是十分理想<sup>[4-6]</sup>。卡泊芬净的主要成分为棘白菌素,其非竞争性抑制聚糖合成酶活性,使真菌的细胞壁活性发生改变,人类细胞没有细胞壁结构,因而卡泊芬净对人体的毒性较低<sup>[7]</sup>。伏立康唑是对氟康唑进行结构改造后合成的化合物,在氟康唑的结构上增加了1个 $\alpha$ 甲基,其作用机制是通过竞争性地抑制真菌羊毛甾醇去甲基化从而抑制其活性,并通过改变膜的通透性和流动性,影响膜表面一些酶的活性<sup>[8]</sup>。

伊曲康唑作为三唑类抗真菌药的代表,通过抑制真菌细胞膜麦角固醇的合成从而抑制真菌增殖、促进真菌死亡,在临床上仍有较广泛应用<sup>[9-10]</sup>。观察组真菌清除率86.67%、临床有

# 老年性白内障手术围术期是否全身预防使用抗菌药物对比研究

郭秀芳\*, 邓雅玲, 刘萍(彭州市人民医院, 四川 彭州 611930)

中图分类号 R978.1;R776.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)06-0536-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.22

**摘要** 目的:探讨老年白内障手术围术期仅局部应用抗菌药物滴眼液的可行性。方法:采用回顾性分析方法,将我院2011年1—6月与2012年1—6月进入老年白内障临床路径行白内障手术的患者,为A、B组,A组围术期给予抗菌药物滴眼液+全身预防性使用,B组围术期仅眼局部给予抗菌药物滴眼液,比较2组患者术后眼内炎发生率。结果:2组患者术后眼内炎发生率均为0。结论:进入老年性白内障临床路径的患者,在白内障手术围术期可以仅眼局部应用抗菌药物滴眼液,而不需全身预防性使用抗菌药物。  
**关键词** 老年白内障手术;临床路径;围术期;抗菌药物

## Comparative Study in Whether Use of Systemic Antibacterials on Patients with Senile Cataracta in Perioperative Period

GUO Xiu-fang, DENG Ya-ling, LIU Ping (Pengzhou Municipal People's Hospital, Sichuan Pengzhou 611930, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the feasibility of local application of antimicrobial eye drops in senile cataract surgery during perioperative period. METHODS: By retrospective analysis, patients entering clinical pathway of senile cataract in my hospital during Jan.—Jun. 2011 and Jan.—Jun. 2012 were divided into group A and group B. Group A was given antimicrobial eye drops combined with systemic prophylactic use of antimicrobial agents, and group B was given local application of antimicrobial eye drops alone. The incidences of endophthalmitis were compared between 2 groups. RESULTS: The incidences of endophthalmitis in 2 groups were both 0. CONCLUSIONS: Patients entering clinical pathway of senile cataract only need the local application of antimicrobial eye drops during perioperative period, without systemic prophylactic use of antimicrobial agents.

**KEY WORDS** Senile cataract surgery; Clinical pathway; Perioperative period; Antimicrobials

效率 87.00%; 对照组真菌清除率 57.69%、临床有效率 75.00%, 观察组的病原学疗效和临床疗效均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。另外, 观察组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-12 平均水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 而 IL-4、IL-10 则高于对照组 ( $P < 0.01$ )。TNF- $\alpha$ 、IL-12 是促炎因子, 其水平降低代表患者体内炎症反应的减弱; 而 IL-4、IL-10 则是抗炎因子, 其水平的升高说明患者机体抗炎能力的提高。2 种用药方式在调节炎症反应中的表现提示, 联合用药可提高患者抗炎水平, 使机体免受炎症反应的损害。同时, 观察组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示联合使用伏立康唑和卡泊芬净治疗 IFI 在保证确切疗效前提下安全性亦有保证。

本研究尚存在一些不足之处, 如未深入挖掘 2 种治疗方案在不同原发病类型中的疗效与安全性方面的表现, 及不同种类的真菌菌种甚至真菌寄生的部位会否影响机体对药物的反应, 这有待后续研究更进一步探索。

### 参考文献

[1] Mandhaniya S, Swaroop C, Thulkar S, et al. Oral voriconazole versus intravenous low dose amphotericin B for primary antifungal prophylaxis in pediatric acute leukemia induction: a prospective, randomized, clinical study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(8):333.

- [2] 马晓鹏. 我院住院患者痰培养病原菌菌谱和耐药性研究 [J]. *中国药房*, 2008, 19(5):352.
- [3] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南: 2007 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11):960.
- [4] 栗方, 曹彬, 杜小玲, 等. 医院内深部真菌感染的临床分布特点及耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(12):1771.
- [5] 修连喜, 林建红, 罗腾火, 等. 我院院内真菌感染调查分析 [J]. *中国药房*, 2005, 16(9):695.
- [6] 刘小平, 李建武, 樊尚荣, 等. 临床常见念珠菌对 5 种抗真菌药物的敏感性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2005, 15(6):671.
- [7] 陈頔, 曹国颖, 傅得兴, 等. 棘白霉素类抗真菌药的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(14):1082.
- [8] 曹永兵, 张磊, 王彦, 等. 伏立康唑及其临床应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(4):330.
- [9] 黄磊, 蔡文训, 张卫星, 等. 伊曲康唑注射液和口服液对 ICU 深部真菌感染的序贯治疗 [J]. *广东医学*, 2007, 28(4):645.
- [10] 周小武, 姜巍巍, 毛利艳, 等. 口腔念珠菌感染患者口内菌株检出情况和药敏性观察 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(14):1617.

\* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 028-86239839。E-mail: 1622037448@qq.com

(收稿日期: 2012-09-25 修回日期: 2012-11-08)