

引用本文:霍蓓蓓,卿雪芹.伊曲康唑与卡泊芬净联用对肺部真菌感染患儿肺功能影响及临床疗效[J].安徽医药, 2021, 25(3):603-606.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.043.



◇ 药物与临床 ◇

伊曲康唑与卡泊芬净联用对肺部真菌感染患儿肺功能影响及临床疗效

霍蓓蓓¹, 卿雪芹²

作者单位:¹郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院呼吸科一病区, 河南 郑州 450000;

²上海市第一人民医院儿科, 上海 200080

摘要: **目的** 探讨伊曲康唑与卡泊芬净联用对肺部真菌感染患儿肺功能影响及临床疗效。**方法** 选取2015年2月至2018年10月郑州大学附属儿童医院收治的真菌性肺炎患儿69例,按随机数字表法分为三组,各23例。伊曲康唑组患儿采用伊曲康唑治疗,5 mg/kg,加入100 mL生理盐水中避光静脉滴注;卡泊芬净组患儿采用卡泊芬净治疗,50 mg/m²,加入100 mL生理盐水中静脉滴注;联合用药组患儿采用伊曲康唑联合卡泊芬净治疗,用法、用量与前两组相一致。均每日1次,连续治疗7 d。分析三组患儿治疗后临床疗效。**结果** 69例患儿治疗前病原学检查显示,白色假丝酵母菌占75.4%稳居第一,其次是光滑假丝酵母菌13.0%,曲霉菌7.2%,其他4.3%。联合用药组患儿总有效率为91.3%,伊曲康唑组为73.9%,卡泊芬净组为78.3%,三组总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,三组患儿中性粒细胞计数、白细胞计数、降钙素原及 γ 干扰素水平及肺功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合用药组患儿中性粒细胞计数、白细胞计数、降钙素原水平低于伊曲康唑组和卡泊芬净组, γ 干扰素、一秒量(FEV1)、最高呼气流速(PEF)、用力呼气量(FVC)水平高于伊曲康唑组和卡泊芬净组($P<0.05$)。**结论** 伊曲康唑联合卡泊芬净治疗真菌性肺炎可改善患儿肺功能,疗效显著。

关键词: 肺疾病,真菌性; 伊曲康唑; 卡泊芬净; 肺炎; 肺功能

Effect and clinical efficacy of combined use of itraconazole and caspofungin on pulmonary function in children with pulmonary fungal infection

HUO Beibei¹, QING Xueqin²

*Author Affiliations:*¹Department of respiration, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan

Provincial Children's Hospital, Zhengzhou children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China;

²Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200080, China

Abstract: **Objective** To explore the effect and clinical efficacy of combined use of itraconazole and caspofungin on lung function in children with pulmonary fungal infection. **Methods** 69 children with fungal pneumonia admitted to the Children's Hospital of Zhengzhou University from February 2015 to October 2018 were divided into three groups according to a random number table, with 23 cases in each group. Children in the itraconazole group were treated with itraconazole, 5 mg/kg, added to 100 mL of normal saline by intravenous drip in the dark; children in the caspofungin group were treated with caspofungin, 50 mg/m², 100 mL of normal saline was added intravenously; children in the combination group were treated with itraconazole and caspofungin, and the usage and dosage were the same as those of the previous two groups. All were treated once a day for 7 consecutive days. The clinical efficacy of the three groups of children after treatment was analyzed. **Results** The pathogenic examination of 69 children before treatment showed that *Candida albicans* accounted for 75.4%, ranking first, followed by *Candida glabrata* 13.0%, *Aspergillus* 7.2%, and others 4.3%. The total effective rate was 91.3% in the combined medication group, 73.9% in the itraconazole group, and 78.3% in the caspofungin group. There was no significant difference in the total effective rate among the three groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no significant difference in neutrophil count, white blood cell count, procalcitonin and interferon gamma levels and lung function indexes among the three groups of children ($P>0.05$). After treatment, the neutrophil count, white blood cell count, and procalcitonin levels of children in the combination group were lower than those in the itraconazole group and caspofungin group, interferon gamma, forced expiratory volume per second, (FEV1), maximum expiratory flow rate (PEF), and forced expiratory volume (FVC) levels were higher than those in the itraconazole group and caspofungin group ($P<0.05$). **Conclusion** Itraconazole combined with caspofungin in the treatment of fungal pneumonia can improve the lung function of children with significant effects.

Key words: Lung diseases, fungal; Itraconazole; Caspofungin; Pneumonia; Lung function

肺部真菌感染的发生率具有一定的上升趋势,我国流行病学研究证实,肺部真菌感染的发病率可达262/1万人~637/1万人左右^[1],特别是在长期使用抗生素的人群中,肺部真菌感染的发生率具有进一步的上升趋势^[2]。

临床上主要采用伊曲康唑等抗真菌药物治疗肺部真菌感染性疾病,伊曲康唑能够较为明显地抑制真菌的感染,改善肺部临床症状。但单纯伊曲康唑治疗后的病人病情缓解程度较低,治疗后的短期内的复发率较高^[3-4]。卡泊芬净属于棘白素类抗真菌药物,其能够通过对于真菌细胞壁合成的抑制作用,拮抗真菌的扩增和繁殖过程。部分研究报道了卡泊芬净在辅助治疗肺部真菌感染性疾病中的作用,认为卡泊芬净的辅助治疗能够显著提高疾病的治疗总体有效率^[5],但对于治疗后的真菌性肺炎病人的肺功能等指标的分析研究不足。为了指导肺部真菌性感染的临床诊疗,本次研究收集了相关临床病例,揭示了卡泊芬净联合伊曲康唑联合治疗的临床效果,并分析了治疗后的肺功能的变化,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2018年10月郑州大学附属儿童医院收治的真菌性肺炎患儿69例,按随机数字表法分组,各23例。三组年龄范围均为6~13岁。纳入标准:(1)符合中华医学会制定的真菌性肺炎的相关标准;(2)痰液标本连续≥2次培养出同一真菌或多次涂片镜检找到真菌孢子及菌丝;(3)以气喘、肺湿啰音及哮鸣音、呼吸道分泌物增多等为临床症状。(4)患儿及近亲属知情同意。排除标准:(1)过敏体质;(2)肝、肾功能严重损害;(3)其他致病菌引起的肺部感染。三组患儿一般资料比较,具有均衡性($P>0.05$),见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

表1 真菌性肺炎患儿69例一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	感染原因/例		
				口气管 插管	机械 通气	气管 切开
伊曲康唑组	23	13/10	9.95±2.55	8	10	5
卡泊芬净组	23	16/7	9.80±2.86	8	11	4
联合用药组	23	14/9	10.02±2.20	6	12	5
$F(\chi^2)$ 值		(0.864)	0.045	(0.833)		
P 值		0.649	0.956	0.968		

1.2 治疗方法 伊曲康唑组:采用伊曲康唑(西安杨森制药有限公司,批号H20020367,批次050506236),5 mg/kg,加入100 mL生理盐水中避光静脉滴注;卡泊芬净组:采用卡泊芬净(武汉康圣正规销售代购法国科赛斯,批号H20110061,批次

15013627),50 mg/m²,加入100 mL生理盐水中静脉滴注;联合用药组:同时采用伊曲康唑(西安杨森制药有限公司,批号H20020367,批次050506236)和卡泊芬净(武汉康圣正规销售代购法国科赛斯,批号H20110061,批次15013627)治疗,用法、用量与前两组相一致。均每日1次,连续治疗7 d。

1.3 检测方法 采集病人的静脉血5 mL,1 000 r/min离心10 min,采用全自动生化法检测白细胞、中性粒细胞比值、降钙素原及 γ 干扰素;肺功能[一秒量(FEV1)、最高呼气流速(PEF)、用力呼气量(FVC)]的检测采用PIKO-1肺功能检测器进行检测,PIKO-1肺功能检测器购自日本panasonic公司。

1.4 疗效标准 (1)治愈:临床症状、体征消失,实验室检查白细胞、中性粒细胞计数处于正常范围、病原学检查转阴;(2)显效:上述指标1项未恢复正常,但患儿病情显著好转;(3)好转:上述指标1~3项未恢复正常,病情有所改善;(4)无效:上述4项指标均无改善或加重者。总有效率=(治愈例数+显效例数+好转例数)/总组例数×100%。

1.5 统计学方法 数据统计分析采用SPSS 19.0进行处理,正态分布计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,三组间比较采用单因素方差分析,三组之间两两比较采用SNK- q 检验,计数资料采用例数进行描述,组间比较采用 χ^2 检验,等级数据采用Kruskal-wallis秩和检验的方法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 69例患儿真菌分布情况比较 69例患儿治疗前病原学检查显示,白色假丝酵母菌占75.4%(52/69)稳居第一,其次是光滑假丝酵母菌13.0%(9/69),曲霉菌7.2%(5/69),其他4.3%(3/69)。三组患儿病原学检查分布情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 真菌性肺炎患儿69例病原学检查真菌分布情况比较/例(%)

组别	例数	白色假丝 酵母菌	光滑假丝 酵母菌	曲霉菌	其他(无 病原学)
伊曲康唑组	23	17(73.9)	3(13.0)	2(8.7)	1(4.3)
卡泊芬净组	23	16(69.6)	4(17.4)	1(4.4)	2(8.7)
联合用药组	23	19(82.6)	2(8.7)	2(8.7)	0(0.0)
合计		52(75.4)	9(13.0)	5(7.2)	3(4.3)
χ^2 值		1.093	0.823	0.617	2.002
P 值		0.579	0.902	1.000	0.313

2.2 三组患儿治疗后临床疗效比较 联合用药组患儿总有效率为91.3%,伊曲康唑组为73.9%,卡泊芬净组为78.3%,三组患儿总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 三组真菌性肺炎患儿治疗后临床疗效比较/例(%)

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有 效率
伊曲康唑组	23	5(21.7)	4(17.4)	8(34.8)	6(26.1)	17(73.9)
卡泊芬净组	23	5(21.7)	6(26.1)	7(30.1)	5(21.7)	18(78.3)
联合用药组	23	7(30.4)	9(39.1)	5(21.7)	2(8.7)	21(91.3)

注:三组总有效率比较, $\chi^2=2.520$, $P=0.394$ 。

2.3 三组患儿治疗前后血常规检查指标、 γ 干扰素、降钙素原水平变化情况 治疗前,三组中性粒细胞计数、白细胞计数、 γ 干扰素、降钙素原水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合用药组中性粒细胞计数、白细胞计数、降钙素原水平低于伊曲康唑组和卡泊芬净组, γ 干扰素水平高于伊曲康唑组和卡泊芬净组($P<0.05$);伊曲康唑组和卡泊芬净组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.4 三组患儿治疗前后肺功能情况比较 治疗前,三组FEV1、PEF、FVC水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合用药组肺功能指标优于伊曲康唑组和卡泊芬净组($P<0.05$);伊曲康唑组和卡泊芬净组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

肺部真菌性感染的发生率明显的上升,长期的不合理的使用抗生素,能够导致继发性感染的发生,并增加真菌感染的风险。特别是在自身免疫力下降的人群中,肺部真菌性感染的风险可进一步的上升,临床预后可进一步的恶化^[6]。肺部真菌性感染的发生,不仅能够导致病人肺部实质性病变的发生,同时还能够增加多器官受累的风险,增加病人多器官衰竭的风险^[7-8]。现阶段临床上常规的抗真

菌性药物主要为伊曲康唑,其能够通过拮抗真菌的合成或者DNA的扩增等,进而抑制真菌的繁殖,改善肺部感染性症状^[9-10]。但一项囊括了262例样本量的肺部真菌感染性疾病的诊疗分析可见,常规的伊曲康唑抗感染治疗后的病人病情缓解率不足36%,治疗后的病人肺部实质性损伤改变并未明显的改善^[11]。因此寻找可靠而有效的辅助治疗药物,对于改善肺部真菌性感染病人的临床结局具有重要的意义。

卡泊芬净属于新型的抗真菌性药物,其对于白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、曲霉菌等均具有一定的抗菌效果。卡泊芬净能够通过对于真菌细胞壁上的 β 葡萄糖合成的抑制作用,拮抗细胞壁的合成和功能的形成,从而破坏真菌的细胞壁结构,促进真菌的溶解。卡泊芬净的吸收效率较快,药物的半衰期较长,对于难治性的、侵袭性的或者合并有脑膜炎等多种真菌感染性疾病均具有一定的抗菌价值^[12-13]。部分研究已经报道了卡泊芬净在抗真菌性肺炎病人中的效果,认为卡泊芬净能够进一步改善真菌性肺炎病人的肺部症状^[5],但对于卡泊芬净治疗后的病人的肺功能指标如FEV1、PEF、FVC水平的分析研究不足。

本次研究发现,在引起真菌性肺炎的相关病原体中,主要以白色假丝酵母菌或者光滑假丝酵母菌为主,临床上应主要采用针对假丝酵母菌的相关抗真菌性药物进行抗感染治疗。联合用药组病人在联合了卡泊芬净治疗后,病人临床治疗有效率相比于对照组差异无统计学意义,这主要考虑与本次研究治疗周期不足或者临床疗效的评估时间节点的

表4 三组真菌性肺炎患儿治疗前后血常规检查指标变化情况/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	中性粒细胞计数/($\times 10^9/L$)		白细胞计数/($\times 10^9/L$)		γ 干扰素/(IU/mL)		降钙素原($\mu g/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
伊曲康唑组	23	13.41 $\pm$ 1.62	3.50 $\pm$ 0.43	6.12 $\pm$ 1.30	5.39 $\pm$ 0.88	15.02 $\pm$ 5.21	25.66 $\pm$ 6.36	1.18 $\pm$ 0.45	0.80 $\pm$ 0.31
卡泊芬净组	23	13.35 $\pm$ 1.88	3.48 $\pm$ 0.41	6.04 $\pm$ 1.41	5.42 $\pm$ 0.89	15.11 $\pm$ 5.74	26.11 $\pm$ 6.84	1.17 $\pm$ 0.52	0.79 $\pm$ 0.35
联合用药组	23	13.38 $\pm$ 1.67	2.12 $\pm$ 0.56 ^{①②}	6.09 $\pm$ 1.35	4.85 $\pm$ 0.33 ^{①②}	15.05 $\pm$ 5.08	36.01 $\pm$ 6.58 ^{①②}	1.19 $\pm$ 0.44	0.60 $\pm$ 0.10 ^{①②}
F值		0.007	64.780	0.021	4.238	0.002	18.090	0.010	3.833
P值		0.993	<0.001	0.980	0.019	0.998	<0.001	0.990	0.027

注:①与伊曲康唑组比较, $P<0.05$ 。②与卡泊芬净组比较, $P<0.05$ 。

表5 三组真菌性肺炎患儿治疗前后肺功能情况比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1		PEF		FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
伊曲康唑组	23	69.33 $\pm$ 9.32	78.66 $\pm$ 10.02	70.00 $\pm$ 9.12	81.22 $\pm$ 10.36	71.21 $\pm$ 10.23	79.89 $\pm$ 11.01
卡泊芬净组	23	69.58 $\pm$ 10.11	79.41 $\pm$ 11.14	70.14 $\pm$ 9.10	82.26 $\pm$ 11.05	70.94 $\pm$ 10.44	80.11 $\pm$ 11.41
联合用药组	23	70.02 $\pm$ 9.20	86.36 $\pm$ 10.53 ^{①②}	69.98 $\pm$ 9.42	89.37 $\pm$ 10.85 ^{①②}	70.98 $\pm$ 10.56	88.01 $\pm$ 10.82 ^{①②}
F值		0.031	3.709	0.002	3.911	0.005	4.007
P值		0.969	0.030	0.998	0.025	0.996	0.023

注:FEV1为一秒量,PEF为最高呼气流速,FVC为用力呼气量。

①与伊曲康唑组比较, $P<0.05$ 。②与卡泊芬净组比较, $P<0.05$ 。

不同有关。联合用药组病人治疗后的白细胞或者中性粒细胞计数均明显的下降,低于单纯伊曲康唑或者卡泊芬净组,差异较为明显,提示了联合治疗能够进一步抑制病人体内的炎症反应,改善病人肺部感染性病情,通过分析国内外的相关文献,笔者认为这主要与联合治疗的下列作用机制有关:(1)联合治疗能够抑制 β 葡萄糖的合成和细胞壁结构的形成,促进真菌病原体的分解;(2)联合治疗能够提高伊曲康唑的治疗敏感性,提高伊曲康唑对于深部肺组织感染的治疗效果。有研究者分析了卡泊芬净治疗真菌性感染的临床效果,发现卡泊芬净治疗后,病人的肺部实质性病变范围可缩小25%以上,同时卡泊芬净治疗后病人的病情缓解率可平均提高18%以上^[14]。降钙素原是评估病人体内感染性病情的重要指标,降钙素原的上升往往提示病人病原体感染程度的加深^[15-17]。本次研究中联合用药组病人治疗后的降钙素原明显地下降,提示了伊曲康唑联合卡泊芬净在抑制病人感染病情过程中的作用。而 γ 干扰素是评估病人体内自身免疫力的重要指标, γ 干扰素的上升能够提高T淋巴细胞的免疫功能^[18]。本研究中治疗后的 γ 干扰素明显的上升,提示了伊曲康唑联合卡泊芬净对于病人自身免疫功能的改善作用。FEV1、PEF、FVC是评估肺炎病人肺功能的重要指标,FEV1、PEF、FVC的下降往往提示病人肺功能的恶化、肺通气或者肺换气过程的障碍^[19-20]。本次研究中联合用药组病人采用伊曲康唑联合卡泊芬净治疗后,其相关肺功能指标明显的上升,高于单独伊曲康唑治疗组,差异较为明显,提示了伊曲康唑联合卡泊芬净在改善病人肺功能过程中的作用,这主要考虑与卡泊芬净能够改善小气道的炎症性损伤,改善呼吸道平滑肌的痉挛,并能够减轻呼吸道黏膜的水肿和充血等病理改变有关。

本次研究的创新性在于探讨了伊曲康唑联合卡泊芬净治疗后的真菌性肺炎病人肺功能的改善情况。综上所述,伊曲康唑联合卡泊芬净治疗真菌性肺炎可改善病儿肺功能,疗效显著。本研究的局限性在于样本量有效,同时治疗随访观察周期不足,对于不同感染病原体种类的分层分析不足。

参考文献

[1] LI M, ZHU L, ZHANG T, et al. Pulmonary delivery of tea tree oil- β -cyclodextrin inclusion complexes for the treatment of fungal and bacterial pneumonia[J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(11): 1458-1467.

[2] ZHANG X, HU J, HU Y, et al. Caspofungin treatment for pulmonary invasive fungal disease in hematology patients: a retrospective study in a clinical practice setting in China[J]. Clin Ther, 2017, 39(9): 1758-1768.

[3] 杨文元,周静,徐银兰,等.伊曲康唑和卡泊芬净治疗严重烧伤患者真菌感染的疗效对比及安全性分析[J].中国卫生产业, 2015, 12(21): 76-77.

[4] 闫新欣,高云,何水波,等.伏立康唑和伊曲康唑治疗老年恶性肿瘤合并肺部真菌感染的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(3): 292-294.

[5] 周庆涛,沈宁,王蒙,等.卡泊芬净联合克林霉素治疗重症肺炎子菌肺炎的案例分析[J].中国临床药理学杂志, 2016, 32(4): 351-353.

[6] BRASIER AR, ZHAO Y, SPRATT HM, et al. Improved detection of invasive pulmonary aspergillosis arising during leukemia treatment using a panel of host response proteins and fungal antigens[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143165. DOI: 10.1371/journal.pone.0143165.

[7] ROUSSEY JA, VIGLIANTI SP, TETIZ-TENNENBAUM S, et al. Anti-PD-1 antibody treatment promotes clearance of persistent cryptococcal lung infection in mice [J]. J Immunol, 2017, 199(10): 3535-3546.

[8] CHU PY, SUN HL, KO JL, et al. Oral fungal immunomodulatory protein- flammulina velutipes has influence on pulmonary inflammatory process and potential treatment for allergic airway disease: a mouse model [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(3): 297-306.

[9] 李全双.伊曲康唑注射液在重症监护病房侵袭性真菌感染患者治疗中的应用[J].中国药物经济学, 2017, 12(1): 42-44.

[10] 赵燕,饶爱华,孙密芬,等.伏立康唑和伊曲康唑治疗血液恶性肿瘤继发真菌感染的临床疗效及对血清炎症因子的作用[J].中华医院感染学杂志, 2018, 28(5): 703-706.

[11] 谢丽冰,唐柳平.3种抗真菌药治疗儿童真菌性肺炎的疗效对比研究[J].西南国防医药, 2015, 25(8): 853-856.

[12] 魏艳,陈英耀,郭祖德.卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济评价[J].中国药房, 2017, 28(14): 1888-1891.

[13] 王华杰,朱永,苏醒,等.高负荷剂量卡泊芬净治疗ICU重症患者侵袭性真菌感染的疗效分析[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(14): 3222-3224.

[14] 金伟民,毕来喜.卡泊芬净治疗肺部侵袭性真菌感染的疗效观察[J].中华全科医学, 2015, 13(11): 1901-1903.

[15] 石玉娜,周晓燕,孙滢,等.血清降钙素原对多发伤合并感染患者病情变化及预后的临床研究[J].中国实验诊断学, 2018, 22(5): 819-822.

[16] 邵婧,徐萍萍,郭景景,等.血培养联合内毒素、降钙素原等检测对重症感染患者败血症的诊断价值[J].现代医学, 2018, 46(9): 1029-1032.

[17] 赵江南,施毅.定量检测血清降钙素原对肺部感染患者的诊治意义[J].中华内科杂志, 2018, 57(10): 761-762.

[18] 毛睿智,方贻儒. γ -干扰素作为免疫抑制指标在双相抑郁中的研究[J].精神医学杂志, 2018, 31(3): 161-164.

[19] 孙晓慧.匹多莫德辅助应用对小儿支气管哮喘肺功能及免疫功能的影响[J].安徽医药, 2019, 23(2): 364-367.

[20] 张群威,任志宏,程力平,等.肺炎支原体肺炎患儿外周血 IL-10 / IL-17 表达与肺功能变化的相关性[J].安徽医药, 2016, 20(4): 762-763.

(收稿日期:2019-08-01,修回日期:2019-10-08)