

· 论著 ·

不同时机大剂量卡泊芬净给药对侵袭性肺曲霉病患者疗效及预后的影响观察*

高海波^{1,*} 郭翠翠¹ 陈 勇² 张二辉³

1.河南大学第一附属医院外科重症医学科(河南 开封 475000)

2.河南大学第一附属医院麻醉与围术期医学科(河南 开封 475000)

3.河南大学第一附属医院呼吸重症医学科(河南 开封 475000)

【摘要】目的 观察不同时机大剂量卡泊芬净给药对侵袭性肺曲霉病(IPA)患者疗效和预后的影响。方法 选取本院2017年1月至2018年12月收治的IPA患者134例,根据诊断级别分为确诊组34例、临床诊断组37例以及疑似组63例,三组患者均给予大剂量卡泊芬净治疗,观察比较三组患者的疗效和预后情况。结果 疑似组的疗效优于临床诊断组和确诊组、生存率优于确诊组($P<0.05$)。结论 对于大剂量卡泊芬净给药,经验性治疗对IPA患者的疗效优于抢先治疗及目的治疗、预后情况优于目的治疗。

【关键词】侵袭性肺曲霉病;卡泊芬净;大剂量;给药时机;疗效;预后

【中图分类号】R563.1

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190524)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.04.012

Effects of Administrating High-dose Caspofungin at Different Time on the Curative Effect and Prognosis of Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis*

GAO Hai-bo^{1,*}, GUO Cui-cui¹, CHEN Yong², ZHANG Er-hui³.

1.Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2.Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

3.Department of Respiratory Intensive Care, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To observe the effects of administrating high-dose caspofungin at different time on the curative effect and prognosis of patients with invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** A total of 134 patients with IPA treated in the hospital between January 2017 and December 2018 were selected. They were divided into the confirmed diagnosis group (34 cases), the clinical diagnosis group (37 cases), and the suspected group (63 cases) according to the diagnostic level. All groups were treated with high-dose caspofungin. The curative effect and prognosis of the three groups were observed and compared. **Results** The curative effect of the suspected group was better than that of the clinical diagnosis group and the confirmed diagnosis group, and the survival rate was better than that of the confirmed diagnosis group ($P<0.05$). **Conclusion** For administration of high-dose caspofungin, the curative effect of empirical treatment is better than that of the preemptive treatment and targeted treatment, and the prognosis is better than targeted treatment.

Keywords: Invasive Pulmonary Aspergillosis; Caspofungin; High Dose; Administration Time; Curative Effect; Prognosis

随着器官移植的广泛开展,广谱抗菌药物、糖皮质激素类药物和免疫抑制剂的广泛应用,放疗、化疗等使肿瘤患者免疫功能低下人数的增多,以及艾滋病的流行等导致侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的发病率逐年升高^[1-2]。IPA由侵袭性曲霉菌感染引起,由于该病无典型症状,常出现漏诊、误诊或诊断不及时而病死率增高^[3]。临床上将IPA的诊断分为确诊、临床诊断和疑似三个级别,相应的治疗称为目标治疗、抢先治疗和经验性治疗。美国感染病学会(IDSA)推荐伏立康唑和卡泊芬净分别为治疗IPA的首选和次选药物,其中卡泊芬净也是IPA挽救治疗的重要药物之一^[4]。本研究就大剂量卡泊芬净不同时机给药对IPA患者的疗效和预后作观察对比,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2017年1月至2018年12月收治的IPA患者134例,根据诊断级别分为确诊组34例、临床诊断组37例和疑似组63例。确诊组男性21例,女性13例,年龄32~78岁,平均年龄(63.74 ± 3.23)岁;临床诊断组男性23例,女性14例,年龄31~76岁,平均年龄(62.85 ± 3.36)岁;疑似组男性42例,女性21例,年龄31~78岁,平均年龄(64.04 ± 3.12)岁。比较三组患者性别、年龄上无差异性($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审核,参与人员均为自愿入组。

纳入标准:符合确诊或临床诊断或疑似IPA的诊断标准^[5-6];年龄不低于18周岁;对卡泊芬净无禁忌症或过敏反应。

排除标准:合并除曲霉菌外其他病原体感染;同时接受可能影响本研究观察指标的其他治疗;患有精神或认知障

【第一作者】高海波,男,副主任医师,主要研究方向:重症医学。E-mail: 44386437@qq.com

【通讯作者】高海波

碍,或其他原因无法配合本研究。

1.2 方法 三组患者均给予大剂量卡泊芬净治疗:注射用醋酸卡泊芬净(Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret生产,注册证号H20130945,规格70mg)静脉滴注,70mg/次,1次/d,每次输液时间约为1h,视病情连续治疗3周以上。

1.3 观察指标 比较三组患者治疗12周时的疗效以及从治疗开始1年后的生存率。

1.4 疗效判定标准 治愈:症状、体征消失,影像学显示正常,病原菌培养转阴;好转:症状、体征好转,影像学显示肺部病灶缩小 $\geq 25\%$;无效:症状、体征及病原学和影像学检查均无改善甚至恶化或死亡^[2,7]。有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 本研究数据采用SPSS 22.0软件分析处理;计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,应用t检验;计数资料 χ^2 检验;等级资料秩和检验; $P < 0.05$ 说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效的比较 疑似组的有效率显著高于确诊组($t=11.557$, $P=0.001$),明显高于临床诊断组($t=4.005$, $P=0.045$);临床诊断组的有效率稍高于确诊组,但差异不具统计学意义($t=1.603$, $P=0.205$),如下表1所示。

表1 三组患者疗效比较[n(%)]

组别	痊愈	好转	无效	有效率
确诊组(n=34)	7(20.59)	14(41.18)	13(38.24)	21(61.76)
临床诊断组(n=37)	12(32.43)	16(43.24)	9(24.32)	28(75.68)
疑似组(n=63)	28(44.44)	29(46.03)	6(9.52)	57(90.48)
u/χ^2		11.058		11.377
P		0.004		0.003

2.2 生存率的比较 疑似组无死亡,生存率为100%;临床诊断组死亡1例,生存率为97.30%;确诊组死亡4例,生存率为88.24%。疑似组生存率显著高于确诊组($t=7.731$, $P=0.005$),与临床诊断组相比无差异性($t=1.720$, $P=0.190$),临床诊断组与确诊组相比无差异性($t=2.223$, $P=0.136$)。

3 讨论

IPA是侵袭性真菌病中较为常见的一种,其发病率及病死率均较高^[8]。通常健康者对曲霉菌具有抵抗力而不会致病,当机体抵抗力下降、免疫功能受损时,曲霉菌侵入机体而发生感染^[9]。卡泊芬净为半合成脂肽(棘白菌素)化合物,能抑制1,3- β -D葡聚糖合成酶,而1,3- β -D葡聚糖是很多丝状真菌细胞壁的基本成份之一,因此卡泊芬净能通过抑制真菌细胞壁的合成而发挥抗真菌(曲霉菌)的作用。有研究表明卡泊芬净对

曲霉菌有着很强的抗菌活性,并且与其他药物的相互作用较少,因此卡泊芬净具有抗菌活性强、毒性低、耐受性好等优点^[2]。

本研究结果显示,疑似组的疗效高于临床诊断组及确诊组,临床诊断组的疗效与确诊组无差异性,提示对于IPA的治疗,经验性治疗的疗效优于抢先治疗和目的治疗,抢先治疗与目标治疗的疗效相当;疑似组生存率高于确诊组,与临床诊断组无差异性,临床诊断组与确诊组无差异性,提示经验性治疗对患者的预后情况优于目标治疗、与抢先治疗相当,抢先治疗与目标治疗的预后情况相当。各诊断级别并非固定不变,如若感染扩散,很可能发展至确诊病例,导致病死率增加,严重影响患者预后情况。有研究表明对于侵袭性真菌感染应尽早予以抗菌治疗,以提高疗效并改善预后^[10],而本研究结果与此不太一致,可能与样本数量较少有关。

综上,对于大剂量卡泊芬净治疗IPA,经验性治疗对患者的疗效优于抢先治疗和目的治疗、预后情况优于目的治疗,但由于本研究样本数量较少,仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 吴旭,张冬梅,郑芸颖.伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病的临床有效性分析[J].中国临床药理学杂志,2019,35(11):1202-1203.
- [2] 周冷宏,王璇,王睿莹,等.高剂量卡泊芬净治疗侵袭性肺曲霉病的疗效与安全性[J].中华传染病杂志,2019,37(3):139-143.
- [3] 黄小全,王华,诸绍锋,等.侵袭性肺曲霉感染MSCT图像及预后分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):296-299.
- [4] Patterson T F, Thompson G R, Denning D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.
- [5] De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [6] Walsh T J, Anaissie E J, Dennin D W, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
- [7] 毛彦娜,田亮,刘炜,等.不同抗真菌药物治疗儿童侵袭性肺曲霉病疗效比较[J].新乡医学院学报,2016,33(9):774-776,779.
- [8] 吴文娟,钦光跃,李志军,等.伏立康唑片联合卡泊芬净注射剂治疗血液病合并侵袭性肺部曲霉属感染的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(19):1855-1857,1861.
- [9] 李明,李功杰,周娟,等.肺部CT联合血清半乳甘露聚糖实验在白血病并发侵袭性肺曲霉病诊断及疗效评价中的应用[J].中国真菌学杂志,2016,11(1):20-23,27.
- [10] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-50.

(收稿日期:2019-12-05)