

· 临床研究 ·

## 伊曲康唑治疗 40 例肺结核合并真菌感染的临床分析

白大鹏<sup>1</sup>, 马琴琴<sup>1</sup>, 孔伟利<sup>1</sup>, 孟令俊<sup>1</sup>, 李 丽<sup>2△</sup>

(1. 天津医科大学研究生院 300070; 2. 天津市海河医院结核科 300350)

**摘要:**目的 评价伊曲康唑治疗肺结核合并真菌感染的临床疗效和安全性。方法 回顾性分析 40 例肺结核合并真菌感染患者在抗结核治疗同时,应用伊曲康唑治疗 42 d 的临床疗效和不良反应。结果 40 例患者中,治愈 15 例,有效 21 例,有效率为 90.0%,真菌清除率为 87.5%,不良反应发生率为 7.5%。结论 伊曲康唑具有较好的临床疗效及安全性,可用于肺结核患者真菌感染的治疗。

**关键词:**结核,肺;真菌;伊曲康唑;治疗应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.07.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)07-0666-02

## Clinical analysis of itraconazole treatment for 40 cases of fungal infection in pulmonary tuberculosis

Bai Dapeng<sup>1</sup>, Ma Qinqin<sup>1</sup>, Kong Weili<sup>1</sup>, Meng Lingjun<sup>1</sup>, Li Li<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Tianjing Medical University, Tianjing 300070, China;

2. Department of Tuberculosis, Tianjin Haihe Hospital, Tianjing 300350, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of itraconazole treatment for fungal infection in pulmonary tuberculosis. **Methods** Retrospective study was employed to analyze the clinical efficacy and adverse response of 42 days of itraconazole treatment for 40 patients with pulmonary tuberculosis combined fungal infections who accepted anti-tuberculosis treatment at the same time. **Results** Among 40 patients, 15 patients were cured, 21 patients showed that the treatment was effective, with the effective rate of 90.5% and the fungal clearance rate of 87.5%. The incidence rate of adverse response was 7.5%. **Conclusion** Itraconazole has good clinical efficacy and safety, and can be used for treatment of fungal infection in patients with pulmonary tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, pulmonary; fungi; itraconazole; therapeutic uses

近年来,机会性真菌所致侵袭性真菌感染的发病率呈明显增长趋势,其中肺结核合并真菌感染也呈上升趋势<sup>[1]</sup>。而结核病的特点决定了真菌感染诊断的复杂性,抗结核药物的肝、肾损害作用给抗真菌治疗的安全性带来挑战。伊曲康唑是一种广谱、安全、有效的抗真菌药<sup>[2-3]</sup>,但其与抗结核药合用的安全性鲜有报道。本文通过对天津市海河医院收治的 40 例肺结核合并真菌感染患者的回顾性分析,探讨伊曲康唑治疗肺结核合并真菌感染的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2005 年 1 月至 2010 年 6 月天津市海河医院结核科收治的 40 例肺结核合并真菌感染患者。其中,男 34 例,女 6 例;年龄 28~82 岁,中位 67 岁;均伴有不同程度的发热、咳嗽、咳痰、咯血及胸痛等症状;结核病程 2 个月至 33 年;浸润型肺结核 20 例,慢性纤维空洞型肺结核 18 例,血行播散型肺结核 2 例。合并基础疾病 36 例,其中,糖尿病 13 例,心血管疾病 16 例,慢性阻塞性肺疾病 14 例,支气管扩张 4 例,肝炎 2 例,慢性淋巴细胞性白血病 2 例,免疫系统疾病 2 例。激素治疗史 11 例,正在使用激素治疗 2 例。肺真菌感染 35 例(87.5%),泌尿系统真菌感染 3 例(7.5%),血液真菌感染 2 例(5.0%);真菌涂片及培养显示白色念珠菌 20 例,曲霉菌 15 例,热带念珠菌 2 例,近平滑念珠菌 2 例,季也蒙念珠菌 1 例。

**1.2 诊断方法** (1) 肺结核的诊断:按照 2005 年中华医学会《临床诊疗指南·结核病分册》诊断标准,患者肺部有活动性结核病变,痰中找到结核分支杆菌。(2) 合并真菌感染的诊断:根据 2005 年侵袭性真菌感染的诊断标准<sup>[4]</sup>,连续清洁口腔

3 d 后,取即时痰、清晨痰行痰涂片检查及病原菌培养,连续 3 次血培养和尿培养显示为同一菌种感染,每周连续 2 次检测血浆(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖大于 100 pg/mL。

**1.3 治疗方法** 确诊真菌感染后调整结核病治疗方案。为避免加重肝、肾损害,用左氧氟沙星(0.5 g/次,1 次/d)替换吡嗪酰胺,并加用丁胺卡那(0.4 g/次,1 次/d),患者清晨顿服异烟肼(0.3 g)、利福平(0.45 g)及乙胺丁醇(0.75 g)。4~6 h 后静脉滴注伊曲康唑注射液 200 mg/次,2 次/d,治疗 2 d;继以 200 mg/次,1 次/d,治疗 12 d;根据患者病情改为伊曲康唑口服,200 mg/次,1 次/d,治疗 14 d;如为曲霉菌感染,则继续口服伊曲康唑,200 mg/次,1 次/d,疗程不等,最长 6 个月。

**1.4 观察内容** 治疗期间,观察患者的临床症状及体征,治疗过程中每周复查痰涂片找菌丝孢子,并进行痰真菌培养,血、尿常规,肝、肾功能及胸部 CT 检查。

**1.5 疗效评价方法** 按卫生部 2000 年颁布的抗菌药物疗效标准分别在治疗第 7、14、28、42 天评价疗效,包括真菌学疗效(清除、未清除)及综合疗效(痊愈、显效、进步、无效)评价,痊愈和显效被认为有效。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间的比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

伊曲康唑治疗 7 d 后患者咳嗽、咳痰、胸闷及呼吸困难症状减轻,治疗 14 d 后大部分患者肺部啰音减少。体温恢复正常(24 h 内无发热)的中位时间为 5 d(1~17 d)。患者各项血

△ 通讯作者, Tel:13502122653; E-mail: hhyjkhll@126.com.

表 1 治疗前后血液学指标变化 ( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

血液指标	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 42 d 后	F	P
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	11.06 $\pm$ 5.35	7.31 $\pm$ 3.05*	6.47 $\pm$ 2.12* $\Delta$	16.93	0.00
(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖(Pg/mL)	405.52 $\pm$ 264.10	75.37 $\pm$ 52.63*	17.35 $\pm$ 9.93*#	72.48	0.00
丙氨酸转氨酶(U/L)	14.12 $\pm$ 7.70	20.17 $\pm$ 20.00	20.19 $\pm$ 20.33	2.53	0.08
天冬氨酸转氨酶(U/L)	22.00 $\pm$ 14.29	22.13 $\pm$ 9.19	23.30 $\pm$ 11.60	0.15	0.86
血尿素氮(mmol/L)	5.15 $\pm$ 2.00	5.24 $\pm$ 2.39	5.25 $\pm$ 2.01	0.23	0.97
血肌酐( $\mu$ mol/L)	65.88 $\pm$ 13.00	66.72 $\pm$ 18.32	72.17 $\pm$ 20.68	1.50	0.23

\*:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较;  $\Delta$ :  $P > 0.05$ , 与治疗 7 d 后比较; #:  $P < 0.05$ , 与治疗 7 d 后比较。

液指标变化见表 1。胸部 CT 检查提示 7 例患者病变吸收较完全, 仅见小点状、小索条样影; 6 例患者病变呈囊性纤维化表现; 27 例患者因原发肺内结核病变而影响吸收判断。伊曲康唑疗效及真菌清除率见表 2。伊曲康唑在不同感染部位的疗效分析提示肺真菌感染有效率为 88.5%(31/35), 泌尿系统和血液真菌感染有效率为 100%(5/5)。40 例患者治疗过程中仅有 3 例(7.5%) 出现轻微不良反应, 其中, 2 例出现恶心、呕吐等胃肠道表现, 采用甲氧氯普安对症处理后症状缓解; 1 例出现低钾血症, 经补钾治疗后水电解质恢复正常。

表 2 伊曲康唑治疗肺结核合并真菌感染的疗效 ( $n=40$ )

治疗时间	治疗效果 [n(%)]				有效率 (%)	真菌清除情况 [n(%)]
	痊愈	显效	进步	无效		
7 d	2(5.0)	17(42.5)	18(45.0)	4(10.0)	47.5	12(30.0)
14 d	10(25.0)	20(50.0)	8(20.0)	2(5.0)	70.0	22(55.0)
28 d	15(37.5)	18(45.0)	6(15.0)	1(2.5)	83.5	28(70.0)
42 d	21(52.5)	15(37.5)	5(10.0)	0(0.0)	90.0	35(87.5)

### 3 讨论

肺结核是慢性消耗性疾病, 由于 T 淋巴细胞数量和(或)功能下降, 细胞免疫功能降低。肺结核患者多伴有支气管黏膜上皮受损, 气道反应性增高, 导致其净化作用减退, 咽喉部的真菌易于下行侵犯肺组织。肺结核的渗出、增生、干酪样及空洞病变也不同程度地破坏肺组织结构的完整性, 为真菌的定植、生长提供了有利环境。另外, 合并有糖尿病或其他疾病而需长期应用糖皮质激素及免疫抑制剂的患者, 机体抵抗力尤为低下, 这增加了真菌感染的概率<sup>[5]</sup>。服用抗结核药物种类多、应用时间长的患者的真菌感染率可达 3.91%<sup>[6]</sup>。

肺结核合并真菌感染的治疗关键在于早发现, 尤其对高危患者应高度警惕。凡经积极抗结核及广谱抗生素治疗一周以上病情无明显改善; 或在病情好转时突然出现寒战、高热, 咳胶冻样或黏稠样痰; 或不明原因反复咳血痰, 胸片及 CT 检查发现靠近胸膜疑似真菌的球形病灶或突然出现散在的、边缘不清的片状阴影等, 均应注意真菌感染的可能。老年、慢性、重症开放性、复治肺结核患者是真菌感染的易感人群<sup>[1]</sup>。本组资料提示肺结核合并真菌感染有以下特点: (1) 老年人以及肺部病变广泛、症状重、合并基础疾病较多者, 易合并真菌感染; (2) 深部真菌感染常发生在原有全身性疾病和各种原因导致的机体免疫功能低下时, 患者常为继发感染或复合感染, 发病隐袭, 缺乏特征性临床表现, 影像学表现也缺乏特异性, 易被原发疾病掩盖; (3) 白色念珠菌是常见菌。最近有资料显示白色念珠菌感染在近年来有下降趋势, 而非白色念珠菌感染有所上升<sup>[7]</sup>, 本

组资料显示白色念珠菌感染比例为 50.0%, 菌种构成与其他相关研究一致<sup>[8-9]</sup>。

本组患者年龄偏大, 病情复杂, 合并基础疾病较多, 故选择抗真菌效果好、抗菌谱广、安全性高的药物至关重要。真菌感染一线治疗用药包括氟康唑、两性霉素 B 及伊曲康唑。氟康唑不良反应少, 但仅白色念珠菌对其敏感, 临床上大量使用氟康唑已使白色念珠菌的耐药性明显增加<sup>[10]</sup>。伊曲康唑是三唑类广谱抗真菌药物, 具有分布容积高、半衰期长和组织浓度稳定的特点。本研究采用伊曲康唑治疗真菌感染, 治疗 42 d 后总有效率、痊愈率分别为 90.0%、52.5%, 真菌清除率为 87.5%, 与真菌感染相关的症状、体征及影像学表现得到改善, 血白细胞计数和(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平下降 ( $P < 0.05$ )。但该药对肺真菌感染的有效率仅为 88.5%, 这可能与肺部同时存在结核感染有关, 结核感染的影像学表现与真菌病灶难以区分, 而二者又都引起呼吸道症状, 即使真菌感染被控制也容易被结核病表现所掩盖。

有文献报道, 伊曲康唑的不良反多为消化道症状及轻度血液生化指标的异常<sup>[11]</sup>, 本研究中不良反应发生率仅为 7.5%, 经对症处理均可缓解, 另外, 在同时服用具有肝、肾损害的抗结核药情况下, 治疗前后血清肝、肾功能指标(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、血肌酐)均无明显变化 ( $P > 0.05$ ), 2 例合并肝炎的患者也未出现明显肝功能损害, 分析其原因, 可能有以下 3 点: (1) 选用不良反应相对较小的抗结核药, 如异烟肼、利福平、乙胺丁醇、左氧氟沙星及丁胺卡那霉素, 而弃用不良反应大的吡嗪酰胺; (2) 抗结核药采用清晨空腹给药(早上 6 点), 2~3 h 后血药浓度达高峰<sup>[12]</sup>, 伊曲康唑给药时间为早上 10 点左右, 而此时, 抗结核药已进入消除相, 这避免了药物浓度高峰的同时存在; (3) 在应用抗结核药的同时, 预防性应用保肝药, 可减少肝脏损害的发生。

综上所述, 肺结核合并真菌感染患者病情特殊、用药复杂, 在抗结核治疗的同时, 合理选用抗真菌药至关重要。伊曲康唑具有较好的临床疗效及安全性, 可用于肺结核合并真菌感染的治疗。

### 参考文献:

[1] 李君成, 陆艳姣. 我院真菌感染的现状分析[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(4): 393.  
 [2] Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(2): 317-325. (下转第 670 页)

胶海绵栓塞作为中期栓塞剂,一般在 2~3 周内吸收,不影响主要供血侧髂内动脉的后续治疗。本研究在常规栓塞后经股动脉植入微型 PCS 并定期灌注化疗,患者总有效率达 85.7%,与文献报道的疗效相近,且本组患者治疗后血尿、阴道流血及盆腔疼痛等临床症状明显缓解。

目前,临床使用的 PCS 大多没有防返流功能且操作较繁,使用过程常有并发症发生,部分患者因导管堵塞、药盒翻转等因素导致治疗中断<sup>[11-13]</sup>。而微型 PCS 的结构得到改进,植入时切口小、愈合好,较易更换;防返流功能使其不易发生堵管,不需定期用肝素生理盐水冲洗,穿刺注药更简便<sup>[14]</sup>。本组患者均选择股动脉植入微型 PCS,股动脉表浅,操作简单,植入或更换药盒时易于加压包扎、止血及固定。而经锁骨下动脉穿刺留置 PCS,穿刺点压迫止血困难,较易引起出血与气胸等并发症<sup>[15]</sup>。本组病例均未发生切口感染、导管滑脱、堵管及药盒渗漏等并发症,其不良反应主要为发热、恶心、呕吐及厌食等,对症处理后缓解,无严重并发症发生。

总之,经股动脉微型 PCS 植入术治疗盆腔恶性肿瘤的疗效满意,不良反应及并发症少,操作简便、安全,适于需要长期反复治疗的盆腔恶性肿瘤患者,也可应用于盆腔恶性肿瘤的术前辅助性治疗或术后预防肿瘤复发的治疗。

#### 参考文献:

- [1] 陈凡平,李晓军. 妇科恶性肿瘤放射治疗副反应及并发症概况[J]. 国际医药卫生导报,2009,15(18):117-118.
- [2] 王宇,汪延明,袁光辉,等. 盆腔肿瘤放疗致放射性直肠炎的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2009,16(4):338-339.
- [3] 孙红戈,金容贺,韩宏斌,等. 外照射加介入疗法治疗晚期盆腔恶性肿瘤 12 例疗效分析[J]. 中国现代医生,2009,47(12):156-157.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2003:155.

(上接第 667 页)

- [3] 李军体,孟凡义,孙竞,等. 恶性血液病合并侵袭性真菌感染 73 例治疗分析[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(5):376-378.
- [4] 中华内科杂志编辑委员会. 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(7):554-556.
- [5] 施毅. 肺部真菌感染的诊治进展[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(1):8-11.
- [6] 林明贵,金关甫,王巍,等. 肺结核病继发真菌感染 69 例临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(6):545-546.
- [7] 徐英春,王澎,陈民钧. 辉瑞公司全球多中心酵母菌敏感性监测结果[J]. 中国抗感染化疗杂志,2003,3(3):187-190.
- [8] Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat [J]. *Drugs*,2008,68(14):1941-1962.

- [5] Vom Dorp F, Börgermann C, Rübber H. Palliative therapy concepts for patients with urothelial cancer of the urinary bladder[J]. *Urologe A*,2007,46(1):54-55.
- [6] 廖玲,林薇. 髂内动脉插管化疗治疗盆腔恶性肿瘤 38 例分析[J]. 中国医药导报,2008,5(20):49-50.
- [7] 孙昊,李晓光,金征宇,等. 经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌[J]. 介入放射学,2010,19(6):454-457.
- [8] 康志龙,杨仁杰. 动脉导管药盒系统在肿瘤介入治疗中的应用进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(10):952-954.
- [9] 吴宇旋,窦永充,冯鄂湘,等. 经动脉导管药盒系统灌注化疗治疗浸润性膀胱癌[J]. 中国医药导报,2007,4(17):17-18.
- [10] 石珍,蔡丽萍,辜斌,等. 超选择动脉插管与导管药盒系统化疗对中晚期宫颈腺癌疗效的对比研究[J]. 江西医药,2006,41(10):719-723.
- [11] 谢小西,胡国栋. 经皮股动脉导管药盒系统植入术的并发症及临床处理[J]. 介入放射学杂志,2004,13(5):425-427.
- [12] 方太中,王峰. 血管内导管药盒系统置入术后并发症临床分析[J]. 介入放射学杂志[J],2007,16(7):491-492.
- [13] 陈华,曹野,黄新阶,等. 经股动脉导管药盒系统植入术的并发症分析[J]. 中国介入影像与治疗学,2005,2(5):384-386.
- [14] 邢丽,吴宁,李斯锐,等. 微型植入式给药装置动脉留置长期给药的护理观察[J]. 当代医学,2010,16(11):236-237.
- [15] 郭武华,王顺金,黄平,等. 经皮左锁骨下动脉植入药盒导管系统手术并发症及处理[J]. 江西医学院学报,2004,44(1):99-100.

(收稿日期:2011-08-11 修回日期:2011-10-17)

- [9] 赖月平,邱志坚. 肺部真菌感染 54 例临床分析[J]. 重庆医学,2010,39(13):1691-1692.
- [10] 赵卫华,马劼,邓东红,等. 伊曲康唑治疗血液系统疾病侵袭性真菌感染 22 例临床分析[J]. 重庆医学,2008,37(13):1487-1488.
- [11] Boogaerts MA, Maertens J, Van Der Geest R, et al. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2001,45(3):981-985.
- [12] McIlleron H, Wash P, Burger A, et al. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2006,50(4):1170-1177.

(收稿日期:2011-09-22 修回日期:2011-11-23)