

· 论 著 ·

伊曲康唑和氟康唑在预防肺移植术后曲霉菌感染的疗效比较

谢博雄 姜格宁 丁嘉安 周逸鸣 黄达宇

【摘要】 目的 探讨预防肺移植术后曲霉菌感染的药物疗效。方法 2003 年 7 月~2010 年 4 月,为 38 例患者实行肺移植手术,应用伊曲康唑、氟康唑在预防肺移植术后曲霉菌感染的临床效果和卫生经济学方面来比较和评价。结果 应用伊曲康唑比应用氟康唑在预防肺移植术后曲霉菌感染的发生率明显降低($P=0.002$)。并且可以减少肺移植术后患者并发曲霉菌感染的风险,降低相应的治疗费用,有效的节约社会医疗资源。结论 应用伊曲康唑和二性霉素 B 雾化在对肺移植术后的早期曲霉菌感染的预防和治疗中是相对有效的。

【关键词】 伊曲康唑; 氟康唑; 二性霉素 B; 肺移植手术; 曲霉菌; 感染

Comparing study on preventing aspergillosis after lung transplantation between Itraconazole-based and Fluconazole-based regimen XIE Bo-xiong, JIANG Ge-ning, DING Jia-a, et al. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonology Hospital, Shanghai 200433, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the prophylactic regimen on aspergillosis in lung allograft recipients. **Methods** From July 2003 to September 2010, we performed 38 cases of lung transplantation successfully. The recipients received either Itraconazole-based or Fluconazole-based regimen for preventing aspergillosis. We compared these two regimens on the clinical effect of prevention and on medical economics. **Results** The recipients in the group of Itraconazole-based regimen had a much lower morbidity of aspergillosis than those using Fluconazole-based regimen ($P=0.002$). The Itraconazole-based regimen decreased the risk of aspergillosis in lung allograft recipients as well as medical expense. **Conclusion** Compared to Fluconazole-based regimen, the regimen of Itraconazole combined with aerosolized amphotericin B was more effective in the prevention and cure of aspergillosis on the early stage of post-lung transplantation.

【Key words】 lung transplantation; aspergillosis; itraconazole; fluconazole; amphotericin B

曲霉菌是肺部感染的常见病原体,肺部真菌感染占内脏真菌感染的首位。近年来,随着器官移植的普及,免疫抑制患者、器官移植受体的增加,肺部真菌感染的发病有增高趋势。曲霉菌病的发病率有增高趋势^[1]。肺真菌病的临床表现和 X 线征象缺乏特异性,病情往往被原发病所掩盖,容易误诊或漏诊,而且药物疗效不如抗细菌药,毒副作用也较大,重症病人死亡率较高,值得临床医师重视。本文交流我们对应用伊曲康唑和氟康唑在预防肺移植术后曲霉菌感染中的疗效比较,从而找出适合我国国情的预防肺移植术后曲霉菌感染的有效方法。

临床资料和方法

我院胸外科在 2003 年 7 月~2010 年 4 月之间,共 38 例肺移植患者,其中,行肺移植手术 40 次(有 2 例为再次肺移植手术)。除去手术当日 2 例死亡的患者,符合本课题设计的入组标准共计有 38 例肺移植手术归入本课题的研究范围。本数据采信于本院肺移植患者的数据库。手术方式均为单肺移植术。其中一例是再移植手术。

术后前 2 周每日行 X 线胸片和痰真菌培养,后改为每周 2 次,待病情稳定后改为每月 1 次。如出现肺部感染症状或影像学表现,每周行支气管镜检查,取支气管肺泡灌洗液

(BALF)进行真菌培养。若痰培养或 BALF 曲霉菌培养阳性,同时出现临床症状者诊断为曲霉菌感染;若曲霉菌培养阳性,但无临床感染征象者诊断为定植,同时行血清学检查(他克莫司血浓度、肝及肾功能)。

受术术后均立即给予抗真菌药物,制霉菌素液漱口,4 次/d,联合预防性应用雾化吸入两性霉素 B【6 to 8 mg/8 h (0.6 mg/kg/d)】二到三个月,同时静脉抗曲霉菌药物(氟康唑 200 mg/d 或伊曲康唑 200 mg/d)1 个月,如术后曲霉菌培养阳性和有支气管吻合口并发症的患者,则适当延长疗程至痰菌转阴或支气管吻合口愈合。

按照“肺真菌病诊断和治疗专家共识”中的诊断标准^[2],经各项临床手段及诊断性治疗 38 例患者中,肺移植术后曲霉菌在气道中寄生(痰培养和支气管肺泡灌洗液(BALF)曲霉菌培养阳性)20 例,发展为有呼吸道症状的侵袭性曲霉菌感染并经病理证实或组织培养确诊者 5 例(气管狭窄 4 例,移植肺曲霉菌空洞 1 例),无感染或定植者 18 例。

按照进行预防的方法不同分为三组:氟康唑组;氟康唑+两性霉素组;伊曲康唑+两性霉素组。(见表 1)

一、接受氟康唑 0.2/d 预防性治疗的 10 例患者中,4 例术后发生真菌感染;4 例定植。

具体方法:按预防性静脉应用氟康唑(200 mg/d)1 个月,然后口服氟康唑 200 mg/d,二个月。

性应用雾化吸入两性霉素 B【6 to 8 mg/8 h(0.6 mg/kg/d)】for 2 to 3 月,并且静脉应用氟康唑(200 mg/d)1 个月,然后口服氟康唑 200 mg/d,二个月。

三、接受伊曲康唑+两性霉素 B 治疗的患者 14 例。有 3 例定植。具体方法:按预防性应用雾化吸入两性霉素 B 6 to 8 mg/8 h(0.6 mg/kg/d)2~3 个月,并且静脉应用伊曲康唑 200 mg/d,一个月,然后口服 200~400 mg/d,二个月。

表 1 患者用药后情况

	感染	定植	无感染或定植	合计
氟康唑	4	4	2	10
氟康唑+两性霉素	1	8	5	14
伊曲康唑+两性霉素	0	3	11	14
合计	5	15	18	38

结 果

二、统计学方法:独立样本的非参数检验。

统计结果:(1)单纯应用氟康唑的 1 组与接受氟康唑 0.2 克/d+两性霉素 B 预防性治疗的 2 组相比较无统计学差异($P=0.111$)。(2)氟康唑 0.2 克/d+两性霉素 B 与伊曲康唑+两性霉素 B,两组相比较有统计学差异($P=0.021$)。(3)接受伊曲康唑+两性霉素 B 的第 3 组与单纯应用氟康唑的第 1 组相比较有显著统计学差异($P=0.002$)。结论:应用伊曲康唑+两性霉素 B 的受者比应用氟康唑在肺移植术后真菌感染的发生率明显降低。

二、在卫生经济学方面的评价 应用伊曲康唑预防性治疗者,术后发生真菌感染的病例明显减少。以我中心接受治疗的 5 例肺移植术后曲霉菌感染的受者为例,都是发生在应用氟康唑做预防的患者身上,由图 1 可见,虽然伊曲康唑预防性治疗的费用略高于氟康唑的治疗费用约 2 万元,但是未应用伊曲康唑预防性治疗组的发生曲霉菌感染的受者术后的一系列抗真菌治疗明显增加了治疗的总费用(8 万 7)。肺移植术后曲霉菌感染不但会对移植肺造成不可逆转的损伤,诸如气管吻合口狭窄,需反复烧灼、扩张或植入支架,甚至需要再次移植。对于那些植入支架的受者,术后可能还会发生气管再狭窄,支架移位、脱落等后遗症,而且远期效果的存在不确定性。所以,通过本课题的研究,术后早期预防性应用伊曲康唑治疗能明显减少受者的治疗总费用。将进一步减少肺移植术后患者并发曲霉菌感染的风险,缩短患者的住院天数并降低相应的治疗费用,有效的节约社会医疗资源。

讨 论

因为肺脏移植受体与供体原有疾病的致病菌和肺脏解剖结构的原因,移植肺暴露于环境中和其它潜在的致病菌使肺移植受体易于患上侵袭性的曲霉菌病。由于我们周围的环境中曲霉菌普遍存在,而使我们难以避免与之接触,对于没有受

报道 53% 的肺囊性纤维化病人在肺移植前有霉菌寄生^[3],霉菌感染占肺移植病人死因的 4%~13%。Haydock 报道,曲霉菌是肺移植重要的并发症,发生率约 6.2%~12.8%^[4],其中,58% 是气管支气管炎或支气管吻合口感染,32% 是浸润性肺部感染,22% 是播散性感染。事实上肺移植术后,曲霉菌感染的发生率可能会更高,这是因为不少患者并没有被做定期的真菌培养,并且,还有一些患者没有得到尸解证实。曲霉菌在气道中寄生发展为有侵害性的感染疾病是没有曲霉菌寄生的患者的 8~11 倍,而一旦发展为有侵害性感染疾病时易于导致患者在肺移植术后 6 个月内死亡^[5]。目前,对抗霉菌的预防应用价值已经得到公认,临床上要等到有症状出现再作出处理那就太晚了,所以,肺移植术后曲菌感染较高的发病率和由之引发的高死亡率决定了早期预防性治疗的重要性,并且正如同预防细菌和病毒感染一样,需要建立一套完善的相关预防制度。

病原体检查:如标本取自肺穿刺活检或细针抽吸、经环甲膜穿刺吸出物或经纤支镜防污染毛刷采样等^[6],可认为有诊断价值。痰涂片或培养是肺真菌病诊断最常应用的方法。但痰标本容易被口腔分泌物污染。因此留痰前应漱口,标本应立即送检以防污染。痰涂片找到菌丝比孢子意义更大。为了考察送检痰标本的质量,在培养前应镜检痰中中性粒细胞和上皮细胞的比例。痰反复多次培养到同一种真菌以及菌落数量较多,都提示肺真菌感染。针对不同真菌涂片染色方法和培养基应有所选择,故充分掌握临床资料,分析可能的病原体,从而选择适当的染色方法和培养基十分重要。

在预防肺移植术后曲霉菌感染方面,目前可选择的药物不多,主要有三唑类,如:氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑;多烯类,如:两性霉素 B、5-氟尿嘧啶和制霉菌素等。过去 30 年两性霉素 B 一直是治疗侵袭性肺曲霉菌感染(IPA)的一线药物,剂量为 0.5~1.0 毫克/公斤/日,不能耐受者可选用两性霉素 B 脂制剂。一般认为,两性霉素 B 相关的毒副作用是影响其疗效的重要因素,故除两性霉素 B 脂制剂外,目前关注新抗真菌药对 IPA 的有效性和安全性。

一、伊曲康唑 对曲霉菌、新生隐球菌、组织胞浆菌、白色念珠菌等有效,对其它念珠菌属如热带、近平滑和葡萄牙念珠菌也敏感,但对克柔念珠菌和光滑念珠菌呈剂量依赖性敏感。其代谢产物羟基伊曲康唑具有和伊曲康唑同等的抗真菌活性。过去应用的口服胶囊吸收差,加以羟丙基环糊精为助溶剂后,其生物利用度明显提高,目前已有静脉制剂和口服液。血浆半衰期为 20~30 小时,在肺脏、肝脏、肾脏等组织中的浓度较血浆浓度高 2~3 倍,不易穿透血脑屏障。选用伊曲康唑注射液是因为文献报道 90% 以上的曲菌属对伊曲康唑敏感,其原发和获得性耐药很少^[7]。且伊曲康唑以及体内的代谢产物羟基伊曲康唑,两者具有同等的抗真菌活性,羟基伊曲康唑与伊曲康唑的血药浓度比例为 2:1,这就意味着用一剂伊曲康唑,血药浓度具有相当于 3 倍剂量的伊曲康唑。而且近

性^[8-9]。

二、氟康唑 对白色念珠菌和新生隐球菌敏感,对热带、近平滑和葡萄牙念珠菌也较敏感,但对光滑念珠菌部分耐药,对克柔念珠菌呈完全天然耐药,对酵母菌以外的真菌如曲霉菌等无效。由于毒性低、白色念珠菌感染在真菌感染中较为常见,氟康唑被临床广泛应用。氟康唑半衰期较长(30 小时),每日仅需用药一次。该药组织穿透力强,在唾液和痰液中的浓度与血浆浓度相近,可穿透血脑屏障,在真菌性脑膜炎患者的脑脊液中浓度可达到同时血浆浓度的 80%。应用期间需监测肝功能,口服吸收良好。

三、两性霉素 B 两性霉素 B 为多烯类抗真菌制剂,能与真菌细胞膜的甾醇成分结合,使细胞膜通透性增加,导致细胞内物质外漏,是深部真菌病的首选药物。抗真菌谱包括曲霉菌及癣菌外的多数致病真菌,适应证为曲霉菌、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的感染,药代动力学几乎不被肠道吸收,常见各种严重的副作用,影响了其应用,如寒战、高热、惊厥、心律失常、肝功能损害、白细胞减少、胃肠道反应、血栓性静脉炎等。一般应从低剂量开始,逐渐递增,但对严重的致命性肺真菌感染剂量递增速度应加快,以免贻误治疗。脂质体两性霉素 B 毒副作用较低。雾化吸入两性霉素 B 治疗肺真菌病的疗效还不明确。

预防霉菌感染的应用价值已经得到公认,预防性用药比在证实有曲菌感染时再治疗要经济的多。有三个肺移植中心报道应用两性霉素雾化可以明显减少肺移植术侵袭性的曲霉菌病的发生率^[3],Patterson 等^[10]提倡在病人肝、肾功能正常的前提下,肺移植术后预防性的应用伊曲康唑 200~400 mg/天,同时应用两性霉素 B(0.2 mg/kg/8 h)雾化吸入。一般用药时间为三个月左右来阻止曲菌感染和霉菌寄生。

在这基础理论上,本组应用伊曲康唑和应用氟康唑来预防肺移植术后曲霉菌感染的临床疗效和在卫生经济学方面的评价。我们发现应用伊曲康唑+两性霉素 B 的受者比应用氟康唑在肺移植术后真菌感染的发生率明显降低($P=0.002$)。同时术后早期预防性应用伊曲康唑治疗能明显减少受者的治疗总费用,这将进一步减少肺移植术后患者并发曲霉感染的风险,缩短患者的住院天数并降低相应的治疗费用,有效的节约社会医疗资源。因此,按预防性静脉应用伊曲康唑 200 mg/d,一个月,然后口服 200~400 mg/d,二个月,同时应用雾化吸入两性霉素 B【6 to 8 mg/8 h (0.6 mg/kg/d) 2~3 个月】这一方案是在对肺移植术后的早期曲霉菌感染的预防和治疗中是有效的。

另外,在应用伊曲康唑预防曲霉菌感染的过程中会通过抑制细胞色素 CYP3A4 酶影响 FK506 代谢,使其血药浓度升高。因此,肺移植后应用 FK506 的患者采用伊曲康唑时应密切注意检测 FK506 血药浓度的变化,及时调整其用量,防止免疫抑制过度、感染加重等的变化,及时调整其用量,防止免疫抑制过度、感染加重等^[11]。

和规范医疗护理工作,可以得以纠正。对于广谱抗细菌和抗病毒药物的大剂量及长期应用应当有严格的指征,监护病室的空气净化和消毒,呼吸治疗装置的清洁和消毒,注意术后病房的消毒及患者的隔离,有条件的单位将患者置层流室中。

术后预防性的应用抗曲霉菌药物来预防呼吸道定植菌群和曲霉菌性支气管炎引起的下行性感染,虽然在一些回顾性研究中并未提示其有明显的好处,但对地方性曲霉菌疑似病例和确诊的 CMV(念珠菌属代谢抗原)病例伴可能的曲霉菌感染病例,给予伊曲康唑口服的预防性治疗仍是有必要的。

总之,在抗霉菌感染的预防上,还没有统一的方案,本组例数不多,经验有限,且肺移植在我国还是处于探索阶段,有待于将来进一步的研究。

参考文献

- [1] Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, et al. Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature[J]. Chest 2001, 119: 169-175.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志 2007, 30: 821-834.
- [3] Helmi M, Love RB, Welter D, et al. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients[J]. Chest 2003, 123(3): 800-808.
- [4] Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Lung transplantation. Analysis of thirty-six consecutive procedures performed over a twelve month period[J]. J Thorac Cardiovasc Surg 1992, 103: 329-340.
- [5] Nunley DR, Gal AA, Vega JD, et al. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation[J]. Chest 2002, 122: 1185-1191.
- [6] M. A. Pfaller J. Boyken R. J. Hollis, et al. 念珠菌属、新型隐球菌和曲霉属临床分离株对伊曲康唑的体外敏感性:一项采用临床实验室标准研究所微量肉汤稀释法检测 9359 株分离株的全球调查[J]. Journal of Clinical Microbiology 2005: 3807-3810.
- [7] Baselski V, Masen K. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of the bronchoscopy and newer diagnostic techniques[J]. Semin Respir Infect 2000, 15(2): 144-161.
- [8] Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies[J]. Eur J Haematol 2007, 78(4): 275-282.
- [9] de Vries R, Daenen S, Tolley K, et al. Cost effectiveness of itraconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections[J]. Pharmacoeconomics 2008, 26(1): 75-90.
- [10] Patterson TF, Peters J, Levine SM, et al. Systemic availability of itraconazole in lung transplantation[J]. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40: 2217-2220.
- [11] 曹克坚,高成新,秦元,等.伊曲康唑治疗双肺移植术后曲霉菌感染 1 例[J].中华内科实践杂志 2007, 27(13): 1074.