

## 伏立康唑序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺曲霉病的临床研究

周有旺<sup>1</sup>, 陶文<sup>2</sup>

1. 百色市人民医院 药学部, 广西 百色 533000
2. 广西中医药大学第一附属医院 药学部, 广西 南宁 530023

**摘要:** **目的** 探究伏立康唑序贯治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期合并肺曲霉病的临床效果。**方法** 2012年2月—2013年11月收治的COPD急性加重期合并肺曲霉病患者110例,随机分为对照组(55例)和治疗组(55例),对照组口服伊曲康唑胶囊,200 mg/次,2次/d,3 d后改为1次/d。治疗组进行伏立康唑序贯治疗,静脉滴注注射用伏立康唑6 mg/(kg·次),2次/d,持续3 d后改为4 mg/(kg·次),2次/d,静脉滴注共持续8 d,此后改为口服伏立康唑片,150 mg/次,2次/d,共持续6 d。两组均持续治疗14 d。治疗后,对两组的临床疗效进行评价,同时比较两组治疗前后肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-10(IL-10),白细胞介素-19(IL-19)。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为83.63%、61.82%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗后,治疗组胸痛、咳嗽咳痰、咯血、紫绀、呼吸困难病例数明显低于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10、IL-19水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组TNF- $\alpha$ 、IL-8显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 伏立康唑序贯疗法治疗COPD急性加重期合并肺曲霉病有较好的临床疗效,可明显改善患者的临床症状、体征,可更好的调节患者的免疫功能,建议临床推广使用。

**关键词:** 注射用伏立康唑; 伏立康唑片; 伊曲康唑胶囊; 序贯疗法; 慢性阻塞性肺疾病; 肺曲霉病

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)10-1149-04

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.018

## Clinical study on voriconazole sequential therapy in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary aspergillosis

ZHOU You-wang<sup>1</sup>, TAO Wen<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Baise City, Baise 533000, China
2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of voriconazole sequential therapy in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary aspergillosis. **Methods** Patients (110 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary aspergillosis from February 2012 to November 2013 were randomly divided into control (55 cases) and treatment (55 cases) groups. The patients in the control group were *po* administered with Itraconazole Capsules, 200 mg/time, twice daily for 3 d, then once daily. The patients in the treatment group were accepted voriconazole sequential therapy, they were *iv* administered with Voriconazole for injection, 6 mg/(kg·time) from the first day, twice daily for 3 d, then 4 mg/(kg·time) twice daily, and *iv* drip for 8 d. Since then they were orally administered Voriconazole Tablets, 150 mg/time, twice daily for 6 d. The patients in the two groups were treated for 14 d. After the treatment, the treatment efficacy was evaluated, while TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, and IL-19 were compared between the two groups. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 83.63% and 61.82%, respectively, and there were differences between the two groups ( $P < 0.01$ ). After the treatment, cases of chest pain, cough and expectoration, hemoptysis, cyanosis, difficulty breathing in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). After the treatment, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 in the two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ( $P < 0.05$ ). And reduced degree in the treatment group was greater than that in the control group,

收稿日期: 2014-07-18

作者简介: 周有旺, 男, 百色市人民医院药学部主管药师。Tel: 13977623227 E-mail: zyw\_gx@163.com

and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Voriconazole sequential therapy has a good clinical effect in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary aspergillosis, can obviously improve the clinical symptoms and signs, while can better adjust the immune function of patients, which is worthy of clinical application.

**Key words:** Voriconazole for injection; Voriconazole Tablets; Itraconazole Capsules; sequential therapy; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary aspergillosis

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是影响中老年人存活率的一种常见慢性非可逆性疾病, 近年来发病率日益增加, 常造成患者营养缺失、免疫系统缺陷等并发症, 严重者可引起死亡<sup>[1]</sup>。患者免疫功能下降容易导致呼吸系统中曲霉菌等真菌产生机会性感染, 此种感染往往在 COPD 的急性加重期发生, 进而加重病情、并发全身反应, 造成治疗困难、并发症多, 常造成患者死亡。传统治疗方案为常规对症治疗, 运用抗生素防治感染, 然而疗效不佳且不良反应明显。伏立康唑为第 3 代广谱抗菌药, 为临床上多种真菌性感染的首选药物, 近年来得到广泛应用, 百色市人民医院应用伏立康唑序贯疗法对 COPD 急性加重期合并肺曲霉病进行治疗, 取得了较好的效果。

## 1 一般资料

### 1.1 临床资料

研究对象均为 2012 年 2 月—2013 年 11 月的 COPD 患者, 选取其中可确诊急性加重期合并肺曲霉菌病患者 110 例, 其中, 男 51 例, 女 59 例, 年龄 41~77 岁, 平均年龄 (56.8±0.7) 岁, 病程 1~12 年, 所有患者均符合临床通用的 COPD 及肺曲霉病的诊断标准<sup>[2]</sup>, 且均签署知情同意书。排除标准: 存在其他原因引起的肺部疾病如间质性肺炎、支气管肺癌、急性呼吸窘迫综合征等; 存在器官功能衰竭的症状; 1 个月内服用过其他与本次研究用药物疗效相似或冲突的药物。

### 1.2 药物

伊曲康唑胶囊由上海现代哈森药业有限公司生产, 规格 100 mg/粒, 产品批号 Z230201; 注射用伏立康唑由四川美大康华康药业有限公司生产, 规格 200 mg/支, 产品批号 X20010392; 伏立康唑片由成都华神集团股份有限公司制药厂生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 W20020413。

### 1.3 分组和治疗方法<sup>[3]</sup>

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组 55 例。治疗组男 27 例, 女 28 例, 年龄 41~77 岁, 平均年龄 (56.2±0.3) 岁。对照组男 24 例, 女 31 例,

年龄 43~76 岁, 平均年龄 (57.4±0.8) 岁。两组患者的年龄、职业、病史、住院时间等一般资料差异均无统计学意义, 具有可比性。

患者入院后进行对症支持治疗包括支气管扩张剂、糖皮质激素及家庭氧疗以维持正常生理功能。对照组口服伊曲康唑胶囊, 200 mg/次, 2 次/d, 3 d 后改为 1 次/d。治疗组在对症治疗的基础上进行伏立康唑序贯治疗, 第一天静脉滴注注射用伏立康唑 6 mg/(kg·次), 2 次/d, 持续 3 d 后改为 4 mg/(kg·次), 2 次/d, 静脉滴注共持续 8 d, 此后改为口服伏立康唑片, 150 mg/次, 2 次/d, 共持续 6 d。两组的治疗周期均为 2 周, 期间密切监测患者状况, 出现不良反应立即进行停药等处理。

### 1.4 观察指标

细胞因子检测方法: 治疗前及治疗结束前 2 d 进行痰液采集, 采取自然咳痰法获取痰液, 即晨起后让患者用力咳嗽, 取第 2 份痰液, 痰液标本低温保存, 取细胞分布适中的样本为可用。采用 ELISA 法进行相关细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-19 (IL-19) 的检验, 试纸由重庆市华雅细胞技术有限公司生产, 产品批号 100502-200401。

本次研究观察的临床症状改善指标包括胸痛、咳嗽咳痰、咯血、紫绀、呼吸困难 5 个方面, 从多方面综合研究治疗对患者症状改善的影响, 有利于增加研究准确性。具体包括<sup>[4]</sup>: 胸痛程度、性质、诱因; 咳嗽性质、频率、是否伴随咳痰、痰的性状; 是否存在咯血、咯血的量; 紫绀情况; 是否存在呼吸困难、诱因。

### 1.5 疗效判定<sup>[5]</sup>

痊愈: 患者疾病症状完全消失, 辅助检查完全正常, 整体情况完全治愈; 显效: 患者疾病症状完全消失, 但实验室检查或细菌学检验发现有异常, 整体情况基本恢复; 改善: 患者疾病症状有所改善但存在遗留症状, 辅助检查仍发现病原菌存在, 整体情况部分恢复; 无效: 症状及辅助检查无任何改善甚至加重。

总有效率=(痊愈+显效+改善)/总例数

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、呕吐、发热、呼吸窘迫、情绪激动等不良反应。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 14.2 软件进行统计分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用  $t$  检验进行分析, 计数资料以  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组痊愈 18 例, 显效 18 例, 改善 10 例, 总有效率 83.63%; 对照组痊愈 10 例, 显效 9

例, 改善 15 例, 总有效率 61.82%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

### 2.2 两组临床症状改善指标比较

治疗后, 治疗组胸痛、咳嗽咳痰、咯血、紫绀、呼吸困难病例数明显低于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10、IL-19 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 TNF- $\alpha$ 、IL-8、显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	改善/例	无效/例	总有效率/%
治疗	55	18	18	10	9	83.63**
对照	55	10	9	15	21	61.82

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$

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

表 2 两组治疗后临床症状改善指标比较

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups after treatment

组别	胸痛/例	咳嗽咳痰/例	咯血/例	紫绀/例	呼吸困难/例
治疗	9*	10*	8*	9*	7*
对照	16	21	25	29	22

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组细胞因子水平比较

Table 3 Comparison on cytokine level between two groups

组别	观察时间	TNF- $\alpha$ /(U·mL <sup>-1</sup> )	IL-8/(U·mL <sup>-1</sup> )	IL-10/(U·mL <sup>-1</sup> )	IL-19/(U·mL <sup>-1</sup> )
治疗	治疗前	27.89 ± 5.26	493.71 ± 73.18	11.75 ± 1.83	10.25 ± 0.93
	治疗后	9.25 ± 1.23* <sup>▲</sup>	187.38 ± 54.24* <sup>▲</sup>	9.83 ± 2.17*	9.43 ± 0.88* <sup>▲</sup>
对照	治疗前	28.15 ± 7.25	486.54 ± 65.48	11.83 ± 1.57	10.17 ± 0.76
	治疗后	25.17 ± 8.97*	472.36 ± 78.57*	10.21 ± 1.64*	8.27 ± 0.47*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 不良反应

治疗组恶心呕吐 3 例、呼吸窘迫 2 例、情绪激动 4 例; 对照组恶心呕吐 2 例、呼吸窘迫 2 例、情绪激动 3 例。两组间不良反应发生率差异无统计学意义。

## 3 讨论

COPD 急性加重期合并肺曲霉病为目前临床上较为严重的一类复合性疾病, 发病率和死亡率逐年

上升。其发生与多种因素有关, COPD 不仅可致患者咳嗽咳痰、气短发绀、呼吸困难、喘息、胸闷等呼吸系统症状, 同时还可导致患者营养吸收障碍、全身免疫系统结构缺损、患者免疫功能下降, 最终易继发机会性感染; 其中, 以曲霉菌为代表的真菌感染最多见, 其次有细菌、病毒感染等。临床上诱发因素有抗生素和激素应用过量、营养供应不足等,

本病预后不佳, 且有着极高的病死率。

COPD 急性加重期合并肺曲霉病的传统疗法为口服伊曲康唑, 但伊曲康唑发挥作用缓慢且不良反应较多, 临床上应用效果不明显, 甚至可能对患者的肺功能产生影响; 故近年来尝试采用伏立康唑代替伊曲康唑对此病进行治疗。伏立康唑属广谱型抗真菌药, 改良了传统氟康唑的内部结构, 优点在于作用较广、起效迅速、效果明显、不良反应较小, 是临床上应对大部分真菌感染的首选药物。作用原理在于抑制真菌内重要生物中间体麦角甾醇的代谢过程, 阻断真菌核酸物质的转录和翻译的顺利进行, 最终杀灭真菌, 由于其作用靶点具有生物特异性, 故对正常组织细胞影响较小<sup>[6]</sup>。

本研究中, 从患者症状、体征、辅助检查、细胞因子水平等多方面对 2 组的临床疗效进行综合评价。伏立康唑采用序贯疗法, 优点在于可根据患者不同治疗阶段的需要量给予不同的剂量及服药方式, 不仅提高治疗效率, 还有效规避了不良反应的发生。

TNF- $\alpha$  来源于单核巨噬细胞、肥大细胞及活化 T 淋巴细胞, 是一种多肽族、具有诱发炎症及调控免疫系统的细胞因子。当 TNF- $\alpha$  水平过高时, 可增加白细胞尤其是中性粒细胞的比重, 诱发炎症反应的发生, 进而造成对支气管、气道的损伤作用。IL-8 来源于肺泡巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等炎性细胞, 而其自身对炎症细胞有极强的趋化作用, 可被中性粒细胞趋化, 诱发其激活并在炎症部位发挥效应。IL-10 具有与 IL-8 一致信号通路的协同作用, 炎症增生反应后通过大量 IL-10 的产生, 反馈性促进

Th2 反应的分化, 对体内细胞毒 T 淋巴细胞产生裂解作用进而阻止体内调节机制发挥作用。IL-19 主要来源于 Th 细胞, 其余由巨噬细胞、树突细胞、上皮细胞等, 其生物功能为分泌抑制因子, 阻止炎症反应的持续进行, 进而调节免疫细胞的代谢, 最终改变炎症的发生发展。研究结果表明, 两组 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10 均较治疗前显著降低, 且治疗组降低程度大于对照组, 提示伏立康唑序贯疗法可更好的调节患者的免疫功能, 从而可以提高临床疗效。

综上所述, 伏立康唑序贯疗法治疗 COPD 急性加重期合并肺曲霉病有较好的临床疗效, 可明显改善患者的临床症状、体征, 可更好的调节患者的免疫功能, 建议临床推广使用。

#### 参考文献

- [1] 余 茜, 闫少杰, 黄汉忠, 等. 慢性阻塞性肺病的新药研发进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 333-335.
- [2] 郭宝俊, 张丽萍, 高亚飞, 等. 肺曲霉菌临床感染与实验诊断 [J]. 甘肃医药, 2012, 31(5): 368-370.
- [3] 何惠华, 秦 测. 伏立康唑序贯疗法治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺曲霉菌病的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(2): 195-197.
- [4] 钟佰强, 钱丽芬, 黄宝贤. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌与其综合评估分级间关系的研究 [J]. 中国微生物学杂志, 2013, 25(10): 1172-1175.
- [5] 张杰根, 蔡 然, 戴富林. 伏立康唑序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺曲霉菌病的临床分析 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(8): 74-76.
- [6] 宋 宁, 史金英, 高兰芳. 伏立康唑对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺曲霉菌病疗效分析 [J]. 河北医药, 2012, 34(2): 240-243.