

大蒜素注射液联合伏立康唑治疗肺部真菌感染的疗效观察

谢梅¹, 骆艳妮², 李娜¹

1. 西安交通大学第二附属医院 呼吸内科, 陕西 西安 710004

2. 西安交通大学第二附属医院 重症医学科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨大蒜素注射液联合伏立康唑治疗肺部真菌感染的临床效果。**方法** 选取西安交通大学第二附属医院 2016 年 5 月—2017 年 10 月收治的肺部真菌感染患者 116 例, 随机分成对照组合和治疗组, 每组各 58 例。对照组第 1 天静脉注射注射用伏立康唑, 400 mg/次, 第 2 天减至 200 mg/次, 2 次/d, 待患者体温恢复正常、肺部病灶明显吸收、症状消失或明显好转后, 改为口服伏立康唑片, 200 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注大蒜素注射液, 60 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 再加入 50 mg 利多卡因注射液, 1 次/d。两组均治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者真菌感染清除率和生命体征变化。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 75.86%, 显著低于治疗组的 94.83%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组真菌感染清除率为 72.41%, 明显低于治疗组的 91.38%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组体温、呼吸频率、脉搏频率、收缩压、舒张压均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者生命体征明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 大蒜素注射液联合伏立康唑治疗肺部真菌感染能有效改善临床症状体征, 提高临床疗效, 且不良反应轻微。

关键词: 大蒜素注射液; 注射用伏立康唑; 伏立康唑片; 肺部真菌感染; 临床疗效; 真菌感染清除率; 不良反应

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0105-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.024

Clinical observation of Allitride Injection combined with voriconazole in treatment of pulmonary fungal infection

XIE Mei¹, LUO Yan-ni², LI Na¹

1. Department of Respiratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. ICU, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Allitride Injection combined with voriconazole in treatment of pulmonary fungal infection. **Methods** Patients (116 cases) with pulmonary fungal infection in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from May 2016 to October 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 58 cases. Patients in the control group were iv administered with Voriconazole for injection for the first day, 400 mg/time, and reduced to 200 mg/time from 2nd day, twice daily, they were po administered with Voriconazole Tablets after temperature returned to normal, absorption of pulmonary lesions, symptoms disappeared or improved markedly, 200 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Allitride Injection on the basis of the control group, 60 mg added into 5% glucose injection 250 mL, and 50 mg lidocaine was also added, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clearance rate of fungal infection, the change of vital signs in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 75.86%, which was significantly lower than 94.83% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clearance rate of fungal infection in the control group was 72.41%, which was significantly lower than 91.38% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, temperature, breathing frequency, pulse frequency, systolic and diastolic blood pressure in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the vital signs in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Allitride Injection combined with voriconazole in treatment of pulmonary fungal infection can effectively promote clinical symptoms and signs, improve clinical efficacy, and has slight adverse reactions.

收稿日期: 2018-05-10

作者简介: 谢梅 (1973—), 女, 研究方向为呼吸急危重症。E-mail: liuyinjiaojh@163.com

Key words: Allitride Injection; Voriconazole for injection; Voriconazole Tablets; pulmonary fungal infection; clinical efficacy; clearance rate of fungal infection; adverse reaction

肺部真菌感染是常见的机会性感染,其发病率在所有深部真菌感染中占据首位。近年来,随着糖皮质激素以及抗生素等药物的大不合理使用,肺部真菌感染的发病率逐年递增,由此导致的死亡风险明显升高^[1]。由于肺部真菌感染后症状表现多种多样,缺乏特异性,临床诊治起来较为困难^[2]。伏立康唑是常用的广谱抗真菌药物,对于念珠菌属、曲霉属、新生隐球菌、镰刀菌属等均有较高的抗菌活性,且药动学良好、不良反应少^[3]。大蒜素的化学名为三硫二丙烯,其制剂大蒜素注射液是目前用于抗深部真菌与细菌的常用抗菌药物。为进一步探讨大蒜素注射液与伏立康唑联合使用在肺部真菌感染中的应用价值,本研究采用大蒜素注射液联合伏立康唑治疗肺部真菌感染,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取西安交通大学第二附属医院2016年5月—2017年10月收治的116例肺部真菌感染患者为研究对象,所有患者均符合《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》^[4]中的诊断标准,其中男63例,女53例;年龄44~80岁,平均年龄(67.1±7.2)岁;慢性阻塞性肺疾病32例,肺炎30例,支气管哮喘20例,慢性支气管炎18例,肺癌9例,胃癌1例,白血病3例,肾脏移植术后3例。

纳入标准:符合肺部真菌感染诊断标准,并具有长期激素使用史、广谱抗生素使用史、免疫缺陷、癌症放化疗、中心静脉插管、机械通气等至少1种危险因素;年龄18~80岁,性别不限;对该研究知情,自愿签订知情同意书。

排除标准:合并严重心肝肾等器官功能异常;对研究药物过敏,或为过敏体质。

1.2 真菌检测

清晨指导患者清水漱口,深咳痰取第2口痰标本,并置于无菌器皿中,于30 min内将标本送细菌室处理。连续3次痰培养为同一种真菌,即结果为阳性。

1.3 药物

注射用伏立康唑由晋城海斯制药有限公司生产,规格0.2 g/瓶,产品批号160318;伏立康唑片由Pfizer Italia S.r.l生产,规格200 mg/片,产品批号160224;大蒜素注射液由徐州莱恩药业有限公司

生产,规格2 ml:30 g,产品批号160423。

1.4 分组及治疗方法

随机将116例患者分成对照组和治疗组,每组各58例。其中对照组男30例,女28例;年龄44~79岁,平均年龄(67.4±5.3)岁;慢性阻塞性肺疾病15例,肺炎17例,支气管哮喘9例,慢性支气管炎10例,肺癌4例,胃癌1例,肾脏移植术后2例。治疗组男33例,女25例;年龄46~80岁,平均年龄(66.7±6.8)岁;慢性阻塞性肺疾病17例,肺炎13例,支气管哮喘11例,慢性支气管炎8例,肺癌5例,白血病3例,肾脏移植术后1例。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者第1天静脉注射注射用伏立康唑,400 mg/次,第2天减至200 mg/次,2次/d,待患者体温恢复正常、肺部病灶明显吸收、症状消失或明显好转后,改为口服伏立康唑片,200 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注大蒜素注射液,60 mg大蒜素注射液加入5%葡萄糖注射液250 mL,再加入50 mg利多卡因注射液,1次/d。两组均治疗14 d。

1.5 疗效评定标准

参照《抗菌药物临床研究指导原则》^[5]与《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》^[4]疗效标准对两组患者进行疗效评定。显效:一般状况显著好转,呼吸道症状显著缓解,肺部体征基本消失,胸片见肺部阴影基本消散,体温恢复正常,连续3次痰真菌培养阴性;有效:一般症状有所好转,呼吸道症状有所缓解,肺部湿啰音减少,体温有降低,胸片见肺部阴影消散>1/2,至少1次痰真菌培养阴性;无效:一般状况无好转,呼吸道症状、肺部体征、胸片、体温、痰培养改善情况未达上述标准,或病情加重。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.6 观察指标

比较两组真菌感染清除率,清除标准为治疗后所取标本中真菌检查结果转阴。

$$\text{清除率} = \text{真菌检查结果转阴例数} / \text{总病例数}$$

比较两组治疗前后生命体征变化情况,包括体温、呼吸、脉搏、收缩压及舒张压。

1.7 不良反应

比较两组不良反应情况。

1.8 统计学分析

采取 SPSS 20.0 软件对所有数据进行处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 27 例, 有效 17 例, 无效 14 例, 临床总有效率为 75.86%; 治疗组显效 41 例, 有效 14 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 94.83%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组真菌感染清除率比较

治疗后, 对照组真菌感染总清除率为 72.41%,

明显低于治疗组的 91.38%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组生命体征变化比较

治疗后, 两组体温、呼吸频率、脉搏频率、收缩压、舒张压均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者生命体征明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组不良反应发生率为 3.45%, 治疗组不良反应发生率为 8.62%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	58	27	17	14	75.86
治疗	58	41	14	3	94.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组真菌感染清除率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the clearance rate of fungal infection between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	白色念珠菌		热带念珠菌		光滑念珠菌	
		感染例数	清除率/%	感染例数	清除率/%	感染例数	清除率/%
对照	58	30	76.67	11	72.73	8	87.50
治疗	58	28	96.43	8	87.50	10	90.00
组别	n/例	平滑念珠菌		克柔念珠菌		烟曲霉菌	
		感染例数	清除率/%	感染例数	清除率/%	感染例数	清除率/%
对照	58	3	33.33	1	0	1	0
治疗	58	5	100	2	100	1	100
组别	n/例	黄曲霉菌		清酒假丝酵母菌		总计	
		感染例数	清除率/%	感染例数	清除率/%	感染例数	清除率/%
对照	58	1	0	1	100	58	72.41
治疗	58	1	100	0	0	58	91.38*

表 3 两组生命体征变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the change of vital signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	体温/ $^{\circ}\text{C}$	呼吸/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	脉搏/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
对照	58	治疗前	38.34 \pm 0.68	26.84 \pm 7.08	101.28 \pm 14.75	139.58 \pm 11.26	76.31 \pm 6.24
		治疗后	37.04 \pm 0.27*	23.17 \pm 3.58*	90.48 \pm 11.64*	133.48 \pm 8.48*	73.45 \pm 5.52*
治疗	58	治疗前	38.37 \pm 0.74	27.05 \pm 6.45	98.35 \pm 12.34	140.35 \pm 13.55	75.97 \pm 5.69
		治疗后	36.68 \pm 0.30* \blacktriangle	20.63 \pm 4.34* \blacktriangle	82.72 \pm 8.83* \blacktriangle	126.57 \pm 10.48* \blacktriangle	70.84 \pm 4.82* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能指标异常/例	恶心呕吐/例	血压升高/例	水肿/例	发生率/%
对照	58	0	1	0	1	3.45
治疗	58	1	2	1	1	8.62

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肺部真菌感染病因复杂,是由多种因素共同作用引发的,如广谱抗生素或激素的不合理使用、插管或侵入性操作、免疫功能低下等^[6],其中广谱抗生素与激素的广泛使用是导致近年来肺部真菌感染发病率不断上升的主要原因,肺部真菌感染目前已成为重症肺炎、恶性肿瘤、器官移植受者及其他危重症患者的常见死亡原因。肺部真菌感染治疗较为困难,在选择抗真菌药物时需要兼顾药物的有效性和安全性。以往用于侵袭性真菌感染治疗的抗真菌药物主要有伊曲康唑、氟康唑、两性霉素 B 等,上述药物中氟康唑抗菌谱相对较窄,具有较高的耐药率,对曲霉菌及部分念珠菌属缺乏抗菌活性。伊曲康唑比氟康唑抗菌谱更广,但耐药菌株近年来也有增加,两性霉素 B 抗菌效果好,但不良反应重,限制了其临床使用。

伏立康唑是由氟康唑的结构修饰的第 2 代三唑类抗真菌药物,对于多数耐氟康唑的致病真菌具有较高的活性,将其作为侵袭性真菌感染的经验性用药疗效确切^[7]。伏立康唑具有疗效确切、抗真菌谱广、药代动力学良好等优点,是目前用于治疗侵袭性真菌感染的理想选择,各国指南均推荐其作为肺曲霉菌病的首选用药^[8]。张晓艳等^[9]将伏立康唑用于原发性肾病综合征合并肺部真菌感染的患者中,结果显示临床总有效率达 94.3%,与氟康唑治疗组相比疗效显著升高,体温、脉搏、呼吸等指标改善效果也明显优于氟康唑,不良反应则显著低于氟康唑,这与张平^[10]研究结论相似。但近年来随着伏立康唑的广泛使用,临床发现该药可引起低血钾、肝肾异常等一系列不良反应,且这些不良反应可能与用药时间、用药剂量、个体差异等存在相关性^[11]。

目前临床上使用的抗真菌药除了西药外,中药类抗真菌药由于疗效确切,且不良反应少,逐渐受到临床重视,常见的包括大蒜素、小檗碱、丁香酚、黄芩苷等,且经体外实验证实均有良好的抗真菌活性^[12]。大蒜素化学名为三硫二丙烯,能抑制及杀灭

革兰阳性菌与革兰阴性菌,对于深部真菌感染疗效较好,且不易出现耐药性。研究证实,大蒜素的活性成分能起到良好的抗菌消炎、抗氧化、预防心血管疾病、降血脂、提高机体免疫力等作用^[13]。研究表明,大蒜素注射液对于多种致病菌均有良好的杀灭作用,与其他抗菌药物联合使用能发挥协同作用,无明显药物不良反应,疗效好,安全性高^[14]。闫芳等^[15]研究认为大蒜素注射液能增强抗生素对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌以及鲍曼不动杆菌的杀灭作用,且能提高老年危重症患者的抵抗力,减轻血清炎症性指标。

本研究中,治疗组患者治疗后临床总有效率达 94.83%,真菌感染清除率达 91.38%,均显著高于单用伏立康唑治疗的对照组患者。且本研究通过对比两组治疗前后的生命体征得出,治疗组的体温、呼吸、脉搏、收缩压、舒张压降低程度较对照组更为明显。上述结果表明在伏立康唑治疗基础上联合大蒜素注射液能进一步促进患者生命体征的稳定,提高肺部真菌感染的治疗效果。在不良反应上,两组均未出现严重不良反应,提示大蒜素注射液联合伏立康唑用药安全性高。

综上所述,大蒜素注射液联合伏立康唑治疗肺部真菌感染疗效显著,与单用伏立康唑治疗相比,联合用药能有效促进临床及体征的缓解,促进患者生命体征的稳定,疗效确切,且无明显不良反应,联合用药安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 何方,曹大伟,刘超锋,等.呼吸内科肺部真菌感染危险因素分析[J].山西医科大学学报,2016,47(2):142-145.
- [2] 路振宇,党殿杰,刁淑梅.肺部真菌感染 50 例临床分析[J].山西医药杂志,2014,43(13):1540-1541.
- [3] 张娟,廖银根.伏立康唑的抗真菌机制与治疗药物监测进展[J].中国药房,2012,23(14):1322-1324.
- [4] 中华内科杂志编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则[J].中华内科杂志,2006,45(8):697-700.

- [5] 中华医学会. 抗菌药物临床应用指导原则 [J]. 中华医学杂志, 2004, 26(22): 2026-2056.
- [6] 黄婷婷, 王佳贺. 老年肺部真菌感染危险因素的研究进展 [J]. 实用老年医学, 2016, 39(12): 977-979.
- [7] 周有旺, 陶文. 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 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1149-1152.
- [8] 王奢, 梁蓓蓓. 21世纪上市新抗菌药物临床应用现状(三) [J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6(2): 7-10.
- [9] 张晓艳, 李蕾芳, 张国香, 等. 伏立康唑在原发性肾病综合征患者肺部真菌感染治疗中的应用效果分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3939-3941.
- [10] 张平. 伏立康唑治疗慢性肾功能不全合并肺部真菌感染的疗效 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(8): 1487-1488, 1491.
- [11] 朱萍, 蒋正立. 伏立康唑的不良反应综述 [J]. 中国药业, 2011, 20(23): 95.
- [12] 吴晶, 王亮, 曹永兵, 等. 《中药大辞典》记载的抗真菌中药体外药效再评价 [J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(6): 348-353.
- [13] 高甜, 柴惠, 沃兴德. 大蒜素的药理作用及其开发应用 [J]. 医学研究杂志, 2011, 40(5): 12-15.
- [14] 龚钰清, 陈悦, 任泽久, 等. 氟康唑胶囊联合大蒜素注射液治疗慢性乙型重型肝炎合并真菌感染的疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(2): 276-278, 180.
- [15] 闫芳, 陈倪, 杨芳, 等. 大蒜素治疗细菌感染所致呼吸机相关性肺炎的临床研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(3): 313-316.