

· 临床研究 ·

# 联合用药对 41 例侵袭性真菌感染患者疗效的影响因素

郑玉荣

(河北省唐山市开滦有限责任公司医院血液科 063000)

**摘要:**目的 分析联合用药在治疗血液病患者合并侵袭性真菌感染 (IFI) 中的作用。方法 回顾性分析 2007 年 1 月至 2010 年 1 月该院血液科采用联合用药方法治疗 IFI 的血液病患者 41 例的临床资料。结果 恶性血液病患者的治疗有效率 (57.1%) 低于良性血液病患者 (74.1%),  $P < 0.05$ 。接受化疗患者的治疗有效率 (53.3%), 低于接受免疫抑制剂治疗的患者治疗率 (76.9%)。结论 联合抗真菌治疗在血液病患者中治疗侵袭性真菌感染是可行、有效的, 且耐药性好。

**关键词:**真菌;两性霉素 B;伊曲康唑;血液病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.15.026

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)15-1515-02

## Influencing factors of combination medication on curative efficacy of patients with invasive fungal infection

Zheng Yurong

(Department of Hematology, Hospital of Tangshan Municipal Kailuan Co., Ltd, Tangshan, Hebei 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of combination antifungals on treating invasive fungal infection (IFI) in the patients with hematological diseases. **Methods** The clinical data in 41 patients with IFI treated by combination antifungals in our department from January 2007 to January 2010 were performed the retrospectively analysis. **Results** The effective rate was 57.1% in the malignant hematosis patients, which was lower than 74.1% in the benign hematosis patients ( $P < 0.05$ ). The effective rate was 53.3% in the chemotherapeutic patients and 76.9% in the patients receiving immunosuppressive agents treatment. **Conclusion** Combination antifungal therapy is feasible and effective with good drug tolerance.

**Key words:** fungus; amphotericin B; itraconazole; blood disease

血液病是原发于造血系统的疾病,或影响造血系统伴发血液异常改变,以贫血、出血、发热为特征的疾病。恶性血液病患者,由于长期使用广谱抗生素、化疗药物、免疫抑制剂和造血干细胞移植,使侵袭性真菌感染的发病率逐渐增加。临床上经常发生无明显感染灶的高热,经规范的抗生素治疗无效,应考虑深部真菌感染的可能,侵袭性真菌感染已成为恶性血液病患者的常见并发症及致死原因。现将本院收治的 41 例血液病患者侵袭性真菌感染 (invasive fungal infections, IFI) 的疗效报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2007 年 1 月至 2010 年 1 月本院收治的血液病患者侵袭性真菌感染 41 例。其中男 29 例,女 12 例,年龄 23~78 岁,中位年龄 36 岁。恶性血液病 (急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤等) 14 例,良性血液病 (再生障碍性贫血等) 27 例。口腔感染 1 例,肺感染 26 例,血液感染 10 例,胃肠道感染 4 例。侵袭性真菌感染以文献 [1] 为诊断标准。

**1.2 治疗方法** 给予患者两性霉素 B, 0.5~0.8 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。伊曲康唑 200 mg, 每天 12 h, 连用 2 d, 第 3 天改为 200 mg/d 维持。治疗时间均持续至体温正常后 3 d, 或疗程大于 5 d。

**1.3 疗效判断** 疗效判断以文献 [2] 为标准,治愈:真菌感染的临床症状体征以及实验室检查、真菌培养均为阴性;有效:患者病情明显好转,但体征、实验室检查、真菌培养有 1 项未能恢复正常;微效:治疗后患者临床症状以及实验室检查均得到改善,但其改善效果不明显,且体征、实验室检查、真菌培养至少有 2 项未能恢复正常;无效:患者治疗 72 h 后其临床症状、实验室检查以及真菌培养均未发生任何变化,甚至出现恶化。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS16.0 统计软件进行结果分析,数据用观察例数和百分数表示,疗效分析用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

41 例血液病 IFI 患者的治疗效果见表 1。

表 1 41 例 IFI 患者治疗效果 [n(%)]

疗效	年龄		原发病诊断		血液病治疗		抗生素治疗	
	<60 岁	≥60 岁	恶性血液病	良性血液病	化疗	免疫抑制剂	应用	未使用
痊愈	10(40.0)	7(43.8)	5(35.7)	12(44.4)*	4(26.7)	13(50.0)△	8(42.1)	9(40.9)
显效	7(28.0)	4(25.0)	3(21.4)	8(29.6)*	4(26.7)	7(26.9)△	5(26.3)	6(27.3)
微效及无效	8(32.0)	5(31.2)	6(42.9)	7(25.9)	7(46.6)	6(23.1)	6(31.6)	7(31.8)

\*:  $P < 0.05$ , 与恶性血液病比较; △:  $P < 0.05$  与化疗比较。

### 3 讨 论

血液病亦称为造血系统疾病,包括原发于造血系统疾病(如白血病原发于骨髓组织等)和主要累及造血红细胞系统疾病(如缺铁性贫血等)。血液病既可以是原发的(其中大多数是先天性造血功能缺陷或骨髓成分的恶性改变),也可以是继发的,其他系统的疾病如营养缺乏、代谢异常及物理、化学因素等也可以对骨髓系统造成不良反应,血液或骨髓成分有较明显改变者,亦属血液病的范畴。血液病临床分为三大类型:红细胞疾病、白细胞疾病、出血和血栓性疾病。临床上常见的疾病有白血病、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、血小板减少、多发性骨髓瘤等。

IFI 是指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,并导致组织损伤及炎症反应的疾病,主要病原菌为念珠菌、曲霉菌及新型隐球菌。易感因素包括:(1)粒细胞减少和功能障碍。感染的发生率与粒细胞减少程度及其持续时间密切相关,当成熟中性粒细胞小于  $0.5 \times 10^9/L$  时,感染的发生率明显提高,可有 90% 的患者发生感染,当粒细胞降至  $0.1 \times 10^9/L$  时,严重感染及败血症极易出现。(2)免疫功能低下。大剂量的放、化疗不仅可导致粒细胞下降,而且也可使淋巴细胞减少,进而抑制细胞免疫和体液免疫,从而导致细菌及真菌感染。(3)消化道黏膜损伤。大剂量化疗后,常导致口腔及胃肠道黏膜损伤及溃疡,细菌及真菌易透过黏膜屏障进入体内而致病。(4)菌群失调。在免疫功能低下并使用足量广谱抗生素和免疫抑制剂时,常导致免疫功能失调,造成二重感染。(5)其他。目前,国内外广泛接受的 IFI 诊断标准将宿主因素、临床资料和微生物学资料相结合<sup>[1]</sup>,大大提高了 IFI 诊断的敏感性和特异性。

多数血液病患者本身的免疫力低下和中性粒细胞减少,再加上放、化疗等因素的影响,常易导致感染。而 IFI 是重中之重,已成为恶性血液病患者的常见并发症及致死原因。因此,加强对 IFI 并发症的防治是提高血液病疗效的关键。有研究显示,20%~40% 的白血病患者并发黏膜及深部真菌感染<sup>[3-5]</sup>。美国感染病学会报道念珠菌血液感染的发病率达 7.6%,是第 4 位常见医院内血液感染致病菌<sup>[6]</sup>。

近年来由于单药标准治疗失败或不能耐受,多部位、多株耐药真菌感染的增加,促使联合用药的大胆尝试<sup>[7-9]</sup>。现已有众多体外试验、动物试验证实联合用药对念珠菌及曲霉菌显示出协同或相加作用<sup>[10]</sup>。因此,联合抗真菌治疗作为一种有望提高疗效的新的治疗方法,近年来越来越受到学者们的关注<sup>[11-12]</sup>。本研究目的是通过分析联合用药(两性霉素 B 加伊曲康唑)在治疗血液病患者合并 IFI 中的作用和耐药性,来有效地筛查和选择抗真菌药,以提高患者的生存期及改善预后。两性霉素 B 的适应证:可用于曲霉菌、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的 IFI 的确诊、临床诊断和经验治疗<sup>[13]</sup>。伊曲康唑的适应证:曲霉菌属、念珠菌属、隐球菌属、组织胞浆菌等引起的 IFI 的确诊、临床诊断和经验治疗,曲霉菌和念珠菌感染的预防治疗。

本研究结果表明,血液病合并 IFI 患者面临着医院感染的诸多危险因素,应积极控制 IFI 的高危因素,做到早诊断、早治疗,提高患者的生存质量。同时,也应加强不良反应的预防和

早期干预<sup>[14-15]</sup>。

### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 杨钟波, 江滨, 任汉云, 等. 两性霉素 B 治疗恶性血液肿瘤合并真菌感染 40 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(11): 40-42.
- [3] 陈瑜, 沈志祥. 伊曲康唑预防和治疗重症血液病患者真菌感染的临床观察[J]. 临床内科杂志, 1996, 13(4): 25-26.
- [4] 王婉玲, 陶义鹏, 吴隼. 伏立康唑治疗血液病患者侵袭性真菌感染 26 例疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(6): 189-190.
- [5] 杨岩, 孙健, 薛祖光, 等. 23 例血液病患者侵袭性真菌感染临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(2): 135-138.
- [6] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK. Nosocomial bloodstream infections in United States hospital: a three year analysis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(2): 239-244.
- [7] Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer[J]. Am J Med, 2002, 112(5): 380-385.
- [8] Metcalf SC, Dockrell DH. Improved outcomes associated with advances in therapy for invasive fungal infections in immunocompromised hosts[J]. J Infect, 2007, 55(4): 287-299.
- [9] Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses[J]. Lancet, 2005, 366(9490): 1013-1025.
- [10] Baddley W, Pappas G. Combination antifungal therapy for the treatment of invasive yeast and mold infections[J]. Curr Infect Dis Rep, 2007, 9(6): 448-456.
- [11] 马军, 张耀臣, 徐兵, 等. 米卡芬净治疗急性白血病患者合并侵袭性真菌感染的疗效和安全性[J]. 中华传染病杂志, 2011, 39(3): 181-184.
- [12] 王增, 翁琳, 程斌. 伊曲康唑治疗恶性肿瘤合并侵袭性真菌感染的临床疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(8): 166-167.
- [13] 刘春燕, 付蓉, 吴玉红, 等. 伊曲康唑治疗血液病患者侵袭性真菌感染的疗效及影响因素分析[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(6): 504-507.
- [14] 蒋铁斌, 李昕, 王二华, 等. 经验性抗真菌治疗血液病侵袭性真菌感染 14 例疗效分析[J]. 中国全科医学, 2008, 11(5): 80-81.
- [15] 叶杏浓, 韦菊英, 童茵, 等. 卡泊芬净治疗 27 例血液病合并侵袭性真菌感染患者的临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(10): 710-711.