持续泵入对比间断滴注两性霉素B治疗侵袭性真菌感染疗效与安全性的Meta分析Δ

罗梦林*，许汝福，胡雪莲，张　蓉#（陆军军医大学第二附属医院药学部，重庆　400037）

中图分类号　R978.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1115-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.17

摘　要　目的　比较持续泵入与间断滴注两性霉素B治疗侵袭性真菌感染的疗效与安全性，为临床治疗提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、万方、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网，收集24 h持续泵入（试验组）对比间断滴注（对照组）两性霉素B的随机对照试验（RCT）及队列研究，检索时间均从建库起至2023年1月。筛选文献、提取资料后采用改良的Jadad量表评价RCT的质量，采用纽卡斯尔-渥太华评分量表评价队列研究的质量；采用RevMan 5.4软件进行Meta分析、敏感性分析。**结果**　共纳入7篇文献，包括1篇RCT及6篇队列研究，共计767例患者。Meta分析结果显示，试验组患者的临床有效率[RR＝1.44，95%CI（1.13，1.83），*P*＝0.003]显著高于对照组，全因死亡率[RR＝0.37，95%CI（0.19，0.72），*P*＝0.003]、输液反应发生率[RR＝0.28，95%CI（0.18，0.43），*P*＜0.000 01]均显著低于对照组；两组患者的肾功能损害发生率比较，差异无统计学意义[RR＝0.71，95%CI（0.45，1.11），*P*＝0.13]。敏感性分析结果显示，本研究所得结果稳健。**结论**　24 h持续泵入两性霉素B治疗侵袭性真菌感染的疗效和安全性均优于间断滴注。

关键词　侵袭性真菌感染；两性霉素B；持续泵入；间断滴注；疗效；安全性；Meta分析

Efficacy and safety of continuous pump versus intermittent infusion of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infection：a meta-analysis

LUO Menglin，XU Rufu，HU Xuelian，ZHANG Rong（Dept. of Pharmacy，the Second Affiliated Hospital of Army Medical University，Chongqing 400037，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare efficacy and safety of continuous pump versus intermittent infusion of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infection，and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed，the Cochrane Library，Web of Science，Embase，Wanfang，CNKI，CBM and VIP database，randomized controlled trial（RCT）and cohort study about 24 h continuous pump（trial group）versus intermittent infusion（control group）of amphotericin B were collected from the inception to Jan. 2023. After literature screening and data extraction，the quality of RCT was evaluated with modified Jadad scale，and the quality of cohort study was evaluated with Newcastle-Ottawa scale. Meta-analysis and sensitivity analysis were performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 7 literature were included，involving 1 RCT and 6 cohort studies with a total of 767 patients. The results of meta-analysis showed that the clinical effective rate [RR＝1.44，95%CI（1.13，1.83），*P*＝0.003] of trial group was significantly higher than that of control group，and all-cause mortality rate [RR＝0.37，95%CI（0.19，0.72），*P*＝0.003] and the incidence rate of infusion reaction [RR＝0.28，95%CI（0.18，0.43），*P*＜0.000 01] were significantly lower than control group；there was no statistical significance in the incidence rate of renal impairment between 2 groups [RR＝0.71，95%CI（0.45，1.11），*P*＝0.13]. The sensitivity analysis results showed that the results obtained in this study were robust. **CONCLUSIONS** The efficacy and safety of 24 h continuous pump of amphotericin B are better than those of intermittent infusion in the treatment of invasive fungal infection.

KEYWORDS　invasive fungal infection；amphotericin B；continuous pump；intermittent infusion；efficacy；safety；meta-analysis

侵袭性真菌感染（invasive fungal infection，IFI）是血液系统恶性肿瘤化疗患者及其他免疫低下人群的严重感染并发症，其诊断困难，病死率高，治疗手段较为局限[1]。IFI的主要治疗药物为多烯类、三唑类及棘白菌素类等抗真菌药物，其中多烯类抗真菌药物——两性霉素B，由于肾功能损害发生率较高[2]，现已被各大指南推荐为三唑类药物耐药或不耐受IFI患者的替代治疗药物[3-4]。因此在保证两性霉素B有效的前提下降低其引起的肾功能损害具有重要的临床意义。有研究表明，两性霉素B的峰浓度过高与肾功能损害相关，而持续泵入可降低其峰浓度，理论上可降低肾毒性发生率[5]，但目前缺乏临床数据支持。本研究通过Meta分析的方法比较了24 h持续泵入与间断滴注两性霉素B治疗IFI的疗效与安全性，以期为临床治疗提供循证参考。

Δ **基金项目**　重庆市科卫联合医学科研项目（No.2021MSXM255）；重庆市临床药学重点专科建设项目（No.渝卫办发〔2021〕52号）

＊ **第一作者**　副主任药师。研究方向：临床药学、抗感染药学。E-mail：10878953@qq.com

通信作者　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：药事管理、医院药学。电话：023-68755580。E-mail：zrcq73@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献为公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）及队列研究，语种不限。

1.1.2 研究对象 以确诊为IFI的患者为研究对象，其确诊标准参考美国感染病协会《侵袭性曲霉菌感染诊治指南》[2]和美国感染病协会《念珠菌感染诊治指南》[3]：患者真菌感染高危因素+临床表现+组织病理学证实的微生物学依据。

1.1.3 干预措施 试验组患者24 h持续泵入两性霉素B去氧胆酸盐，对照组患者2～6 h间断滴注两性霉素B去氧胆酸盐。

1.1.4 结局指标 本研究的主要结局指标包括：（1）临床有效率；（2）全因死亡率；（3）肾功能损害发生率；（4）输液反应发生率。临床有效率（%）＝临床有效例数/总例数×100%，其中临床有效指患者治疗结束后症状体征消失，体温恢复，影像学好转，真菌培养转阴；全因死亡率（%）＝在随访终点全因死亡患者例数/总例数×100%；肾功能损害发生率（%）＝用药后出现肾功能损害的患者例数/总例数×100%；输液反应发生率（%）＝出现输液反应的患者例数/总例数×100%，其中输液反应指输液过程中出现寒战或僵直、发热、恶心、呕吐、皮疹、头痛及静脉炎等不良反应。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括：（1）结局指标不符合的临床研究；（2）数据不全的临床研究、摘要、会议论文；（3）重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、万方、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网等数据库，检索时间均从建库起至2023年1月。中文检索词为“两性霉素B去氧胆酸盐”“持续泵入”“间断滴注”“侵袭性真菌感染”；英文检索词为“amphotericin B deoxycholate”“continuous pump”“intermittent infusion”“invasive fungal infection”。

1.3 文献筛选与资料提取

检索结果通过EndNote软件进行自动去重，再由2名研究者通过阅读文章题目和摘要对检索所得文献进行初筛，通过精读全文后决定是否纳入研究。如有异议，则由第3位研究者决定是否纳入。数据提取使用预定信息提取表，内容包括作者信息、发表年份、样本量、患者年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献的质量评价

纳入的RCT文献质量采用改良的Jadad量表评价，具体包括：研究是否随机、是否盲法、是否分配隐藏、是否报道退出失访情况。每个条目评分1～7分，其中1～3分为低质量研究，4～7分为高质量研究[6]。

纳入的队列研究采用纽卡斯尔-渥太华（the Newcastle-Ottawa Scale，NOS）评分量表进行质量评价，具体包括：（1）暴露组代表性；（2）非暴露组代表性；（3）暴露因素的确定；（4）肯定研究起始时无须观察的结局指标；（5）设计和统计分析时考虑两组的可比性；（6）结局指标的评价；（7）随访时间足够长；（8）暴露组和未暴露组随访资料的完整性。上述标准中，第（5）（6）条评价标准记2分，其余记1分，总分为10分。NOS评分＞5分的研究可被纳入Meta分析，NOS评分≥7分为高质量研究[7]。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.4统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度（relative risk，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。各研究间的异质性采用χ^2检验，若I^2＜50%，P＞0.10，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型。对于异质性较大的结果进行敏感性分析。当研究数≥10个时，采用倒漏斗图描述可能的发表偏倚。检验水准α＝0.05。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究的基本特征

初检共获得相关文献395篇，根据纳入与排除标准，最终纳入7篇文献[8—14]，包括1项RCT[8]，6项队列研究[9—14]；共计767例患者，其中试验组436例，对照组331例，文献检索流程见图1；纳入研究的基本特征见表1。

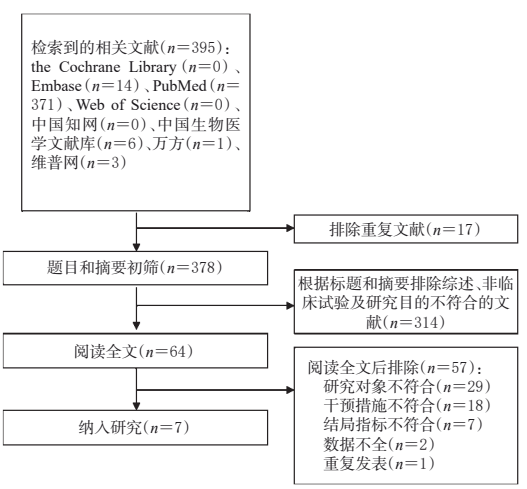


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献质量评价结果

7项研究中，1项研究为RCT，采用了随机化分组并报道了病例失访情况，Jadad评分为2分[8]。2项为前瞻性队列研究[11—12]，4项为回顾性队列研究[9—10,13—14]，NOS评分均大于5分，可纳入Meta分析[7]。队列研究的质量评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率 3项研究报道了临床有效率[10,12—13]。各研究间无统计学异质性（I^2＝0，P＝0.63），采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示，试验组患者的临床有效率显著高于对照组[RR＝1.44，95%CI（1.13，1.83），P＝0.003]。结果见图2。

表1　纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	研究类型	患者类型	感染病原菌	例数		平均年龄及范围/岁		干预措施		平均疗程及范围/d		结局指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Eriksson 2001[8]	RCT	恶性血液病化疗粒细胞缺乏伴发热	念珠菌、曲霉菌、隐球菌、根霉菌	40	40	47(17～74)	46(20～75)	两性霉素B去氧胆酸盐0.97 mg/kg,24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐0.97 mg/kg,4 h间断滴注	16(3～89)	12(3～51)	②③④
Lee 2003[9]	回顾性队列研究	儿童粒细胞缺乏伴发热	未提及	28	28	未提及	未提及	两性霉素B去氧胆酸盐0.5 mg/kg,24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐0.5 mg/kg,6 h间断滴注	未提及	未提及	④
Peleg 2004[10]	回顾性队列研究	粒细胞缺乏伴发热恶性肿瘤	念珠菌、曲霉菌、毛孢子菌、毛霉菌	39	42	未提及	未提及	两性霉素B去氧胆酸盐(0.79±0.20) mg/kg, 24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐(0.69±0.20)mg/kg,4 h间断滴注	未提及	未提及	①②③
Schulenburg 2005[11]	前瞻性队列研究	粒细胞缺乏伴发热血液系统恶性肿瘤	曲霉菌	17	10	53(22～75)	61(41～79)	两性霉素B去氧胆酸盐0.5 mg/kg,24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐0.5 mg/kg,2～6 h间断滴注	9(2～33)	5(2～19)	③④
Maharom 2006[12]	前瞻性队列研究	恶性血液病真菌感染	隐球菌、曲霉菌、青霉菌、组织胞浆菌、毛霉菌、念珠菌	91	57	40(15～74)	36(16～68)	两性霉素B去氧胆酸盐,24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐,4～6 h间断滴注	11(1～147)	14(5～121)	①②③④
Altmannsberger 2007[13]	回顾性队列研究	中性粒细胞缺乏	未提及	36	20	53	57	两性霉素B去氧胆酸盐1 mg/kg,24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐1 mg/kg,6 h间断滴注	未提及	未提及	①②③④
Geersing 2021[14]	回顾性队列研究	腹腔脓毒症	未提及	185	134	71(65～76)	66(57～75)	两性霉素B去氧胆酸盐0.7 mg/kg,24 h持续泵入	两性霉素B去氧胆酸盐0.7 mg/kg,间断滴注	未提及	未提及	③

①:临床有效率;②:全因死亡率;③:肾功能损害发生率;④:输液反应发生率

表2　队列研究的质量评价结果

第一作者及发表年份	暴露组代表性	非暴露组代表性	暴露因素的确定	肯定研究起始时无须观察的结局指标	设计和统计分析时考虑两组的可比性	结局指标的评价	随访时间足够长	暴露组和未暴露组随访资料的完整性	总分
Lee 2003[9]	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Peleg 2004[10]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
Schulenburg 2005[11]	1	1	1	1	1	2	1	1	9
Maharom 2006[12]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Altmannsberger 2007[13]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
Geersing 2021[14]	1	1	1	0	2	2	1	0	8

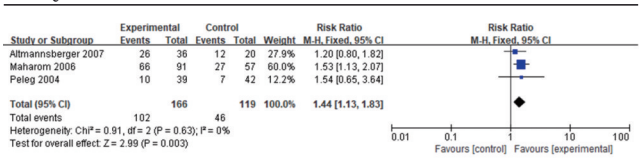


图2　两组患者临床有效率的Meta分析森林图

2.3.2　全因死亡率　4项研究报道了全因死亡率[8,10,12—13]。各研究间无统计学异质性(I^2=0,P=0.79),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的全因死亡率显著低于对照组[RR=0.37,95%CI(0.19,0.72),P=0.003]。结果见图3。

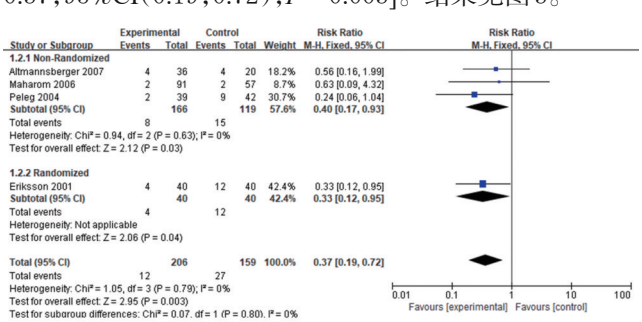


图3　两组患者全因死亡率的Meta分析森林图

2.3.3　肾功能损害发生率　6项研究报道了肾功能损害发生率[8,10—14]。各研究间存在统计学异质性(I^2=80%,P=0.000 5),采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,两组患者肾功能损害发生率比较差异无统计学意义[RR=0.71,95%CI(0.45,1.11),P=0.13]。结果见图4。

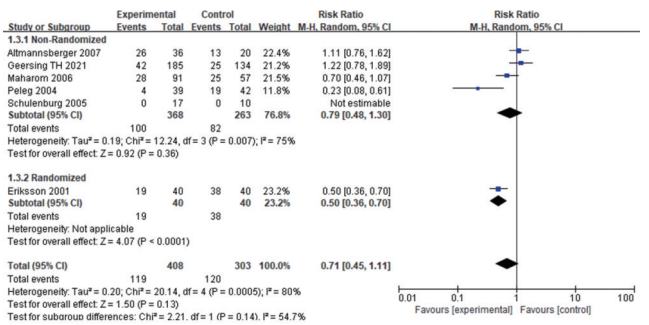


图4　两组患者肾功能损害发生率的Meta分析森林图

2.3.4　输液反应发生率　5项研究报道了输液反应发生率[8—9,11—13]。各研究间无统计学异质性(I^2=37%,P=0.18),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的输液反应发生率显著低于对照组[RR=0.28,95%CI(0.18,0.43),P<0.000 01]。结果见图5。

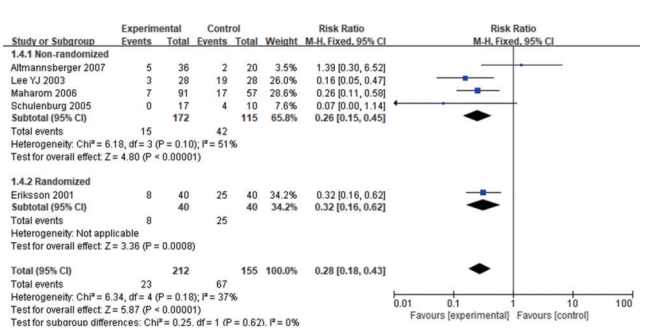


图5　两组患者输液反应发生率的Meta分析森林图

2.4　敏感性分析

以肾功能损害发生率为指标进行敏感性分析,逐一剔除各项研究后,所得结果与剔除前无显著性差异(P>0.05),提示本研究所得结果稳健。

3 讨论

罹患血液系统恶性肿瘤的高风险患者中，如接受诱导化疗的急性白血病患者、造血干细胞移植患者，常见IFI。随着中性粒细胞减少的持续时间和严重程度增加、使用抗菌药物的时间延长及化疗周期增加，IFI会导致病情加重和病死率增加[1]。

两性霉素B是一种多烯类抗真菌药，对多种致病真菌具有体外活性[4]。两性霉素B通过破坏真菌细胞壁合成而发挥抗真菌作用，能与甾醇类（主要是麦角固醇）结合，在细胞壁上形成孔道，进而导致细胞内容物外漏[4]。这种亲和力也解释了该药对某些哺乳动物细胞的有毒性[4]，因此两性霉素B的毒副作用相对较多。尽管已经引入多种新型抗真菌药物用于全身性真菌感染的治疗，但是两性霉素B仍然是多种严重的IFI的标准治疗药物[2-3]。然而，静脉使用两性霉素B引起的毒性限制了其广泛使用[4]。通过药动学/药效学优化改变输注方式在美罗培南或者哌拉西林他唑巴坦钠治疗革兰氏阴性菌所致脓毒症中已经获得了认可[15]，24 h持续泵入两性霉素B是否较间断滴注能提高疗效、降低不良反应？为此本研究采用Meta分析的方法对两性霉素B两种不同输注方式的疗效和安全性进行系统评价，旨在为合理使用两性霉素B治疗IFI提供依据。本研究结果显示，试验组患者的临床有效率显著优于对照组，全因死亡率、输液反应发生率均显著低于对照组，但两组患者的肾损害发生率比较无显著差异。

本研究尚存在一定的局限性：（1）纳入RCT仅有1篇，其余6篇均为队列研究，由于两种研究之间在试验设计、干预及质量控制上存在很大的差异，将两种研究均纳入Meta分析可能使得结果可信度降低；（2）多数研究并未提及疗程，不能排除试验组与对照组患者两性霉素B使用时间存在差异，这可能会引起结果偏倚；（3）部分研究纳入的患者数较少，需要更多的研究进一步评价；（4）各项结局指标纳入的研究数均小于10，未进行发表偏倚分析。故本研究所得结论尚需更多高质量RCT进一步验证。

参考文献

[1] LEHRNBECHER T，PHILLIPS R，ALEXANDER S，et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol，2012，30(35)：4427-4438.

[2] BRANCH R A. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation [J]. Arch Intern Med，1988，148(11)：2389-2394.

[3] PATTERSON T F，THOMPSON G R 3rd，DENNING D W，et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis：2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis，2016，63(4)：e1-e60.

[4] PAPPAS P G，KAUFFMAN C A，ANDES D R，et al. Executive summary：clinical practice guideline for the management of candidiasis：2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis，2016，62(4)：409-417.

[5] LEWIS R E，WIEDERHOLD N P. The solubility ceiling：a rationale for continuous infusion amphotericin B therapy?[J]. Clin Infect Dis，2003，37(6)：871-872.

[6] GREEN S，HIGGINS J P. Preparing a cochrane review [M]//Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester，UK：John Wiley & Sons，Ltd，2008：11-30.

[7] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol，2010，25(9)：603-605.

[8] ERIKSSON U，SEIFERT B，SCHAFFNER A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours：randomised controlled trial[J]. BMJ，2001，322(7286)：579-582.

[9] LEE Y K，KIM Y H，JEONG O H M D. Comparison of effects and side effects of amphotericin B deoxycholate infusion over 6 versus 24 hours in children with cancer[J]. Korean J Pediatr Hematol Oncol，2003，10(2)：223-229.

[10] PELEG A Y，WOODS M L. Continuous and 4 h infusion of amphotericin B：a comparative study involving high-risk haematology patients[J]. J Antimicrob Chemother，2004，54(4)：803-808.

[11] SCHULENBURG A，SPERR W，RABITSCH W，et al. Brief report：practicability and safety of amphotericin B deoxycholate as continuous infusion in neutropenic patients with hematological malignancies[J]. Leuk Lymphoma，2005，46(8)：1163-1167.

[12] MAHAROM P，THAMLIKITKUL V. Implementation of clinical practice policy on the continuous intravenous administration of amphotericin B deoxycholate[J]. Chotmaihet Thangphaet，2006，89(Suppl 5)：S118-S124.

[13] ALTMANNSBERGER P，HOLLER E，ANDREESEN R，et al. Amphotericin B deoxycholate：no significant advantage of a 24 h over a 6 h infusion schedule[J]. J Antimicrob Chemother，2007，60(1)：180-182.

[14] GEERSING T H，FRANSSEN E J F，SPRONK P E，et al. Nephrotoxicity of continuous amphotericin B in critically ill patients with abdominal sepsis：a retrospective analysis with propensity score matching[J]. J Antimicrob Chemother，2021，77(1)：246-252.

[15] FALAGAS M E，TANSARLI G S，IKAWA K，et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam：a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis，2013，56(2)：272-282.

（收稿日期：2023-01-19　修回日期：2023-02-10）
（编辑：舒安琴）