临床研究 文章编号:0253-3626(2009)06-0786-02

伊曲康唑注射液治疗血液恶性肿瘤伴发真菌感染疗效观察

余慧青

(重庆市肿瘤研究所肿瘤内科,重庆 400030)

【摘 要】目的:观察伊曲康唑注射液防治血液系统恶性肿瘤患者伴发真菌感染的临床疗效和安全性。方法:选择我院 53 例住院血液系统恶性肿瘤患者,符合经验性治疗、拟诊或确诊病例标准。对于确诊或拟诊病例伊曲康唑续贯治疗,剂量为:每次 200 mg,q12 h×2 d,之后改为每次伊曲康唑 200 mg,qd,完成疗程 7 d 以上评价疗效。经验性治疗伊曲康唑静脉给药。经验性治疗以患者体温正常为有效,拟诊或确诊为患者临床表现消失为有效。结果:疗效评估,经验性治疗 31 例,有效 25 例(80.65%);确诊 9 例,有效 6 例(66.67%);拟诊 13 例,有效 10 例(76.92%)。副反应中肝功能异常发生率 5.66%,无肾功能损害发生。结论:伊曲康唑注射液在防治血液系统恶性肿瘤继发真菌感染中为高效药物,且药物安全性良好,但在使用时尚需监测肝功能。

【关键词】伊曲康唑;真菌感染;白血病;淋巴瘤

【中国图书分类法分类号】R733.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-02-26

Itraconazole injection for treatment of fungal infections in the patients with hematological malignancies

YUHui-qing

(*Department of Tumor, Cancer Research Institute of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*:To evaluate the efficacy and safety of itraconazole in the treatment of fungal infection in the patients with hematological malignancies. *Method*: 53 patients with malignant hematologic diseases were divided into three groups: empirical treatment group, suspected fungal infection group and established group.Itraconazole was given in a dose of 200mg twice daily in the first and the second days, from the third day in a dose of 200mg once daily. Response was established as normalization of temperature in the patients receiving itraconazole, and disappearance of clinical signs in the patients with suspected or established infection. *Result*: The 31 patients were eligible for efficacy evaluation for empirical treatment, and 25 responded to itraconazole (80.65%); of 9 established patients, 6 responded to itraconazole (66.67%); of 13 suspected infection patients, 10 responded to itraconazole (76.92%). As to the side effects, there were no rigor and fever, but hepatotoxiciy were present in 5.66%, and no nephrotoxicity. *Conclusion*: Itraconazole is a highly effective drug with low side effects in treatment of fungal infections. But the hepatic and renal function tests must be carried out regularly when itraconazole infection is used.

【Key words】Itraconazole; Fungal; Leukemia; Lymphoma

血液肿瘤患者由于长期接受化疗或应用免疫抑制剂以及广谱抗生素的应用,易伴发真菌感染。尤其在粒细胞低下时,易发生侵袭性深部真菌感染。伊曲康唑是三唑类抗真菌药物,具有广谱的抗真菌作用。2005 年 11 月~2007 年 6 月,我科在血液系统恶性肿瘤伴发真菌感染的患者中应用伊曲康唑,现报道如下。

作者介绍:余慧青(1967-),女,副主任医师,研究方向:血液肿瘤学。

1 资料与方法

1.1 病例选择

53 例均为我院血液科及肿瘤内科 2005 年 11 月至 2007 年 6 月住院病人,男 36 例,女 17 例。年龄 18~76 岁,中位年龄 43 岁。所患疾病中,慢性粒细胞白血病(Chronic myelocytic leukemia,CML)4 例,慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia,CLL)2 例,急性髓细胞白血病(Acute myelocytic leukemia,AML)8 例,急性淋巴细胞白血病(Acute lymphocytic leukemia,ALL)9 例,多发性骨髓瘤(Multiple myeloma,MM)4 例,骨髓增生异常综合证(Myelodysplastic syndrome,MDS)2例,非霍奇金淋巴瘤(Non-hodgkin's lymphoma,NHL)22 例,霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma,HL)2 例。呼吸道感染 36 例,

呼吸道合并肠道感染 3 例,细菌性败血症 1 例,原因不明发热 13 例。

血液系统恶性肿瘤患者诊断根据患者的临床表现、血常规、骨髓形态学和(或)淋巴结活检,并参考免疫表型以及细胞遗传学和分子生物学确立。诊断标准参照文献[1],具备下面 3 种情况之一:①经验性治疗:中性粒细胞计数$<1.0\times10^9$ 个 /L,发热持续 7 d 以上(体温>38.50C,普通抗生素及抗病毒治疗无效)。②拟诊病例:有深部真菌感染的临床表现;痰、尿、粪等标本的真菌培养至少 2 次阳性且为同一菌种者或具有典型的影响学改变。③确诊病例:具有深部真菌感染的临床表现;组织病理学检查真菌阳性和(或)封闭无菌腔体液标本(血、胸水、腹水)或经纤维支气管镜用防污染毛刷取得的标本的真菌培养阳性。

1.2 病原菌检查

9 例确诊病例中血培养出白色念珠菌 5 例、纤维支气管镜刷检标本培养出肺曲霉菌 5 例。13 例拟诊中痰真菌培养均为阳性,其中白色念珠菌 9 例,热带念珠菌 2 例,克柔念珠菌 2 例,体外培养有 5 例对氟康唑耐药。

1.3 治疗方法

伊曲康唑注射液每次 200 mg,静脉注射,每 12 h 1 次;用 2 d 后,每次 200 mg,每天 1 次,完成疗程 7 d 以上评价疗效。完成者 53 例,疗程 7 ~ 21 d,中位数 12 d,其中口服给药续贯治疗 27 例。

1.4 疗效评定

1.4.1 观察指标 经验性治疗患者治疗前采集 3 次标本行病原体培养。各组治疗期间每周检查肝、肾功能,并观察其相关不良反应。

1.4.2 疗效评定标准 经验性治疗以患者体温正常为有效,拟诊或确诊病例以临床表现消失为有效。

2 结 果

2.1 疗效比较

53 例均纳入疗效分析,按感染部位不同分析治疗情况,见表 1。总有效率 81.13%(43/53),其中呼吸道感染有效率为 83.33%(30/36),经验性治疗 31 例中 26 例有效(83.87%),5 例无效。无效病例原因:明确细菌感染(血培养)1 例,原发病未缓解、中性粒细胞绝对数($<0.5\times10^9$ 个 /L)4 例。

拟诊病例 22 例中 17 例有效(77.27%),1 例无效死亡,其原发病为弥漫大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤复发,死亡原因为肺部浸润并发感染,呼吸衰竭。

2.2 副反应

53 例患者中无输注相关不良反应(如寒战、发热等即时反应及恶心、消化不良等胃肠道反应)。3 例患者在用药后出现肝功能异常(丙氨酸转移酶:71 ~ 150 U/L,天冬氨酸转移酶:58 ~ 132 U/L),在用药过程中及用药后予护肝治疗,停药后均能恢复正常。

表 1 伊曲康唑注射液对不同部位真菌感染的疗效(例)

	痊愈	显效	进步	无效
呼吸道(n=36)	12	18	4	2
呼吸道+肠道(n=3)	0	2	1	0
细菌性败血症(n=1)	0	0	0	1
不明发热(n=13)	0	11	2	0
合计(n=53)	12	31	7	3

3 讨 论

伊曲康唑是三唑类抗真菌药,通过抑制真菌细胞膜的必需成分麦角固醇的生物合成,损伤真菌细胞膜的通透性,最终导致真菌死亡。伊曲康唑是一种广谱抗真菌药,在一项国际多中心、开放、随机对照的临床研究中,研究人员对 384 例持续发热、粒细胞缺乏、广谱抗生素无效的血液病患者进行了研究,比较了伊曲康唑注射液和两性霉素 B 注射液的疗效和安全性。结果显示,伊曲康唑对疑为侵袭性真菌感染,即广谱抗生素治疗无效的、持续发热的粒细胞减少的血液病患者的疗效,至少与两性霉素 B 的疗效相似或更佳。此外,伊曲康唑有口服制剂,可采取灵活的续贯疗法进行预防和治疗应用。与两性霉素 B 注射液对照的临床研究还表明,伊曲康唑注射液的安全性显著优于两性霉素 B。与药品相关的不良事件伊曲康唑组为 5%,而两性霉素 B 组为 54%($P<0.01$)[2]。

深部真菌感染指真菌侵犯真皮、黏膜和脏器,近年来深部真菌感染已成为血液系统肿瘤继发感染的常见原因之一,发生率明显上升,并且诸如非白色念珠菌、曲霉菌等真菌感染明显增多,正在越来越严重的威胁到患者的健康和生命,但抗真菌治疗疗效较好的药物有限,如氟康唑,已有大量的耐药真菌出现,一般仅对白色念珠菌有较好的疗效[3];而一些药物尚有较大较多的毒副反应,如两性霉素 B[4]。

本文入组时经验性治疗 31 例,由于真菌感染的培养成功率低,提示经验性治疗患者中,实际感染的概率不低。因此,对于血液系统肿瘤伴有粒细胞缺乏的患者,进行预防性抗真菌治疗是必要的。

本文拟诊和确诊的 22 例患者中,肺曲霉菌 4 例,其余均为念珠菌属,白色念珠菌感染 14 例(66.64%);22 例中对氟康唑耐药 5 例(22.73%)。4 例肺曲霉菌感染患者曲对氟康唑无效。结果还表明,非白色念珠菌感染的患者增多,且这些患者对

调查研究 文章编号：0253-3626(2009)06-0788-04

某市公务员脂肪肝患病状况及危险因素分析

何 美，廖国宇，钟若彬，范远洋，钟晓妮
（重庆医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨某市公务员脂肪肝患病状况及危险因素。方法：采用 logistic 回归对 10 097 份公务员健康体检资料进行分析。结果：脂肪肝患病率为 20.33%，男性脂肪肝的患病率明显高于女性，是女性的 5.49 倍；随年龄增加，保健级别的升高，脂肪肝患病率逐渐增高。性别、年龄、保健级别、饮酒、体重指数（Body mass index，BMI）、血糖、尿酸、甘油三酯、胆固醇、转氨酶（Aminotransferase，ALT）与脂肪肝的发生密切相关；其中 BMI、甘油三酯、性别是最主要的相关因素，其 OR 值分别为 3.780、2.802、2.650。结论：高体重指数者、高甘油三酯者及男性是公务员脂肪肝的高风险人群。

【关键词】公务员；脂肪肝；患病状况；危险因素
【中国图书分类法分类号】R575.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-12-08

The prevalence of fatty liver and its risk factors in civil servants of a certain city

HE Mei, et al
(*Department of Statistics, Collegel of Public Health, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To explore the prevalence of fatty liver and its risk factors in civil servants of a certain city. ***Methods***: The 10097 pieces of health examination materials for the civil servants were identified using logistic regression analysis . ***Results***: The morbidity rate of fatty liver was 20.33%. Male prevalence, which was significantly higher, was 5.49 times of female prevalence. With the growth of age and improvement of health care level, the morbidity rate of fatty liver increased gradually. Factors like gender, age, health care level, drink, body mass index (BMI), blood sugar, uric acid, triglyceride, cholesterol and aminotransferase(ALT) were closely relat-

作者介绍：何 美（1980- ），女，硕士，
研究方向：公务员队伍健康状况研究。
通讯作者：钟晓妮，女，教授，E-mail:zxn66@vip.sina.com。
基金项目：重庆市卫生局课题（渝组办[2007]49 号）。

氟康唑耐药。因此，继续使用氟康唑防治血液系统继发真菌感染的疗效已不确切。

在副反应中，主要为轻度肝功能异常，发生率为 5.66%，均为可逆性。因此，伊曲康唑总体不良反应轻微，与国内外资料相仿[5,6]。但使用时需密切监测患者肝肾功能，尤其是合并使用其他具有相似不良反应的药物时，并需及时对症处理，必要时停药。

本文采用伊曲康唑注射液防治血液系统恶性肿瘤继发真菌感染，入组 53 例，经验性治疗 31 例，有效率达 83.87%；拟诊患者 22 例，有效率达 77.27%，与文献报道近似[7]。因此，采用伊曲康唑注射液防治血液系统恶性肿瘤继发真菌感染效果明显，药物安全性良好，可作为经验性治疗的首选药物。

参 考 文 献

[1] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].第 2 版.北京：科学出版社，1998.168-193，219-224，349-360，373-379.

[2] Boogaertsm, Winstond J, Bbowe J, et al. Itraconazole Neutropenia Study Group. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous anphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial[J]. Ann Inter Med, 2001, 135(3):412-422.

[3] 杜 斌，张海涛，陈德昌，等.3447 例尸检病例的深部真菌感染分析[J].中华医学杂志，1996，76(5):352-354.

[4] Kauffman C A, Carrer P L. Antifungal angents in the 1990.Current status and future developments [J].Drugs, 1997 53(4):539-549.

[5] 蔡永宁，梁德荣，朱焕玲，等，伊曲康唑注射液治疗深部真菌感染[J]. 中国新药杂志，2004 13(2):161-163.

[6] Winston D J, Maziarz R T, Chandrasekar P H, et al. Intraveneus and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial[J]. Ann Inter Med, 2003, 138(9):705-713.

[7] 李兴禄，黄长武，陈维贤.临床标本中酵母菌的耐药性分析[J].重庆医学，2003，32(5):568-569.

（责任编辑：冉明会）