

两性霉素 B 与伏立康唑诱导治疗分别联合伊曲康唑巩固治疗用于艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病患者的临床研究[△]

李金卓^{1*}, 李晓云¹, 严汝庆¹, 李 繁², 刘燕飞¹(1. 贺州市人民医院药学部, 广西 贺州 542899; 2. 贺州市人民医院感染科, 广西 贺州 542899)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0592-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.018

摘要 目的:比较两性霉素 B 与伏立康唑诱导治疗分别联合伊曲康唑巩固治疗用于艾滋病(AIDS)合并马尔尼菲篮状菌病(TSM)患者的有效性和安全性。方法:选取 2018 年 12 月至 2021 年 3 月于该院就诊的 AIDS 合并 TSM 患者 180 例,基于随机数字表法分为两性霉素 B 组与伏立康唑组,每组 90 例。两性霉素 B 组患者采用两性霉素 B 诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗,伏立康唑组患者采用伏立康唑诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗,观察两组患者的临床疗效、血常规和肝肾功能。结果:两性霉素 B 组患者的临床总有效率为 94.44%(85/90),伏立康唑组为 93.33%(84/90),两组的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前、治疗后的白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者血肌酐、胱抑素 C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两性霉素 B 组患者的血肌酐、胱抑素 C 水平明显高于伏立康唑组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:两性霉素 B 与伏立康唑诱导治疗分别联合伊曲康唑巩固治疗用于 AIDS 合并 TSM 患者的有效性和肝功能损害情况相当,但伏立康唑对患者肾功能的损害更小。
关键词 伏立康唑;两性霉素 B;马尔尼菲篮状菌病;艾滋病

Clinical Study of Amphotericin B and Voriconazole Induction Therapy Combined with Itraconazole Consolidation Therapy in the Treatment of Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Talaromyces marneffii[△]

LI Jinzhuo¹, LI Xiaoyun¹, YAN Ruqing¹, LI Fan², LIU Yanfei¹(1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Hezhou, Guangxi Hezhou 542899, China; 2. Dept. of Infectious Disease, People's Hospital of Hezhou, Guangxi Hezhou 542899, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of amphotericin B and voriconazole induction therapy combined with itraconazole consolidation therapy in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients with talaromyces marneffii (TSM). **METHODS:** A total of 180 AIDS patients with TSM admitted into the hospital from Dec. 2018 to Mar. 2021 were extracted to be divided into the amphotericin B group and voriconazole group via the random number table method, with 90 patients in each group. Amphotericin B group was treated with amphotericin B induction therapy combined with itraconazole consolidation therapy, while voriconazole group received voriconazole induction therapy combined with itraconazole consolidation therapy. The clinical efficacy, blood routine, liver and kidney functions of two groups were observed. **RESULTS:** The total clinical effective rate of amphotericin B group was 94.44% (85/90), and that of voriconazole group was 93.33% (84/90), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no significant difference in the levels of white blood cell count, platelet count, hemoglobin, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase between two groups before and after treatment ($P>0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum levels of creatinine and cystatin C between two groups ($P>0.05$); after treatment, the serum levels of creatinine and cystatin C in the amphotericin B group were significantly higher than those of the voriconazole group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The effectiveness and liver function damage of amphotericin B and voriconazole induction therapy combined with itraconazole consolidation therapy for AIDS patients with TSM are comparable, yet voriconazole causes less liver function damage in patients.

KEYWORDS Voriconazole; Amphotericin B; Talaromyces marneffii; Acquired immune deficiency syndrome

△ 基金项目:贺州市科学研究与技术开发计划项目(No. 贺科攻 1908025)
* 副主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail:Ljzh9921@sina.com

马尔尼菲篮状菌病 (talaromycosis marneffei, TSM) 常发生于免疫功能降低的艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 患者, 是一种由马尔尼菲篮状菌感染的侵袭性真菌病, 在马尔尼菲篮状菌流行地区, AIDS 患者的感染率可高达 4%~16%^[1-3]。马尔尼菲篮状菌为地方性条件致病菌, 在我国广西和广东地区的感染病例数最多^[4]。马尔尼菲篮状菌常以分生孢子通过空气传播, 在免疫功能正常的患者中, 巨噬细胞和中性粒细胞可以识别、破坏马尔尼菲篮状菌分生孢子, 但是在 AIDS 患者中, 由于免疫功能降低, 分生孢子可以生存并转变为致病酵母相^[5]。AIDS 合并 TSM 的治疗以抗真菌药作为主要方案, 《艾滋病合并马尔尼菲篮状菌临床诊疗的专家共识》^[6]中推荐首选两性霉素 B 诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗方案, 将伏立康唑作为两性霉素 B 的替代方案。也有研究发现, 伏立康唑的有效性和安全性均优于两性霉素 B^[7]。何种抗真菌方案更佳暂无定论。本研究探讨了两性霉素 B 与伏立康唑诱导治疗分别联合伊曲康唑巩固治疗用于 AIDS 合并 TSM 患者的有效性和安全性, 以期为临床治疗方案的选择提供参考, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入 2018 年 12 月至 2021 年 3 月于我院就诊的 AIDS 合并 TSM 患者 180 例。纳入标准: 诊断为 AIDS, 经人类免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体试验确诊, 并符合《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[8]中的诊断标准; 血、骨髓和淋巴结等标本中培养出马尔尼菲篮状菌; 有发热、咳嗽和肝脾淋巴结肿大等临床症状和体征。排除标准: 并发其他严重感染者; 合并严重肝肾功能损害者。本研究由我院伦理委员会审核批准, 所有患者或者家属签署知情同意书。采用随机数字表法, 将患者分为两性霉素 B 组和伏立康唑组, 每组 90 例。两性霉素 B 组患者中, 男性 48 例, 女性 42 例; 年龄 35~61 岁, 平均 (42.13±6.21) 岁; 平均体重指数 (19.82±3.16) kg/m²; 平均 CD4⁺ T 淋巴细胞数 (22.03±8.23) 个/μL。伏立康唑组患者中, 男性 46 例, 女性 44 例; 年龄 33~60 岁, 平均 (42.21±6.33) 岁; 平均体重指数 (19.76±3.24) kg/m²; 平均 CD4⁺ T 淋巴细胞数 (21.89±8.19) 个/μL。两组患者的基线资料相似, 具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予 AIDS 抗病毒药治疗, 并进行对症治疗。(1) 伏立康唑组: 伏立康唑诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗。①2 周的诱导治疗, 第 1 日采用注射用伏立康唑 (规格: 100 mg) 6 mg/kg, 静脉滴注, 每 12 h 给药 1 次; 第 2—4 日采用注射用伏立康唑 4 mg/kg, 静脉滴注, 每 12 h 给药 1 次; 第 5—14 日改用伏立康唑片 (规格: 50 mg) 200 mg, 口服, 每 12 h 给药 1 次。②10 周的巩固治疗, 采用伊曲康唑胶囊 (规格: 0.1 g) 0.2 g, 口服, 每 12 h 给药 1 次, 治疗 10 周。(2) 两性霉素 B 组: 两性霉素 B 诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗。①2 周的诱导治疗, 注射用两性霉素 B (规格: 25 mg) 0.5~0.7 mg/(kg·d), 静脉滴注, 治疗 2 周; ②10 周的巩固治疗, 伊曲康唑胶囊 (规格同伏立康唑组) 0.2 g, 口服, 每 12 h 给药 1 次, 治疗 10 周。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效; (2) 血常规: 白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT) 和血红蛋白 (Hb); (3) 肝功能指标: 天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT); (4) 肾功能指标: 血肌酐 (Scr) 和胱抑素 C (Cys C)。采用 Sysmex XT-1800i 型全自动血细胞分析仪检测血常规、肝肾功能指标。

1.4 疗效评定标准

本研究的临床疗效分为治愈、有效和无效: 治愈, 发热等临床症状和体征消失, 真菌培养结果为阴性; 有效, 临床症状和体征明显改善, 真菌培养结果为阴性; 无效, 真菌培养结果为阳性, 可培养出马尔尼菲篮状菌^[7,9]。临床总有效率 = (治愈病例数 + 有效病例数) / 总病例数 × 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 年龄、体重指数等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 临床治疗有效率等计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者临床疗效比较

两性霉素 B 组治愈和有效患者共 85 例, 临床总有效率为 94.44%; 伏立康唑组治愈和有效患者共 84 例, 临床总有效率为 93.33%; 两组患者临床总有效率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.097, P = 0.756 > 0.05$), 见表 1。

表 1 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	治愈	有效	无效	临床总有效
两性霉素 B 组 (n=90)	43(47.78)	42(46.67)	5(5.56)	85(94.44)
伏立康唑组 (n=90)	44(48.89)	40(44.44)	6(6.67)	84(93.33)

2.2 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者治疗前后 WBC、PLT 和 Hb 水平比较

治疗前后, 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者 WBC、PLT 和 Hb 水平比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者 WBC 水平较本组治疗前明显降低, PLT、Hb 水平较本组治疗前明显升高, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.3 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者治疗前后 AST、ALT 水平比较

治疗前后, 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者的 AST、ALT 水平比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者的 AST、ALT 水平较本组治疗前明显升高, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

2.4 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者治疗前后 Scr、Cys C 水平比较

治疗前, 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者 Scr、Cys C 水平比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两性霉素 B 组患者 Scr、Cys C 水平较本组治疗前明显升高, 且明显高于伏立康唑组治疗后, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 4。

3 讨论

AIDS 患者感染马尔尼菲篮状菌后易引起菌血症、脓毒血

表 2 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者治疗前后 WBC、PLT 和 Hb 水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 2 Comparison of levels of WBC, PLT and Hb between amphotericin B group and voriconazole group before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	WBC/($\times 10^9/L$)		PLT/($\times 10^9/L$)		Hb/(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
两性霉素 B 组($n=90$)	4.52±0.67	4.13±0.52*	102.18±8.29	137.82±12.21*	87.28±6.29	94.20±7.25*
伏立康唑组($n=90$)	4.54±0.71	4.15±0.56*	102.31±8.32	134.29±11.89*	88.19±6.34	93.12±7.31*
<i>t</i>	0.194	0.248	0.105	1.965	0.967	0.995
<i>P</i>	0.846	0.804	0.916	0.051	0.335	0.321

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment in the same group,* $P<0.05$ 表 3 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者治疗前后 AST、ALT 水平比较($\bar{x}\pm s, U/L$)Tab 3 Comparison of levels of AST and ALT between amphotericin B group and voriconazole group before and after treatment($\bar{x}\pm s, U/L$)

组别	AST		ALT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
两性霉素 B 组($n=90$)	34.12±6.23	36.28±7.21*	40.31±7.35	45.26±8.03*
伏立康唑组($n=90$)	33.88±6.19	37.32±7.27*	41.01±7.42	47.13±8.04*
<i>t</i>	0.259	0.964	0.636	1.561
<i>P</i>	0.796	0.336	0.526	0.120

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment in the same group,* $P<0.05$ 表 4 两性霉素 B 组与伏立康唑组患者治疗前后 Scr、Cys C 水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of levels of Scr and Cys C between amphotericin B group and voriconazole group before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	Scr/($\mu\text{mol/L}$)		Cys C/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
两性霉素 B 组($n=90$)	80.28±6.98	90.18±7.21*	1.06±0.11	1.34±0.18*
伏立康唑组($n=90$)	81.89±7.19	82.41±7.27	1.03±0.10	1.07±0.12*
<i>t</i>	1.524	7.199	1.914	11.84
<i>P</i>	0.129	<0.01	0.057	<0.01

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment in the same group,* $P<0.05$

症等,是其死亡的重要原因^[10-11]。抗真菌药是该病的首选治疗方案。

两性霉素 B 为治疗 TSM 的经典药物,其通过与真菌细胞膜上的麦角固醇结合发挥抗真菌作用^[12]。两性霉素 B 的不良反应发生率较高,常见的不良反应包括寒战、恶心、发热和肾功能损害等,严重影响患者的用药依从性和安全性^[13-15]。一项回顾性研究结果显示,即使采用低剂量的两性霉素 B 治疗 AIDS 合并 TSM 患者,发生不良反应的患者比例仍然高达 33.00%,其中最常见的是低钾血症和肾功能损害^[16]。由于两性霉素 B 长期使用发生不良反应的风险高,因此,有研究者提出两性霉素 B 诱导治疗后再使用伊曲康唑巩固治疗的方案,这样既可以保证治疗方案的有效性,也能降低两性霉素 B 不良反应的发生风险^[17]。

伏立康唑为新型广谱抗真菌药,通过阻断真菌细胞麦角固醇的合成,抑制真菌细胞的生长,发挥抗真菌作用^[18]。目前,我国关于伏立康唑治疗 AIDS 合并 TSM 的研究还比较少,而且研究者主要集中在广西医科大学。有研究者发现,伏立康唑治疗 AIDS 合并 TSM 的临床疗效优于两性霉素 B,并且肾功能损害等不良反应发生率更低^[19]。张倩影等^[7]也对比了伏立康唑

与两性霉素 B 对马尔尼菲篮状菌临床株超微形态的影响,结果显示,二者都可以有效破坏马尔尼菲篮状菌临床株超微形态,并且与作用时长和药物浓度成正比,但是两性霉素 B 的作用更明显。因此,两种抗真菌药有效性和安全性的比较尚无定论,并且也暂未见两种药物与伊曲康唑联合治疗 AIDS 合并 TSM 的对比研究。

本研究中发现,两性霉素 B 组与伏立康唑组患者的临床总有效率相近,治疗后两组患者 WBC、PLT 和 Hb 水平的差异也无统计学意义($P>0.05$),说明两种治疗方案的有效性并无明显差别。治疗前后,两组患者 AST、ALT 水平的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两性霉素 B 组患者的 Scr、Cys C 水平高于伏立康唑组,且差异有统计学意义($P<0.05$),说明在肝功能损害方面,两种治疗方案无明显差异,但两性霉素 B 的肾功能损害比伏立康唑严重。因此,对于原有肾功能不全的患者,宜选择伏立康唑诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗的方案。虽然在肾功能安全性方面伏立康唑诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗的方案更优,但是两种方案的有效性和肝功能安全性相当,结合药物经济性,对于肾功能正常的患者,建议选择两性霉素 B 诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗的方案。

综上所述,两性霉素 B 与伏立康唑诱导治疗分别联合伊曲康唑巩固治疗用于 AIDS 合并 TSM 患者的有效性和对肝功能的损害情况相当,但是伏立康唑对患者肾功能的损害更小。考虑到药物经济性,对于肾功能正常的患者,建议选择两性霉素 B 诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗的方案;对于肾功能不全的患者,建议选择伏立康唑诱导治疗联合伊曲康唑巩固治疗的方案。

参考文献

- [1] LE T, WOLBERS M, CHI N H, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(7): 945-952.
- [2] LARSSON M, NGUYEN L H T, WERTHEIM H F, et al. Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam [J]. AIDS Res Ther, 2012, 9(1): 24.
- [3] JIANG J, MENG S, HUANG S, et al. Effects of *Talaromyces marneffei* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(2): 233-241.
- [4] HU Y X, ZHANG J M, LI X Q, et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China [J]. Mycopathologia, 2013, 175(1-2): 57-67.

(下转第 602 页)