

本文引用: 毛彦娜, 田亮, 刘炜, 等. 不同抗真菌药物治疗儿童侵袭性肺曲霉病疗效比较[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(9): 774-776, 779. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.09.009.

【临床研究】

## 不同抗真菌药物治疗儿童侵袭性肺曲霉病疗效比较

毛彦娜<sup>1</sup>, 田亮<sup>1</sup>, 刘炜<sup>1</sup>, 李彦格<sup>1</sup>, 刘俊闪<sup>2</sup>, 宋丽丽<sup>1</sup>, 包丰昌<sup>1</sup>, 周建文<sup>1</sup>, 张红梅<sup>1</sup>

(1. 郑州市儿童医院血液肿瘤科, 河南 郑州 450053; 2. 郑州市儿童医院血液肿瘤科实验室, 河南 郑州 450053)

**摘要:** 目的 探讨不同抗真菌药物治疗侵袭性肺曲霉病(IPA)的疗效及安全性。方法 收集2008年1月至2013年7月郑州市儿童医院血液肿瘤科IPA患儿96例,根据应用抗真菌药物种类的不同分为伏立康唑组40例、两性霉素B组30例和卡泊芬净组26例。回顾性分析96例患儿影像学及病原学检查结果,并比较3组患儿临床疗效和不良反应。结果 96例IPA患儿中,胸部影像学表现为节段性肺实变45例(46.9%),多发或单发结节阴影38例(39.6%);血清半乳糖(GM)连续2次阳性72例(75.0%)。与卡泊芬净组(69.2%, 18/26)比较,伏立康唑组(95.0%, 38/40)与两性霉素B组(86.7%, 26/30)治疗有效率显著升高( $P < 0.05$ );伏立康唑组治疗有效率虽然高于两性霉素B组,但其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与两性霉素B组比较,伏立康唑组、卡泊芬净组患者高热、寒战、低钾血症、肝功能异常等不良反应发生率显著降低( $P < 0.01$ );伏立康唑组患儿平均退热时间 $[(1.5 \pm 1.0) \text{ d}]$ 显著短于卡泊芬净组 $[(7.0 \pm 1.5) \text{ d}]$ ( $P < 0.05$ )。结论 伏立康唑治疗IPA患儿疗效显著,安全性高,且退热快。

**关键词:** 儿童; 侵袭性曲霉病; 临床特点; 伏立康唑

中图分类号: R725.6 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2016)09-0774-04

## Comparison of the effect of different antifungal medicines in treatment of children with invasive pulmonary aspergillosis

MAO Yan-na<sup>1</sup>, TIAN Liang<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, LI Yan-ge<sup>1</sup>, LIU Jun-shan<sup>2</sup>, SONG Li-li<sup>1</sup>, BAO Feng-chang<sup>1</sup>, ZHOU Jian-wen<sup>1</sup>, ZHANG Hong-mei<sup>1</sup>

(1. Department of Hematology and Oncology, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, Henan Province, China; 2. Hematology and Oncology Laboratory, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy and safety of different antifungal medicines in treatment of children with invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** A total of 96 children with IPA in Department of Hematology and Oncology, Zhengzhou Children's Hospital from January 2008 to July 2013 were selected and divided into voriconazole group ( $n = 40$ ), amphotericin B group ( $n = 30$ ) and caspofungin group ( $n = 26$ ) according to the types of antifungal medicines used. The imageology and aetiology result of the 96 cases were analyzed retrospectively, and the clinical effect and adverse effect were compared among the three groups. **Results** Of the 96 cases of IPA patients, there were 45 cases (46.9%) of segmental pulmonary consolidation, 38 cases (39.6%) of multiple or single nodule shadows in the chest imaging; 72 cases (75.0%) had twice consecutive positive of serum galactomannan (GM). The effective rate of voriconazole (95.0%, 38/40) and amphotericin B group (86.7%, 26/30) was significantly higher than that of caspofungin group (69.2%, 18/26) ( $P < 0.05$ ). Also the voriconazole group overtops amphotericin B group in effective rates, but the difference had no statistically significance ( $P > 0.05$ ). Comparing to amphotericin B group, the incidence of hyperpyrexia, shiver, hypokalemia and hepatic dysfunction were significantly lower in voriconazole and caspofungin groups ( $P < 0.01$ ). The defervescence time of voriconazole group  $[(1.5 \pm 1.0) \text{ d}]$  was significantly shorter than that of caspofungin group  $[(7.0 \pm 1.5) \text{ d}]$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Voriconazole can be used to treat IPA with remarkable curative effect and high safety and the defervescence time needed is rather short.

**Key words:** child; invasive pulmonary aspergillosis; clinical features; voriconazole

随着儿童免疫抑制剂、细胞毒性药物及广谱抗

生素等的广泛应用,使得侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的发病率逐年增高。本研究回顾分析2008年1月至2013年7月郑州市儿童医院血液肿瘤科病原学诊断或临床诊断的96例IPA患儿的临床特点,探讨不同抗真菌药物治疗IPA的疗效。

DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.09.009

收稿日期: 2016-03-28

基金项目: 国家自然科学基金-河南人才培养联合基金(编号: U1204806)。

作者简介: 毛彦娜(1978-),女,河南新乡人,硕士,主治医师,研究方向: 小儿血液肿瘤。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 7 月郑州市儿童医院血液肿瘤科收治的 IPA 患儿 96 例的临床资料,男 53 例,女 43 例,年龄 6 个月至 12 岁,平均 $(3.6 \pm 2.1)$ 岁。其中 IPA 病原学诊断 4 例,临床诊断 92 例,均参考儿童侵袭性肺部真菌感染的诊断标准<sup>[1]</sup>。本研究经医院伦理委员会同意,所有检查及治疗患儿家长均知情同意。基础疾病分

表 1 3 组患儿临床资料比较

组别	n	性别		年龄/岁	基础疾病				真菌感染诊断	
		男/例	女/例		AL/例	NB/例	淋巴瘤/例	其他/例	病原学诊断/例	临床诊断/例
伏立康唑组	40	24	16	$3.8 \pm 1.9$	31	4	2	3	7	33
两性霉素 B 组	30	14	16	$3.7 \pm 2.0$	25	3	1	1	5	25
卡泊芬净组	26	15	11	$3.6 \pm 1.8$	16	7	1	2	5	21
$\chi^2/F$		1.913		1.875		3.317			3.651	
P		0.786		0.692		0.621			0.219	

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 伏立康唑组:第 1 天给予伏立康唑针(北京辉瑞公司,国药准字 Z336501)负荷量  $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,继以  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉滴注,分 2 次。卡泊芬净组:第 1 天给予卡泊芬净(天津先声默沙东制药有限公司,国药准字 2196500)负荷量  $70 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,继以  $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静脉滴注,每日 1 次。两性霉素 B 组:两性霉素 B 针(石家庄华北制药有限公司,国药准字 H13020284)起始剂量  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,逐日递增至  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,避光静脉滴注 6 h,滴注质量浓度小于  $0.15 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。中性粒细胞减少期间予以粒细胞集落刺激因子皮下注射、血液制品应用及营养支持等综合治疗措施,疗程 6~12 周。

**1.2.2 临床观察指标** 观察 3 组患儿临床症状、体征,并进行胸部 CT 检查。痰液或支气管肺泡灌洗液涂片及细菌培养每周 1 次,结果转阴后不再复查。血培养:应用抗真菌药物之前抽取静脉血 5 mL,如有中心置管患儿同时抽取导管血 5 mL 进行细菌培养,如果结果为阳性,治疗的同时复查血培养,如治疗后连续 2 次血培养为阴性则不再复查。血清半乳糖(galactomannan,GM)检查采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)。抽取患者空腹静脉血 5 mL,离心机离心 10 min,吸取上清液,采用 Platelia-Aspergillus 试剂盒(美国 Bio-Rad 公司产品)检测 GM,每次操作均设阳性及阴性对照。

**1.2.3 疗效判断** 治疗 1 个月评价疗效,疗效评价标准参考卫生部 2007 年颁发的抗菌药物临床研究指导原则<sup>[5]</sup>。(1)治愈:症状、体征消失,影像学提

示病变基本吸收;(2)好转:症状、体征好转,影像学提示肺内病灶直径减少 25%;(3)无效:症状、体征、病原学及影像学检查均无改善或恶化。有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

布如下:急性白血病(acute leukemia,AL) 72 例,神经母细胞瘤(neuroblastoma,NB) 14 例,恶性淋巴瘤 4 例,其他 6 例,基础疾病均根据文献标准<sup>[2-4]</sup>确诊;所有患儿均有发热症状,部分患儿伴咳嗽、咯血及腹痛等。根据应用抗真菌药物的不同,96 例患儿分为伏立康唑组(40 例)、两性霉素 B 组(30 例)和卡泊芬净组(26 例),3 组患儿性别、年龄、基础疾病构成比比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1)。

示病变基本吸收;(2)好转:症状、体征好转,影像学提示肺内病灶直径减少 25%;(3)无效:症状、体征、病原学及影像学检查均无改善或恶化。有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 影像学及病原学检查** 96 例 IPA 患儿中,胸部影像学表现为节段性肺炎实变 45 例(46.9%),多发或单发结节阴影 38 例(39.6%),晕轮征 20 例(20.8%),空气新月征(包括空洞影) 21 例(21.9%),另外单侧肺叶结节影、团块实变伴局部胸膜肥厚,实变区有空洞 19 例(19.8%),伴胸水 11 例。连续 2 次血培养曲霉菌阳性 4 例,痰或支气管肺泡灌洗液涂片及培养曲霉菌阳性 20 例,血清 GM 连续 2 次阳性 72 例(75.0%)。

**2.2 3 组患儿疗效比较** 伏立康唑组治愈 36 例,有效 2 例,无效 2 例,有效率为 95.0%;卡泊芬净组治愈 11 例,有效 7 例,无效 8 例,有效率为 69.2%;两性霉素 B 组治愈 24 例,有效 2 例,无效 4 例,有效率为 86.7%。与卡泊芬净组比较,伏立康唑组与两性霉素 B 组治疗有效率均显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );伏立康唑组有效率高于两性霉素 B 组,但其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。伏立康唑组和卡泊芬净组患儿平均退热时间分别为  $(1.5 \pm 1.0) \text{ d}$  和  $(7.0 \pm 1.5) \text{ d}$ ,伏立康唑组平均退

热时间显著短于卡泊芬净组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.3 不良反应** 卡泊芬净组患儿主要不良反应为高胆红素血症,3 例患儿出现胆红素升高,但总胆红素均未超过  $60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,且均未见转氨酶升高,停药后恢复正常。伏立康唑组患儿转氨酶升高 2 例(均未超过正常值 3 倍),总胆红素升高、恶心呕吐 3 例,1 例因少见重型药疹而被迫停药,转氨酶升高者经保肝后肝功能恢复正常。两性霉素 B 组患儿低钾血症 26 例,多在用药 2 周出现,其中 5 例出现顽固性低钾血症,予以停药 1 周后血钾恢复正常;6 例出现寒战,应用地塞米松注射后症状缓解;1 例患儿出现氮质血症,经减少用量后肾功能无进一步恶化,停药 1 周后肾功能恢复正常;5 例转氨酶升高者经保肝治疗后肝功能恢复正常。3 组患儿高热/寒战、低钾血症等不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );转氨酶升高、总胆红素升高、皮疹和氮质血症等不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 2 3 组患儿治疗不良反应比较

Tab.2 Comparison of adverse reaction of the patients among the three groups 例(%)

不良反应	卡泊芬净组 (n=26)	伏立康唑组 (n=40)	两性霉素 B 组 (n=30)	$\chi^2$	P
高热/寒战	0(0.0)	0(0.0)	6(20.0)	10.23	0.020
低钾血症	1(3.8)	1(2.5)	26(86.7)	8.61	0.030
转氨酶升高	1(3.8)	2(5.0)	5(16.7)	3.25	0.227
总胆红素升高	3(11.5)	3(7.5)	3(10.0)	0.94	0.907
皮疹	1(3.8)	1(2.5)	2(6.7)	1.27	0.817
氮质血症	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	5.89	0.583

### 3 讨论

儿童 IPA 的发病率和病死率高已成为人们的共识<sup>[6-7]</sup>。意大利 SEIFEM-2004 协作组对 1 802 例血液病患者的研究结果显示,AL 患者占侵袭性真菌感染患者比率明显高于其他血液系统疾病<sup>[8]</sup>。本研究 96 例 IPA 患儿中 AL 72 例(75.0%),接近文献<sup>[9]</sup>报道,考虑与长期使用化学治疗药物、免疫抑制剂、广谱抗生素及静脉置管等有关。

IPA 的临床表现复杂,其中发热、咳嗽、气促、呼吸困难等是其主要临床症状,无特异性表现,肺部体征常不明显。影像学改变一般在感染后 1 周左右出现,需尽早进行肺部影像学检查协助诊断。胸部 X 线片的典型改变:结节状病灶边缘模糊,周围环绕密度逐渐减低阴影区,即“晕轮征”,“新月征”即薄壁空洞与其内结节之间新月形透亮区。胸部 CT 改变早于普通胸 X 线片,尤其易于发现“晕轮征”、“新月

征”等高度特异性改变,可早期临床诊断 IPA<sup>[10]</sup>。本组 96 例 IPA 患儿均有不同程度的肺部受累表现,部分患儿具有典型的“晕轮征”和“新月征”,影像学表现与文献报道<sup>[11-14]</sup>一致,这对 IPA 患儿有重要的诊断价值。

多次深部痰液培养阳性有助于 IPA 诊断,痰涂片检查简单易行,有助于病原学快速诊断。GM 是曲霉的胞壁成分,用 ELISA 检测 GM 抗体是目前对 IPA 最有早期诊断价值的血清学检测方法,并且已经纳入了最新的侵袭性真菌感染诊断标准中<sup>[15]</sup>。血清 GM 阳性诊断 IPA 的敏感性和特异性分别为 55.0%~92.6% 和 94.0%~99.6%<sup>[16]</sup>。研究发现,有 2/3 的患者在其他方法诊断侵袭性曲霉感染前 6~14 d 即可检测到 GM 抗原<sup>[17-18]</sup>,本组 96 例患儿中 72 例 GM 阳性,阳性率为 75.0%。

较多研究表明,对于 IPA 患儿的治疗,伏立康唑的疗效明显优于两性霉素 B 及卡泊芬净,且不良反应少,被推荐为首选治疗药物<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,伏立康唑组治疗 IPA 患儿有效率达 95.0%,明显高于卡泊芬净组的 69.2% 及两性霉素 B 组的 86.7%,且退热时间显著短于卡泊芬净组(因两性霉素 B 的药物热不良反应影响,故未进行退热时间比较),同时治疗过程中未出现严重不良反应,因此,伏立康唑在治疗 IPA 患儿方面具有更好的有效性及安全性。

### 参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(6): 96-98.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病的诊断与疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 152-163.
- [3] 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 313-316.
- [4] VALERIOR A, FABIANO N, HUANDER F A *et al.* The performance of real-time PCR, galactomannan, and fungal culture in the diagnosis of invasive aspergillosis in ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Mycopathologia*, 2012, 174(2): 163-169.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 150.
- [6] KONTOYIANNIS D P, BODEY G P. Invasive aspergillosis in 2002: an update [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21(11): 161-172.
- [7] 林丽敏,马廉. 恶性血液病并侵入性真菌感染的诊治对策 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(15): 1133-1136.

(下转第 779 页)

灶部位热灼术,以改善症状。虽然囊肿切除术最大限度地切除了蛛网膜囊壁,但是囊肿对周围脑组织长期的压迫导致脑组织受损,即使切除仍不能短期内恢复,且切除后仍有脑脊液填充,残留的囊壁仍可再生长而复发。有研究认为,蛛网膜囊肿治疗的关键是减少囊内压力,以降低其对周围组织的压迫,腹腔压力低于脑的搏动压和蛛网膜下隙的压力,囊肿-腹腔分流术可以使受压的脑组织逐渐恢复。本研究结果显示2组患儿治疗总有效率比较差异无统计学意义,观察组患儿手术时间、术中出血量均显著低于对照组,但2组患儿囊肿消失时间比较差异无统计学意义,且2组患儿低颅压、高颅压、术后感染等并发症发生率比较差异均无统计学意义。

综上所述,囊肿切除与囊肿-腹腔分流术治疗儿童蛛网膜囊肿均有较好的临床效果,但囊肿-腹腔分流术的创伤更小,操作简便,且具有较好的临床安全性及较低的复发率。

#### 参考文献:

- [1] 鄢克坤,张明,吴科,等.不同术式治疗儿童颅内蛛网膜囊肿的经验[J].中华神经外科杂志,2012,28(4):24-26.
- [2] 张斌,张玉琪,冯振宇.颅内蛛网膜囊肿-腹腔分流术后疗效长期随访分析[J].中华神经外科杂志,2013,29(3):259-262.
- [3] AL-HOLOU W N, YEY A Y, BOOMSAAD Z E, et al. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(6):578-585.
- [4] 方铁,徐金山,李维芳,等.儿童蛛网膜囊肿-腹腔分流术后继发性脑室综合征的治疗[J].中华神经外科杂志,2011,27(5):31-36.
- [5] 王伟庆,侯颖智,姜涛,等.囊肿-腹腔分流术治疗儿童颅内蛛网膜囊肿358例[J].中华神经外科杂志,2009,25(12):1100-1102.
- [6] 张敦利,闫长祥.颅内蛛网膜囊肿的认识和外科治疗研究进展[J].中国医药导报,2012,9(8):15-17.
- [7] 孔文龙,彭玉平,漆松涛.颅内蛛网膜囊肿研究进展[J].中华神经医学杂志,2010,9(6):425-427.
- [8] GEORGE A, MAFFIA V, GEORGE S, et al. Shunting for the treatment of arachnoid cysts in children[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(5):1632-1636.
- [9] 李庆国,汪寿生,闫学江,等.儿童颅内蛛网膜囊肿的外科干预[J].中华神经外科杂志,2011,27(1):506-509.
- [10] 宗绪毅,李储忠,姜之全,等.应用神经内镜治疗颅内蛛网膜囊肿[J].中华神经外科杂志,2012,28(5):222-224.
- (本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)
- (上接第776页)
- [8] SUNG L, APLENC R, ALONZO T A, et al. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Blood*, 2013, 121(20):3573-3577.
- [9] 赖永洪,吴梓梁.小儿白血病的感染及抗感染治疗[J].实用儿科临床杂志,2012,27(3):156-159.
- [10] 王锐,李伟.真菌性肺炎的临床病理及影像学分析研究[J].中国临床医学影像杂志,2002,13(4):249-252.
- [11] CAILOT D, COUAILLIER J F, BERNARD A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1):253-259.
- [12] GREENE R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis[J]. *Med Mycol*, 2005, 43(1):147-154.
- [13] HORGER M, HEBART H, EINSELE H, et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome[J]. *Eur J Radiol*, 2005, 78(932):437-444.
- [14] MILITO M A, KONTOYIANNIS D P, LEWIS R E, et al. Influence of host immunosuppression on CT findings in invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Med Mycol*, 2010, 48(12):817-823.
- [15] MARTIN T, SHARMA M, DAMON L, et al. Voriconazole is safe and effective as prophylaxis for early and late fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transplant Inf Dis*, 2010, 12(1):45-50.
- [16] CHAI L Y, KULLBERG B J, JOHNSON E M, et al. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis[J]. *Clin Microbiol*, 2012, 50(7):2330-2336.
- [17] SOUBANI A O, CHANDRASEKAR P H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis[J]. *Chest*, 2002, 121(6):1988-1999.
- [18] KARAGEORGOPOULOS D E, VOULOUMANOU E K, NTZIORA F, et al. Beta-D-Glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(6):750-770.
- [19] MARON G M, HAYDEN R T, Rodriguez A, et al. Voriconazole prophylaxis in children with cancer: changing outcomes and epidemiology of fungal infections[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(12):e451-e455.
- [20] 张芙蓉.伏立康唑治疗重症监护病房儿童肺部真菌的疗效[J].实用儿科临床杂志,2010,25(4):262-263.
- [21] IMATAKI O, OHNISHI H, KITANAKA A, et al. Visual disturbance comorbid with hallucination caused by voriconazole in the Japanese population[J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(1):3-6.
- (本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)