

药学, 2011, 23(7): 155-156.

- [6] SHAKIR R A, JOHNSON R H, LAMBIE D G, et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1981, 22(1): 27-33.
- [7] DE SILVA M, MACARDLE B, MCGOWAN M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy [J]. *The Lancet*, 1996, 347(9003): 709-713.

- [8] HELLER A J, CHESTERMAN P, ELWES R D, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(1): 44-50.

- [9] ZHU G X, WU X Y, YU P M, et al. Standardized medication strategy for new diagnosed epilepsy [J]. *Chin J Neurol(中华神经科杂志)*, 2011, 44(1): 6-9.

收稿日期: 2014-04-01

氟康唑预防性治疗急性再生障碍性贫血患者侵袭性真菌病的临床分析

戴铁颖, 沈建平*, 胡致平, 林圣云, 陈美玲, 魏丽萍(浙江省中医院, 杭州 310000)

摘要: 目的 观察氟康唑预防性治疗急性再生障碍性贫血患者合并侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的临床疗效及安全性。方法 选择急性再生障碍性贫血合并存在 IFD 高危临床因素的病例作为观察对象, 回顾性总结氟康唑针剂(大扶康)在预防性临床使用中的临床疗效、安全性分析、严重不良事件发生率; 确立未预防治疗及预防治疗病例组, 通过 2 组间的感染发生率、药物不良反应、治疗转归(包括粒细胞减少恢复的时间及调节性 T 细胞水平的纠正)、疾病预后等进行两两对照。结果及结论 使用氟康唑作为预防性抗真菌治疗的策略对于减少深部真菌感染的发生、减少患者住院周期及费用、改善患者疾病预后等有着显著意义; 在用药期间, 未发现氟康唑针剂相关的不良反应, 具有良好的安全性。可以作为预防性用药的优先推荐药物。

关键词: 侵袭性真菌病; 氟康唑; 再生障碍性贫血; 预防性治疗

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0094-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.024

Clinical Efficacy and Safety of the Prophylactic Treatment of Fluconazole for Acute Aplastic Anemia Patients with Invasive Fungal Disease

DAI Tieying, SHEN Jianping*, HU Zhiping, LIN Shengyun, CHEN Meiling, WEI Liping(*Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy and safety of the prophylactic treatment of fluconazole for acute aplastic anemia(AA) patients with invasive fungal disease(IFD). **METHODS** Retrospectively analyzed 42 cases of the in-patients of acute aplastic anemia from September 2010 to October 2012 in the hematology department of Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital, including 20 cases with the use of prophylactic treatment of fluconazole for IFD and left 22 cases without any drugs as a preventive treatment for IFD. Collected the general information of patients, blood routine, CD4T/CD8T cells, cytokines, liver and kidney function, recovery time of neutropenia, IFD occurrence and so on. **RESULTS** Before and after the fluconazole preventive treatment for IFD, observed the change of the percentage of CD4+/CD8+ group, and found that CD4+, CD8+ T cells were improved significantly, and the TNF- α and IL-2 levels were significantly decreased($P<0.05$). But no significant difference was found in the cases without any prophylactic treatment, the level of T cells or the cytokines were improved after the treatment of AA. Compared the two groups, found that the granulocyte recovery(42 d) average time of the former was significantly shorter than the latter(76 d). **CONCLUSION** We are able to determine the use of fluconazole as antifungal prophylaxis strategies for reducing the incidence of deep fungal infections. During the treatment, no fluconazole injection-related adverse events were found. We recommend fluconazole as a priority prophylactic medication.

KEY WORDS: invasive fungal disease; fluconazole; aplastic anemia; prophylactic treatment

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012173)

作者简介: 戴铁颖, 女, 硕士, 主治医师 Tel: (0571)86620325

E-mail: daitieying2000@163.com

*通信作者: 沈建平, 男, 硕士,

主任药师 Tel: (0571)86620326 E-mail: sjping88@163.com

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA), 被认为是造血系统“骨髓衰竭”疾病中的一种, 根据临床表现、血象和骨髓象不同综合分型, 分为急性和慢性两型。急性再障起病时间短, 疾病危重, 常出现感染、出血等, 死亡率高。目前主要治疗手段为刺激造血及免疫抑制^[1-2]。合并粒细胞缺少时, 极易发生侵袭性真菌感染(invasive fungal disease, IFD)。菌种分离中以念珠菌属尤以白念珠菌所占比例最高^[3-4]。而一旦感染, 再障的治疗很难取得良好疗效, 且患者血小板水平低下, 极易出现深部脏器病灶出血而致死亡^[5]。使用氟康唑预防性治疗 IFD 在一定程度上可改善此类疾患的预后。

本研究观察分析了浙江省中医院血液科 2010 年 9 月—2012 年 10 月住院诊治的急性再障患者, 共 42 例, 根据是否使用氟康唑预防性治疗 IFD 分为 2 组, 分别为使用氟康唑预防性用药及未采用任何药物作为预防性治疗 IFD 的病例。收集 42 例患者的一般信息、血常规、CD4T/CD8T 细胞亚群水平、肝肾功能、粒细胞缺少纠正时间、IFD 发病情况等详细资料, 进行相关回顾性分析研究。

1 临床资料

1.1 入选标准

年龄>12 周岁; 符合急性再障诊断标准, 据张之南《血液病诊断及疗效标准》^[6]; 存在至少一项 IFD 高危/宿主因素的患者: 患者年龄、粒细胞缺乏时间及活动性基础疾病等为独立危险因素^[7], 其

他包括: 住院天数>14 d, 广谱抗菌药物使用时间>7 d, 合并全身性疾病如糖尿病, 接受免疫抑制治疗, 骨髓移植患者等^[8-9]; 适合进行预防性治疗的患者包括伴有严重中性粒细胞缺乏或接受抗胸腺球蛋白(ATG)治疗或造血干细胞移植的重症再障患者^[10]; 既往未确诊或临床诊断为 IFD 的患者。

1.2 排除标准

妊娠期或哺乳期妇女; 已确诊或临床诊断或拟诊为 IFD 的患者; 存在氟康唑禁忌使用及慎用的情况, 如肝肾功能不全、严重心律失常等并发症。

1.3 氟康唑预防性治疗 IFD 的疗程及观察终点设定

出现粒细胞缺少时使用氟康唑至纠正时, 中性粒细胞>0.5×10⁹·L⁻¹, 或 CD4 细胞>200·μL⁻¹^[10-11]。氟康唑针剂使用量: 第 1 天 400 mg·d⁻¹(6 mg·kg⁻¹), 第 2 天起 200 mg·d⁻¹(标准剂量); 合并环孢菌素 A 使用时, 根据检测环孢菌素的血药浓度调整。共计使用疗程为 27~97 d。

1.4 观察病例一般情况

包括本院血液科/骨髓移植中心 2010 年 9 月—2012 年 10 月间住院诊治的急性再障患者, 分别为使用氟康唑预防性治疗 IFD(20/42)及未预防性治疗 IFD(22/42)的病例共计 42 例。其中男性 25 例, 女性 17 例, 年龄 14~78 岁, 中位年龄 38 岁。接受 CSA+雄激素治疗方案的患者 22 例, 接受 ATG 联合 CSA+雄激素治疗方案的患者 16 例, 造血干细胞移植患者 4 例。一般情况详见表 1。

表 1 2 组患者一般情况及 IFD 高危因素对比

Tab. 1 General information and the risk factors of IFD of the two groups

组别	男女比例	中位年龄	治疗方案			平均住院天数/d	IFD 高危/宿主因素
			环孢菌素+雄激素	ATG+环孢菌素+雄激素	骨髓移植/造血干细胞移植+雄激素		
氟康唑预防组	12:8	40	9	8	3	46	至少 1 项
未预防组	13:9	36	13	8	1	69	至少 1 项

2 数据分析及结果

采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态性检验运用单样本 K-S 检验, 对正态资料采用配对样本 *t* 检验, 并作两两比较; 相关性分析采用 Pearson 相关分析, 生存分析采用生存函数, 具体为 Kaplan-Meier 法, 并绘制生存函数曲线。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。观测实验室指标包括细胞亚群及细胞因子。临床观测粒缺时间及发生 IFD 的病例数。

2.1 CD 细胞及细胞因子

分别观测氟康唑预防性治疗 IFD 前后及同期

未使用氟康唑为预防性治疗 IFD 患者, 比较 2 组间 CD4+/CD8+细胞百分比及细胞因子的变化等情况。

采用流式细胞术检测患者外周血中 CD3+/CD4+/CD8+的水平, 正常参考范围: CD3+/CD4+为 24.9%~45.6%; CD3+/CD8+为 16.4%~33.8%; 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定细胞因子水平。监测氟康唑预防组的 CD4+、CD8+百分比的变化, 发现治疗后 CD4+、CD8+T 细胞失衡的情况得到显著改善, TNF-α、IL-2 及 IL-10 水平明显下降(*P*<0.05)。未预防组中, 治疗后细胞亚群 CD4+、CD8+的绝对

计数均值比治疗前有所改善,但可能由于观察时间尚短,病例数相对较少,在该组治疗前后细胞

亚群的变化差异不具有统计学意义。细胞因子变化结果亦是如此。结果见表 2。

表 2 治疗前后患者 T 细胞及细胞因子的变化

Tab. 2 Different levels of T cells and cytokines in patients before and after treatment

组 别	时间	CD4+	CD8+	TNF- α	IL-2	IL-10
氟康唑预防组(n=20)	治疗前	38.155 $\pm$ 11.099	33.570 $\pm$ 6.769	19.450 $\pm$ 14.690	36.567 $\pm$ 19.995	89.343 $\pm$ 74.494
	治疗后	46.890 $\pm$ 5.038 ¹⁾	29.220 $\pm$ 8.566 ¹⁾	5.669 $\pm$ 7.0186 ¹⁾	6.467 $\pm$ 25.874 ¹⁾	64.044 $\pm$ 71.459 ¹⁾
未预防组(n=22)	治疗前	30.273 $\pm$ 10.340	35.082 $\pm$ 13.410	8.088 $\pm$ 7.619	7.040 $\pm$ 24.783	22.283 $\pm$ 22.568
	治疗后	32.957 $\pm$ 13.124	34.955 $\pm$ 9.559	5.895 $\pm$ 4.330	1.162 $\pm$ 3.653	19.294 $\pm$ 42.452

注:与治疗前比较,¹⁾P<0.05。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾P<0.05.

2.2 粒细胞恢复时间及发生 IFD 病例数

观察 42 例患者粒细胞缺乏纠正的情况,主要是粒细胞缺少的恢复时间。对比发现未预防组粒细胞恢复的平均时间(76 d)明显短于氟康唑预防组(42 d)。2 组中发生 IFD 的病例分别为 10 例和 2 例;致死性真菌感染的病例数分别为 3 例和 1 例。氟康唑预防性用药明显降低再障患者真菌感染及致死性真菌感染的风险。

2.3 生存函数

对比 2 组间发生 IFD 的病例数及在该阶段发生致死性深部真菌感染的病例。随访时间至 2013 年 5 月 1 日。整体比较 2 组的中位生存时间,分别为 23.4 月及 20.5 月, P<0.01。

2.4 药物不良事件

研究期间,未出现因发生与氟康唑针剂使用相关的严重不良反应而停药的病例,包括严重的肝肾功能损伤、血细胞减少等。

3 讨论

AA 是由多种病因造成的骨髓造血衰竭,其发病机制被认为与骨髓干细胞的衰竭等有关,此外还有免疫紊乱及骨髓微环境异常等。研究发现,再障的免疫紊乱与调节性 T 细胞的水平异常失衡密切相关,具体表现为辅助性 T 细胞减少,抑制性 T 细胞增多,CD4+/CD8+降低或倒置^[12]。CD4+T 淋巴细胞主要促进免疫细胞的增殖与分化,在细胞分化过程中起正向调控作用;CD8+T 淋巴细胞则可能扮演负向的调控作用,它对骨髓造血细胞具有直接抑制作用,并激活与异常免疫有关的细胞毒 T 淋巴细胞,释放 γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 和 IL 等造血负调控因子^[13]。研究证实,阻断 IFN- γ 基因的转录及分子水平上抑制 IL-2 信号通路(daclizumab)等方式降低造血负调控因子的表达,

有助于纠正再障患者的免疫损伤,促进造血干细胞的修复^[14-15]。

另一方面,临床研究表明,患者 CD4+T 细胞数量的降低和机会性感染的发生率存在正相关关系^[16]。国内学者发现,相较未发生 IFD 的患者及健康人群,CD3+CD4+T 淋巴细胞百分比及 CD3+CD4+/CD3+CD8+T 细胞比值的水平在发生 IFD 的患者中明显下降,值得注意的是,流行病学研究显示,发生 IFD 的患者,白念珠菌仍是最常见的致病真菌^[17]。

再障患者因粒细胞缺乏周期长,CD4+T 细胞水平下降,发生 IFD 的可能性极大。而发生重症 IFD 的再障患者中,粒细胞缺乏纠正更为困难,出血等风险增大;调节 T 细胞的持续失衡进一步延缓血象恢复,甚至加重再障的病情。因此,在粒缺的再障患者进行预防性治疗 IFD,对降低深部真菌感染发生率、死亡率(特别是致死性的念珠菌病),迅速纠正血液免疫紊乱,具有改善血液疾病预后的重要意义。

本临床研究发现,急性再障患者外周血中的 CD4+/CD8+T 细胞比例下降,各细胞因子的异常均提示再障患者中存在免疫紊乱参与发病机制。经免疫抑制等治疗后,其 T 细胞比例异常失衡得到逐步纠正,同时粒细胞缺乏的情况得到改善。在这类存在 IFD 高危因素的病例中,氟康唑预防组整体 CD4+/CD8+恢复的水平要高于未预防组,差异具有统计学意义(P<0.05),在改善再障发病机制中的免疫损伤这一因素中,起到了不容忽视的作用。同时 CD4+T 细胞的迅速恢复,抑制了深部真菌感染的炎症反应,减轻感染引起的组织病理损伤^[18],保护机体功能。此外,氟康唑预防组粒细胞缺乏的时间也短于未预防组,这又减少了发

生 IFD 的危险因素,降低了深部真菌感染发病率。但因本研究样本数相对较少,部分结果仍待进一步验证,故目前仍在不断收集增加观察病例。

使用氟康唑预防性治疗 IFD 的再障患者与未使用的患者比较,两者在粒细胞缺少恢复时间、重症感染的发生及死亡率等方面差异有统计学意义,采用氟康唑预防性治疗 IFD 能减少致死性 IFD 的发生;T 细胞比例失衡的较快纠正,使急性再障患者获得良好的预后。同时,在观测过程中,没有发现因氟康唑用药引起的严重不良事件。2013 中国侵袭性真菌感染工作组已将其推荐为初级预防推荐的抗真菌药物。结合文献资料,笔者认为氟康唑可以作为急性再生障碍性贫血患者预防治疗 IFD 的推荐药物。

REFERENCES

- [1] LIU B, WANG G, LI S, et al. Study population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclosporin A in children aplastic anemia [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(12): 950-967.
- [2] CHEN Z, DAI T Y, LIN S Y. Case report and review: hypopituitarism after the ATG treatment for the patient of severe aplastic anemia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药), 2013, 30(5): 544-547.
- [3] SANDVEN P. Epidemiology of candidemia [J]. Rev Iberoam Micol, 2000, 17(3): 73-81.
- [4] 胡云建, 崔亚利. 粒细胞减少患者真菌感染的临床研究[J]. 中国真菌学杂志, 2006, 1(4): 223-224.
- [5] LI Y f, CHEN C, XUE H M. Nosocomial infection during immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia [J]. Chin J Nosocomiol, 2008, 18(7): 946-948.
- [6] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版, 北京: 科学出版社, 2007: 19-24.
- [7] GI B Q, LU H M, LIU Z S, et al. Risk factors for invasive fungal infections in patients with blood diseases [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2012, 22(22): 4998-5000.
- [8] ZHENG C C, LIU X, TANG B L, et al. Clinical study of invasive pulmonary fungal infections in acute leukemia patients [J]. Anhui Med J(安徽医学), 2011, 32(10): 1691-1695.
- [9] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者 IFI 的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 451-454.
- [10] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709.
- [11] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.
- [12] VIGNALI D A, COLLISON L W, WORKMAN C. How regulatory T cells work [J]. Nat Rev, 2008, 8(7): 523-532.
- [13] 邵宗鸿, 袁焯. 再生障碍性贫血免疫发病机制及免疫治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(4): 252-255.
- [14] SOLOMOU E E, KEYVANFAR K, YOUNG N S. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia [J]. Blood, 2006, 107(10): 3983-3991.
- [15] SLOAND E M, OLNES M J, WEINSTEIN B. Long-term follow-up of patients with moderate aplastic anemia and pure red cell aplasia treated with daclizumab [J]. Haematologica, 2010, 95(3): 382-387.
- [16] MAURY S, MARY J Y, RABIAN C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients [J]. Br J Haematol, 2001, 115(3): 630-641.
- [17] QI T J, YAN X X, ZHANG L T, et al. The effects of the ration of CD3+CD4+/CD3+CD8+ T cells on patients with pulmonary fungal infection [J]. Hebei Med J(河北医药), 2011, 33(20): 3045-3047.
- [18] 黄小琪. Th17 与 Treg 细胞在感染性疾病中作用机制的研究进展 [J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(2): 409-411.

收稿日期: 2014-03-28

静脉注射布托啡诺和依托咪酯对芬太尼诱发咳嗽的影响

江华勇, 陈忠华, 周其富, 樊菊美(绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院), 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 观察麻醉诱导前静脉注射布托啡诺和依托咪酯对芬太尼诱发咳嗽(fentanyl-induced cough, FIC)的抑制效果。
方法 200 例患者随机分为对照组和布托啡诺和依托咪酯预处理组(实验组), 2 组患者性别构成差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组静脉注射生理盐水 $0.15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 20%脂肪乳 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$; 实验组注射布托啡诺 $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和依托咪酯 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均采用左侧肘正中静脉注射; 2 组均于 1 min 后静脉注射芬太尼 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 注射时间 2 s。记录 2 组患者咳嗽发生的次数和出现时间, 并根据咳嗽发生次数进行严重程度分级。在注射生理盐水和脂肪乳或布托啡诺和依托咪酯时、注射芬太尼时及注射后 1, 2 min 分别记录血压、心率、呼吸和脉搏血氧饱和度。**结果** 实验组芬太尼诱发咳嗽的发生率

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目(2011ZYC-A89)

作者简介: 江华勇, 男, 主治医师 Tel: (0575)88229212 E-mail: jhy8079@sina.com