

两性霉素 B 脂质体治疗侵袭性真菌感染临床分析

黄 鹏, 黄 寨

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院外科 ICU

作者简介: 黄 鹏(1978-), 男, 本科学历, 主治医师, 研究方向: 急危重症病人的监护和治疗。E-mail: icupdh@163.com

【摘要】 目的 观察两性霉素 B 脂质体(amphotericin B liposome, L-AmB)对外科 ICU 侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)的临床疗效及安全性。方法 13 例外科 ICU IFI 患者使用 L-AmB 1 mg/(kg·d)的剂量, 观察治疗期间的临床疗效及不良反应。结果 13 例患者中痊愈 7 例, 显效 3 例, 进步 2 例, 无效 1 例, 总有效率 76.9%, 不良反应较小。结论 小剂量的 L-AmB 1 mg/(kg·d)应用于外科 ICU IFI 患者疗效确切, 不良反应小, 值得临床推广应用。

【关键词】 外科 ICU; 侵袭性真菌感染; 两性霉素 B 脂质体

【中图分类号】 R519 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1674-3806(2009)04-0418-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.04.034

Clinical analysis of amphotericin B liposome in the treatment of invasive fungal infections HUANG Peng, HUANG Zhai. Department of Surgical Intensive Care Unit, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To estimate clinical efficacy and safety of amphotericin B liposome(L-AmB) in the treatment of invasive fungal infections(IFI) in Surgical Intensive Care Unit(SICU). **Methods** Thirteen patients with IFI in SICU were treated by low dose of L-AmB 1 mg/(kg·d), and the clinical efficacy and adverse reaction during the treatment period were observed. **Results** There were cure in 7 cases, marked effect in 3, progress in 2, ineffective in 1 respectively. The clinical total effective rate was 76.9%. The adverse reaction was relatively small. **Conclusion** The low dose of L-AmB 1 mg/(kg·d) has definite therapeutic effect in the treatment of the patients with IFI in SICU. The adverse reaction is relatively small. It deserves further clinical applications.

【Key words】 Surgical Intensive Care Unit(SICU); Invasive fungal infections; Amphotericin B liposome

在重症监护病房(intensive care unit, ICU)中,近年来由于广谱抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素的广泛应用,器官移植、静脉营养、中心静脉导管技术的开展,严重疾病如恶性肿瘤、糖尿病、严重创伤、腹部复杂手术、胰腺炎、急性肾功能衰竭患者的增多,IFI 的发病率有逐年升高的趋势^[1],ICU 重症患者的 IFI 已引起临床医生的重视。两性霉素 B(amphotericin B, AmB)属多烯类广谱抗真菌抗生素,具有广谱抗真菌活性,被称为抗真菌感染的“金标准”,但严重的不良反应限制其临床应用。而它的新型制剂—L-AmB 能增加药物的疗效、减少药物的治疗剂量、降低药物的毒性,具有较好的临床效果,它的常规推荐剂量为 1~3 mg/(kg·d)。现对我院外科 ICU IFI 患者应用小剂量的 L-AmB 1 mg/(kg·d)的临床疗效及不良反应进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007-01~2008-12 收住我院外科 ICU,确诊为各系统 IFI 的重症患者共 13 例,男 8 例,女 5 例,年龄

21~85 岁,平均年龄 52.5 岁,其中原发病为重型颅脑损伤 4 例,脑出血 3 例,多发伤 1 例,肺结核 1 例,重症胰腺炎 1 例,胰十二指肠肿瘤切除术后 1 例,弥漫性腹膜炎 1 例,产后大出血 1 例。入选病例用药前均进行血常规、尿常规、肝肾功能和血电解质等检查,全部病例有 IFI 临床表现并经过一次或多次痰、尿、血、引流液、中心静脉导管尖端等标本的送检阳性结果(其中有 2 例病人培养出 2 种菌株,3 例病人有 2 处以上标本培养出菌株)。见表 1。

表 1 13 例患者病原菌来源分布

菌种	深部痰	中段尿	静脉血	导管尖端	引流液
白色念珠菌	3	2	1	1	1
热带假丝念珠菌	2	1	1	0	1
近平滑假丝念珠菌	2	0	1	0	0
克柔念珠菌	1	0	0	0	0
光滑念珠菌	1	0	0	0	0
毛霉菌(未分类)	1	0	0	0	0

1.2 诊断依据 本组入选患者均为确诊或临床诊断为侵袭

性真菌感染。13例患者均符合欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)^[2]以及血液病、恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准^[3]。标本来源于深部痰、中段尿、静脉血、导管尖端、引流液等,合格痰液经镜检发现菌丝,真菌培养2次阳性,临床诊断呼吸道侵袭性真菌感染;血液或导管尖端标本培养出真菌者确诊侵袭性真菌感染;经尿管、引流管取尿液、腹腔引流液标本直接镜检阳性(发现菌丝、假菌丝、有诊断意义的孢子),连续2次以上培养出同一种真菌,确诊为侵袭性真菌感染。

1.3 方法 对所有患者均应用L-AmB(商品名:锋克松,上海新先锋药业有限公司,10 mg/瓶)。用法:第1天总量为10 mg,用注射用水稀释后加入5%葡萄糖500 ml中,于微量泵自中心静脉缓慢静滴(静滴6 h以上,滴速不超过30滴/min,遮光应用),连用2 d,如无不良反应,第3 d增至20 mg,以后每2日渐增10 mg至维持剂量1 mg/(kg·d),直至IFI控制,临床获得明显效果,甚至病灶消失及病原体转阴。后维持治疗时间7~25 d。

1.4 疗效判定 按照卫生部药政局1993年颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》确定的疗效^[4]:(1)痊愈:真菌感染的临床症状、体征、实验室检查及X线片检查恢复正常;(2)显效:病情明显好转,但临床症状、体征、实验室检查及X线片检查4项中有1项未完全恢复正常;(3)进步:真菌感染的临床表现及实验室检查、X线片检查得到改善,但不明显,4项中有2项未完全恢复正常;(4)无效:用药72 h后真菌感染的临床表现、实验室检查及X线片检查无任何改变,甚至恶化。以痊愈和显效之和来计算总有效率。

2 结果

L-AmB治疗IFI 13例显示,痊愈7例,显效3例,进步2例,无效1例,总有效率达76.9%。本组病例用药后有4例患者出现不同程度的低钾血症,最低至3 mmol/L,2例出现不同程度的转氨酶升高,1例出现寒颤、发热,1例出现肾功能不全,未发现胸闷、耳鸣头痛、皮疹及明显的消化道反应。各种不良反应的患者,经对症治疗后均能得到控制,不影响L-AmB继续治疗。停药的患者,经对症治疗后,不良反应均能得到纠正,无一例因不良反应导致死亡。本组13例中有1例特重型颅脑损伤合并有肺部及尿路IFI的患者,用药治疗10 d后,原发病仍进行性加重,最终抢救无效死亡。

3 讨论

3.1 近年来,随着广谱抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素的广泛应用,以及插管和介入治疗患者的增加,IFI的发病率逐年上升,IFI已成为目前ICU内患者死亡的重要原因^[5]。随着IFI的不断上升,涌现出了许多新的抗真菌药,如伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净等,尽管这些药物治疗IFI可获得明显疗效,但价格昂贵。目前从临床效果及价格来评价,AmB仍为首选的抗真菌药^[6]。AmB抗真菌谱广、活性强,对念珠菌、隐球菌、毛霉菌、曲霉菌、组织胞浆菌、球孢子菌等大多数IFI都有很强的抗真菌作用,疗效确切,在临床上无可替代的价值,但因严重的毒副作用往往会限制其在危重病人中的

使用。为了克服它的不良反应,人们开发了新型制剂—L-AmB,AmB掺入磷脂双层结构中,形成的L-AmB复合物,杀菌机制与AmB相同,由于与脂质体结合,增加其对真菌细胞膜麦角固醇的亲合力,降低对宿主细胞膜胆固醇的亲合力,提高抗真菌的活性,减慢药物向各组织的释放速度,从而减少对人体器官的损伤,能显著降低药物的不良反应^[7],提高患者耐受性,在临床应用上有较大的优越性,L-AmB推荐剂量为1~3 mg/(kg·d)。本组资料中,应用L-AmB治疗(从起始剂量开始,如可耐受不良反应,逐渐增加至有效治疗量1 mg/(kg·d),外科ICUIFI患者取得较好的临床效果,减少了药物的不良反应,总有效率达76.9%。

3.2 L-AmB常见不良反应有寒战、高热、顽固性低血钾、头痛、恶心、呕吐、肝肾功能损害、皮疹、血管炎、心血管反应等。本组资料的临床结果显示,从使用L-AmB的不良反应用看,低钾血症、转氨酶升高、寒战发热、肾功能不全的发生率分别为30.8%、15.4%、7.7%、7.7%,其中低钾血症、转氨酶升高的发生率较高。使用L-AmB过程中出现低血钾可能是由于肾小管的破坏,导致肾小管对钾的吸收减少有关。一般经常规静脉或口服补钾可恢复正常,但在停用L-AmB后仍要警惕低血钾,建议在停药后继续补钾7 d左右。患者有出现不同程度的转氨酶升高,特别是丙氨酸氨基转移酶的升高,经保肝等对症处理后好转,停药后转氨酶能恢复正常。患者在治疗过程中少数病人有可能会不同程度地出现肾功能损害,因此要尽量避免使用肾毒性药物,并注意防治休克。使用L-AmB前先予异丙嗪25 mg肌肉注射,以减少输液相关的不良反应(如寒战、发热、皮疹等),也可考虑同时予以氢化可的松25~50 mg或地塞米松2~5 mg一同静脉滴注(目前对是否使用激素仍存在很大的争议),但应注意使用皮质类固醇有可能引起的感染扩散。L-AmB治疗期间需观察呼吸、脉搏、心率、血压、尿量的变化情况,并定期监测血常规、尿常规、肝肾功能、血钾、心电图等。

总的结果表明,IFI患者合理使用L-AmB能有效、安全地控制感染,不仅疗效确切、不良反应小,而且又能较好地减轻患者的经济负担,值得临床推广应用。

参考文献

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. *N Engl J Med*, 2003,348(16):1546-1554.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus[J]. *Clin Infect Dis*, 2002,34:7-14.
- 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2007,46(7):607-610.
- 孙爱华, 商立华. 左氧氟沙星与头孢哌酮钠治疗尿路感染疗效比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2005,25(2):153-154.
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients[J]. *Lancet Infect*

Dis, 2003, 3(11):685-702.
 6 汤国栋, 王慧研, 施晓霞. 国外两性霉素 B 脂质体类制剂介绍 [J]. 上海医药, 2005, 26(6):274-276.
 7 Lopez-Berestein G, Mehta R, Hopfer R L, et al. Treatment and

prophylaxis of disseminated infection due to candida albicans in mice with liposome-encapsulated amphotericin B[J]. J Infect Dis, 2003, 147(5):939-940.
 [收稿日期 2009-01-04][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

经验交流

243 例母婴血型不合致新生儿溶血病临床分析

黎海澜, 焦伟, 伍焕秀

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院输血科

作者简介: 黎海澜(1969-), 女, 大学本科, 副主任技师, 研究方向: 输血医学和免疫血液学。E-mail: feiyang2808@163.com

【摘要】 目的 为新生儿溶血病(HDN)的诊治提供直接依据。方法 按有关方法分别进行 ABO 及 Rh 血型鉴定、直接抗人球蛋白试验、血清游离抗体及放散液抗体检测。结果 在 416 例临床疑为新生儿溶血病患者中, 证实由血型抗原不合引起的新生儿溶血病者 243 例(58.65%), 其中 ABO-HDN 242 例(99.59%), Rh-HDN 1 例(0.41%)。在被证实为 ABO-HDN 的 242 例患儿中, A 型 103 例, 占 42.56%; B 型 139 例, 占 57.44%。ABO-HDN 患儿 A 型与 B 型分布率经卡方分析, $\chi^2 = 3.1157, P = 0.0775$, 差异无统计学意义。结论 本地区因血型抗原不合引起的新生儿溶血病中, 以 ABO-HDN 多见; “三项试验”中放散液抗体试验敏感度最高, 是判定新生儿溶血病最有力的依据。

【关键词】 母婴血型不合; 新生儿溶血病; 临床分析

【中图分类号】 R722.18 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1674-3806(2009)04-0420-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.04.035

The clinical analysis of 243 cases of hemolytic disease of newborn caused by maternal-fetal blood type incompatibility LI Hai-lan, JIAO Wei, WU Huan-xiu. Department of Transfusion Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, 530021, China

【Abstract】 Objective To provide reference for the diagnosis and treatment of hemolytic disease of newborn. **Methods** The major detecting methods included the identification of Identifying ABO and Rh blood type, direct coombs' test, serum free antibodies test and antibodies dispersion test. **Results** In 416 case doubted as HDN, 243 cases of HDN(58.41%) caused by maternal-fetal blood type incompatibility were identified, therein to, 242 cases belonged to ABO-HDN(99.59%) and 1 case belonged to Rh-HDN(0.41%). In those ABO-HDN cases, 103 cases(42.56%) were A blood type and 139 cases(57.44%) were B blood type. The rate of the distributions of A blood type and B blood type in ABO-HDN case had no statistically significant difference ($\chi^2 = 3.1157, P = 0.0775$). **Conclusion** A majority of cases of HDN which caused by maternal-fetal blood type incompatibility is ABO-HDN. Antibodies dispersion test is the most sensitive and is the most effectual method in the three kind of HDN test.

【Key words】 Maternal-fetal blood type incompatibility; HDN; Clinical analysis

母婴血型不配合所致新生儿溶血病(hemolytic disease of the newborn, HDN)是一种由于母亲体内存在着与胎儿红细胞不配合的 IgG 血型抗体而引起的同种被动免疫疾病。该病仅发生在胎儿和新生儿早期, 可导致高胆红素血症, 严重者易并发胆红素脑病, 致新生儿死亡或遗留智力发育障碍、

听力损害等。及时准确的血清学检测对 HDN 的诊断与治疗具有重要的临床价值。作者就近年来 243 例 HDN 的实验室检测结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 2007-01~2008-10 在本院住院及外院