

伏立康唑与氟康唑分别联合布地奈德治疗 COPD 合并侵袭性肺部真菌感染的对比研究

郑闪闪¹, 郭航^{2*}

[1 广东省第二人民医院(民航院区)呼吸内科, 广州 510317;

2 广东省第二人民医院(民航院区)神经外科, 广州 510317]

【摘要】目的 探讨伏立康唑与氟康唑分别联合布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并侵袭性肺部真菌感染(IPFI)的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2022 年 5 月~2024 年 2 月某院呼吸内科收治的 COPD 合并 IPFI 患者 65 例,采用随机抽签法将患者分为两组:氟康唑组($n=32$,给予氟康唑联合布地奈德治疗)和伏立康唑组($n=33$,给予伏立康唑联合布地奈德治疗),两组患者均连续治疗 8 周。对比两组患者临床疗效、治疗前后的肺功能状态[用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼吸容积(FEV_1)和呼吸峰值流速(PEF)]、血清炎症因子水平[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-10(IL-10)]、免疫功能指标[T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17)和补体 C3、C4]及不良反应情况。**结果** 治疗 8 周后,伏立康唑组治疗总有效率(93.94%)高于氟康唑组(75.00%)($P<0.05$);治疗前,两组患者 FVC、 FEV_1 和 PEF 水平对比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组上述肺功能指标水平均较治疗前升高且伏立康唑组均高于氟康唑组($P<0.05$);治疗后,两组患者 CRP、IL-6、IL-10、Th17 及补体 C3、C4 水平均低于治疗前($P<0.05$),T 细胞(Treg)高于治疗前($P<0.05$),而两组间治疗前后的 CRP、IL-6、IL-10、Treg、Th17 及补体 C3、C4 水平对比差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者不良反应情况对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 伏立康唑与氟康唑分别联合布地奈德治疗 COPD 合并 IPFI 患者均具有较好疗效,能够改善患者炎症因子水平,提高免疫功能水平,安全性高,但伏立康唑联合布地奈德更能提高 COPD 患者肺功能状态,提升疗效。

【关键词】 伏立康唑; 氟康唑; 布地奈德; 慢性阻塞性肺疾病; 侵袭性肺部真菌感染

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为特征的肺部疾病,其气流受限通常呈进行性发展,导致患者出现呼吸困难、吸入受损、肺部水肿和肺不张等症状,导致支气管和肺部容易受到真菌侵犯,甚至发生侵袭性肺部真菌感染(IPFI),具有较高病死率^[1]。研究报告,COPD 合并 IPFI 患者多为克柔念珠菌、曲霉菌、假丝酵母菌等侵袭所

致。合理使用抗菌药物进行预防和治疗,能够有效控制病情发展速度,缓解临床症状,并降低病死率^[2]。

布地奈德是临床常用于 COPD 雾化治疗的糖皮质激素药物,通过抑制免疫反应和抗体合成,降低组胺等活性介质,达到高效抗炎作用,临床治疗效果较好,但该药物不具备抗菌作用,存在一定的局限性,须通过与其他抗真菌药物合用进行治疗^[3-4]。氟康唑是临床常用抗真菌药物,具有抗真菌感染、调节免疫系统、抑制细胞生物合成等作

*通信作者:郭航, Email: GH1510191215@163.com

临床外科杂志,2021,29(2):188-190.

[12] 郭玉丽,刘明,赵波,等.下肢静脉性溃疡的发病机制及治疗进展[J].血管与腔内血管外科杂志,2023,9(8):964-968,1006.

[13] 陈海东,陈德轩,方勇,等.超声清创联合去腐生新膏治疗慢性下肢静脉性溃疡的临床疗效[J].中国中西医结合外科杂志,2023,29(6):741-745.

[14] Bishara RA, Gaweesh A, Taha W, et al. Impact of Great Saphenous Vein Ablation on Healing and Recurrence of Venous Leg Ulcers in Patients with Post-Thrombotic Syndrome: A Retrospective Comparative Study[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2024, 12(3): 101859.

[15] 李宗瑜.老年慢性创面的特点及救治的现状分析[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2018,13(1):13-16.

[16] 梁安儒,吴芳晓,李艳,等.银离子敷料治疗皮肤深Ⅱ度

烧烫伤创面的有效性及安全性观察[J].中国美容整形外科杂志,2023,34(7):391-395.

[17] 中国老年医学学会烧伤分会.含银敷料在创面治疗中应用的全国专家共识(2018版)[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2018,13(6):401-405.

[18] Roman M, Rigo C, Castillo-Michel H, et al. Spatiotemporal distribution and speciation of silver nanoparticles in the healing wound[J]. Analyst, 2020, 145(20): 6456-6469.

[19] Rahimi M, Noruzi EB, Sheykhsaran E, et al. Carbohydrate polymer-based silver nanocomposites: Recent progress in the antimicrobial wound dressings[J]. Carbohydr Polym, 2020, 231: 115696.

[20] 刘浩,冯程,王智.含银离子敷料在各类难治性创面治疗中的应用进展[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2022,17(3):257-259.

用,但抗菌效果有限,部分菌群对其存在耐药性,导致临床效果不佳^[5]。而伏立康唑属二代三唑类抗真菌化合物,对治疗曲霉菌、对氟康唑耐药的念珠菌所引起的侵袭性真菌感染具有较好治疗效果,不仅能够抑制机体真菌活性,还能够间接调节免疫作用,且无需调整药剂,具有较好安全性^[6]。但临床关于伏立康唑与氟康唑分别联合布地奈德治疗 COPD 合并 IPFI 患者的对比研究较少,其临床疗效仍存在争议。因此,本研究探讨两种综合用药方案对 COPD 合并 IPFI 患者的治疗效果,为优化 COPD 合并 IPFI 患者治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 5 月~2024 年 2 月我院呼吸内科收治的 COPD 合并 IPFI 患者 65 例,采用随机抽签法将患者分为氟康唑组 32 例(给予氟康唑联合布地奈德治疗)和伏立康唑组 33 例(给予伏立康唑联合布地奈德治疗)。纳入标准:①符合临床 COPD^[7] 合并 IPFI^[8] 相关诊断指南;②年龄满 18 周岁,不限性别;③经胸部 X 线、肺功能等检查确诊;④患者及家属均知情同意参与研究。排除标准:①伴有免疫功能、凝血功能障碍;②伴有先天性心脏功能障碍、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍;③伴有精神疾病,无法正常沟通;④对研究治疗药物过敏。两组 COPD 合并 IPFI 患者一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

两组患者均给予常规护理干预,对患者进行健康宣教、科学饮食、日常护理和运动指导,遵医嘱对患者进行药物指导,两组患者均经鼻导管低流量持续吸氧,24 h 内吸氧时间 > 15 h;药物治疗:氟康唑组给予氟康唑氯化钠注射液(西南药业股份有限公司,国药准字 H20063857,规格:100ml:氟康唑 0.2 g 与氯化钠 0.9 g)静脉滴注,首次剂量 0.4 g,之后 0.2 g,每天 1 次,最大滴速约 0.2 g/h;联合布地奈德混悬液(四川普锐特药业有限公司,国药准字 H20213286,规格:2 ml:1 mg)雾化吸入治疗,每次 1 mg,每天 2 次。伏立康唑组采用注射用伏立康唑(海南倍特药业有限公司,国药准字 H20223180,规格:0.2 g)静脉滴注,负荷剂量(第 1 个 24 h):1 次/12 h,每次 6 mg/kg,维持剂量(用药 24 h 以后):1 次/12 h,每次 3 mg/kg,滴速每小时不超过 3 mg/kg;联合布地奈德混悬液(用药方法剂量与氟

康唑组一致)雾化吸入治疗。两组患者治疗过程中护士注意加强巡视,观察有无不良反应情况,均持续治疗 8 周。

1.3 观察指标

①治疗效果:治疗 8 周后,根据两组患者病情症状改善情况及肺功能状态评估患者恢复效果。治愈:临床症状消失,体温恢复正常,肺功能指标正常;有效:临床症状有所改善,体温恢复正常,肺功能指标正常范围内上下浮动;无效:8 周内临床症状、发热无明显改善甚至加重,肺功能指标无明显升高甚至下降;总有效率为显效率与有效率之和。

②肺功能指标:两组患者治疗前、治疗 8 周后采用安徽安科 FGC-A + 肺功能监测仪测量用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼吸容积(FEV₁)和呼吸峰值流速(PEF)。

③血清炎症因子水平:采集患者治疗前、治疗 8 周后空腹静脉血 3 ml,离心(3 000 r/min,10 min),分离取上层血清,通过武汉赛培生物公司的 ELISA 试剂盒检测 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素 10(IL-10)水平。

④免疫功能指标:治疗前、治疗 8 周后采用贝克曼库尔特 CytoFLEX 流式细胞仪测定调节 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17)水平;采用北京宝灵曼阳光科技有限公司生产的全自动血细胞分析仪 BM830 双通道检测补体 C3、C4 水平,均采用原装试剂盒。

⑤不良反应:在治疗过程中护士注意观察患者是否存在胃肠道反应、皮疹、低血钾等情况并做好记录,治疗结束后进行对比。

1.4 统计学方法

正态计量资料年龄、病程、肺功能指标、血清炎症因子水平、免疫功能指标以($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用独立样本 t 检验;计数资料性别、肺功能等级、治疗效果、不良情况以[例(%)]形式表示,采用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验,数据分析用 SPSS 21.0 软件处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

治疗 8 周后,伏立康唑组治疗总有效率高于氟康唑组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者肺功能指标比较

两组患者治疗前肺功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 8 周后,两组 FVC、FEV₁ 和 PEF 水平

表 1 两组患者一般资料对比

组别	例数	性别(例)		平均年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	平均病程 ($\bar{x} \pm s$,年)	COPD 严重程度分级(例)			
		男	女			1 级	2 级	3 级	4 级
氟康唑组	32	21	11	53.72 \pm 4.36	5.64 \pm 1.82	3	10	14	5
伏立康唑组	33	24	9	55.08 \pm 4.21	6.17 \pm 1.73	4	9	13	7
$\chi^2/t/u$ 值	—	0.385		1.279	1.204	0.222			
P 值	—	0.535		0.205	0.233	0.824			

表 3 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC (L)		FEV ₁ (L)		PEF (L/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟康唑组	32	1.28 ± 0.19	1.61 ± 0.33 ^a	1.31 ± 0.25	1.54 ± 0.41 ^a	326.17 ± 26.35	455.42 ± 40.14 ^a
伏立康唑组	33	1.36 ± 0.27	2.03 ± 0.29 ^a	1.27 ± 0.36	1.89 ± 0.43 ^a	319.96 ± 26.67	502.73 ± 40.76 ^a
<i>t</i> 值	—	1.378	5.455	0.519	3.357	0.944	4.714
<i>P</i> 值	—	0.173	< 0.001	0.606	0.001	0.349	< 0.001

注:^a 与本组治疗前对比, $P < 0.05$ 表 4 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)		IL-6 (pg/ml)		IL-10 (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟康唑组	32	25.74 ± 5.19	8.53 ± 2.16 ^a	10.43 ± 2.27	3.29 ± 0.65 ^a	9.36 ± 2.07	4.72 ± 1.12 ^a
伏立康唑组	33	26.35 ± 5.24	7.91 ± 2.48 ^a	10.81 ± 2.36	3.40 ± 0.39 ^a	9.63 ± 2.15	4.39 ± 0.86 ^a
<i>t</i> 值	—	0.471	1.073	0.661	0.830	0.516	1.335
<i>P</i> 值	—	0.639	0.287	0.511	0.410	0.608	0.187

注:^a 与本组治疗前对比, $P < 0.05$ 表 5 两组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Treg (%)		Th17 (%)		C3 (g/L)		C4 (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟康唑组	32	4.73 ± 1.25	7.32 ± 1.19 ^a	4.15 ± 1.03	2.51 ± 0.46 ^a	1.83 ± 0.22	0.72 ± 0.31 ^a	0.85 ± 0.34	0.56 ± 0.20 ^a
伏立康唑组	33	4.28 ± 1.31	7.81 ± 1.27 ^a	4.32 ± 1.09	2.38 ± 0.35 ^a	1.91 ± 0.30	0.62 ± 0.23 ^a	0.93 ± 0.42	0.47 ± 0.19 ^a
<i>t</i> 值	—	1.416	1.604	0.646	1.285	1.223	1.480	0.843	1.860
<i>P</i> 值	—	0.162	0.114	0.521	0.204	0.226	0.144	0.403	0.067

注:^a 与本组治疗前对比, $P < 0.05$

表 2 两组治疗效果比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效
氟康唑组	32	10 (31.25)	14 (43.75)	8 (25.00)	24 (75.00)
伏立康唑组	33	19 (57.58)	12 (36.36)	2 (6.06)	31 (93.94)
Z/χ^2 值	—	6.533		4.477	
<i>P</i> 值	—	0.038		0.034	

均有所上升,且伏立康唑组高于氟康唑组($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组患者血清炎症因子水平比较

两组患者治疗后 8 周后 CRP、IL-6、IL-10 水平均有所下降,对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 6 两组不良反应情况比较 [例(%)]

组别	例数	胃肠道反应	皮疹	低血钾	总不良反应
氟康唑组	32	2 (6.25)	1 (3.13)	1 (3.13)	4 (12.50)
伏立康唑组	33	1 (3.03)	2 (6.06)	0 (0.00)	2 (6.06)
χ^2 值	—	0.383	0.318	1.047	0.804
<i>P</i> 值	—	0.536	0.573	0.306	0.370

2.4 两组患者免疫功能指标比较

两组患者治疗前、治疗 8 周后 Treg、Th17 和补体 C3、C4 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

2.5 两组患者不良反应情况比较

治疗 8 周后,两组总不良反应率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

3 讨论

COPD 合并 IPFI 是由于患者自身免疫力下降、气道屏障功能受损,导致对病毒、真菌等易感染性升高,其主要致

病菌群为假丝酵母菌、曲霉菌、克柔念珠菌和隐球菌,患者多伴有发热、呼吸加重、咳嗽咳痰等症状,还伴有脏器功能衰竭,严重威胁患者健康安全^[9]。由于该疾病病程较长,临床多通过药物静脉滴注或雾化长时间进行治疗,布地奈德是临床治疗 COPD 伴 IPFI 患者常用雾化药物,其通过增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜稳定性,抑制免疫反应合成和降低组胺等活性,达到高效抗炎作用,但该药物主要用于缓解咳嗽、咳痰症状,无抑制体内真菌炎症作用,还需联合抗真菌药物使用从而达到治疗效果;目前抗真菌药物种类较多,如何选择有效且不良反应较低药物成为临床研究重点^[10-11]。

有研究表明,氟康唑是临床常用抗真菌药物,能够通过干扰细胞色素 P-450 活性,抑制真菌细胞膜上麦角固醇合成,达到抗菌作用,且吸收良好,不受其他阻滞药物影响^[12]。也有研究指出,伏立康唑属临床新一代三唑类抗真菌药物,与传统抗菌药物相比,不仅抗菌范围更广,还能够适用与更多新靶标,包括体内侵袭性曲霉菌、克柔念珠菌、白假丝酵母菌及其他体外致病性真菌等多种菌群^[13]。本次研究结果显示:治疗 8 周后,伏立康唑组总疗效和肺功能指标均高于氟康唑组($P < 0.05$),说明伏立康唑联合布地奈德治疗更能改善 COPD 合并 IPFI 患者的肺功能状态。原因在于氟康唑虽一定程度上能够缓解患者炎症反应,抑制细胞生成,但其抗菌谱相对狭窄,多针对患者出现白色假丝酵母菌、隐球菌感染进行治疗,当临床患者上述两种真菌比例下降,曲霉菌或克柔念珠菌出现增多

时,则会导致治疗作用受限,加上克柔念珠菌对该药物具有较强耐药性,会对治疗效果造成影响^[14]。而伏立康唑的作用机制为特异性抑制真菌细胞色素 P450 介导的 14 α -甾醇去甲基化过程,干扰麦角甾醇合成,导致真菌细胞膜结构破坏,其对临床常见致病真菌如念珠菌、曲霉菌、足放线菌、隐球菌等均具有显著抗菌效果,具有抗菌谱广、抗菌效力强、安全性良好等优势,能促进患者恢复^[15]。

CRP 是临床常用于反映患者机体炎症指标,指标严重升高则表示机体存在细菌感染;IL-6 是一种多效应细胞因子,具有广泛生物活性,细胞分泌过高则存在免疫异常或炎症反应;IL-10 为负性调节因子,能够反映患者机体免疫细胞、炎症细胞调节情况,当指标极低情况下,则反映机体正常^[16]。Treg 和 Th17 对机体平衡状态均具有维持作用,当 Th17 升高而 Treg 降低时,表明机体免疫功能紊乱,感染风险增加;补体 C3、C4 反映患者免疫功能状态,免疫受损其指标升高^[17]。本研究显示:治疗后,两组血清炎症因子水平、Th17 和补体 C3、C4 水平均低于治疗前,Treg 高于治疗前($P < 0.05$),而两组间治疗前后的 CRP、IL-6、IL-10、Treg、Th17 及补体 C3、C4 水平对比均无统计学意义($P > 0.05$);不良总反应率对比差异无统计学意义($P > 0.05$);说明两种药物均能够改善患者炎症因子和免疫功能状态,具有安全性。分析认为,两种药物均能够通过抑制细胞色素活性阻挡生物合成,起到抗菌作用,使体内炎症因子水平得到有效缓解,且伏立康唑还具有间接免疫调节作用,能够诱导机体产生 toll 样受体 2 或核因子 κ B 等,调节机体免疫系统维持其平衡作用,再与布地奈德联合应用不仅使自身抗菌药理作用发挥到最大,还能有效改善临床咳嗽、咳痰等症状,促进患者预后,且合理的联合用药还能够降低药物相互作用及毒性,保障临床用药的安全性^[18]。

综上所述,伏立康唑与氟康唑分别联合布地奈德治疗 COPD 合并 IPFI 有效改善患者炎症因子水平,使患者免疫功能得到提高,且临床用药安全,但伏立康唑辅助治疗效果更佳,能够更好促进患者肺功能状态恢复,缓解临床症状。

参考文献

[1] 吉为平,张双美,赵宏,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺部真菌感染的病原菌特征及危险因素[J].中华医院感染学杂志,2022,32(13):1965-1968.

[2] 张黎,蒋艳秋,黄燕,等.慢性阻塞性肺疾病肺部侵袭性真菌感染危险因素及细胞因子基因多态性[J].中华医院感染学杂志,2021,31(13):1930-1935.

[3] 李魁亮,付冬梅,王东昕.老年患者术中雾化布地奈德对呼吸功能的影响[J].长春中医药大学学报,2024,40(6):689-

692.

[4] 程凤,吴莎,张福成,等.雾化吸入布地奈德混悬液在中国健康成年试验参与者的生物等效性研究[J].药学与临床研究,2024,32(2):127-131.

[5] 程鹏,阿祥仁,周健武,等.基于蜡螟感染模型研究亚抑菌浓度氟康唑对光滑念珠菌毒力的影响[J].中国真菌学杂志,2023,18(4):291-295.

[6] 孟帅.伏立康唑治疗慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的临床研究[J].山西医药杂志,2020,49(3):282-284.

[7] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识(2021)[J].中华危重病急救医学,2021,33(11):1281-1290.

[8] 黄金伟,陈海泉,余方友,等.侵袭性肺部真菌感染的诊疗情况分析[J].中华临床感染病杂志,2009,2(3):151-153.

[9] 江苏安,严建平,陈方方.COPD 继发肺部真菌感染的临床特征及发病相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(1):105-108.

[10] 张若丹,柯英,曹美,等.孟鲁司特钠联合布地奈德福莫特罗对 COPD 患者肺功能及炎症介质、BNP、ApoA1 的影响[J].中南医学科学杂志,2023,51(4):554-557.

[11] 赵亮,黄义斌.卡泊芬净辅助治疗对 HIV 感染合并肺孢子菌肺炎患者 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值和血氧指标的影响[J].海南医学,2023,34(7):941-944.

[12] 贾海瑞,刘珍,韩磊,等.HSP90 抑制剂 AUY922 与氟康唑协同抗真菌活性研究[J].陕西科技大学学报,2021,39(2):50-55,66.

[13] 孙小丽,严寓均.伏立康唑治疗肺部侵袭性真菌感染患者对肺功能指标及药学效果的影响分析[J].中外医疗,2024,43(6):106-109.

[14] 张柳平,李灿,李秀云,等.表没食子儿茶素没食子酸酯与氟康唑联用抗耐药白色念珠菌的协同作用及机制[J].药学研究,2024,43(4):338-341.

[15] 彭佳,李昕,毛勇,等.注射用伏立康唑在中国健康受试者中单次和多次静脉给药后的耐受性和药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(19):2813-2818.

[16] 唐春冬,周文武,张芝云,等.COPD 患者血清炎症细胞因子水平与肺动脉压力的相关性[J].国际呼吸杂志,2022,42(18):1376-1381.

[17] 殷俏,何新霞,王晶,等.血清 MCP-1 水平及外周血 Th17/Treg 平衡与老年 COPD 并发全身炎症反应综合征的关系[J].山东医药,2024,64(16):15-18.

[18] 陈明诚.布地奈德联合伏立康唑治疗变应性支气管肺曲霉病的临床效果[J].临床合理用药,2023,16(29):63-66.