

两性霉素 B 治疗肾病基础性马尔尼菲青霉菌病的效果分析

杨正腾, 陈晓宇, 李 徽, 叶冬梅

作者单位: 530001 广西, 南宁市中医院药剂科(杨正腾); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院药剂科(陈晓宇, 李 徽, 叶冬梅)

作者简介: 杨正腾(1970-), 男, 硕士学位, 主管药师, 研究方向: 医院药学。E-mail: yangzhengteng@yahoo.com.cn

【摘要】 目的 总结分析两性霉素 B 治疗肾病基础性马尔尼菲青霉菌病患者的疗效, 提高用药水平。

方法 对 3 例行两性霉素 B 治疗肾病基础性马尔尼菲青霉菌病治疗前后主要临床表现及肾功能主要指标变化进行观察, 分析药物治疗效果和不良反应情况。**结果** 经两性霉素 B 治疗后, 马尔尼菲青霉菌病得到控制, 感染所致的肝损害好转, 不良反应(包括低血钾、乏力等)轻微, 无明显的肝、肾损害等严重不良反应发生。

结论 两性霉素 B 治疗肾病基础性马尔尼菲青霉菌病疗效可靠, 不良反应亦可控。

【关键词】 两性霉素 B; 马尔尼菲青霉菌病; 治疗效果

【中图分类号】 R 519 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2010)09-0832-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2010.09.10

Effective analysis of amphotericin B in the treatment of penicilliosis marneffei patients with nephropathy

YANG Zheng-teng, CHEN Xiao-yu, LI Hui, et al. Chinese medicine hospital of Nanning, Guangxi 530001, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of amphotericin B in the treatment of penicilliosis marneffei patients with nephropathy, in order to improve the level of safe clinical drug application. **Methods** Three penicilliosis marneffei patients with nephropathy were treated with amphotericin B, and their hepatic renal function before and after treatment were compared; the treatment efficacy and adverse reaction were evaluated. **Results** After treatment, all three patients showed improvement in clinical symptoms. The infection-related liver function damage also was improved. The adverse reaction included hypokalemia and fatigue etc., but no severe side reaction was found. **Conclusion** Amphotericin B may be an effective and controllable drug in treating penicilliosis marneffei patients with nephropathy.

【Key words】 Amphotericin B; Penicilliosis marneffei; Therapeutic effects

马尔尼菲青霉菌病 (penicilliosis marneffei, PSM) 是由马尔尼菲青霉菌 (penicillium marneffei, PM) 感染所致的一种真菌疾病。PSM 流行于南亚 (泰国北部、越南、印尼、缅甸等国家) 及中国南部 (广东、广西、香港、台湾等地区)。在一般的患者中 PSM 主要的临床表现有发热、咳嗽、贫血、消瘦、特征性皮损、淋巴结肿大、肝脾大等, 而在机体免疫力低下时该病发病率大增且易形成播散性感染, 并可累及多个器官^[1]。PSM 的治疗方案为两性霉素 B, 控制后用伊曲康唑口服维持治疗^[2]。两性霉素 B 有多种不良反应, 特别是肾毒性较大, 故应用于肾病基础性马尔尼菲青霉菌病病人的情况很少, 本文报告用两性霉素 B 治疗基础性肾病 PSM 3 例, 供临床治疗参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源 收集广西壮族自治区人民医院 2009-05 ~ 2010-02 的 PSM 病例共 3 例。女性 1 例, 男性 2 例; 年龄分别为 19、68 和 46 岁; 临床症状均为发热、咳嗽, 经 2 次血培养为马尔尼菲青霉菌, 3 例均有肾基础性疾病 (分别为糖尿病肾病综合征、系统性红斑狼疮肾损伤和急性间质性肾炎)。

1.2 方法 调查 3 例患者的药物治疗史, 使用两性霉素 B 前后均测体温并行血细胞检查, 观察呼吸系统症状、血细菌培养、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血总胆红素、直接胆红素、血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 和肝、肾功能变化等。3 例患者分别使用两性霉素 B 胆酸盐 (D-AmB)、两性霉素 B 脂质复合物 (ABLC) 治疗, 治疗方案和疗程见表 1。

表 1 3 例 PSM 两性霉素 B 的治疗方案

病 例	药物治疗方案
1	D-AmB 逐步加量(8 d)至 0.7 mg/(kg·d)后,因不能耐受予 ABLC 1.2 mg/(kg·d)维持 14 d
2	D-AmB 逐步加量(7 d)至 1.0 mg/(kg·d),继续予 D-AmB 1.0 mg/(kg·d)维持 14 d
3	ABLC 逐步加量(5 d)至 1.1 mg/(kg·d),继续予 ABLC 1.2 mg/(kg·d)维持 14 d

2 结果

2.1 PSM 两性霉素 B 治疗的效果评价 经治疗后

咳嗽、气促消失或明显好转;治疗末期血真菌培养均为阴性。见表 2。

T_{max}从 39.2~39.8℃下降至 36.8~37.0℃;咳嗽、

表 2 用药前后的主要临床表现和血培养结果比较

病 例	用药前				用药后			
	T(℃)	WBC(10 ⁹ /L)	体征	血培养	T(℃)	WBC(10 ⁹ /L)	体征	血培养
1	39.3	6.1	咳嗽、咳痰,贫血、低蛋白血症	2 次阳性	37.0	7.9	咳嗽少,无明显咳痰,精神、食欲较好	2 次阴性
2	39.8	9.9	咳嗽、咳痰;P108 次/分;贫血、低蛋白血症	2 次阳性	36.8	8.9	无明显咳嗽、咳痰;精神好,食欲佳	1 次阴性
3	39.2	9.7	咳嗽、咳痰、气促;恶心、呕吐、肝区压痛;进行性贫血、低蛋白血症	2 次阳性	36.8	4.7	无呕吐,无胸闷、气促;精神食欲欠佳,生命体征稳定	1 次阴性

2.2 两性霉素 B 治疗过程中的肝功能变化比较

治疗前 3 例患者 ALT、AST 水平明显高于正常参考范围(10~50 U/L),应用两性霉素 B 5~7d 后,2 例患者 ALT、AST 下降至正常范围内,1 例明显好转;治疗 14 d 后 3 例患者 ALT、AST 均达到正常水平

内。治疗前 1 例患者 TBIL 高于正常参考范围(5.1~20.0 μmol/L),2 例患者 UBIL 也高于正常参考范围(0.0~7.5 μmol/L),治疗后逐步下降,治疗末期均在正常参考范围内。见表 3。

表 3 治疗过程肝功能主要指标变化比较

病 例	用药前				用药 5~7 d 后				用药末期			
	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	UBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	UBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	UBIL(μmol/L)
1	573	324	15.3	3.3	219	58	16.0	6.7	38	17	11.0	3.7
2	192	1017	21.9	13.9	52	48	15.9	9.2	32	20	11.0	5.6
3	219	7183	13.7	8.1	58	36	9.6	2.9	19	15	7.4	2.0

2.3 两性霉素 B 治疗过程中的肾功能变化比较

在应用两性霉素 B 治疗后 2 例患者血 BUN 进行性升高,其中治疗 5~7 d,1 例超出参考值(3.2~7.1 mmol/L)上限的 20.6%;治疗 14 d 后,2 例血 BUN

均超过参考值上限,分别为 43.2% 和 13.9%。而血 Cr 在治疗期间均在正常范围内。停药后 3~5 d,3 例患者复查血 BUN、Cr 均恢复至正常范围内。见表 4。

表 4 治疗过程中肾功能变化比较

病 例	用药前		用药 5~7 d 后		用药末期		停药 3~5 d 后	
	血 BUN(mmol/L)	血 Cr(μmol/L)	血 BUN(mmol/L)	血 Cr(μmol/L)	血 BUN(mmol/L)	血 Cr(μmol/L)	血 BUN(mmol/L)	血 Cr(μmol/L)
1	7.11	58	8.56	75	10.17	77	5.7	69
2	3.91	66	6.52	58	8.09	48	4.8	56
3	8.6	113	5.81	78	5.31	72	6.3	117

3 讨论

3.1 本组 3 例 PSM 患者治疗结果说明,应用两性霉素 B 治疗 PSM 疗效肯定,药物不良反应是可控的。该 3 例患者经过两性霉素 B 治疗 1~3 d 后,其咳嗽、咳痰等症呈现好转;治疗 2 周后,体温正常,咳嗽、咳痰症状消失,肝功能主要指标恢复正常,血液真菌培养转为阴性。说明两性霉素 B 的治疗肾病基础性 PSM 疗效肯定。

3.2 PM 是青霉菌中唯一呈温度双相型的罕见的致病菌,即在 25℃ 时为菌丝相,在 37℃ 时为酵母型。马尔尼菲青霉菌病多见于免疫缺陷或免疫功能抑制者,随着 HIV 感染者日见增多,该病的报道也呈逐年增加,多呈播散型,发病后常累及肺、肝、皮肤、淋巴结等多组织和器官,其损害以肺(多为间质性肺炎)及肝最为严重。PM 主要是侵犯单核吞噬细胞系统,故文献多以马尔尼菲青霉菌病或播散性

马尔尼菲青霉菌感染描述。PM 对大多数抗真菌药敏感如两性霉素 B、酮康唑、伊曲康唑、咪康唑、5-氟胞嘧啶等,但药敏结果显示对氟康唑不敏感^[3]。

3.3 两性霉素 B 含脂复合制剂包括两性霉素 B 脂质复合物(ABLC)、两性霉素 B 脂质体(AMBL)和两性霉素 B 胆固醇复合物(ABCD)。推荐使用剂量为 3~5 mg/(kg·d),以灭菌蒸馏水溶解后,加入 5% 的葡萄糖注射液稀释,按 1 mg/(kg·h)速度静滴。建议首剂以 5 mg 溶解于 10 ml 5% 的葡萄糖注射液静滴 15~30 min,观察 30 min。如患者可耐受且无输液反应,则输液时间可缩短为 2 h。若发生急性反应或不能耐受输注容量,则输注时间需延长。两性霉素 B 脂质复合物,静滴超过 2 h,注意每 2 小时摇匀输液 1 次。两性霉素 B 含脂复合制剂治疗深部真菌均不优于 D-AmB,但其肾毒性较常规制剂低,甚至仅为 1/4^[4]。因其价格远高于 D-AmB,故仅适用于 D-AmB 不能耐受者^[5]。

3.4 本组 3 例有肾基础性疾病的 PSM 治疗中,有 2 例应用(或更改为)ABLC 1.1~1.2 mg/kg·d 的治疗方案,获得较好的治疗效果且无严重不良反应。可能是与两性霉素 B 脂化后在肝、肺等浓度较高有关^[6],疗效与练红、李娜等^[7]报道相似。

3.5 两性霉素 B 的主要不良反应主要有输液相关反应、肾毒性、消化系统反应以及低血钾血症等。(1)输液相关反应主要表现为输液过程中或结束后寒战、高热、静滴部位疼痛或血栓性静脉炎,可在静滴前给解热镇痛药或抗组胺药。(2)肾毒性最先表

现为尿排钾,血尿素氮/肌酐升高。D-AmB 静滴前后各输入 500 ml 氯化钠注射液可减少肾毒性,且要避免与其他肾毒性的药物合用,如氨基糖苷类、顺铂等。(3)消化系统的不良反应主要表现为食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、上腹部痉挛性疼痛等。(4)用药过程中可发生低血钾症、低血钙和低血镁等^[2]。因此治疗期间须定期严密监测肝肾功能、血常规、血电解质以及心电图等,如血尿素氮或肌酐明显升高,则需对症治疗、减量或停止治疗,直至肾功能恢复^[2,6]。

参考文献

- 1 斯崇文,贾斯忠,李家泰,主编.感染病学[M].北京:人民卫生出版社,2004:751-752.
- 2 钟南山,王爱霞,崔德健,等译.桑德福抗菌药物治疗指南[M].第 37 版.北京:中国医药科技出版社,2007:104-106.
- 3 陈灏珠,主编.实用内科学[M].第 12 版.北京:人民卫生出版社,2005:606.
- 4 汪复,张婴元,主编.实用抗菌药理学[M].北京:人民卫生出版社,2004:353-361.
- 5 Dousek M, Mayer J, Lauschova I, et al. Comparison of the effect of amphotericin B desoxycholate and amphotericin B Colloidal dispersion on renal function and renal morphology in rats [J]. Nephrology (Carlton), 2005, 10(1): 57-62.
- 6 徐智儒,秦燕,毛文学,等.两性霉素 B 脂质体药代动力学及组织分布研究[J].中国临床药理学与治疗学,2009, 14(9): 995-999.
- 7 练红,李娜,戴凌燕,等.小剂量两性霉素 B 脂质体治疗危重患者真菌感染的护理[J].护理学报,2009, 16(4B): 60-70.

[收稿日期 2010-04-16][本文编辑 黄晓红 韦颖]

博硕论坛·论著

血管内皮生长因子的表达在动脉化疗栓塞联合腔内放疗治疗宫颈癌中的临床意义

余雷, 杨建勇, 向贤宏, 李鹤平, 李家平, 黄勇慧, 谭国胜

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肿瘤科(余雷); 510080 广州, 中山大学附属第一医院介入放射科(杨建勇, 向贤宏, 李鹤平, 李家平, 黄勇慧, 谭国胜)

作者简介: 余雷(1970-), 男, 博士学位, 副主任医师, 研究方向: 介入放射学。E-mail: y95417@163.com

[摘要] 目的 评价血管内皮生长因子(VEGF)的表达对动脉化疗栓塞联合术前腔内放疗治疗宫颈癌的临床意义。方法 2000-08~2007-11 收治的 51 例宫颈癌患者中, 26 例接受了双侧子宫动脉化疗栓塞, 其中 12 例加用了腔内放疗; 25 例接受了双侧髂内动脉灌注化疗, 其中 10 例加用了腔内放疗。化疗方案均以卡铂