

# 三唑类抗真菌药预防真菌感染肺炎的疗效与安全性分析

刘书蒙<sup>1</sup> 龙 桓<sup>2</sup> 夏静雅<sup>3</sup> 张 芹<sup>1</sup>

1. 江苏省中医院 江苏 南京 210000

2. 东南大学附属中大医院 江苏 南京 210009

3. 东南大学附属中大医院血液科 江苏 南京 210009

**摘要:** **目的:** 评估集采伏立康唑对比原研伏立康唑预防在高危患者中预防侵袭性肺曲霉病的疗效与安全性。**方法:** 将2023年3月至2025年3月收治的60例高危患者随机分为集采伏立康唑组( $n=30$ )与原研伏立康唑组( $n=30$ ), 干预28天。主要终点为28天突破性侵袭性真菌病发生率、疑似真菌感染需升级治疗的比例、28天全因死亡率及不良反应发生率。**结果:** 集采伏立康唑组与原研伏立康唑组在突破性感染发生率(6.7% vs 6.7%)上均无显著差异。两组总不良反应发生率相似(20.0% vs 23.3%), 以轻度肝肾功能异常为主, 无停药案例。**结论:** 在预防曲霉感染肺炎方面, 集采伏立康唑与原研伏立康唑疗效相当, 安全性良好, 未发现显著差异, 展现出潜在的药物经济学价值。

**关键词:** 三唑类抗真菌药; 曲霉菌; 肺部感染; 药物安全性

## 0 引言

侵袭性曲霉感染作为免疫抑制宿主肺炎的重要病因, 临床预后凶险, 死亡率高达30%-70%。三唑类抗真菌药物集采伏立康唑凭借其广谱抗菌活性及良好组织渗透性, 成为当前指南推荐的核心预防与治疗用药<sup>[1]</sup>。国家药品集中采购政策旨在降低药品价格, 减轻医疗负担, 其落地实践需全面评估药物与原研集采伏立康唑的临床等效性及安全性差异<sup>[2]</sup>。既往研究多聚焦于集采伏立康唑治疗确诊感染的疗效, 而其在免疫抑制宿主肺炎预防领域的药物评价数据有限。基于国家集中采购政策的实施背景, 本研究通过系统比较集采伏立康唑与原研集采伏立康唑在曲霉感染肺炎预防中的临床疗效差异及药物不良事件谱, 为药物的规范应用提供循证依据。研究旨在验证其在预防免疫抑制宿主侵袭性曲霉感染中的临床价值及药物经济学优势。本研究严格遵循药物临床评价规范, 结合实验室指标与影像学动态监测, 客观量化药物干预效果, 并重点关注肝肾毒性等药物特异性风险, 以全面评估药物的临床应用前景。

## 1 资料与方法

**作者简介:** 刘书蒙(1996—), 女, 汉族, 江苏连云港人, 硕士, 研究方向为中药质量。

**通讯作者:** 龙桓, 江苏省南京市鼓楼区丁家桥87号, 210009 longh10@seu.edu.cn 025-88370245; 张芹, 南京市秦淮区汉中路155号, 210000 76550905@qq.com 025-86617141

本项目受“南京药学会—常州四药医院药学科研基金资助课题”(2024YX009); “南京博士后科研资助计划项目”(FTJ-bh-6)基金支持。

## 1.1 一般资料

纳入2023年3月1日至2025年3月31日期间收治的60例具有侵袭性曲霉感染高风险患者。纳入标准: (1) 年龄18-75岁; (2) 血液系统恶性肿瘤接受诱导或巩固化疗后中性粒细胞缺乏( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 持续 $\geq 10$ 天), 或造血干细胞移植(自体/异体)术后接受免疫抑制剂治疗; (3) 血清GM试验阳性(指数 $\geq 0.7$ )或胸部CT提示典型真菌感染征象(晕轮征、空洞、楔形梗死); (4) 预计生存期 $> 3$ 个月; (5) 签署知情同意书。排除标准: (1) 合并活动性细菌、病毒或结核感染; (2) 严重肝功能障碍(Child-Pugh C级)或肾功能不全( $eGFR < 30$  mL/min); (3) 集采伏立康唑药物过敏史; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 无法配合随访。采用随机数字表法分组: 实验组30例接受集采伏立康唑, 对照组30例接受原研伏立康唑。伦两组基线资料均衡(表1), 性别(男/女: 实验组16/14, 对照组17/13)、年龄(实验组 $54.6 \pm 10.2$ 岁, 对照组 $55.1 \pm 9.8$ 岁)、基础疾病(急性白血病18 vs. 19例, 淋巴瘤7 vs. 6例, 自体造血干细胞移植3 vs. 3例, 异体造血干细胞移植2 vs. 2例)、中性粒细胞缺乏天数( $13.2 \pm 2.5$  vs.  $12.9 \pm 2.3$ 天)、血清GM指数( $1.2 \pm 0.4$  vs.  $1.3 \pm 0.5$ )及合并糖皮质激素使用率(53.3% vs. 56.7%)均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准明确聚焦于曲霉感染高危人群: (1) 血液系统恶性肿瘤化疗后中性粒细胞缺乏状态; (2) 造血干细胞移植术后接受强化免疫抑制治疗; (3) 微生物学或影像学疑似曲霉感染证据。排除标准强调合并感染

干扰及脏器功能限制：（1）活动性细菌/病毒感染需联合抗微生物治疗；（2）重度肝功能不全（ALT > 3倍正常上限）或肾功能衰竭（血肌酐 > 2倍正常上限）；（3）药物过敏禁忌。样本量计算基于 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$ 、预期有效率差异 < 10%，需每组30例。

### 1.3 研究方法

两组均采用标准伏立康唑给药方案：负荷剂量6 mg/kg静脉滴注q12h×2剂，维持剂量4 mg/kg q12h。静脉给药7天后切换为口服序贯（200 mg q12h），总疗程28天。实验室监测方案统一：（1）真菌学评估：基线、第7天、第14天、第28天血清GM试验；（2）影像学评估：基线及第28天胸部高分辨CT；（3）安全性监测：每周2次肝肾功能（ALT、AST、总胆红素、肌酐）、血常规、电解质。疗效终点指标包括：主要终点—28天突破性侵袭性真菌病发生率；次要终点—因疑似真菌感染需升级治疗的比例、28天全因死亡率、疑似感染信号（血清GM试验）的转阴时间、以及肺部影像学稳定或改善率（定义为病灶未进展或吸收 ≥ 50%）。安全性终点包括肝肾功能异常、视觉障碍、皮疹等药物相关不良事件（按CTCAE 5.0分级），以及因不良反应导致的停药率。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0软件。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本t检验；非正态分布数据以M(P25,P75)表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以频数（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法，组间比较采用Log-rank检验。P < 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料匹配度分析

随机化分组保障基线特征均衡。实验组与对照组在年龄、性别分布、基础疾病类型、免疫抑制程度（中性粒细胞缺乏持续时间、糖皮质激素使用率）及感染严重程度指标（血清GM指数、CT病灶数量）方面均无显著差异（P > 0.05），满足组间可比性要求（表1）。

表1 两组患者基线临床特征比较

指标	实验组 (n = 30)	对照组 (n = 30)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	54.6 ± 10.2	55.1 ± 9.8	0.321	0.749
男性 [n(%)]	16 (53.3)	17 (56.7)	0.067	0.796
基础疾病 [n(%)]			0.211	0.976
急性白血病	18 (60.0)	19 (63.3)		
淋巴瘤	7 (23.3)	6 (20.0)		

续表:

指标	实验组 (n = 30)	对照组 (n = 30)	t/ $\chi^2$ 值	P值
自体造血干细胞移植	3 (10.0)	3 (10.0)		
异体造血干细胞移植	2 (6.7)	2 (6.7)		
中性粒细胞缺乏天数 ( $\bar{x} \pm s$ )	13.2 ± 2.5	12.9 ± 2.3	0.602	0.550
血清GM指数 ( $\bar{x} \pm s$ )	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.032	0.307
糖皮质激素使用 [n(%)]	16 (53.3)	17 (56.7)	0.067	0.796

### 2.2 集采伏立康唑预防效果评价

在针对高危患者的抢先预防中，集采伏立康唑在预防突破性感染、清除疑似感染信号及影像学转归方面的疗效与原研伏立康唑相当，有效性终点指标无组间差异。如表2所示，（1）集采伏立康唑组与原研伏立康唑组的28天突破性侵袭性真菌病发生率均为6.7%（2/30），组间比较无统计学差异（P = 1.000）。次要终点方面，两组28天全因死亡率均为0。因疑似真菌感染需升级治疗的比例在集采组为10.0%（3/30），原研组为13.3%（4/30），差异亦无统计学意义（P = 0.694）。（2）在疑似感染信号的转归方面，集采组患者血清GM指数的转阴时间短于原研组（(10.5 ± 2.1)天vs(11.2 ± 2.4)天），但差异未达到统计学意义（P = 0.724）。此外，集采组与原研组的肺部影像学稳定或改善率分别为76.7%（23/30）与73.3%（22/30），组间比较无显著差异（P = 0.767）。

表2 两组患者预防疗效与疑似感染信号转归比较

有效性终点指标	集采伏立康唑组 (n = 30)	原研伏立康唑组 (n = 30)	统计量值	P值
主要终点				
28天突破性侵袭性真菌病发生率 [n(%)]	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0.075 <sup>a</sup>	1.000 <sup>a</sup>
次要终点（疑似感染信号的清除）				
28天全因死亡率 [n(%)]	0	0		
因疑似真菌感染需升级治疗比例 [n(%)]	3 (10.0%)	4 (13.3%)	0.155 <sup>b</sup>	0.694 <sup>b</sup>
疑似感染信号（血清GM指数）转阴时间(天, $\bar{x} \pm s$ )	10.5 ± 2.1	11.2 ± 2.4	0.125 <sup>c</sup>	0.724 <sup>c</sup>
肺部影像学稳定或改善率 [n(%)]	23 (76.7%)	22 (73.3%)	0.088 <sup>b</sup>	0.767 <sup>b</sup>

注：<sup>a</sup>采用Fisher精确概率法；<sup>b</sup>采用 $\chi^2$ 检验；<sup>c</sup>采用t检验。

### 2.3 药物安全性及不良反应谱分析

药物不良事件发生率组间相似。实验组总不良反应发生率20.0% (6/30)，对照组23.3% (7/30)，差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.103$ ,  $P = 0.748$ )。具体表现：(1) 肝功能异常：实验组ALT升高6例 (20.0%，均值 $58.2 \pm 12.3$  U/L)，对照组7例 (23.3%，均值 $62.4 \pm 14.1$  U/L)，均经保肝治疗缓解；(2) 肾功能异常：实验组肌酐升高2例 (6.7%，均值 $128.4 \pm 11.2$   $\mu\text{mol/L}$ )，对照组3例 (10.0%，均值 $132.6 \pm 15.3$   $\mu\text{mol/L}$ )，调整剂量后恢复；(3) 视觉障碍：实验组2例 (6.7%)，对照组1例 (3.3%)，72小时内自行缓解；(4) 皮疹：实验组1例 (3.3%)，对照组2例 (6.7%)，抗组胺药有效。未发生QT间期延长或严重神经系统毒性。详见表3。

表3 两组药物相关不良反应发生情况对比 [n(%)]

不良事件类型	实验组 (n = 30)	对照组 (n = 30)	$\chi^2$ 值	P值
总不良反应	6 (20.0%)	7 (23.3%)	0.103	0.748
肝功能异常	6 (20.0%)	7 (23.3%)	0.097	0.755
ALT > 40 U/L	6 (20.0%)	7 (23.3%)	-	-
TBIL > 21 $\mu\text{mol/L}$	1 (3.3%)	2 (6.7%)	-	-
肾功能异常	2 (6.7%)	3 (10.0%)	0.218	0.641
肌酐 > 110 $\mu\text{mol/L}$	2 (6.7%)	3 (10.0%)	-	-
视觉障碍	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0.351	0.554
皮疹	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0.000	1.000
停药事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-

### 3 讨论

本研究证实集采伏立康唑在曲霉菌感染肺炎预防中的临床疗效与原研伏立康唑无显著差异。在高危患者中采用集采伏立康唑进行抢先预防，其28天突破性感染发生率为6.7%，与原研伏立康唑无显著差异。这表明集采药物能有效遏制疑似感染信号的进展，预防侵袭性真菌病的发生。该结果的核心逻辑为：药物通过生物等效性验证，其活性成分集采伏立康唑的化学结构、纯度及溶出特性与原研药一致，理论上应具备同等抗真菌效力<sup>[3]</sup>。本研究发现中性粒细胞缺乏合并GM试验阳性患者接受集采伏立康唑预防后，约84%的患者在28天内实现微生物学清除，印证了集采伏立康唑在侵袭性曲霉病防治中的核心地位。动态监测数据显示第14天时两组GM转阴率均超过65%，提示标准给药方案可在两周内有效抑制真菌增殖，这与既往研究显示的集采伏立康唑血药浓度达稳态

时间(5-7天)及组织渗透特性吻合。影像学改善率虽略低于微生物学指标(实验组76.7% vs.° 对照组73.3%)，反映炎症后组织修复的迟滞性，但两组无统计学差异进一步佐证药物临床等效性。

药物安全谱分析显示集采伏立康唑无新增风险。本研究中实验组总不良反应率20.0%，显著低于文献报道的集采伏立康唑治疗相关不良反应率(30%-60%)，可能源于预防性给药剂量低于治疗剂量<sup>[4]</sup>。肝功能异常仍为主要不良事件(实验组20.0% vs.° 对照组23.3%)，但均为轻度可逆性ALT升高，无需停药。值得注意的是，组肌酐升高发生率(6.7%)低于原研组(10.0%)，可能与制剂中辅料差异影响药物代谢动力学有关：集采伏立康唑经CYP2C19代谢，其环糊精包合物在肾功能不全者体内易蓄积。本研究中集采伏立康唑采用羟丙基- $\beta$ -环糊精替代磺丁基- $\beta$ -环糊精，理论上降低肾小管毒性。尽管组间差异未达统计学意义，该趋势仍具临床参考价值，尤其针对造血干细胞移植患者<sup>[5]</sup>。

研究局限性需客观陈述：(1) 样本量60例对罕见不良事件(如严重皮肤反应)的检出效力有限；(2) 单中心设计可能引入选择偏倚；(3) 未监测集采伏立康唑血药浓度，无法分析疗效差异的药代动力学基础。未来需开展多中心大样本研究，并整合药物经济学指标(如日均治疗费用、增量成本效果比)，全面评估药物价值。建议针对特殊人群(肝肾功能不全者)开展剂量调整研究，并探索基因多态性(CYP2C19代谢型)对药物疗效的影响。

### 参考文献：

- [1] 赖宁,程璘令,张清玲.因曲霉菌感染导致嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病1例[J].中国临床案例成果数据库,2022,04(01):83-85.
- [2] 冯美,杨丹丹,杨雅吉,等.耐多药肺结核合并烟曲霉,甲型H1N1流感病毒感染1例并文献复习[J].中国真菌学杂志,2024,19(2):177-180.
- [3] 张黎,陈海涛,陈学梁,等.1例伏立康唑联合米卡芬净治疗慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌感染患者的药学监护[J].中国药物警戒,2022,19(12):1380-1383.
- [4] 倪雅静,聂森.局部灌注两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物联合口服伏立康唑对侵袭性肺曲霉菌病的治疗效果[J].中国防痨杂志,2024,46(S01):138-140.
- [5] 负菊平,王梓贺,刘炜.基于临床应用数据的伏立康唑相关肝损伤风险信号分析[J].中国临床药理学杂志,2024,000(9):5-6.