

- [5] GEORGE C, LESLIE SW, MINTER DA. Hyperuricemia [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [6] LI C, HSIEH M C, CHANG S J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25 (2): 210-216.
- [7] 张双霞. 深圳市儿童青少年肥胖及体脂分布与高尿酸血症的相关性研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2023.
- [8] 杨阳, 秦迁, 闫肃, 等. 正常体质量人群的内脏脂肪面积与尿酸的相关性研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23 (2): 115-120.
- [9] 张策, 尹忠诚, 沈男, 等. 儿童青少年肥胖分布及其与肾功能的关系 [J]. *安徽医药*, 2022, 26 (2): 270-273.
- [10] 路维, 周芸. 高尿酸血症相关肾损伤机制的研究进展 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23 (8): 690-695.
- [11] 徐淼, 王辉, 钱行君, 等. 女性肥胖型非酒精性脂肪性肝病患者肝脏炎症指标水平及关联性分析 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33 (7): 862-864.
- [12] 熊蓉. 肥胖及代谢手术对骨代谢、瘦素、脂联素、炎症因子的影响 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.
- [13] 管恩芹, 赵一明, 王彩霞. 肥胖儿童的骨代谢与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *西部医学*, 2019, 31 (9): 1436-1439.
- [14] 李海波. 中国六城市儿童青少年维生素 D 营养状况及其与骨骼和心血管健康的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [15] 张高芝, 张利勇, 南志成, 等. 男性少年儿童高尿酸血症与膳食维生素 D 摄入量的相关性研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29 (6): 609-613.

[文章编号] 1007-0893(2023)22-0008-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.22.003

卡泊芬净联合伊曲康唑在中性粒细胞 缺乏伴发热患者中治疗的效果

司徒健瑜 张湘兰 徐伟峰

(阳江市人民医院, 广东 阳江 529500)

[摘要] 目的: 探究在中性粒细胞缺乏伴发热患者中采用卡泊芬净联合伊曲康唑经验性治疗的临床效果。方法: 选取2020年5月至2022年2月在阳江市人民医院进行血液系统肿瘤治疗期间出现中性粒细胞缺乏伴发热的120例患者, 根据随机数字法分为对照组和观察组, 各60例。对照组采用卡泊芬净治疗, 观察组在对照组基础上联合伊曲康唑治疗。比较两组患者的临床疗效、临床相关指标、炎症因子水平、病原菌清除率、退热率及生存率、毒副作用情况。结果: 观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者真菌病理转阴时间、退热时间、住院时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组血清患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、C反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者病原菌清除率、退热率及生存率均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者毒副作用总发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 中性粒细胞缺乏伴发热患者中采用卡泊芬净联合伊曲康唑经验性治疗有助于提高临床效果, 降低炎症因子水平, 提高患者的退热率、病原菌清除率和生存率, 促进患者的康复, 且安全性相对较高。

[关键词] 中性粒细胞缺乏伴发热; 伊曲康唑; 卡泊芬净

[中图分类号] R 733 **[文献标识码]** B

Efficacy of Carprofungin Combined with Itraconazole in the Treatment of Neutrophil Deficiency with Fever

SITU Jianyu, ZHANG Xianglan, XU Weifeng

(Yangjiang People's Hospital, Guangdong Yangjiang 529500)

[Abstract] Objective To explore the clinical effect of the empirical treatment of carprofungin combined with itraconazole in

[收稿日期] 2023-09-09

[基金项目] 阳江市医疗卫生类科技计划项目 (SF2020054)

[作者简介] 司徒健瑜, 女, 副主任医师, 主要研究方向是血液系统肿瘤的治疗。

patients with neutrophil deficiency and fever. **Methods** A total of 120 patients with neutrophilia deficiency and fever during hematologic tumor treatment in Yangjiang People's Hospital from May 2020 to February 2022 were selected and divided into a control group and an observation group according to random number method, with 60 cases in each group. The control group was treated with carprofen, and the observation group was treated with itraconazole on the basis of the control group. The clinical efficacy, clinical indicators, levels of inflammatory factors, clearance rate of pathogenic bacteria, fever-reducing rate and survival rate, toxicity and side effects were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The time of fungal pathological transition to negative, fever remission and hospital stay in the observation group were shorter than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The pathogenic bacteria clearance rate, febrile regression rate and survival rate in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence of side effects in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The empirical treatment of carprofen combined with itraconazole in patients with neutrophil deficiency and fever is helpful to improve the clinical effect, reduce the level of inflammatory factors, improve the fever reduction rate, pathogen clearance rate and survival rate of patients, and promote the recovery of patients, with relatively high safety.

[Keywords] Neutrophil deficiency with fever; Itraconazole; Carprofen

血液系统肿瘤患者在进行造血干细胞移植或化疗治疗后, 往往会出现中性粒缺乏的情况。在此期间患者容易出现感染, 多为曲霉菌、念珠菌等真菌性感染, 中性粒细胞缺乏患者发生感染常无特异性症状, 多表现为不明原因性发热, 且感染部位不明显, 临床上难以做出明确的诊断, 同时该类患者的免疫力低下, 随着感染的加重, 则可引起感染性死亡, 危及患者的生命安全^[1-2]。因此对于中性粒细胞缺乏伴发热患者需要争分夺秒地进行经验性的抗感染治疗, 改善患者的临床症状, 缓解患者的病情。目前临床上对于中性粒细胞缺乏伴发热常采用抗菌性治疗, 卡泊芬净和伊曲康唑为治疗该病的常用药物, 这两种药物均可发挥相对较佳的疗效, 且毒副作用相对较小。近年来随着耐药菌株的增多, 采用单一药物不能达到理想的治疗效果, 因此临床上多采用联合用药^[3-4]。基于此, 本研究对进行血液系统肿瘤治疗期间出现中性粒细胞缺乏伴发热患者采用卡泊芬净联合伊曲康唑治疗, 探究其临床效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 2 月在阳江市人民医院进行血液系统肿瘤治疗期间出现中性粒细胞缺乏伴发热的 120 例患者, 根据随机数字法分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组男性 24 例, 女性 36 例; 平均年龄 (54.83 ± 9.12) 岁, 平均中性粒细胞计数 (0.38 ± 0.04) $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。观察组男性 30 例, 女性 30 例; 平均年龄 (56.71 ± 10.08) 岁, 平均中性粒细胞计数 (0.41 ± 0.08) $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理

委员会批准 (编号: 20200167)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 患者均经临床诊断为中性粒细胞缺乏伴发热^[5]; (2) 患者治疗依从性高; (3) 口腔温度 $\geq 38.3 \text{ }^\circ\text{C}$; (4) 中性粒细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; (5) 经过广谱抗菌治疗效果不明显者; (6) 患者知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 严重慢性肝病者; (2) 凝血功能异常者; (3) 妊娠期哺乳期妇女者; (4) 对本研究药物不耐受者; (5) 精神障碍者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用卡泊芬净 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20193173) 治疗, 首次取 70 mg, 静脉滴注 60 min 左右, 之后 50 mg \cdot 次⁻¹, 1 次 \cdot d⁻¹, 持续治疗 14 d。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合伊曲康唑 (乐普药业股份有限公司, 国药准字 H20090329) 治疗, 口服, 0.2 g \cdot 次⁻¹, 1 次 \cdot d⁻¹, 持续治疗 14 d。

1.4 观察指标

观察两组患者的临床疗效、临床相关指标、炎症因子水平、病原菌清除率、退热率及生存率、毒副作用情况。(1) 临床疗效。对两组患者疗效进行评估^[6], 痊愈: 病原学检查、实验室指标、体征和症状均恢复正常; 显效: 细菌学检查转阴, 其他检查显著改善; 有效: 以上指标有所好转; 无效: 以上指标均未达标, 甚至有加重的趋势。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 临床相关指标。包括真菌病理转阴时间、退热时间、住院时间。(3) 炎症因子。包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介

素-6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)。治疗前后抽取患者晨时空腹静脉血 3 mL, 进行血清分离备用, 采用酶联免疫法检测 TNF-α、IL-6, 采用免疫比浊法检测 PCT, 采用电化学发光法检测 CRP。(4) 病原菌清除率、退热率及生存率。治疗后记录患者病原菌清除 (患者的病原学检查转阴)、退热的情况, 经过随访记录患者治疗 1 年后的生存率。(5) 毒副作用。包括转氨酶升高、恶心呕吐、皮肤过敏、视觉异常等。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为 96.67%, 高于对照组的 85.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n = 60, n(\%)$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	15(25.00)	20(33.33)	16(26.67)	9(15.00)	51(85.00)
观察组	18(30.00)	22(36.67)	18(30.00)	2(3.33)	58(96.67) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者临床相关指标比较

观察组患者真菌病理转阴时间、退热时间、住院时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者临床相关指标比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s, d$)

组别	真菌病理转阴时间	退热时间	住院时间
对照组	4.17 ± 1.42	3.38 ± 0.17	28.54 ± 7.85
观察组	3.08 ± 0.54 ^b	1.85 ± 0.37 ^b	25.32 ± 6.25 ^b

注: 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗后, 观察组患者血清 TNF-α、CRP、PCT、IL-6 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF-α /ng · L ⁻¹	CRP /mg · L ⁻¹	PCT /ng · mL ⁻¹	IL-6 /pg · mL ⁻¹
对照组	治疗前	11.04 ± 2.34	90.89 ± 20.97	0.29 ± 0.07	32.18 ± 4.65
	治疗后	2.25 ± 0.84	80.13 ± 8.76	0.21 ± 0.02	15.19 ± 3.52
观察组	治疗前	11.08 ± 2.46	90.38 ± 20.62	0.30 ± 0.08	32.24 ± 4.23
	治疗后	1.15 ± 0.39 ^e	70.04 ± 7.47 ^c	0.13 ± 0.03 ^c	12.38 ± 2.18 ^c

注: TNF-α — 肿瘤坏死因子-α; CRP — C 反应蛋白; PCT — 降钙素原; IL-6 — 白细胞介素-6。与对照组治疗后比较, ^e $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者病原菌清除、退热及生存情况比较

观察组患者病原菌清除率、退热率及生存率均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者病原菌清除、退热及生存情况比较 [$n = 60, n(\%)$]

组别	病原菌清除	退热	生存
对照组	42(70.00)	43(71.67)	47(78.33)
观察组	52(86.67) ^d	53(88.33) ^d	55(91.67) ^d

注: 与对照组比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者毒副作用情况比较

观察组患者毒副作用总发生率为 5.00%, 低于对照组的 20.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者毒副作用情况比较 [$n = 60, n(\%)$]

组别	转氨酶升高	恶心呕吐	皮肤过敏	视觉异常	总发生
对照组	2(3.33)	6(10.00)	2(3.33)	2(3.33)	12(20.00)
观察组	0(0.00)	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	3(5.00) ^e

注: 与对照组比较, ^e $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来, 随着血液系统肿瘤发病率的增高, 导致中性粒细胞缺乏伴发热的发病率也呈逐年上升的趋势, 已成为医学临床中重要的研究课题。临床上多认为中性粒细胞缺乏伴发热与药物不良反应、恶性肿瘤、造血系统疾病、病毒或细菌感染存在着密切的关系, 同时患者本身的疾病, 如合并糖尿病、高血压等疾病以及年龄等因素也可影响患者的预后^[7-8]。中性粒细胞缺乏往往起病急, 且未见明显的体征和炎症表现, 也未见明确的病灶感染和病原菌, 其特殊性的征象为发热, 因此临床上早期难以进行诊断。而侵袭性真菌感染是造成该病的重要因素, 可提升该病的死亡率^[9]。因此对于该病需要及时采取高效的抗感染措施, 尽量在感染症状出现前预防侵袭性真菌感染, 根据临床经验争分夺秒地进行抗感染治疗, 减少患者的真菌感染损害, 及时控制患者的病情进展, 降低患者的病死率, 改善预后^[10]。因此探究具有经验性的抗感染治疗方案对于中性粒细胞缺乏伴发热患者具有重要的意义。

目前临床上对于侵袭性真菌感染的药物选择相对较多, 如核苷类似物、棘白菌素类、多烯类、三唑类等, 而侵袭性真菌感染较为主要的感染为曲霉菌和念珠菌, 但对这两种真菌株均有效的抗感染药物却相对较少^[11]。而目前临床上相关研究显示^[12], 棘白菌素类药物卡泊芬净, 以及伏立康唑、伊曲康唑等第三代唑类药物对上述两种真菌的效果相对更佳, 被临床上广泛应用于经验性抗真菌治疗。由于近年来患者的耐受度较低及单用药治疗效果不佳, 以及随着耐药菌株的增加, 因此临床上为了提高抗真菌的效果, 多采用联合性综合治疗。卡泊

芬净作为一种半合成脂肽化合物，其主要通过阻断真菌细胞壁的 $\beta(1,3)\text{-D-}$ 葡聚糖的合成，进而达到抗真菌的效果。伊曲康唑可抑制细胞色素 P450 活性麦角固醇生物合成，进而使真菌细胞膜缺损，发挥抗真菌活性的作用^[13-14]。因此本研究采用伊曲康唑联合卡泊芬净用于临床上经验性的治疗中性粒细胞缺乏伴发热，并分析其治疗效果。

本研究结果显示，观察组患者临床总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者真菌病理转阴时间、退热时间、住院时间均短于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，观察组患者血清 TNF- α 、CRP、PCT、IL-6 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者病原菌清除率、退热率及生存率均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者毒副作用总发生率低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；分析其原因，卡泊芬净主要作用于真菌的细胞壁合成而发挥作用，抑制念珠菌、曲霉菌的生长和繁殖，发挥一定的抗菌作用；另外该药还可以非竞争性抑制 $\beta(1,3)\text{-D-}$ 葡聚糖合成酶，进一步达到抗真菌的作用^[15]。而伊曲康唑在临床应用中具有广谱的抗菌作用，其主要能破坏真菌细胞膜中的麦角固醇、细胞色素酶等相关物质的合成，进而发挥抗真菌作用，其对曲霉菌、念珠菌、酵母菌、皮肤癣菌等多种真菌均具有抑制作用，在临床上常用于血液系统肿瘤患者的预防性感染治疗。且该药具有相对较高的安全性，在临床治疗中患者耐受性较高。卡泊芬净和伊曲康唑两种药物联合应用通过不同的作用机制可发挥协同作用，提高临床抗真菌的效果，加快患者的康复，且两种药物联合应用可提高临床治疗的安全性。

综上所述，中性粒细胞缺乏伴发热患者中采用卡泊芬净联合伊曲康唑经验性治疗有助于提高临床效果，降低炎症因子水平，提高患者的退热率、病原菌清除率和生存率，促进患者的康复，且安全性相对较高。

[参考文献]

[1] LEVINE, EDWARD A, VOTANOPOULOS, et al. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2018, 226 (4): 434-445.

[2] 杨小珠, 梁爱斌, 郑晓云, 等. 国产卡泊芬净经验性治疗粒细胞伴发热患者的疗效和安全性研究 [J]. *中国真菌学杂志*, 2021, 16 (5): 308-313.

[3] 吴文娟, 钦光跃, 李志军, 等. 伏立康唑片联合卡泊芬净注射剂治疗血液病合并侵袭性肺部曲霉菌感染的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33 (19): 1855-1861.

[4] 杨爱英, 马力, 迟晓盟. 卡泊芬净联合其他抗真菌药物治疗恶性血液病患者中性粒细胞缺乏合并侵袭性真菌感染的有效性和安全性探讨 [J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17 (9): 125-127.

[5] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (12): 969-978.

[6] 徐伟峰, 王良妥. 卡泊芬净联合伊曲康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中的疗效观察 [J]. *基层医学论坛*, 2021, 25 (5): 664-666.

[7] 吴顺泉, 战榕. 硫酸多黏菌素 B 对血液病中性粒细胞缺乏伴发热患者的临床疗效观察 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30 (5): 1596-1600.

[8] NAESS A, NILSSEN S S, MO R, et al. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever [J]. *Infection*, 2017, 45 (3): 1-9.

[9] 韩蜜, 潘勇, 伍奕, 等. 中性粒细胞缺乏伴发热的肿瘤患者治疗方案分析 [J]. *北方药学*, 2020, 17 (6): 187-189.

[10] 黄涛, 刘德斌. 比阿培南经验性治疗急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏并发热的临床观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14 (34): 98-100.

[11] 霍蓓蓓, 卿雪芹. 伊曲康唑与卡泊芬净联用对肺部真菌感染患儿肺功能影响及临床疗效 [J]. *安徽医药*, 2021, 25 (3): 603-606.

[12] 魏艳, 陈英耀, 郭祖德. 卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济学评价 [J]. *中国药房*, 2017, 28 (14): 1888-1891.

[13] 郑晓云, 梁爱斌, 杨小珠, 等. 国产与原研卡泊芬净经验性治疗中性粒细胞缺乏伴持续性发热患者的药代动力学研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (12): 1031-1034.

[14] 王应云, 张利果, 刘喜凤. 伊曲康唑治疗儿童急性白血病合并真菌感染的临床疗效及对血清炎症因子和凝血指标的影响 [J]. *癌症进展*, 2020, 18 (23): 2460-2463.

[15] 侯光亮. 伊曲康唑联合卡泊芬净在老年性真菌性肺炎患者中的疗效观察及对预后的影响研究 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6 (4): 88-89.