

## 两性霉素B治疗艾滋病合并真菌感染的疗效及不良反应评价<sup>△</sup>

洪仲思\*,陈奕伸,田琳,梁嘉碧,郑晓滨<sup>#</sup>(中山大学附属第五医院,广东珠海 519000)

中图分类号 R512.91;R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3238-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.23

**摘要** 目的:评价两性霉素B治疗艾滋病合并真菌感染的疗效及药品不良反应。方法:收集我院应用两性霉素B治疗艾滋病合并真菌感染的病例,评价总体疗效、患者致病菌分布和用药后清除率及不良反应。结果:共纳入患者89例,其中显效45例,好转32例,无效12例,有效率为86.5%。有76例找到或培养出真菌,其中64株被清除,12株未清除,总体清除率为84.2%。出现不良反应41例(46.1%),其中2例(2.2%)因严重肾功能损害更换用药,其余患者对症处理后均不影响治疗疗程。结论:两性霉素B治疗艾滋病合并真菌感染疗效确切,药品不良反应在可控制范围内。

**关键词** 艾滋病;真菌感染;两性霉素B;疗效;不良反应

### Therapeutic Efficacy and ADR Evaluation of Amphotericin B in the Treatment of AIDS Complicating with Fungal Infections

HONG Zhong-si, CHEN Yi-shen, TIAN Lin, LIANG Jia-bi, ZHENG Xiao-bin (The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhuhai 519000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and ADR of amphotericin B in the treatment of AIDS combined with fungal infections retrospectively. METHODS: The cases of amphotericin B in the treatment of AIDS combined with fungal infections were collected our hospital. Total therapeutic efficacy, distribution of pathogenic bacteria, clearance rate and ADR were evaluated. RESULTS: 89 patients were involved totally, among which 45 cases were marked effect, 32 cases improved and 12 cases failed, with effective rate of 86.5%. The fungus were found or cultured in 76 cases, among which 64 strains were cleared, but 12 strains were not, with total clearance rate of 84.2%. There were 41 ADR cases (46.1%), while all completed the treatment except 2 developing severe renal failure (2.2%). CONCLUSIONS: Domestic amphotericin B could effectively treat AIDS complicating with fungal infections, and the ADRs were acceptable.

**KEYWORDS** AIDs; Fungal infection; Amphotericin B; Therapeutic efficacy; ADR

艾滋病由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染所致,病毒主要侵袭CD4<sup>+</sup>淋巴细胞,导致人体细胞免疫功能缺陷,进而引起各种机会性感染和肿瘤<sup>[1]</sup>。其中,真菌是住院艾滋病患者合并感染的首位病原体,常需抗真菌治疗<sup>[2]</sup>。然而,艾滋病高效抗逆转录病毒治疗(HART)方案中的部分药物(如依非韦伦、奈韦拉平、齐多夫定)与使用最广的唑类抗真菌药物均通过细胞色素P<sub>450</sub>同工酶代谢,同时应用会影响各自疗效<sup>[3]</sup>。两性霉素B

(Amphotericin B)是目前作用最强、抗菌谱最广的抗真菌药物之一,对新型隐球菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌、球孢子菌属、孢子丝菌属、念珠菌属等均敏感。虽因毒副作用大而限制了其临床应用,但其不通过细胞色素P<sub>450</sub>同工酶代谢,因而用于艾滋病合并真菌感染不影响HART的疗效。且艾滋病患者一般经济情况不佳,唑类抗真菌药物价格昂贵,而两性霉素B价格相对低廉,因而其治疗艾滋病合并真菌感染有较高的临

bolysis for acute ischemic stroke[J]. *Neurocritical Care*, 2013,19(3):381.

[10] 常红,王晓娟.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中出血性并发症发生时间的观察[J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(10):1 191.

[11] 孙维梅.急性脑梗死患者应用阿替普酶溶栓的护理体会[J]. *当代护士:专科版*, 2013, (7):35.

[12] 常红,杨莘.急性脑梗死静脉溶栓后不同部位出血性并发症的时间特征及护理[J]. *中华现代护理杂志*, 2015(6): 706.

(收稿日期:2015-05-26 修回日期:2015-07-02)

(编辑:李劲)

### 本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院  
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△基金项目:广东省中医药局科研课题(No.20131047)

\* 主治医师,硕士。研究方向:感染性疾病。电话:0756-2528050。E-mail:home503@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:主治医师,博士。研究方向:呼吸系统感染性疾病。电话:0756-2528733。E-mail: zheng\_xiaobin@126.com

床价值。我院对89例艾滋病(艾滋病期)合并真菌感染患者应用两性霉素B抗真菌治疗,药品不良反应(ADR)经对症治疗后减轻,一般不影响继续治疗,可推荐谨慎应用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2011年1月—2014年6月于我院感染科住院,确诊为艾滋病(艾滋病期)合并真菌感染并使用两性霉素B治疗者89例,艾滋病史0~72个月,男性55例,女性34例。其中,肺部合并口腔真菌感染33例,肺部真菌感染合并真菌性脑膜炎13例,肺部合并食管真菌感染6例,单纯口腔真菌感染9例,单纯肺部真菌感染11例,隐球菌脑膜炎4例,口腔合并食管真菌感染5例,口腔合并消化道真菌感染8例。排除标准:妊娠和哺乳期妇女;基础肝、肾功能明显异常者;正在接受其他抗真菌药物治疗者;精神状态不能配合治疗者。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准

艾滋病(艾滋病期)诊断标准:有流行病学史、HIV抗体阳性,CDT<sup>+</sup>4淋巴细胞计数 $<350 \mu\text{l}^{-1}$ 。

真菌感染诊断标准:有典型临床表现,感染部位发现病原体;血或脑脊液隐球菌乳胶凝集试验呈阳性可诊断为新型隐球菌感染。

同时符合艾滋病及真菌感染诊断标准者可诊断为艾滋病合并真菌感染。

### 1.3 病原学检查

考虑真菌感染者行血、痰、尿、粪、咽拭子、脑脊液、支气管镜等检查,有76例找到或培养出真菌;另13例为阴性,但根据病史、症状、体征及实验室与影像学检查可诊断为真菌感染。

### 1.4 治疗方法

患者首次使用两性霉素B时按 $0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 给药,此后根据耐受情况每日增加 $5 \sim 10 \text{ mg}$ 至目标剂量 $0.5 \sim 0.7 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,疗程为 $14 \sim 28 \text{ d}$ 。每日1次给药,用药前30 min静脉滴注生理盐水500 ml,之后将两性霉素B加入生理盐水500 ml中,同时予地塞米松 $3 \sim 5 \text{ mg}$ 减轻中毒反应,避免缓慢静脉滴注;另外,每日口服或者静脉补钾 $3 \text{ g}$ 预防低钾血症。治疗期间密切观察患者症状、体征变化,有规律地测量体温,每周复查心电图,每 $3 \sim 5 \text{ d}$ 复查一次血常规、尿常规、肝功能、肾功能及电解质。如患者情况稳定、耐受性较好,实验室检查周期可延长至 $7 \text{ d}$ ,地塞米松用量减少至 $3 \text{ mg}/\text{次}$ 。

### 1.5 疗效及ADR评价

1.5.1 抗菌药物疗效评价 按原卫生部1993年颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>进行评价:(1)痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查4项全部恢复正常;(2)显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;(3)进步:病情有好转,但不明显;(4)无效:用药 $72 \text{ h}$ 后病情无改善或加重。以痊愈+显效计算有效率。

考虑到艾滋病患者存在免疫缺陷,所有病例均合并细菌或病毒感染,症状、体征、实验室检查均无法完全恢复正常,无法按照上述原则评价疗效。因此,本研究以病原学检查结果为基础,结合其他3项,将疗效分为显效、好转和无效3种:(1)显效:临床症状消失或明显好转,病原学检查阳性者原感染部

位未培养出原致病真菌;(2)好转:临床症状有好转,病原学检查阳性者原感染部位未培养出原致病真菌;(3)无效:临床症状无改善或加重,或原感染部位仍培养出原致病真菌。以显效+好转计算有效率。

1.5.2 ADR评价 对入选患者的住院病历进行回顾性分析,收集治疗期间的症状、体征、实验室检查及辅助检查结果,记录ADR。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS13.0软件进行统计学分析。组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 总体疗效

89例入选患者中,显效45例,好转32例,无效12例,有效率为86.5%。总体疗效见表1。

表1 总体疗效

Tab 1 Overall therapeutic efficacy

病症	n	显效,例	好转,例	无效,例	有效率, %
肺部合并口腔真菌感染	33	11	19	3	90.9
肺部真菌感染合并真菌性脑膜炎	13	1	5	7	46.2
肺部合并食管真菌感染	6	2	4	0	100
单纯口腔真菌感染	9	9	0	0	100
单纯肺部真菌感染	11	8	3	0	100
隐球菌脑膜炎	4	1	1	2	50.0
口腔合并食管真菌感染	5	5	0	0	100
口腔合并消化道真菌感染	8	8	0	0	100
合计	89	45	32	12	86.5

### 2.2 病原学检查结果及清除率

89例患者中,有76例找到或培养出真菌,另13例为阴性。所分离出的76株真菌中,有64株被清除,12株未清除,总体清除率为84.2%,其中新型隐球菌的清除率较低,由其引起的真菌性脑膜炎治疗有效率也较低。患者致病菌分布及用药后清除率见表2。

表2 患者致病菌分布及用药后清除率

Tab 2 Distribution and clearance rate of pathogenic bacteria after administration

真菌	n	清除菌株数	未清除菌株数	清除率, %
白假丝酵母菌	46	41	5	89.1
克柔假丝酵母菌	7	6	1	85.7
马尔尼菲青霉菌	9	8	1	88.9
曲霉菌	10	8	2	80.0
新型隐球菌	4	1	3	25.0
合计	76	64	12	84.2

### 2.3 主要ADR

89例患者中,有48例在用药过程中未出现明显ADR,其余41例(占46.1%)均出现ADR,以低钾血症、肝肾功能损害、血液系统毒性居多。经对症处理后,患者多能恢复,完成治疗疗程;仅2例因严重肾功能损害需停药,更换其他抗真菌药物。用药过程中出现的ADR见表3。

## 3 讨论

HIV感染大流行是人类在21世纪所面临的重大健康挑战,至2013年末,全球感染HIV患者高达3 500万,其中210万为新感染患者<sup>[6]</sup>。机会性感染是艾滋病自然病程中致死、致残

表3 用药过程中出现的ADR  
Tab 3 ADR during administration

ADR	例数	发生率, %
低钾血症	25	28.1
肝功能损害	17	19.1
肾功能损害	19	21.3
白细胞减少	15	16.8
中性粒细胞减少	14	15.7
红细胞减少	10	11.2
血小板减少	6	6.7
血红蛋白减少	8	8.9
药物性皮炎	8	8.9
乏力	32	36.0
发热	16	18.0
腹泻	6	6.7
腹痛	4	4.5
恶心	12	13.5
呕吐	8	8.9

的主要原因,前5位病因分别是结核、口腔真菌感染、真菌感染性腹泻、皮肤真菌感染及肺部真菌感染<sup>[7]</sup>。可见,真菌是除结核外艾滋病机会性感染的最主要病原体,有效治疗真菌感染将大大降低艾滋病死亡率。HARRT可减轻病毒负荷,恢复免疫功能,抗真菌药物可直接杀灭真菌,二者在艾滋病合并真菌感染治疗中的作用均不可或缺。然而,常用的唑类抗真菌药物与HARRT方案中的部分药物均通过细胞色素P<sub>450</sub>同工酶代谢,两者合用时可能发生相互作用而影响各自的疗效,且增高ADR发生率。刘百义等<sup>[8]</sup>统计分析了当地医院2012年1 298张艾滋病处方,发现抽查的合并真菌感染用药的处方中有182张与抗艾滋病病毒药物存在潜在药物相互作用,占抽查处方的14.02%。而两性霉素B为多烯类抗真菌药物,不通过细胞色素P<sub>450</sub>同工酶代谢<sup>[3]</sup>。该药通过与敏感真菌细胞膜上的固醇相结合,损伤细胞膜的通透性,导致细胞内重要物质如钾离子、核苷酸和氨基酸等外漏,破坏细胞的正常代谢从而抑制其生长,对新型隐球菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌、球孢子菌属、孢子丝菌属、念珠菌属等均敏感,甚少出现耐药;缺点是毒副作用较大。

本研究结果显示,89例患者治疗后的总体有效率达86.5%,病原体清除率也高达84.2%。其中,白假丝酵母菌的清除率达89.1%,而文献报道氟康唑对HIV相关性白假丝酵母菌感染的清除率仅为81.3%<sup>[8]</sup>。但该药对新型隐球菌脑膜炎的疗效较差,4例患者仅1例治愈,病原体清除率仅为25.0%;有1例好转,后经联合用药最终达到病原体清除;其余2例最终死亡,死亡率为50.0%。全球每年因HIV相关性隐球菌脑膜炎死亡的人数约60万,该病症在非洲地区占HIV感染死亡原因的10%~20%,是艾滋病患者死亡的重要原因<sup>[9]</sup>。有研究提示,两性霉素B联合伏立康唑治疗HIV相关性隐球菌脑膜炎的疗效优于两性霉素B联合5-氟胞嘧啶/氟康唑,前者治疗10周时的死亡率为29.0%<sup>[10]</sup>。因此,对于艾滋病合并隐球菌脑膜炎的治疗,宜选择两性霉素B联合伏立康唑。

本研究89例患者中,有41例出现ADR,占46.1%。其中,低钾血症28.1%,肾功能损害21.3%,发热18.0%,与国外文献报道数据<sup>[11]</sup>相仿。这些ADR经对症治疗后均可缓解,有2例出现急性肾衰竭患者停药后亦可自行恢复,未出现不可逆性损

伤;所有患者均未出现致命性的ADR。提示只要加强监护、密切监测相关指标,两性霉素B在临床上的使用相对安全。

本研究不足之处在于纳入病例数较少,且未设对照组。前者主要是受限于医院收治患者数,后者则是出于伦理考虑。下一步可考虑进行多中心前瞻性研究,并在充分保障受试者权利的前提下设置使用其他类抗真菌药治疗的对照组,以使试验结果更加准确。

综上所述,两性霉素B治疗艾滋病合并真菌感染效果确切、不影响HARRT的疗效、ADR可控,可作为临床治疗艾滋病合并真菌感染的经验性用药。但对于艾滋病隐球菌脑膜炎则效果不佳,宜联合唑类抗真菌药治疗。

### 参考文献

- [1] Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4<sup>+</sup> cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5[J]. *Nature*, 1996, 381(6 584):667.
- [2] Holding KJ, Dworkin MS, Wan PCT, et al. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 31(5):1 253.
- [3] Sax PE, Sloan CE, Schackman BR, et al. Early antiretroviral therapy for patients with acute aids-related opportunistic infections: a cost-effectiveness analysis of ACTG A5164[J]. *HIV Clin Trials*, 2010, 11(5):248.
- [4] 王爱霞,王福生,王清玥,等. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2011, 10(29):629.
- [5] 张静,徐敬根. 两性霉素B与两性霉素B脂质体治疗真菌感染的疗效比较[J]. 当代医学, 2011, 17(9):102.
- [6] WHO. *HIV/AIDS*[EB/OL].[2014-05-20].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en>.
- [7] Damtie D, Yismaw G, Woldeyohannes D, et al. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia[J]. *BMC Research Notes*, 2013, 6:534.
- [8] 刘百义,秦荣新,梁健成,等. 门诊艾滋病患者处方点评和药物相互作用分析[J]. 中国药房, 2015, 26(2):153.
- [9] Mthethwa SR, Wanjau J, Chabikuli N. The prevalence of HIV associated oral lesions among adults in the era of HAART[J]. *SADJ*, 2013, 68(8):364.
- [10] Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(1):121.
- [11] Ringdén O, Jønsson V, Hansen M, et al. Severe and common side-effects of amphotericin B lipid complex (Abelcet)[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22(7):733.

(收稿日期:2014-12-14 修回日期:2015-04-23)

(编辑:胡晓霖)