

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research泊沙康唑与伏立康唑治疗肺结核并发侵袭性
肺曲霉病患者的临床研究

Clinical trial of posaconazole and voriconazole in patients with pulmonary tuberculosis complicated by invasive pulmonary aspergillosis

赵后彤, 韩露, 陈碧,
陈昊, 孙理想(徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科,
江苏徐州 221000)ZHAO Hou-tong, HAN Lu,
CHEN Bi, CHEN Hao,
SUN Li-xiang(Department of Respiratory and Critical
Care Medicine, Affiliated Hospital of
Xuzhou Medical University, Xuzhou
221000, Jiangsu Province, China)作者简介: 赵后彤(1990-), 女, 主治医师, 主要
从事肺癌方面的临床工作和研究

通信作者: 孙理想, 副主任医师

MP: 18305205363

E-mail: zhaohoutong@163.com

摘要:目的 观察泊沙康唑注射液与注射用伏立康唑治疗肺结核并发侵袭性肺曲霉病(IPA)患者的临床疗效和安全性。方法 将肺结核并发IPA患者根据治疗方法分为对照组和试验组。2组均维持规范的抗结核治疗,同时,对照组给予注射用伏立康唑,首日剂量 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射,q12 h;从第2天起, $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射,q12 h;当患者临床稳定后,转为口服伏立康唑片,每次200 mg,q12 h。试验组同时给予泊沙康唑注射液,初始静脉给药,首日剂量300 mg静脉注射,q12 h;从第2天起,300 mg静脉注射,qd;当患者临床稳定后,转为泊沙康唑口服混悬液,每次400 mg,bid。2组均治疗12 w。比较2组患者的临床疗效、临床症状缓解情况、半乳糖甘露聚糖(GM)和1-3- β -D葡聚糖(BG)水平、肺功能参数和免疫及炎症指标,并进行安全性评价。结果 共纳入84例患者,其中对照组43例、试验组41例。对照组和试验组的临床有效率分别为79.07%(34例/43例)和87.80%(36例/41例),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组和试验组发热消退时间分别为(7.53 ± 1.39)和(8.37 ± 1.65)d,呼吸功能恢复时间分别为(5.26 ± 1.66)和(4.44 ± 1.70)月,GM水平分别为(0.44 ± 0.13)和(0.36 ± 0.11) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,BG水平分别为(25.62 ± 5.86)和(22.77 ± 5.34) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,血氧饱和度(SaO_2)水平分别为(95.63 ± 1.70)%和(96.56 ± 1.70)%,肺动态顺应性(C_{dyn})水平分别为(32.25 ± 4.65)和(34.72 ± 4.49) $\text{mL}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$,肺响应频率(F_{res})水平分别为(11.39 ± 1.78)和(10.46 ± 1.75)Hz,最大通气量(MVV)水平分别为(78.12 ± 8.87)和(83.68 ± 8.19) $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,一氧化碳弥散量(DLCO)水平分别为(62.93 ± 4.37)%和(65.44 ± 4.11)%,白细胞介素-5(IL-5)水平分别为(1.31 ± 0.38)和(1.11 ± 0.32) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,白细胞介素-17(IL-17)水平分别为(14.54 ± 2.83)和(13.22 ± 2.57) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,树突状细胞相关性C-型凝集素-1(Dectin-1)水平分别为(11.86 ± 2.25)和(10.58 ± 2.13) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,免疫球蛋白M(IgM)水平分别为(1.13 ± 0.33)和(1.33 ± 0.26) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,免疫球蛋白E(IgE)水平分别为(1.09 ± 0.27)和(0.90 ± 0.25) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。对照组的药物不良反应主要有恶心、丙氨酸转氨酶增高、碱性磷酸酶增高和幻觉,试验组的药物不良反应主要有恶心、呕吐、丙氨酸转氨酶增高、天冬氨酸转氨酶增高和低钾血症。对照组和试验组的药物不良反应总发生率分别为13.95%(6例/43例)和14.63%(6例/41例),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 泊沙康唑注射液与注射用伏立康唑治疗肺结核并发IPA患者均可获得良好临床应答,泊沙康唑在降低真菌负荷、改善肺功能、调节免疫炎症方面更具优势,2者安全性相当。泊沙康唑起效可能较慢,表现为发热消退时间延长,但远期肺功能获益更显著。

关键词:泊沙康唑注射液;注射用伏立康唑;肺结核;侵袭性肺曲霉病;肺功能**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.001

中图分类号:R563

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)04-0451-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of posaconazole injection and voriconazole injection in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis complicated with invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** Patients with pulmonary tuberculosis complicated with IPA were divided into control group and treatment group according to the treatment methods. Both groups maintained standardized anti-tuberculosis treatment. At the same time, the control group was given voriconazole for injection at a dose of $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ivgtt}$, $q12 \text{ h}$ on the first day; from the second day, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ivgtt}$, $q12 \text{ h}$. When the patient's clinical condition was stable, switched to oral voriconazole tablets, 200 mg per dose, $q12 \text{ h}$. Treatment group was also given posaconazole injection, initially intravenously, with a dose of 300 mg ivgtt, $q12 \text{ h}$ on the first day; from the second day, 300 mg ivgtt, qd ; when the patient's clinical condition was stable, oral posaconazole oral suspension were switched to, 400 mg each time, bid . Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy, clinical symptom relief, galactomannan (GM) and $1-3-\beta\text{-D}$ glucan (BG) levels, lung function parameters, immune and inflammatory indicators were compared between the two groups of patients, and safety evaluation was carried out. **Results** A total of 84 patients were enrolled, with 43 cases in control group and 41 cases in treatment group. The clinical effective rates in control group and treatment group were 79.07% (34 cases/43 cases) and 87.80% (36 cases/41 cases), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The fever subsided time in control group and treatment group were (7.53 ± 1.39) and (8.37 ± 1.65) d, respectively; the recovery time of respiratory function were (5.26 ± 1.66) and (4.44 ± 1.70) months, respectively; the GM levels were (0.44 ± 0.13) and $(0.36 \pm 0.11) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; BG levels were (25.62 ± 5.86) and $(22.77 \pm 5.34) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the arterial oxygen saturation (SaO_2) levels were $(95.63 \pm 1.70)\%$ and $(96.56 \pm 1.70)\%$, respectively; the pulmonary dynamic compliance (C_{dyn}) levels were (32.25 ± 4.65) and $(34.72 \pm 4.49) \text{ mL} \cdot \text{cm H}_2\text{O}^{-1}$, respectively; the levels of response frequency (F_{res}) were (11.39 ± 1.78) and $(10.46 \pm 1.75) \text{ Hz}$, respectively; the levels of maximum ventilation (MVV) were (78.12 ± 8.87) and $(83.68 \pm 8.19) \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively; the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) levels were $(62.93 \pm 4.37)\%$ and $(65.44 \pm 4.11)\%$, respectively; the levels of interleukin 5 ($\text{IL}-5$) were (1.31 ± 0.38) and $(1.11 \pm 0.32) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of interleukin 17 ($\text{IL}-17$) were (14.54 ± 2.83) and $(13.22 \pm 2.57) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of dendritic cell-associated C-type lectin-1 ($\text{Dectin}-1$) were (11.86 ± 2.25) and $(10.58 \pm 2.13) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the immunoglobulinM (IgM) levels were (1.13 ± 0.33) and $(1.33 \pm 0.26) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the immunoglobulin E (IgE) levels were (1.09 ± 0.27) and $(0.90 \pm 0.25) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. There were statistically significant differences in the above indexes between treatment group and control group ($P < 0.05, P < 0.01$). Regarding adverse drug reactions, control group primarily experienced nausea, elevated alanine aminotransferase, increased alkaline phosphatase and hallucinations, whereas the treatment group mainly reported nausea, vomiting, elevated alanine aminotransferase, elevated aspartate aminotransferase and hypokalemia. The total incidence of adverse drug reactions was 13.95% (6 cases/43 cases) in control group and 14.63% (6 cases/41 cases) in treatment group, with no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Both posaconazole injection and voriconazole injection can achieve good clinical responses in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis complicated by IPA. Posaconazole has advantages in reducing fungal burden, improving lung function, and regulating immune inflammation. The safety of the two groups is equivalent. Posaconazole may have a slower onset of action, manifested by a longer time to resolve fever, but the long-term benefit in lung function is more significant.

Key words: posaconazole injection; voriconazole for injection; pulmonary tuberculosis; invasive pulmonary aspergillosis; pulmonary function

肺结核是我国常见传染性疾病,不规范联合用药将导致耐药结核病增多^[1]。结核菌感染可以破坏肺结构并抑制宿主免疫,为曲霉定植创造条件,使肺结核合并

侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)病情复杂、治疗棘手^[2]。伏立康唑是IPA一线用药,但治疗窗窄,剂量不当易致疗效不佳或药物不良反

应^[3]。泊沙康唑属于新型三唑类药物,抗菌谱更广^[4]。在2者联用抗结核药时存在重要药物相互作用,利福霉素类为强效细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶诱导剂,可以显著降低三唑类血药浓度。伏立康唑与利福平联用属禁忌;泊沙康唑虽主要经 UDP-葡萄糖醛酸转移酶代谢,但其暴露水平仍可能受影响。因此,在保证抗结核疗效前提下,选择合适三唑类药物至关重要。目前,2者在肺结核并发 IPA 中的应用仍需进一步研究。基于泊沙康唑抗菌谱更广、药物相互作用风险较低及药代动力学特点,本研究旨在探讨其在降低真菌负荷、改善肺功能和调节免疫炎症方面与伏立康唑的比较,旨在为临床用药选择提供参考依据。

材料、对象与方法

1 病例收集

2023年6月至2024年12月以本院收治的肺结核并发 IPA 患者纳入为研究对象。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准(伦理批号:XYFY2025-KL012-03)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 ①符合《世界卫生组织结核病整合指南模块3:诊断——结核感染检测》^[5]中关于肺结核的诊断标准;②肺结核病程均 ≥ 1 年;③咯血量均 ≤ 500 mL;④并发 IPA,经体格检查、实验室检查、影像学检查确诊,组织样本通过细胞学、显微镜或培养确认真菌成分;⑤年龄 ≥ 18 岁,体质量 ≥ 50 kg;⑥临床综合征持续时间 ≤ 1 个月;⑦未接受可能干扰研究结果的其它抗真菌预防或治疗药物;⑧生存期 > 3 个月,临床资料完整。

排除标准 ①合并严重肝肾损伤、其他感染性疾病和恶性肿瘤者;②慢性或难治性曲霉病,复发或既往抗真菌治疗无效者;③混合感染(如毛霉菌)、肺结核病、过敏性支气管肺曲霉病或曲霉菌球者;④妊娠、计划妊娠或哺乳期女性;⑤有活动性胰腺炎或慢性胰腺炎者;⑥合并心血管疾病与乳糖代谢不良者;⑦认知功能障碍、有精神疾病史者;⑧需要人工通气或急性持续气道正压通气者。

2 药品、试剂与仪器

泊沙康唑注射液,规格:每支 16.7 mL/300 mg,批号:B110119,批准文号:国药准字 HJ20210008,法国 FAREVA Mirabel 公司生产;泊沙康唑口服混悬液,规格:40 mg $\cdot$ mL⁻¹,批号:B113991,批准文号:H20181110,加拿大 Patheon Inc., Whitby Operations 公司生产;注射用伏立康唑,规格:每支 0.2 g,批号:

24120501,批准文号:国药准字 H20233160,福安药业集团湖北人民制药有限公司生产;伏立康唑片,规格:每片 200 mg,批号:20241203,批准文号:国药准字 H20223331,北京双鹭药业股份有限公司生产;半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)、白细胞介素-5(interleukin 5, IL-5)和 IL-17 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,均由湖北武汉佰瑞得生物技术有限公司生产;树突状细胞相关性 C-型凝集素-1(dendritic cell-associated C-type lectin-1, Dectin-1) ELISA 试剂盒,上海将来实业股份有限公司生产;免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、IgE ELISA 试剂盒,均由湖北武汉菲恩生物科技有限公司生产。

MB-80 微生物快速检测系统,北京金山川科技发展有限公司产品;Master ScreenTM PFT System 肺功能仪,德国耶格公司产品;GEM4000 血气分析仪,美国沃芬公司产品。

3 分组与治疗方法

根据治疗方法将纳入的患者分为对照组和试验组。2组均维持规范的抗结核治疗,包括异烟肼、吡嗪酰胺等联合用药。对照组同时给予注射用伏立康唑治疗,初始静脉给药,首日剂量 6 mg $\cdot$ kg⁻¹, q12 h;从第2天起,4 mg $\cdot$ kg⁻¹, q12 h;当患者临床稳定后(体温正常、影像学改善、无严重药物不良反应),转为口服伏立康唑片,每次 200 mg, q12 h(肝功能不全患者, Child-Pugh A/B 级患者需减少剂量 50%,如首日 3 mg $\cdot$ kg⁻¹,维持剂量 2 mg $\cdot$ kg⁻¹, q12 h 等)。对照组有 3 例(7.0%)为 Child-Pugh A 级肝功能不全,均将伏立康唑片维持剂量减半(2 mg $\cdot$ kg⁻¹, q12 h)。试验组在规范抗结核治疗的基础上,给予泊沙康唑注射液治疗,初始静脉给药,首日剂量 300 mg, q12 h;从第2天起,300 mg, qd;当患者临床稳定后,转为口服泊沙康唑口服混悬液,每天 2 次,每次 400 mg。2组均治疗 12 w。

4 观察指标与疗效判定

临床症状缓解情况^[6] 记录 2 组患者发热消退、咳嗽减轻、咯血停止、呼吸功能恢复时间。

GM 和 1-3- β -D 葡聚糖(1,3- β -D-glucan, BG)水平^[7] 于治疗前后,分别取患者外周静脉血,用酶联免疫吸附试验法测定血清 GM 水平,用微生物快速检测系统测定 BG 水平。

肺功能参数^[8] 于治疗前后,用肺功能仪测定患者的肺动态顺应性(dynamic lung compliance, C_{dyn})、肺响应频率(response frequency, F_{res})、最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)和一氧化碳弥散量

(diffusing capacity for carbon monoxide,DLCO),用血气分析仪测定血氧饱和度(arterial oxygen saturation,SaO₂)。

免疫和炎症指标^[7] 于治疗前后,分别取患者外周静脉血,用酶联免疫吸附试验法测定 IL-5、IL-17、Dectin-1、IgM 和 IgE 水平。

临床疗效评价^[9] 完全应答:影像学(肺部浸润或空洞缩小)病灶吸收≥90%、微生物学清除(痰培养转阴)、临床症状消失(发热、咳嗽、咯血、呼吸困难);部分应答:影像学改善≥50%、微生物学部分清除、症状减轻;无应答:未达上述标准或病情恶化。应答率=(完全应答例数+部分应答例数)/总例数×100%。

安全性评价 统计治疗过程中出现肝功能、肾功能、血常规异常等药物不良反应发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料先行 Shapiro-Wilk 正态性检验,本研究中所有计量资料均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验。

结 果

1 一般资料

共筛选肺结核并发 IPA 患者 98 例,14 例因不符合入选标准被排除(包括合并严重肝肾损伤 6 例、其他感染性疾病 3 例、妊娠 1 例、恶性肿瘤 2 例、认知功能障碍 2 例),最终对照组纳入 43 例,试验组纳入 41 例。2 组患者的性别、年龄、体质量指数、入院时咯血量、肺结核病程、肺曲霉感染时长、肺结核严重程度、嗜酸性粒细胞、心率、收缩压和舒张压等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者临床症状缓解情况的比较

试验组发热消退时间显著长于对照组($P < 0.05$),试验组呼吸功能恢复时间显著短于对照组($P < 0.05$),2 组患者咳嗽减轻、咯血停止时间比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

3 2 组患者 GM 和 BG 水平的比较

治疗后,2 组患者的 GM 和 BG 水平均显著降低

(均 $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 3。

4 2 组患者肺功能参数的比较

治疗后,2 组患者的 Fres 水平均显著降低(均 $P < 0.001$),试验组患者的 Fres 显著低于对照组($P < 0.05$);2 组患者的 SaO₂、Cdyn、MVV 和 DLCO 水平均显著升高(均 $P < 0.001$),试验组的上述指标均

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Item	Control($n=43$)	Treatment($n=41$)
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	52.14 $\pm$ 5.50	51.83 $\pm$ 5.53
Gender($n, \%$)		
Male	26(60.47)	26(63.41)
Female	17(39.53)	15(36.59)
Body mass index($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}, \bar{x} \pm s$)	23.14 $\pm$ 2.08	23.33 $\pm$ 1.90
Amount of hemoptysis on admission($\text{mL}, \bar{x} \pm s$)	353.12 $\pm$ 42.38	341.46 $\pm$ 41.53
Course of pulmonary tuberculosis(year, $\bar{x} \pm s$)	4.14 $\pm$ 1.42	4.37 $\pm$ 1.64
Duration of pulmonary aspergillus infection(d, $\bar{x} \pm s$)	4.64 $\pm$ 1.46	4.66 $\pm$ 1.82
Severity of pulmonary tuberculosis($n, \%$)		
Mild	11(25.58)	12(29.27)
Moderate	22(51.16)	20(48.78)
Severe	10(23.26)	9(21.95)
Eosinophils($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	0.85 $\pm$ 0.20	0.83 $\pm$ 0.27
Heart rate($\text{beats} \cdot \text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	79.53 $\pm$ 8.33	79.15 $\pm$ 7.21
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	126.28 $\pm$ 10.28	128.71 $\pm$ 9.50
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.12 $\pm$ 6.45	78.46 $\pm$ 7.17

Control group: Administer voriconazole; Treatment group: Administer posaconazole.

表 2 2 组患者临床症状缓解情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the clinical symptom relief between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=43$)	Treatment($n=41$)
Fever subsided(d)	7.53 $\pm$ 1.39	8.37 $\pm$ 1.65*
Cough alleviated(d)	21.88 $\pm$ 3.22	22.71 $\pm$ 3.62
Hemoptysis ceased(d)	12.58 $\pm$ 2.78	13.66 $\pm$ 2.70
Respiratory function restored(month)	5.26 $\pm$ 1.66	4.44 $\pm$ 1.70*

Compared with control group, * $P < 0.05$.

表 3 2 组患者半乳甘露聚糖(GM)和 1-3- β -D 葡聚糖(BG)水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of galactomannan (GM) and 1,3- β -D-glucan (BG) levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=43$)		Treatmen($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
GM($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	0.85 $\pm$ 0.28	0.44 $\pm$ 0.13 ^{###}	0.88 $\pm$ 0.24	0.36 $\pm$ 0.11 ^{####*}
BG($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	51.65 $\pm$ 8.27	25.62 $\pm$ 5.86 ^{###}	52.92 $\pm$ 8.96	22.77 $\pm$ 5.34 ^{####*}

Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$.

显著高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 4。

5 2 组患者免疫、炎症指标的比较

治疗后, 2 组患者的 IL-5、IL-17、Dectin-1 和 IgE 水平均显著降低 (均 $P < 0.001$), 且试验组均显著低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 2 组患者的 IgM 水平均显著升高 (均 $P < 0.001$), 且试验组显著高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

6 2 组患者的临床疗效评价

治疗后, 试验组应答率为 87.80%、对照组应答率为 79.07%, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

7 安全性评价

对照组患者出现恶心 2 例、丙氨酸转氨酶增高 2 例、碱性磷酸酶增高 1 例、幻觉 1 例, 药物不良反应总

发生率为 13.95% (6 例/43 例); 试验组患者出现恶心 2 例、呕吐 1 例、丙氨酸转氨酶增高 1 例、天冬氨酸转氨酶增高 1 例、低钾血症 1 例, 药物不良反应总发生率为 14.63% (6 例/41 例)。2 组患者药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 6 2 组患者治疗应答情况的比较 (n , %)

Table 6 Comparison of treatment responses between the two groups of patients (n , %)

Item	Control ($n = 43$)	Treatment ($n = 41$)
Complete response	18 (41.86)	21 (51.22)
Partial response	16 (37.21)	15 (36.59)
No response	9 (20.93)	5 (12.20)
Total response	34 (79.07)	36 (87.80)

表 4 2 组患者肺功能参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of pulmonary function parameters between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 43$)		Treatment ($n = 41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SaO ₂ (%)	92.63 $\pm$ 2.33	95.63 $\pm$ 1.70 ^{###}	92.46 $\pm$ 2.30	96.56 $\pm$ 1.70 ^{###*}
Cdyn (mL $\cdot$ cmH ₂ O ⁻¹)	21.77 $\pm$ 4.32	32.25 $\pm$ 4.65 ^{###}	22.45 $\pm$ 4.14	34.72 $\pm$ 4.49 ^{###*}
Fres (Hz)	18.93 $\pm$ 2.54	11.39 $\pm$ 1.78 ^{###}	19.10 $\pm$ 2.37	10.46 $\pm$ 1.75 ^{###*}
MVV (L $\cdot$ min ⁻¹)	68.19 $\pm$ 9.65	78.12 $\pm$ 8.87 ^{###}	69.20 $\pm$ 9.15	83.68 $\pm$ 8.19 ^{###**}
DLCO (%)	53.91 $\pm$ 7.29	62.93 $\pm$ 4.37 ^{###}	53.34 $\pm$ 6.72	65.44 $\pm$ 4.11 ^{###**}

SaO₂: Arterial oxygen saturation; Cdyn: Dynamic lung compliance; Fres: Response frequency; MVV: Maximal voluntary ventilation; DLCO: Diffusing capacity for carbon monoxide; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$; Compared with control group at the same group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

表 5 2 组患者免疫和炎症指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of immune and inflammatory markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 43$)		Treatment ($n = 41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-5 (ng $\cdot$ L ⁻¹)	2.17 $\pm$ 0.52	1.31 $\pm$ 0.38 ^{###}	2.24 $\pm$ 0.46	1.11 $\pm$ 0.32 ^{###*}
IL-17 (ng $\cdot$ L ⁻¹)	17.67 $\pm$ 3.14	14.54 $\pm$ 2.83 ^{###}	17.56 $\pm$ 3.08	13.22 $\pm$ 2.57 ^{###*}
Dectin-1 (ng $\cdot$ L ⁻¹)	15.29 $\pm$ 2.56	11.86 $\pm$ 2.25 ^{###}	15.13 $\pm$ 2.38	10.58 $\pm$ 2.13 ^{###*}
IgM (g $\cdot$ L ⁻¹)	0.64 $\pm$ 0.14	1.13 $\pm$ 0.33 ^{###}	0.70 $\pm$ 0.16	1.33 $\pm$ 0.26 ^{###*}
IgE (g $\cdot$ L ⁻¹)	5.93 $\pm$ 1.21	1.09 $\pm$ 0.27 ^{###}	5.79 $\pm$ 1.18	0.90 $\pm$ 0.25 ^{###*}

IL-5: Interleukin 5; IL-17: Interleukin 17; Dectin-1: Dendritic cell-associated C-type lectin-1; IgM: Immunoglobulin M; IgE: Immunoglobulin E; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

讨 论

肺结核与 IPA 均为破坏性肺部疾病, 2 者并存时因临床表现相似易漏诊误诊, 且药物相互作用使治疗选择受限^[10]。曲霉菌毒素可以致组织坏死、出血, 加重肺损伤。泊沙康唑预防 IPA 成功率高于其他三唑类, 伏立康唑虽有效但个体差异较大^[11-12]。本研究显示, 试验组与对照组的应答率在统计学上差异无统

计学意义, 2 组应答率相差 8.73%, 提示可能存在 II 型错误, 与样本量较小有关, 后续需扩大样本验证。

结核空洞易形成曲霉球, 伴空洞、低蛋白血症者治疗失败率高^[13]。本研究中, 试验组发热消退时间长于对照组, 但呼吸功能恢复时间短于对照组; 咳嗽减轻、咯血停止时间在统计学上差异无统计学意义, 提示泊沙康唑可能更有效改善肺部炎症和真菌感染导致的肺损伤, 但其起效较慢, 或需更长时间控制炎

症反应。从药代动力学看,伏立康唑为浓度依赖性药物,早期血药浓度高,可以更快控制感染症状;泊沙康唑为时间依赖性药物,需持续暴露发挥最大疗效,故早期发热控制较慢,但真菌清除更彻底,远期肺功能获益更显著^[14]。发热消退延长作为局限性,提示临床需注意其起效慢的特点。

本研究发现,治疗后,2组的GM和BG水平均显著下降,试验组更低,提示泊沙康唑在降低真菌负荷方面更优,可能与其对耐药菌株有效、生物膜穿透力强及抑制细胞壁成分释放有关^[15]。SaO₂反映肺部氧合能力,IPA导致肺组织破坏和炎症,进而降低氧合水平,继发气道炎症致使Fres升高。IPA影响肺通气功能,限制患者呼吸储备能力,破坏肺泡-毛细血管膜,降低气体交换效率。本研究中,治疗后,2组的SaO₂、Cdyn、MVV和DLCO均显著升高,且试验组均显著优于对照组;Fres显著降低,试验组更低,提示泊沙康唑能够更显著改善肺通气、弥散功能和气道阻力,可能与减轻炎症和肺损伤有关。

IL-5和IL-17可以加重炎症反应,加剧肺组织损伤。Dectin-1为真菌识别受体,过度激活可导致炎症因子风暴。本研究发现,治疗后,2组的IL-5、IL-17、Dectin-1和IgE均显著降低,且试验组均更低;IgM均显著升高,且试验组更高,提示泊沙康唑可以下调过度免疫反应并增强体液免疫。

在安全性方面,2组的药物不良反应总发生率在统计学上差异均无统计学意义,伏立康唑特有的幻觉药物不良反应与其中枢神经系统高渗透性有关,而泊沙康唑组出现的低钾血症也需临床关注。多项Meta分析显示,三唑类抗真菌药物总体安全性优于两性霉素B,泊沙康唑与伏立康唑在不良事件发生率方面,在统计学上差异无统计学意义,但泊沙康唑的肝毒性风险可能略低^[16-17]。本研究样本量较小,存在Ⅱ型错误风险,且为回顾性单中心设计,结论外推至免疫缺陷或重症监护患者群体时需谨慎,抗结核方案中避免利福霉素与三唑类联用的策略在不同人群中适用性可能存异,同时,仅随访12周,未评估复发率,后续应延长至24周以上。发热消退时间试验组长于对照组这一现象,虽可从药代动力学角度解释,但未进行治疗药物监测,难以关联血药浓度与疗效。

本研究提示:泊沙康唑与伏立康唑治疗肺结核并发IPA患者均有效,泊沙康唑在降低真菌负荷、改善肺功能、调节免疫炎症方面更具优势,2者安全性相当。泊沙康唑起效较慢但远期肺功能获益显著,可作为有效治疗选择。

参考文献:

- [1] 沈凌筠,杨永锐,陆霓虹,等. 益补方对肺结核合并糖尿病患者近期疗效及T细胞亚群的影响[J]. 世界中医药,2023,18(17):2492—2497.
- [2] 张蕾,赵钊,沈彦,等. 半乳甘露聚糖化学发光法与酶联免疫法检测对侵袭性肺曲霉病诊断价值的比较[J]. 中国真菌学杂志,2024,19(3):268—272.
- [3] 李雅暄,李兴德,王国徽,等. 基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑血药浓度影响的Meta分析[J]. 中国药房,2025,36(2):225—231.
- [4] 张飞雨,张瑞霞,魏晓晨,等. UGT1A4*3基因多态性对恶性血液病患者泊沙康唑血药浓度及侵袭性真菌病预防疗效的影响[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(22):2628—2632.
- [5] 辛赫男,高磊. 《世界卫生组织结核病整合指南模块3:诊断——结核感染检测》解读[J]. 中国防痨杂志,2023,45(7):639—643.
- [6] 叶婷婷,何雨茜,梅清,等. 重症医学科侵袭性肺曲霉病临床特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(5):332—337.
- [7] 孙勇,朱园园,张珂,等. 米卡芬净治疗脓毒症对侵袭性真菌感染发生率及血清BG和GM水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(13):2034—2038.
- [8] 徐慧,赵登峰,王森,等. 肺部感染对慢性阻塞性肺病患者呼吸功能状态与细胞因子表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(7):1011—1014.
- [9] MAERTENS J A, RAHAV G, LEE D G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: A phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2021,397(10273):499—509.
- [10] 戴广川,陈珊珊,高卫卫,等. 肺结核合并侵袭性曲霉菌支气管肺炎一例[J]. 中国防痨杂志,2024,46(7):849—852.
- [11] 屈若尘,于静,王子阳,等. 泊沙康唑联用PPI对恶性血液病患者血药浓度和侵袭性真菌感染的影响[J]. 中国药房,2023,34(10):1237—1241.
- [12] 袁梦莹,潘婷,何霞,等. 老年共病患者使用伏立康唑时药物基因型与血药浓度的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(8):1090—1094.
- [13] 陈永刚,喻明丽,罗季,等. 基于CYP2C19基因多态性检测指导伏立康唑治疗肺结核合并肺曲霉病的疗效及影响因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2025,25(2):132—139.
- [14] 杨森,吴上志,黄展航,等. CYP2C19基因多态性对肺部侵袭性真菌感染患儿伏立康唑血药谷浓度的影响及其潜在机制[J]. 解放军医学杂志,2023,48(10):1174—1179.
- [15] 嵇利芳,翁伯琴,姚萍丽,等. COPD合并肺部真菌感染外周血(1-3)- β -D葡聚糖和淋巴细胞CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺水平变化[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(13):1960—1964.
- [16] ZHU L, YANG X, LI K, et al. Efficacy and safety of antifungal medicines in the treatment of invasive aspergillosis: A network Meta-analysis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2025,35(9):1173—1179.
- [17] DE COSSIO TEJIDO S, SALAVERT LLETÍ M. Impact of current clinical guidelines on the management of invasive fungal disease[J]. *Rev Iberoam Micol*,2025,42(1):15—21.