

氟康唑治疗不同部位念珠菌感染疗效的系统评价

崔南南^{1,2*}, 朱立勤^{1,3#}(1.天津医科大学一中心临床学院,天津 300192;2.天津市海河医院,天津 300350;3.天津市第一中心医院,天津 300192)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2962-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.30

摘要 目的:系统评价氟康唑治疗不同部位念珠菌感染的疗效,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、EMBASE、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集氟康唑(试验组)对比其他抗真菌药物(对照组)治疗不同部位念珠菌感染的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用 Rev Man 5.1 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项 RCT,合计 1 966 例患者。Meta 分析结果显示,试验组治疗念珠菌血症的有效率显著低于对照组 [OR=0.48, 95% CI(0.29, 0.77), $P=0.003$], 治疗食道念珠菌感染的有效率与对照组比较差异无统计学意义 [OR=1.15, 95% CI(0.74, 1.78), $P=0.52$]。结论:氟康唑治疗念珠菌血症的疗效不及阿尼芬净,与两性霉素 B 相当;治疗食道念珠菌感染的疗效与伊曲康唑、伏立康唑、阿尼芬净、米卡芬净相当。受纳入研究方法学的限制,该结论有待高质量、大样本、长期随访的 RCT 进一步证实。

关键词 氟康唑;念珠菌;系统评价;疗效

Systematic Review of the Efficacy of Fluconazole in the Treatment of Candida Infections in Different Parts

CUI Nan-nan^{1, 2}, ZHU Li-qin^{1, 3} (1.The First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of fluconazole in the treatment of candida infections in different parts, and provide evidence-based reference. METHODS: Cochrane library, Medline, EMBASE, PubMed, CBM, CJD, VIP database and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of fluconazole (test group) vs. other antifungal agents (control group) in the treatment of candida infections in different parts. After information collection and quality evaluation, the Meta-analysis was performed by Rev Man 5.1 software. RESULTS: There were totally 6 literatures included, involving 1 966 patients. Meta-analysis results showed that the effectiveness in test group was lower than control group in the treatment of candidemia [OR=0.48, 95% CI(0.29, 0.77), $P=0.003$]; compared with control group, there were no significant differences in the effectiveness in the treatment of esophagus candidemia [OR=1.15, 95% CI(0.74, 1.78), $P=0.52$]. CONCLUSIONS: The efficacy of fluconazole in the treatment of candidemia is no better than anidulafungin and equivalent with amphotericin B; the efficacy of fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis is equivalent with itraconazole, voriconazole, anidulafungin and micafungin. Due to the limit of included studies, it remains to be further verified by high-quality, large-sample and long follow-up RCTs.

KEYWORDS Fluconazole; Candida; Systematic review; Efficacy

lin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in Germany[J]. *Infection*, 2009, 37(2):123.

- [5] Paladino JA, Gudgeon LD, Forrest A. Azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2002, 122(4):1 272.
- [6] van Valkengoed IG, Postma MJ, Morré SA, *et al.* Cost-effective analysis of a population based screening programme for asymptomatic chlamydia trachomatis infections in women by means of home obtained urine speci-

mens[J]. *Sex Transm Infect*, 2001, 77(4):276.

- [7] Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2001, 119(5):1 439.
- [8] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al.* Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2):27.
- [9] Ray WA, Murray KT, Hall K, *et al.* Azithromycin and the risk of cardiovascular death [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(20):1 881.

* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。电话: 022-58830136。E-mail: cnn888@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药理学。电话: 022-23626417。E-mail: zliq0713@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2014-09-27 修回日期: 2015-05-29)
(编辑: 申琳琳)

念珠菌病是由念珠菌的某些种群引起的原发或继发感染,轻者仅累及皮肤、黏膜,重者可致念珠菌菌血症及某些器官的侵袭性感染。根据念珠菌感染的不同部位及时、正确地使用抗真菌药物,对于改善患者预后有重要的意义。氟康唑(Fluconazole, FCZ)可通过竞争性抑制真菌中麦角甾醇的合成从而抑制或杀灭真菌的三唑类抗真菌药物,对治疗深部真菌感染有显著疗效。在美国感染病学会2009年更新的念珠菌病诊疗指南中,氟康唑治疗念珠菌血症的疗效与两性霉素B相当。氟康唑同时也一直作为口咽部、食管及阴道念珠菌感染的标准治疗方案^[1]。近年来,由于氟康唑的广泛使用,念珠菌对其耐药性已成为临床治疗中一个重点关注的问题^[2]。因此,本文系统评价了氟康唑治疗不同部位念珠菌感染的有效性,以为临床应用提供科学的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄>12周岁,经化验证实有念珠菌感染的患者,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予氟康唑治疗,对照组患者给予其他抗真菌药物治疗。口服或静脉给药均可。

1.1.4 结局指标 有效率(临床症状消失,标本培养转为阴性的人数占患者总人数的百分比)。

1.2 排除标准

①混合有其他真菌感染患者;②在治疗过程中继发交叉感染(细菌)者;③治疗前7d有全身抗真菌治疗者。

1.3 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、Medline、EMBASE、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索时限为各数据库建库起至2013年12月。同时,手工检索相关会议的论文集,追查纳入研究的参考文献,如果资料不全,与作者联系获取相关资料。运用逻辑符、通配符、范围算符等制定检索式,中文文献检索主题为:“氟康唑”“念珠菌”;英文文献检索主题为:“Fluconazole”“Candida”,并限定为“Clinical trial”或“Randomized controlled trial”。

1.4 文献的筛选与数据提取

所有文献均由两位评价者独立按照纳入/排除标准进行筛选,经阅读题目和摘要后,排除明显不符合标准的文献,对可能符合的进行全文阅读。两位评价者共同决定文献是否纳入,如有分歧通过讨论或经第三人裁定。用统一设计的表格提取资料,包括第一作者、发表时间、患者年龄、纳入标准、排除标准、干预措施、疗程、样本量、结局指标。由两位评价者独立提取资料,意见不同时通过讨论或提请第三方决定。

1.5 纳入研究的质量评价方法

采用Jadad改良法制定的量表评价纳入RCT的质量,总分为1~3分的研究视为低质量研究,4~7分为高质量研究。由两位评价者独立进行质量评价,意见不同时通过讨论或交由第三方决定。

1.6 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行分析,计数资料采用比值比(OR)作为有效性的统计量,各效应

量均以95%可信区间(CI)表示。在合并数据进行Meta分析前,先对纳入研究的临床异质性和方法异质性进行分析,采用 χ^2 检验进行统计学异质性检验(检验水准 $\alpha=0.1$)。若各研究结果不存在异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型分析,计算合并统计量;反之,则采用随机效应模型分析。必要时,进行亚组分析或敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

初步检索得到3226篇文献,经过筛选,按照纳入与排除标准,最终纳入6项研究^[3-8],共1966例患者,纳入研究的基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	发表年份	例数		念珠菌感染部位	试验组用法用量	对照组用法用量
		试验组/对照组				
刘伟 ^[3]	2013	61/74		血液	氟康唑首剂800mg,维持剂量400mg/d,静脉注射,每日1次	阿尼芬净首剂200mg,维持剂量100mg/d,静脉注射,每日1次
Rex JH ^[4]	1994	103/103		血液	氟康唑400mg,静脉注射,每日1次	两性霉素B(0.5±0.01)mg/kg,静脉注射,每日1次
Krause DS ^[5]	2004	255/249		食道	氟康唑首剂200mg,维持剂量100mg/d,口服	阿尼芬净首剂100mg,维持剂量50mg/d,静脉注射,每日1次
Ally R ^[6]	2001	115/141		食道	氟康唑首剂400mg,维持剂量200mg/d,静脉注射,每日1次	伏立康唑200mg,口服,每日2次
de Wet NT ^[7]	2005	260/258		食道	氟康唑200mg,静脉注射,每日1次	米卡芬净150mg,静脉注射,每日1次
Wilcox CM ^[8]	1997	57/53		食道	氟康唑200mg,口服,每日1次	伊曲康唑100mg,口服,每日1次

纳入的6项研究均为RCT^[3-8],有2项研究描述了具体的随机方法^[3,6],其中1项研究采用计算机产生的随机数字^[6],1项研究采用入院单双号随机^[3],其余研究未说明具体的随机方法。有4项研究采用双盲^[5-8],1项研究未使用盲法^[4],1项研究没有描述盲法的使用情况^[3]。6项研究均未描述分配隐藏情况,均报告了失访和退出情况^[3-8]。4项研究为高质量研究^[5-8],2项研究为低质量研究^[3-4]。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 念珠菌血症 2项研究报道了治疗念珠菌血症的有效率^[3-4],各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=45%$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.48, 95%CI(0.29, 0.77), $P=0.003$]。

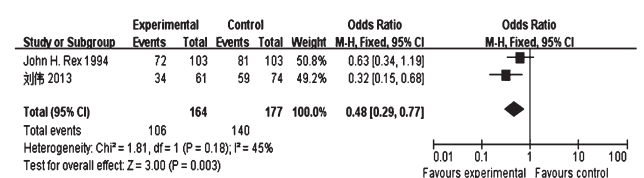


图1 两种治疗方案治疗念珠菌血症有效率的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the effectiveness of 2 therapies in the treatment of candidemia

2.2.2 食道念珠菌感染 4项研究报道了治疗食道念珠菌感染的有效率^[5-8],各研究间无统计学异质性($P=0.32, I^2=15%$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者有效率比较差异无统计学意义[OR=1.15, 95%CI(0.74, 1.78), $P=0.52$]。

2.3 安全性

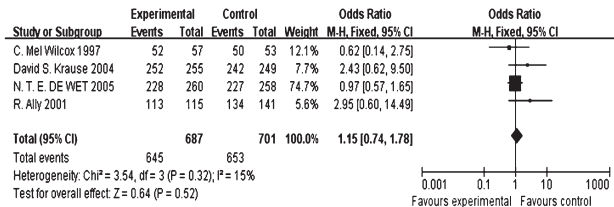


图2 两种方案治疗食道念珠菌感染有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effectiveness of 2 therapies in the treatment of esophageal candidiasis

纳入研究中两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明药物安全性良好。但由于纳入文献数较少,故需扩大样本量进行比较才能得出正确结论。

3 讨论

本研究纳入6项RCT,系统评价了氟康唑对比两性霉素B、伊曲康唑、阿尼芬净、伏立康唑、米卡芬净等药物治疗不同部位念珠菌感染的疗效。氟康唑是使用最为广泛的三唑类抗真菌药物之一,其作用机制主要为高度选择性干扰真菌的细胞色素P₄₅₀的活性,从而抑制真菌细胞膜上麦角固醇的生物合成。口服及静脉使用效果均较好。氟康唑对于念珠菌,尤其是白色念珠菌具有较高的敏感性。

念珠菌血症仅为单次或多次血培养念珠菌阳性但无器官受累的证据,最常见的临床表现为发热,患者体温常可超过38℃,偶有畏寒、寒战和血压降低^[9]。阿尼芬净是第三代棘白菌素类的半合成抗真菌药,是两性霉素B的衍生物^[10]。在本研究中,在治疗念珠菌血症方面阿尼芬净与氟康唑存在显著性差异,阿尼芬净比氟康唑效果更好。

食道念珠菌感染较重者临床上多表现吞咽疼痛、咽下异物感、咽下不适,部分患者出现吞咽困难。最常见症状为疼痛性吞咽困难、胸骨下痛、呕吐及胃肠道出血,最终使病程加重到更为严重的侵入性疾病。伊曲康唑、伏立康唑与氟康唑同为三唑类抗真菌药,作用机制相似。米卡芬净是棘白菌素类抗真菌药,能够非竞争性抑制 β -1,3-D葡聚糖合成酶的活性从而抑制真菌细胞壁合成,由于哺乳动物细胞缺乏 β -1,3-D葡聚糖合成酶,故该类化合物对真菌细胞具有较高的特异性,能迅速杀灭真菌,而对人体正常细胞影响不大^[11]。本研究结果表明,氟康唑与伊曲康唑、伏立康唑、阿尼芬净、米卡芬净对于食道念珠菌感染治疗的疗效差异无统计学意义。

念珠菌尿本身并不是治疗的指征,但它是发生侵袭性念珠菌感染的一个重要易感因素和征兆^[12]。对于重度念珠菌尿的危重患者,同时有发生侵袭性感染的易感因素时,可考虑临床干预。由于只有1项研究^[13],故未进行Meta分析。该文献提示,氟康唑对于念珠菌尿的短期治疗是有效的,但对超过14d的长期念珠菌尿,氟康唑的治疗效果并不如人意^[13]。

本次系统评价存在一定的局限性:(1)采用Jadad量表评价,有4项研究为高质量,其他为低质量,对研究结果造成一定的影响。(2)纳入研究数量偏少,样本量也不大,结果稳定性偏低。

综上所述,氟康唑治疗念珠菌血症的疗效不及阿尼芬净,与两性霉素B相当;治疗食道念珠菌感染的疗效与伊曲康唑、伏立康唑、阿尼芬净、米卡芬净相当。受纳入研究方法学的限

制,该结论有待高质量、大样本、长期随访的RCT进一步证实。

参考文献

- [1] 姚瑜.解读美国传染病协会2009年版念珠菌病诊疗指南[J].国外医药抗生素分册,2010,31(2):75.
- [2] 江岑,董丹凤,俞焯秦,等.3种念珠菌对氟康唑耐药的易感性及耐药机制比较[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(4):296.
- [3] 刘伟,杨庆宇.阿尼芬净与氟康唑治疗白色念珠菌引起念珠菌血症的疗效对比[J].中国医院药学杂志,2013,33(10):806.
- [4] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(20):1 325.
- [5] Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(6):770.
- [6] Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(9):1 447.
- [7] de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(7):899.
- [8] Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, et al. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis[J]. *J Infect Dis*, 1997, 176(1):227.
- [9] 李光辉.念珠菌血症的诊断和抗真菌治疗[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(2):98.
- [10] Debono M, Turner WW, La Grandeur L, et al. Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB[J]. *J Med Chem*, 1995, 38(17):3 271.
- [11] Gumbo T, Drusano GL, Liu W, et al. Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis[J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2006, 50(11):3 695.
- [12] 朱利平.念珠菌尿诊治新进展[J].中国实用内科杂志,2010,30(3):279.
- [13] Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(1): 19.

(收稿日期:2015-02-06 修回日期:2015-06-02)

(编辑:申琳琳)