

于支气管塑形更难发挥其作用。因此,能否将两种治疗方式结合,弥补各自不足从而达到更好的治疗效果,进而改善患儿预后,目前国内暂未见相关报道,可为患儿难治性支原体肺炎的治疗提供重要参考。

在本研究中气管镜第 3 天,观察组的 D 二聚体及 LDH 水平低于对照组,LDH 为非特异性的炎症性指标,D 二聚体水平的升高预示着重症支原体肺炎的可能,MP 肺炎特别是表现为大叶性肺炎的患儿常常表现出 D 二聚体升高,Tanir 等^[7]研究表明血管内皮细胞的损伤及血液高凝状态可能参与 MPP 的发病机制,并且揭示血栓前状态与全身性感染相关,所以 D 二聚体及 LDH 的下降也预示着疾病的恢复过程,在该研究中对照组及观察组在炎症指标白细胞及 CRP 的比较中差异并无统计学差异,考虑在肺炎支原体肺炎中临床常常表现为白细胞及 CRP 正常,故在本试验中无明显差异。而在两组病例中对于啰音消失的时间差异无统计学意义,在临床中肺炎支原体肺炎常常表现出症状重体征轻的表现,所以可能导致两组啰音消失时间无明显差异。在本次研究中例数较少,因为根据标准诊断为难治性支原体需满足规范大环内酯抗生素治疗 7 天,仍持续高热、临床症状、影像学未改善仍持续性加重,故临床上 RMPP 的比例占肺炎支原体肺炎较少,另外因近年大众对于呼吸系统疾病的预防认知得到了很大的提高,这也进一步阻止了肺炎支原体肺炎的流行,对各呼吸系统疾病均有很好的预防作用。本研究中有部分病例退出,主要是因为治疗过程中加用糖皮质激素,而糖皮质激素在 RMPP 的治疗中也是十分重要的治疗手段,所以糖皮质激素的应用会影响两组观察结果。

综上所述,通过小儿纤维支气管镜下使用吸入用乙酰半胱氨酸溶液灌洗能够直接对难治性支原体

肺炎患儿的病灶处痰栓进行溶解,使得痰栓更易由气管镜冲洗吸出,从而解除或减轻管腔阻塞,促进炎症吸收,使患儿的临床症状加快改善,病程缩短,临床疗效肯定,且极少发生严重并发症和不良反应,具有较高的安全性。值得在临床中推广使用。在本研究中未进一步区分不同剂量的乙酰半胱氨酸溶液经气管镜灌洗的疗效,进而探讨最佳疗效的乙酰半胱氨酸浓度,还需进一步增加样本量或延长观察时间、严格把控研究过程减少失访率,进一步提高参考价值。

参考文献

- [1] Wang R S, Wang S Y, Hsieh K S, et al. Necrotizing pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients: report of five cases and review of literature [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 (6): 564-567.
- [2] Socan M, Ravnik I, Bencina D, et al. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (2): E31-35.
- [3] 国家卫健委委员会人才交流富中心儿科呼吸内镜诊疗技术专家组,中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会,中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33 (13): 983-989.
- [4] Kita T, Fujimura M, Ogawa H, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough [J]. *Allergol Int*, 2010, 59 (2): 185-192.
- [5] 孟晨. 重症支原体肺炎的支气管镜下表现和治疗 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48 (12): 3.
- [6] Ehre C, Rushton Z L, Wang B, et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Mucobstructive Diseases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199 (2): 171-180.
- [7] Tanir G, Aydemir C, Yilmaz D, et al. Internal carotid artery occlusion associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child [J]. *Turk J Pediatr*, 2006, 48 (2): 166-171.

• 临床研究 •

CYP2C19 基因多态性对伏立康唑疗效的影响

福建医科大学省立临床医学院药学部(福州 350001) 林明瑞 余新华 刘华荣

【摘要】目的 通过 CYP2C19 基因多态性的检测数据,筛选使用过伏立康唑的患者,探讨 CYP2C19 基因多态性与伏立康唑疗效之间是否具有临床关系,用以指导伏立康唑在临床上的个体化用药。**方法** 回顾性分析我院检测过 CYP2C19 基因型且使用伏立康唑的患者 84 例,通过设计疗效与不良反应量表对其进行评分,分析伏立康唑的疗效与 CYP2C19 基因

型之间的关系。**结果** 伏立康唑的疗效在快代谢与中代谢的患者中较佳,慢代谢者疗效较差,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);不良反应比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 伏立康唑的疗效与患者 CYP2C19 的基因型具有一定的临床关系,慢代谢患者使用伏立康唑的抗感染效果低于快、中代谢者,CYP2C19 基因多态性对伏立康唑临床应用的影响主要体现在对伏立康唑给药方案的调整上,尤其是给药剂量的调整。

【关键词】CYP2C19; 基因多态性; 伏立康唑

【中图分类号】R93 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2023)01-0027-04

伏立康唑治疗真菌感染有效血药浓度在 1.0~5.5 mg/L 之间,临床治疗窗较窄,治疗效果个体差异较大,易产生肝肾功能异常、视觉障碍、皮疹等不同程度的不良反应^[1-2]。伏立康唑在人体内的代谢与 CYP450 的同工酶 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 紧密相关^[3],其中 CYP2C19 是其代谢的主要途径,目前多项研究表明 CYP2C19 基因的多态性使伏立康唑在不同的种族和个体之间表现出不同的代谢能力^[4-5],在亚洲人中弱代谢者较为常见,达 15%~20%^[6]。目前对 CYP2C19 基因型与伏立康唑疗效之间相关性研究及开展伏立康唑血药浓度监测的医疗机构也并不多^[5-6],伏立康唑效果个体差异大,其疗效和不良反应有十分明显的浓度依赖性^[7],对使用伏立康唑的患者进行检测其 CYP2C19 的基因型,能更好地指导临床合理使用伏立康唑,减少不良反应的发生,具有一定的临床指导意义^[5]。本文回顾性分析使用伏立康唑同时进行检测其 CYP2C19 的基因型的患者临床资料,以更好地指导伏立康唑在临床上的个体化用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2017 年 1 月至 2020 年 4 月我院进行 CYP2C19 基因检测并在就医过程中使用过伏立康唑的患者 84 例,其中男 55 例,女 29 例;年龄 62~83 岁,中位年龄 77.37 岁。采用我院病例查询系统(嘉和电子病历平台 Version5.5)及 ParmAssist2.1.5.4 系统采集并记录患者基本信息,包括性别、年龄、入院和出院疾病诊断、伏立康唑给药途径等信息。根据 CYP2C19 基因测试结果,依据代谢表型将患者分为快代谢型(CYP2C19 * 1 * 1) 30 例、中代谢型(CYP2C19 * 1/* 2、CYP2C19 * 1/* 3) 36 例、慢代谢型(CYP2C19 * 2/* 2、CYP2C19 * 2/* 3) 18 例 3 组。入选标准:1) 使用伏立康唑并检测过 CYP2C19 基因型的患者;2) 无联合使用 CYP3A4 抑制剂(如红霉素)、强效 CYP450 诱导剂(如利福平)、CYP450 诱导剂、CYP3A4 抑制剂和底物(如依非韦伦)等可以引起伏立康唑血药浓度变化的药物合用,或联合使用的药物对伏立康唑的血药浓度影响不大者。排除

标准:1) 小于 12 岁的儿童;2) 患者的基本信息不完整。

1.2 方法:

1.2.1 药物与疗效评价:伏立康唑片(厂家:辉瑞;200 mg/片;批号:00004197,00007260,00016919,00018172)、注射用伏立康唑(厂家:辉瑞;200 mg/支;批号:2515301、252517001、2525601、2544001)、注射用伏立康唑(厂家:珠海亿邦;50 mg/支;批号:18060104、19040102、19060101)、伏立康唑片(厂家:北京博康健;50 mg/片;批号:20161016、20170304、20181114、20190102、20201202)。根据血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染诊断标准与治疗原则(第五次修订版)、重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南^[8-9],以医嘱中真菌感染控制的程度、微生物检查结果,以及血象、降钙素原、CRP 等炎症指标为指标,将疗效分为“治愈、好转、无效”3 种,总有效率=(治愈+好转)/总例数 $\times 100\%$,治愈 10 分,好转 5 分,无效 1 分。

1.2.2 不良反应评价:参照该药药品说明书中可能出现不良反应并结合所查患者中出现的不良反应对患者进行评价。1) 肝功能损伤评价指标:丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)及胆红素(Bil),升高至正常值的 2 倍定义为肝功能受损。根据医嘱将不同程度的肝脏功能损伤分为轻度和中重度肝损伤。轻度为 3 分,中重度为 8 分。2) 肾功能损伤评价指标:血肌酐增加值是其基础值的 1.5 倍以上,则为肾功能损伤,以不同程度的肾脏功能损伤分为轻度和中重度。其中肌酐清除率小于 50 mL/min 或需采用 CRRT 治疗时则为中重度损伤。轻度为 3 分,中重度为 8 分。3) 视觉障碍:分为轻中度的视觉改变、畏光、视力模糊、视觉增强,评为 1 分;以及严重的失明等视觉障碍,评为 3 分。4) 皮肤性疾病:轻中度的皮疹包括局部皮疹等,评为 1 分;皮肤损伤加重或发生全身性的皮肤系统反应则为重度,评为 3 分。5) 消化道系统损伤:包括轻中度的恶心、腹泻、呕吐等以及严重的呕吐、腹

泻不止等消化系统疾病,其中轻中度评为 1 分,重度评为 3 分。6) 发热:即用药过程中或者停药后患者体温不降反升的现象,出现该不良反应评为 2 分。7) 神经系统异常:包括患者出现焦虑、幻觉、言语混乱、入睡困难、情绪兴奋等症状,根据出现的症状数目,以 1~5 分进行评分,即出现 1 个症状为 1 分,出现 2 个症状为 2 分,以此类推,最多为 5 分。

1.3 统计学分析:使用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。计量资料用均数±标准差表示,用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比(%)表示,用 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料:本次筛查符合条件的患者共 84 例,总疗程范围为 6~32 d,患者主要来源于重症医学科、心血管内科、心血管外科、血液科,其中 59.5% 的患者除其他疾病外,均患有不同程度的肺炎或肺部真菌感染;35.7% 的患者是由于心血管疾病长期住院引发的不同程度的真菌感染;4.8% 患者因其他原因入院。在所有患者中口服给药患者 30 例,静滴给药患者 41 例,剩下 13 例患者的给药途径为微量泵泵入。

2.2 疗效评价:治愈患者 27 例,好转患者 31 例,无效患者 26 例。CYP2C19 基因型与伏立康唑的疗效比较,差异有统计学差异($P<0.05$,表 1)。

表 1 各基因型疗效评价汇总表

疗效	CYP2C19*1*1	CYP2C19*1*2/*1*3	CYP2C19*2*2/*2*3	总数
治愈/例	14	11	2	27
好转/例	11	14	6	31
无效/例	5	11	10	26
总数/例	30	36	18	84
总有效率/%	83.3	69.4	44.4	69.0

2.3 不良反应:共 20 例患者发生不良反应。快代谢型患者 8 例发生不良反应,其中发生严重的肾功能损伤 1 例;中代谢型患者 7 例发生不良反应;慢代谢型患者 5 例发生不良反应,其中发生严重的皮肤系统疾病 1 例。本次调查的所有患者中,不良反应的总发生率为 23.8% (20/84)。不同基因型间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.132$)。对于出现肝肾损伤不良反应的患者,采取联合保肝护肾的药物联合治疗,肾功能均能得到改善。

3 讨论

ICU 住院患者住院期间易引发侵袭性真菌感

染,临床上往往将抗细菌药物与伏立康唑联合使用进行抗感染治疗。美国传染病学会(IDSA)制定的曲霉病治疗指南中指出侵袭性曲霉病感染首选伏立康唑,但伏立康唑的临床疗效具有很大的个体差异。结合本文,根据 CYP2C19 基因型将患者分为快代谢型、中代谢型与慢代谢型,快代谢型的患者按照药品说明书使用伏立康唑的疗效较中代谢患者的疗效好,而慢代谢患者使用伏立康唑的疗效相对前面两者来说较差,CYP2C19 基因型与伏立康唑的疗效之间差异具有统计学意义。因此,在临床实施治疗方案的时,当患者使用伏立康唑疗效不佳时,可对需要使用伏立康唑的患者进行 CYP2C19 基因检测,从而实现个体化的精准药物治疗,进一步提高药物治疗与预防的效益。

大多数文献指出在临床应用过程中应对伏立康唑进行药物血药浓度监测,通过血药浓度调整患者的给药剂量;与此同时,相关文献显示伏立康唑的疗效与 CYP2C19 的基因多态性具有相关性^[10],与本文中的结果相符。因此,对伏立康唑血药浓度检测的同时对患者 CYP2C19 的基因型进行检测,将更加有助于提高其疗效和减少严重的不良反应发生。如对临床使用伏立康唑的患者进行 CYP2C19 基因检测后,对于快代谢型的患者,可以按照药品说明书或抗菌药物治疗规范指南的要求进行给药,若疗效不佳时,可适当增加药物给药剂量,同时进行血药浓度监测,控制其在有效范围之内(1~5.5 mg/L),以防止发生严重的不良反应;而对于中代谢型的患者来说,同样只需按照常规剂量进行给药,或给予负荷剂量,同时进行药物血药浓度监测即可;但是对于慢代谢者,由于伏立康唑在体内代谢较慢,按照常规剂量进行给药容易造成药物的蓄积,这一类患者可考虑先采用负荷剂量使其达到有效血药浓度,同时减少维持剂量。

结合本文,当患者存在肝肾功能损伤或由于使用伏立康唑而产生肝肾功能损伤时,合用保肝护肾的药物,患者的肝肾功能会逐渐改善或恢复。因此,对于轻中度肝肾功能损伤的患者,在需要使用伏立康唑的时候,可合用保肝护肾的药物,同时监测肝肾功能,无需停药。

综上所述,在我国的人群中,CYP2C19 基因的多态性与伏立康唑的临床疗效具有一定的临床关系;因此,在伏立康唑的临床使用过程中,应注意对于疗效不佳或发生严重不良反应的患者进行 CYP2C19 基因检测及血药浓度监测。

参考文献

- [1] 刘学松, 何为群, 陈文英, 等. 肺部真菌感染患者伏立康唑血药浓度监测的临床应用 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36 (20): 1521-1526.
- [2] 朱海燕, 陈晶晶, 李芙蓉, 等. 伏立康唑血药浓度与临床疗效和安全性之间的相关性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 26 (6): 404-407.
- [3] Neofytos D, Lombardi L R, Shields R K, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54 (7): 913-921.
- [4] 徐晓晨, 刘跃辉, 塔娜, 等. CYP2C19 基因多态性及其代谢相关药物的研究 [J]. 中国现代医生, 2018, 56 (1): 165-168.
- [5] 张昭. 伏立康唑的药效学研究评价 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23 (1): 116-120.
- [6] Chawla P K, Nanday S R, Dherai A J, et al. Correlation of CYP2C19 genotype with plasma voriconazole levels: a preliminary retrospective study in Indians [J]. Inter National Journal of Clinical Pharmacy, 2015, 37 (5): 925-930.
- [7] 彭文绣, 任秋霞, 李璇, 等. 血药浓度监测在肝衰竭患者应用伏立康唑治疗肺部感染中的作用 [J]. 中国药房, 2016, 27 (2): 267-268.
- [8] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则 (第五次修订版) [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2 (20): 201.
- [9] 陈黎雄, 陈德昌. IDSA 2016 年版《曲霉菌感染临床诊疗指南》更新剖析 [J]. 中国医刊, 2018, 53 (6): 595-598.
- [10] 张金杰, 吕文文, 魏传梅. 伏立康唑临床应用个体差异影响因素的文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36 (14): 1220-1224.

• 临床研究 •

Chevron 截骨联合第一跖骨基底开放截骨治疗重度踇外翻的疗效分析

厦门大学附属福州第二医院 (福州 350007) 林建辉 郑明¹ 赵梁 蔡超 宋卫 王延嗣

【摘要】 目的 对重度踇外翻应用 Chevron 截骨术配合第一跖骨基底开放截骨治疗的疗效进行分析。**方法** 2013 年 1 月至 2018 年 2 月我院采用 Chevron 截骨联合第一跖骨基底开放截骨治疗重度踇外翻患者 18 例 21 足。对患者的踇外翻角 (HVA), 近侧关节固定角 (DMAA), 第一、二跖骨间角 (IMA) 分别在手术前和手术后进行比较。应用美国足踝外科学会 (AOFAS) 评分系统评估临床疗效。**结果** 本组 18 例术后全部获得随访, 随访时间为 2~7 年, 平均随访时间为 (41.81±15.92) 个月。AOFAS 评分手术前为 (48.71±14.30) 分, 手术后为 (85.57±14.55) 分; IMA 由手术前 (18.88±2.26)° 矫正至 IMA (9.45±2.94)°; HVA 由手术前 (46.34±4.83)° 矫正至 (16.12±10.01)°; DMAA 由手术前 (26.48±12.83)° 矫正至 (9.38±7.95)°; 疗效评价为优 11 足, 良 7 足, 可 1 足, 差 2 足, 优良率为 85.71%。**结论** Chevron 截骨术联合第一跖骨基底开放截骨术对重度踇外翻畸形的治疗效果是值得肯定的。

【关键词】 Chevron; 跖骨基底开放截骨; 重度踇外翻

【中图分类号】 R682.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)01-0030-04

踇外翻是最为常见的足趾畸形病变, 变形严重时会影响行走, 甚至影响患者的生活质量。目前, 对重度的踇外翻大多采用的是跖骨干或跖骨基底部截骨, 但都各有不足之处。我院自 2013 年开始采用 Chevron 截骨术配合第一跖骨基底开放截骨治疗经保守治疗无效的重度踇外翻病人现将临床疗效报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 2013 年 1 月至 2018 年 2 月, 有

18 例 21 足经保守治疗无效的重度踇外翻病人在我院接受了 Chevron 截骨联合第一跖骨基底开放截骨治疗, 其中男 5 例, 女 13 例, 年龄 41~77 (60.83±11.42) 岁。患足均为重度外翻畸形踇外翻角 (HVA) 在 40° 以上, 第一、二跖骨间角 (IMA) >16°; 其中合并第二趾锤状趾畸形 7 足; 患者疼痛明显, 并且会影响穿鞋和行走, 经保守治疗后无改善; 已排除第 1 跖趾关节骨关节炎的患者、皮肤软组织及末梢血液循环欠佳者、严重骨质疏松症的

1 通信作者, Email: 13905927823@126.com