

· 特约稿 ·

三唑类抗真菌药物肺组织渗透性研究进展

阎鸿焰^{1,2}, 黄银^{1,2}, 陈诚^{1,2}, 秦博^{1,2}, 张灵^{1,2}, 杨勇^{1,2}

(1. 电子科技大学医学院, 个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 成都 610072)

摘要 肺部真菌感染患者在使用三唑类抗真菌药物后, 肺组织感染/定植部位的药物浓度能够更准确地反映临床疗效。该文总结了肺部真菌感染患者使用三唑类抗真菌药物后肺组织药物浓度的相关研究进展, 并综述肺泡上皮衬液中药物浓度测定方法和不同药物渗透特点。

关键词 抗真菌药物, 三唑类; 真菌感染, 肺部; 肺泡上皮衬液; 肺组织浓度

中图分类号 R978.5; R969 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2019)03-0287-07

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress of Permeability of Triazole Antifungal Drugs in Lung Tissue

YAN Hongyan^{1,2}, HUANG Yin^{1,2}, CHEN Cheng^{1,2}, QIN Bo^{1,2}, ZHANG Ling^{1,2}, YANG Yong^{1,2} (1. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, College of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT In patients with pulmonary fungal infection, the concentration of the drug in the lung tissue infection/colonization site more accurately reflects the clinical efficacy after the use of triazole antifungal drugs. This paper summarized the research progress about triazole antifungal drug concentration in lung tissue of patients with pulmonary fungal infection after administration, and summarized the determination of drug concentration in alveolar epithelial lining fluid and the permeation characteristics of different drugs.

KEY WORDS Antifungal drugs, triazole; Fungal infections, pulmonary; Epithelial lining fluid; Lung tissue concentration

足够的药物渗透到微生物感染/定植部位对于抗微生物治疗结局至关重要, 肺泡上皮衬液(epithelial lining fluid, ELF)是细胞外肺部微生物感染/定植的重要部位^[1-2]。临床治疗中都是以抗菌药物的血药浓度与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)或最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)之间的关系来评估抗菌药物的疗效, 而感染/定植部位的抗菌药物浓度更能准确抗菌药物疗效。笔者在本文介绍三唑类抗真菌药物在肺组织渗透性的相关研究, 总结肺组织感染部位药物浓度的测定方法, 并对三唑类抗真菌药物在肺部感染部位的相关数据进行分析 and 总结。

1 三唑类抗真菌药

曲霉属、接合菌属、镰刀菌属和丝孢菌属等菌种正

收稿日期 2018-07-18 修回日期 2018-09-20

作者简介 阎鸿焰(1992-), 男, 重庆人, 在读硕士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0003-2740-5828, E-mail: 15608368329@163.com。

通信作者 杨勇(1974-), 男, 四川富顺人, 主任药师, 博士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0001-6747-8592, 电话: 028-87771932, E-mail: yyxpower@126.com。

成为侵袭性肺部真菌病的常见病原体, 尤其是免疫功能低下且患有癌症或接受器官移植的患者^[2-3]。三唑类和其他类抗真菌药是用于治疗侵袭性肺部真菌病的主要抗真菌药物^[1-2]。目前常用的三唑类抗真菌药物主要包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑等。

氟康唑具有较高水溶性, 轻微亲脂性。临床广泛用于多种深部真菌感染, 主要对芽生菌、念珠菌、球孢子菌、隐球菌、组织胞浆菌和曲霉菌具有活性^[4]。

伊曲康唑主要应用于深部真菌所致系统感染, 对曲霉病、念珠菌病、球孢子菌病、芽生菌病、隐球菌病和组织胞浆菌病等均有较好疗效^[5]。

伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药物, 对临床上各种主要酵母菌和曲霉菌具有抗菌活性。目前被认为是治疗侵入性曲霉病、念珠菌病、隐球菌病和由病原性酵母菌、丝孢菌属、尖端足分支霉菌和镰刀菌属引起的严重真菌感染的首选药物, 也用于其他抗真菌药物治疗无效或不耐受者^[6-8]。

泊沙康唑用于治疗难治性真菌感染性疾病或其他耐药性真菌感染, 如对曲霉菌、镰刀菌、隐球菌、念珠菌、组织胞浆菌和芽孢杆菌属都有良好活性, 这些感染

一般发生在严重免疫抑制人群,如器官移植或化学治疗(化疗)患者^[9-10]。

2 肺组织与 ELF

肺部感染时,达到有效抗菌药物效应位点浓度对于成功治疗和防止耐药必不可少。对于大多数肺部感染患者,感染部位是 ELF。ELF 是病原体引起肺部感染的细胞外抗微生物活性的部位^[1]。为达到 ELF 有效抗菌浓度,抗菌药物需要从肺毛细血管进入肺间质间隙,然后穿过肺泡壁上皮到达 ELF 和肺泡细胞(alveolar cell, AC)^[11]。由于存在紧密连接和药物转运蛋白,肺泡和毛细血管之间存在一个屏障——气血屏障^[12],只有一些小分子物质、血浆蛋白结合率低或脂溶性较高的抗菌药物才能有效透过这个紧密结合的细胞屏障,使其在 AC、肺组织等位置达到较高浓度。肺部真菌感染时,药物透过屏障进入 AC 和 ELF 的药物浓度决定了临床治疗的效果。因此确定抗菌药物在肺部感染时的渗透性和在肺部不同部位的药物浓度,以及微生物的感染部位,可以更好地设计感染患者个体化治疗方案,提高临床治愈率。

3 肺组织药物浓度测定

近年来,已有多种测量抗菌药物渗透进入肺内模式和肺组织药物浓度的方法。根据测量样本的来源不同,常用方法包括全肺组织匀浆、痰、呼吸道分泌物、支气管黏膜、胸膜液、支气管肺泡灌洗、ELF、微透析、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和磁共振波谱等^[1]。但尚无实验证明哪种方法和技术最适合。例如,早期通过手术获得肺组织样本来测定抗菌药物浓度,但这种方法具有一定局限性,且会对人体造成相应损伤^[5]。也不推荐检测全肺组织药物浓度,因为细胞内外抗菌药物浓度不一致。而对于痰液、唾液这些操作简单、取样方便的方法来说,由于取样过程中容易被稀释且可能是各部位混合后的平均浓度,结果差异也较大^[9]。事实上,每种测量方法都有其优点和局限性。

当前,支气管镜检查与支气管肺泡灌洗结合已成为从下呼吸道支气管肺泡表面获取 ELF 中 AC 和组织中各种标本的安全有效方法^[1,3]。给予患者利多卡因局麻后,将纤维支气管镜插入右中肺或下肺叶,通过将三或四等分试样 0.9%氯化钠溶液滴入肺叶,立即将每个等分试样抽吸出,并置于冰上;支气管镜检查的平均持续时间约 4 min;第一次因含有临近气道的细胞等杂质应丢弃。将第二次、第三次和第四次的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)合并汇集,测量并记录其体积;将收集的 BALF 过滤去除杂质,立

即离心 5 min,分离上清液和肺泡细胞,并将上清液保存在约 -70 °C 环境下,直至测定抗菌药物和尿素的浓度^[1,5,9,13]。支气管肺泡灌洗操作的同时留取血浆样本,以测定血浆中药物和尿素的浓度。血浆和 BALF 中抗菌药物浓度可以采用高效液相色谱(HPLC)法^[14]、反相高效液相色谱(RP-HPLC)法^[5]、液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)^[10]等方法进行检测。此外,可以通过酶耦联法^[10]、比色法^[7]等测定血浆和 BALF 中尿素浓度。

3.1 ELF 中抗菌药物浓度的计算 由于回收的 BALF 中包含灌洗用 0.9%氯化钠溶液、ELF 和其他细胞组分混合物。测定 ELF 中抗菌药物实际浓度有很大难度。为确定抗菌药物浓度,必须估算 ELF 表观体积。RENARD 等^[15]采用尿素稀释法间接计算抗菌药物浓度。由于尿素是小分子非极性物质,可以自由透过气血屏障^[12],并迅速在血和肺组织达到平衡,所以可以认为血中尿素浓度与 ELF 中尿素浓度相等。通过测定血液和 BALF 中尿素浓度,从而计算 ELF 中药物实际浓度。公式如下:

$$V_{\text{ELF}} = V_{\text{BALF}} \times \frac{Urea_{\text{BALF}}}{Urea_{\text{plasma}}} \quad (1)$$

其中 V_{ELF} 为 ELF 体积, V_{BALF} 为 BALF 体积, $Urea_{\text{BALF}}$ 为 BALF 中尿素浓度, $Urea_{\text{plasma}}$ 为血浆尿素浓度。

使用计算的 ELF 体积值,可以计算 ELF 中药物浓度(C_{ELF}),公式如下:

$$C_{\text{ELF}} = \frac{V_{\text{BALF}}}{V_{\text{ELF}}} \times C_{\text{BALF}} \quad (2)$$

其中 C_{BALF} 为 BALF 中药物浓度,将等式①和等式②整理得出:

$$C_{\text{ELF}} = \frac{Urea_{\text{plasma}}}{Urea_{\text{BALF}}} \times C_{\text{BALF}}$$

因此,测定肺泡灌洗时血浆中尿素浓度和回收 BALF 中尿素浓度,以及 BALF 中药物浓度即可根据上述公式计算 ELF 中药物实际浓度。

通过得出的 C_{ELF} 和测定的 C_{plasma} 计算肺组织渗透率:

$$\text{肺组织渗透率} = \frac{C_{\text{ELF}}}{C_{\text{plasma}}}$$

3.2 AC 中抗菌药物浓度的计算 测量细胞悬液中 AC 的体积,可以通过 BALF 细胞计数实现^[14]。在最低检测限为 $10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ 的血细胞计数器中计数细胞。1.0 mL 细胞悬液中细胞数量等于 30 倍 1.0 mL BALF 中的细胞数量。由于离心过程中有细胞损失,实际回

收的细胞数量可能低于计数数量,实际抗菌药物浓度可能比计算的高出约 20%^[16]。细胞悬液中 AC 的体积为 BALF 细胞计数乘以肺泡巨噬细胞平均体积之积,肺泡巨噬细胞平均体积约 $2.42 \mu\text{L} \cdot 10^{-6}$ ^[13]。

AC 中抗菌药物浓度的计算可根据下列公式^[14]:

$$C_{AC} = \frac{C_{PELLET}}{V_{AC}}$$

其中, C_{AC} 是肺泡细胞中抗菌药物浓度, C_{PELLET} 是在 1 mL 细胞悬液中测得的抗菌药物浓度, V_{AC} 是在 1 mL 细胞悬液中的 AC 体积。

通过得出的 C_{AC} 和测定的 C_{plasma} 计算肺组织渗透率:

$$\text{肺组织渗透率} = \frac{C_{AC}}{C_{plasma}}$$

4 三唑类抗真菌药物的肺组织渗透性

4.1 氟康唑 笔者仅检索到一项关于氟康唑渗透性的动物研究, VADEN 等^[4]采用交叉研究设计,将 6 只猫随机分配到两组,分别接受氟康唑 50 mg 口服或者静脉注射,均 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 8 d 后采用 HPLC 法^[14]测定药物浓度,尿素稀释法^[15]间接计算抗菌药物在 ELF 的浓度,测得猫体内氟康唑平均浓度为: ELF = $(26.0 \pm 5.2) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 液体药物浓度平均比率: ELF/血浆 = 1.20。静脉和口服氟康唑后,药动学参数差异无统计学意义。由于氟康唑相对分子质量小,水溶性及血浆蛋白结合率低,药物可分布于全身,包括进入特定感染部位。ELF 中氟康唑浓度超过氟康唑对病原真菌的最小抑制浓度。结果显示,氟康唑在猫体内 ELF 中有高度渗透性,表明氟康唑可以有效治疗由新型隐球菌和其他对氟康唑敏感的微生物引起的下呼吸道感染。上述结论需要进一步证实氟康唑在人体内也具有相同的高渗透性。

4.2 伊曲康唑 一项 26 例健康受试者使用伊曲康唑 (ITRA) 的试验,受试者给予伊曲康唑 200 mg, bid, 空腹口服,共 10 次^[5]。26 例受试者被随机分为 5 组,最后一次给药后 4, 8, 12, 16 和 24 h, 进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗,收集样本并以 RP-HPLC 测量血浆和 BALF 中药物浓度^[5], 酶耦联法测定尿素浓度^[10], 尿素稀释法计算抗菌药物浓度^[15]。结果显示,血浆、ELF 和 AC 中 ITRA 药物最大浓度 (C_{max}) 分别为 (2.1 ± 0.8) , (3.3 ± 1.0) 和 $(0.5 \pm 0.7) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 代谢产物 14-羟基伊曲康唑 (OH-ITRA) C_{max} 分别为 (1.0 ± 0.9) , (5.5 ± 2.9) 和 $(6.6 \pm 3.1) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。血浆、ELF 和 AC 中 ITRA 的 AUC 分别为 34.4, 7.4, 101 $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, OH-ITRA 的 AUC 分别为 60.2, 18.9, 134 $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。AC 中 ITRA 的 C_{max} /

MIC₉₀ 比值、AUC/MIC₉₀ 比值分别为 1.1 和 3.2, OH-ITRA 的比值分别为 51 和 67。ELF 中 ITRA 和 OH-ITRA 的渗透率为 0.22 和 0.31; AC 中 ITRA 和 OH-ITRA 的渗透率为 2.94 和 2.23。由此可知, ITRA 和 OH-ITRA 能有效渗透到肺组织,但到达 AC 中的药物居多,研究结论认为 ITRA 口服给药方案 (200 mg, bid) 使 AC 中 ITRA 和 OH-ITRA 浓度显著大于血浆或 ELF。ITRA 亲脂性和高血浆蛋白结合率有利于其进入 AC。肺内 ITRA 和 OH-ITRA 药物浓度达到了有利于治疗真菌性呼吸道感染的浓度。

4.3 伏立康唑 PASSLER 等^[6]在评估正常马第 7 天和第 14 天伏立康唑体液浓度的安全性研究中, 6 匹成年马中有 5 匹马接受伏立康唑粉剂, 1 匹马给予伏立康唑片剂。6 匹马均每天给药一次, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均给药 14 d。收集血浆、BALF 样本, RP-HPLC 法^[5]测定血浆和 BALF 中药物浓度, 酶耦联法^[10]测定尿素浓度, 尿素稀释法^[15]计算其结果。第 7 天, 血浆、ELF 和尿中伏立康唑平均浓度分别为 (1.47 ± 0.63) , (79.45 ± 69.4) 和 $(1.83 \pm 0.44) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。第 14 天, 血浆、ELF 和尿中伏立康唑平均浓度分别为 (1.60 ± 0.37) , (47.76 ± 45.4) 和 $(3.34 \pm 2.17) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。第 7 天, ELF 中平均伏立康唑浓度为平均血浆浓度的 54 倍。第 14 天, ELF 中伏立康唑平均浓度是血浆浓度的 29 倍。该研究结果表明, 正常马通过每天一次口服 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可以实现高于血浆、尿液和 ELF 中伏立康唑浓度 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的治疗目标。马体内 ELF 中伏立康唑浓度显著超过血浆浓度, 伏立康唑浓度在 ELF 中高于血浆 29~54 倍, ELF 中伏立康唑浓度远高于导致马真菌性肺炎的真菌生物体的 MIC₉₀。

WANG 等^[8]评价了伏立康唑对肺泡基底上皮细胞 (A549 细胞) 中烟曲霉菌的动力学和活性, 伏立康唑对 A549 细胞有浓度依赖性毒性作用, 经细胞外分别为 2, 8 和 $16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 伏立康唑作用 2 h 后穿透到 A549 细胞, 分别达到 (1.14 ± 0.64) , (3.72 ± 1.38) 和 $(6.36 \pm 0.95) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。当细胞外伏立康唑浓度分别为 8 和 $16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 分别杀死 75.6% 和 80.5% 细胞内烟曲霉菌。ELF 在肺上皮细胞表面^[8, 11], 药物穿透到 A549 细胞需先经过 ELF, 所以 ELF 与上皮细胞浓度相当甚至更高。因此间接得出 ELF 中较高浓度伏立康唑保持较高的细胞内抗菌活性, 从而有效抵抗烟曲霉菌。该研究结果发现, 伏立康唑可以减少体外分生孢子侵入肺上皮细胞的数量, 并有效抑制细胞内分生孢子生长, 证实了伏立康唑能预防和早期治疗免疫功能低下患者侵入性肺曲霉菌病。

CAPITANO 等^[17]进行的一项前瞻性研究中, 12 例

患者在肺移植后立即开始伏立康唑治疗, $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每 12 h 静脉注射 2 次, 随后口服 200 mg , bid。所有患者在伏立康唑预防期间, 在移植后 2, 4 和 8 周进行支气管肺泡灌洗, 样本处理后采用 HPLC 法测定伏立康唑浓度, 比色法测定尿素浓度^[7], 尿素稀释法计算相关液体中药物浓度^[15]。成功收集 11 例患者的 BALF 和血液样本, 其 ELF 和血浆浓度分别为 1.98 和 0.19, 13.28 和 1.35, 7.85 和 1.34, 1.58 和 0.76, 44 和 2.66, 57.9 和 2.10, 83.32 和 4.56, 0.29 和 0.05, 13.27 和 1.16, 0.73 和 0.15, 2.16 和 $0.43 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, ELF 中伏立康唑总浓度超过血浆总伏立康唑浓度, 平均 ELF/血药浓度为 11 ± 8 , 伏立康唑具有显著的肺穿透力。观察到血浆和 ELF 浓度之间的强关联 ($R^2 = 0.95, P < 0.0001$)。HENG 等^[18-19] 的前瞻性观察性试验研究中, 12 例肺移植患者接受口服伏立康唑进行预先治疗, 并在肺移植后接受定期支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗检查, 每例患者在口服伏立康唑治疗至少 1 周后预先取样测定, 样本用 HPLC 测定药物浓度, 酶耦联法测定尿素浓度, 并采用尿素稀释法^[15] 进行计算。由于血液严重污染或伏立康唑浓度分析测量的干扰, 3 例患者 BALF 样本被排除分析。结果显示, 9 例患者 ELF 中伏立康唑浓度高于所有患者中大部分曲霉菌和酵母菌分离株报道的 MIC_{90} 。其 ELF 和血浆浓度分别为 42.3 和 1.67, 37.9 和 3.18, 1.56 和 0.15, 5.75 和 0.57, 59.5 和 3.87, 2.98 和 0.67, 2.92 和 0.48, 27.4 和 0.56, 7.66 和 $0.70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 伏立康唑中平均 ELF/血浆浓度比例为 12.5 ± 6.3 。结果显示 ELF 和血浆浓度之间存在很强的正相关线性关系 ($R^2 = 0.868, P < 0.001$), 且波谷血浆浓度与 ELF 中伏立康唑浓度之间存在密切关系, 表明波谷血浆伏立康唑浓度可以作为 ELF 浓度的潜在替代指标。此研究的预防性治疗方案中伏立康唑 ELF 浓度超过了曲霉菌的 MIC_{90} ^[20]。

CRANDON 等^[13] 联合伏立康唑和阿尼芬净治疗肺曲霉病, 20 例健康受试者接受静脉内伏立康唑 (第 1 天, $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q12 h, 然后 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q12h) 和阿尼芬净 [第 1 天 200 mg , 然后 $100 \text{ mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$] 3 d。随机选择每 5 例受试者分别抽取 4, 8, 12 和 24 h 支气管肺泡灌洗样本, 处理后 LC-MS/MS 测定伏立康唑浓度, 比色法测定尿素浓度, 尿素稀释法^[15] 计算药物 ELF 和 AC 浓度。药物渗透性通过 ELF 和肺泡巨噬细胞给药间隔期间浓度-时间曲线下总药物面积与总药物 AUC_{0-t} 比例来确定。伏立康唑在 4, 8 和 12 h 的 ELF 中穿透率平均值分别为 $9.5 \pm 2.3, 4.9 \pm 2.8$ 和 7.7 ± 3.4 ; 同一时间点 AC 中渗透水平分别为 $3.9 \pm 0.6, 5.6 \pm 1.9$ 和 5.9 ± 4.5 。血浆中伏立康唑半衰期和 AUC_{0-t} 分别是 $(6.9 \pm 2.1) \text{ h}$ 和 $(39.5 \pm$

$19.8) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在 ELF 和 AC 中, 伏立康唑 AUC_{0-t} 分别为 282 和 $178 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。伏立康唑在 ELF 和 AC 中肺组织渗透率分别为 7.1 和 4.5。药物在 4, 8, 12 和 24 h 的 ELF 和 AC 中的总平均浓度高于大多数曲霉菌种的 MIC_{90} 。结果显示, 在健康成年志愿者, 伏立康唑在 ELF 和 AC 中都达到高水平暴露。伏立康唑很好地渗透到 ELF 和 AC, 其中每个区室在大多数时间点浓度均超过血浆浓度。

ANDERSEN 等^[7] 纳入 6 例患者接受 40 mg 伏立康唑吸入, bid, 共 2 d; 另有 6 例患者接受口服伏立康唑片, 第 1 天 400 mg , bid, 第 2 天 200 mg , bid。最后一次给予伏立康唑给 12 h, 进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗, 采用 HPLC 测定药物浓度, 比色法测定样本中尿素浓度, 尿素稀释法^[15] 计算药物浓度。最后一次给药后 12 h, 吸入组中位数血浆伏立康唑浓度为 $8 (4 \sim 26) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 口服组为 $1224 (535 \sim 2341) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。吸入组中位数 ELF 浓度为 $190 (55 \sim 318) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 口服组为 $8827 (4369 \sim 35172) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。吸入组中位 ELF/血浆浓度比为 21 (6~63), 口服组为 8 (3~20)。BALF 中, 吸入组伏立康唑浓度范围为 $0.7 \sim 4.6 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 口服组范围为 $10 \sim 90 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。口服伏立康唑标准负荷剂量方案组给药 2 d 后, 血浆和 ELF 浓度分别比接受较低吸入剂量的患者组高约 150 和 50 倍。在单一测定点, 吸入伏立康唑患者 ELF/血浆浓度比约为口服治疗的 2.5 倍。吸入给药和口服给药伏立康唑后在 ELF 中的浓度都高于血浆中的浓度。吸入伏立康唑比口服给药能更有效地渗透到肺组织, 但需要更多研究来解释吸入给药后 ELF/血浆比是否更有利。

4.4 泊沙康唑 SEYEDMOUSAVI 等^[21] 将 96 只小鼠分别给予 4, 8, 16 或 $32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 泊沙康唑口服溶液, qd, 然后使小鼠感染烟曲霉菌。感染后 8 个预定时间点 (0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 和 24 h, 每个时间点 3 只小鼠) 抽取血液和 BALF 样品, 超荧光液相色谱 (UPLC) 法荧光检测血浆和 BALF 泊沙康唑浓度, 酶耦联法测定尿素浓度, 尿素稀释法计算药物浓度^[15]。结果显示 4, 8, 16 或 $32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药方案后血浆和 ELF 中总 AUC_{0-24} 分别为 72.69 和 14.69, 149.80 和 42.14, 198.90 和 62.23, 290.50 和 $78.78 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。所有给药剂量的血浆中药物浓度包括泊沙康唑的 C_{max} 均高于 ELF 中的药物浓度。线性回归分析显示, 血浆和 ELF 平均泊沙康唑浓度之间存在显著相关性 ($R^2 = 0.61, P < 0.0001$)。ELF 中泊沙康唑暴露量 (AUC_{0-24}) 为总药物血浆中浓度的 20.21%~31.39%, 且血浆和 ELF 中泊沙康唑和 AUC_{0-24} 之间也存在显著线性关系。泊沙康唑

亲脂性和高细胞内浓度有助于分布在感染/定植部位 ELF。泊沙康唑表现出暴露依赖的药效学特征,其中游离 AUC_{0-24}/MIC 范围为 1.67~1.78,是预测与半最大效力相关的成功的值。泊洛康唑在 ELF 中渗透性较高,这与亲脂特性和其细胞内通透性增加一致。泊沙康唑高肺内渗透率表明该药是预防由于唑类敏感和(或)唑类烟曲霉所致真菌感染的最佳治疗选择。

CONTE 等^[9]对 25 例健康成人以 $400 \text{ mg} \cdot (12 \text{ h})^{-1}$ 口服悬液给药和高脂饮食 8 d,共接受 14 个剂量泊沙康唑。最后一次给药后 3,5,8,12 和 24 h 进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗,最后一次给药后 24 h 收集血液样品,采用 LC-MS/MS 测定泊沙康唑浓度和酶耦联法测定尿素浓度,并用尿素稀释法计算其组织浓度^[15]。结果显示,血浆、ELF 和 AC 最大浓度(C_{\max})分别为 (2.08 ± 0.93) , (1.86 ± 1.30) 和 $(87.7 \pm 65.0) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。ELF/血浆和 AC/血浆 0~12 h 曲线下面积(AUC_{0-12})为 0.84 和 33。ELF/血浆和 AC/血浆范围为 0.589~1.08 和 27.3~44.3。血浆、ELF 和 AC 中 AUC_{0-24}/MIC_{90} 分别为 87.6, 73.2 和 2860。ELF、血浆和 AC 中 AUC_{0-12} 值分别为 18.3, 21.9 和 $715 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$,相当于总药物 86%的 ELF/血浆渗透率。血浆、ELF 和 AC 中泊沙康唑浓度无显著降低,表明多次给药达稳态后缓慢消除。血浆、ELF 和 AC 中泊沙康唑平均浓度高于曲霉菌 $MIC_{90}(0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ 。

另一项前瞻性研究^[10]纳入 20 例成人肺移植患者,每天两次服用泊沙康唑口服混悬剂 400 mg 加高脂脂肪餐,共 14 剂。最后一次给予泊沙康唑后约 3,5,8,12 或 24 h 进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗,收集样本,采用 LC-MS/MS 测定泊沙康唑浓度,酶耦联法测定尿素浓度,尿素稀释法计算组织浓度^[15]。血浆、ELF 和 AC 中最大浓度(C_{\max})为 1.3 ± 0.4 , 1.3 ± 1.7 和 $55.4 \pm 44.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。血浆游离和总 C_{\max}/MIC_{90} 分别为 0.04 和 2.5。游离 AUC_{0-12} 和 AUC_{0-24} 分别为 0.16 和 $0.30 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。游离 AUC_{0-12}/MIC_{90} 为 0.33,游离 AUC_{0-24}/MIC_{90} 为 0.60。血浆、ELF 和 AC 中泊沙康唑浓度未显著降低,表明多次给药后缓慢消除。在 12 h 给药间隔期间,以及最后一次给药后 24 h 血浆、ELF 和 AC 中泊沙康唑的平均浓度都在曲霉菌中 $MIC_{90}(0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ 以上。泊沙康唑对念珠菌属具有浓度依赖性活性,且治疗效力与 AUC/MIC 最佳相关。结果表明,每 12 h 口服给药方案泊沙康唑(400 mg)在整个 12 h 的给药间隔内的血浆、ELF 和 AC 浓度都维持在曲霉菌的 MIC_{90} 以上。在该研究中观察到,高肺内 AUC_{0-12}/MIC_{90} 有利于治疗或预防曲霉病;口服泊沙康

唑在健康成人中和肺移植患者中耐受均良好。

5 讨论

三唑类抗真菌药物在肺部组织的渗透性不同,具体见表 1。

表 1 三唑类抗真菌药物在不同研究对象肺部组织的渗透率

Tab.1 Permeability of triazole antifungal drugs in lung tissues of different study subjects

药物与研究对象	渗透率(ELF/血浆浓度)
氟康唑	
猫	1.20
伊曲康唑	
健康受试者	0.22
伏立康唑	
马	41 ± 12
肺移植患者	$11 \pm 8^{[17]}$
肺移植患者	$12.5 \pm 6.3^{[18]}$
健康受试者	$7.1^{[5]}$
健康受试者	$21(\text{吸入组})/8(\text{口服组})^{[7]}$
泊沙康唑	
鼠	1.73
健康成年人	0.84
肺移植患者	0.33

渗透率均为平均值或均数±标准差

Permeability is expressed as mean or mean±standard deviation

仅一项动物研究显示,氟康唑能够在猫体内渗透到 ELF,渗透率>1,还需进一步人体实验证实氟康唑在人体内也具有相同的高渗透率;伊曲康唑及其代谢产物能够有效渗透到健康受试者 ELF,但渗透率<1,仍需更多研究确定其渗透性;伏立康唑在马、肺移植患者和健康受试者的研究显示 ELF 中药物浓度均高于血浆,且渗透率远远超过 1,在三唑类抗真菌药物中效果最好;泊沙康唑在鼠 ELF 中的浓度高于血浆,渗透率>1。然而泊沙康唑在健康成年人和肺移植患者 ELF 的浓度低于血浆,渗透率<1,但浓度始终高于病原体 MIC_{90} ,有利于治疗或预防曲霉病。所有药物浓度均达到有利于治疗真菌性呼吸道感染的浓度。每种药物肺组织渗透率不同的原因可能与三唑类药物相对分子质量大小、血浆蛋白结合率、亲脂性或亲水性等多种因素有关,而药物在 ELF 或 AC 中的浓度与血浆浓度的关系可以为临床制定合理个体化给药方案提供可靠依据。临床医师可根据患者感染部位、病情严重程度、血药浓度和组织浓度以及药物肺组织渗透率,考虑病原菌的特点及 MIC (或 AUC)值,调整患者给药剂量

和给药方法,使药物在感染部位的浓度超过或维持在敏感菌的 MIC_{90} 以达到有效治疗效果。

上述研究都是针对特定的研究对象,如动物(猫、马、鼠)、离体细胞、健康受试者和肺移植患者,但各研究对象的病理生理状态均有所不同,肺部感染导致的其他炎症并发症也不相同,还需根据患者实际情况制定抗菌药物给药方案。以上研究证明,伏立康唑在健康受试者和肺移植患者肺组织渗透性最好,是目前治疗深部真菌感染的最好选择,雾化吸入伏立康唑渗透性效果好,可作为临床新的给药方式。同时可以考虑采取治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)和建立群体药动学/药效学模型(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)等相关辅助手段,使临床医师更加了解药物在体内的代谢过程和渗透部位,从而制定个体化给药方案,降低患者不良反应以及细菌耐药突变,从而提高临床抗真菌感染的治愈率。

参考文献

- [1] RODVOLD K A, GEORGE J M, YOO L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(10):637-664.
- [2] RODVOLD K A, YOO L, GEORGE J M. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antifungal, antitubercular and miscellaneous anti-infective agents[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(11):689-704.
- [3] 黄银, 陈诚, 杨娇, 等. 多黏菌素治疗呼吸机相关性肺炎患者肺组织浓度与血药浓度关系[J]. *医药导报*, 2018, 37(10):1256-1261.
- [4] VADEN S L, HEIT M C, HAWKINS E C, et al. Fluconazole in cats: pharmacokinetics following intravenous and oral administration and penetration into cerebrospinal fluid, aqueous humour and pulmonary epithelial lining fluid[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1997, 20(3):181-186.
- [5] CONTE J J, GOLDEN J A, KIPPS J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of itraconazole and 14-hydroxyitraconazole at steady state[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(10):3823-3827.
- [6] PASSLER N H, CHAN H M, STEWART A J, et al. Distribution of voriconazole in seven body fluids of adult horses after repeated oral dosing[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2010, 33(1):35-41.
- [7] ANDERSEN C U, SONDRERSKOV L D, BENDSTRUP E, et al. Voriconazole concentrations in plasma and epithelial lining fluid after inhalation and oral treatment[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(5):430-434.
- [8] WANG T, YANG Q, CHEN L, et al. Uptake and efflux kinetics, and intracellular activity of voriconazole against *Aspergillus fumigatus* in human pulmonary epithelial cells: a new application for the prophylaxis and early treatment of invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(3):311-318.
- [9] CONTE J J, GOLDEN J A, KRISHNA G, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole at steady state in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2):703-707.
- [10] CONTE J J, DEVOE C, LITTLE E, et al. Steady-state intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in lung transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9):3609-3613.
- [11] VALITALO P A, GRIFFIOEN K, RIZK M L, et al. Structure-based prediction of anti-infective drug concentrations in the human lung epithelial lining fluid[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(4):856-867.
- [12] KASPER J Y, HERMANN S I, UNGER R E, et al. A responsive human triple-culture model of the air-blood barrier: incorporation of different macrophage phenotypes[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(4):1285-1297.
- [13] CRANDON J L, BANEVICIUS M A, FANG A F, et al. Bronchopulmonary disposition of intravenous voriconazole and anidulafungin given in combination to healthy adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12):5102-5107.
- [14] RODVOLD K A, DANZIGER L H, GOTTFRIED M H. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(8):2450-2457.
- [15] RENNARD S I, BASSET G, LECOSSIER D, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1986, 60(2):532-538.
- [16] WILLCOX M, KERVITSKY A, WATTERS L C, et al. Quantification of cells recovered by bronchoalveolar lavage. Comparison of cytocentrifuge preparations with the filter method[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(1):74-80.
- [17] CAPITANO B, POTOSKI B A, HUSAIN S, et al. Intrapulmonary penetration of voriconazole in patients receiving an oral prophylactic regimen[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(5):1878-1880.
- [18] HENG S C, SNELL G I, LEVVEY B, et al. Relationship between trough plasma and epithelial lining fluid concentrations of voriconazole in lung transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(9):4581-4583.
- [19] HENG S C, NATION R L, LEVVEY B, et al. Quantification

of voriconazole in human bronchoalveolar lavage fluid using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2013, 913-914: 171-175.

- [20] PFALLER M A, MESSER S A, HOLLIS R J, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi; report from SENTRY Antimicrobial Sur-

veillance Program, 2000[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(4): 1032-1037.

- [21] SEYEDMOUSAVI S, BRUGGEMANN R J, MELCHERS W J, et al. Intrapulmonary posaconazole penetration at the infection site in an immunosuppressed murine model of invasive pulmonary aspergillosis receiving oral prophylactic regimens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(5): 2964-2967.

妊娠期支气管哮喘的管理及药物治疗进展*

王文, 胡振红

(中国人民解放军中部战区总医院呼吸内科, 武汉 430070)

摘要 妊娠期支气管哮喘发生率较高, 如果控制不佳, 会严重影响母体及胎儿预后。因此, 妊娠期哮喘的有效管理和合理的药物治疗至关重要。该文回顾了近期妊娠期哮喘相关文献, 综述妊娠期心血管和呼吸生理学变化及对哮喘患者的影响, 系统阐述了妊娠期哮喘的综合治疗和管理。

关键词 妊娠期; 支气管哮喘; 药物治疗

中图分类号 R974.3; R714

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0293-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Advances in the Administration and Medication of Asthma During Pregnancy

WANG Wen, HU Zhenhong (Department of Respiration, Central Theater Command General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT The incidence of asthma is higher in pregnancy, and poorly controlled asthma during pregnancy can seriously affect maternal and fetal outcomes. The effective management and reasonable treatment of asthma during pregnancy is critical. We reviewed the latest high quality test researches about asthma during pregnancy, and we overviewed the effects of cardiovascular and respiratory physiology changes on asthma. At the same time, we systematically expounded the comprehensive treatment, management and the treatment of asthma related complications. It was hoped to provide professional guidance for medication in patients with asthma during pregnancy.

KEY WORDS Pregnancy; Asthma; Drug treatment

支气管哮喘(简称哮喘)是妊娠期女性最常合并的呼吸系统疾病之一。据统计, 全世界范围内 2% ~ 13% 的孕妇患有哮喘, 且其患病率逐年增加^[1]。与普

通支气管哮喘相比, 妊娠期哮喘具有特殊的生理学改变, 不论是哮喘控制欠佳, 还是药物应用不当, 都会影响母体或者胎儿预后。笔者回顾近期相关文献, 从生理变化、有效管理及药物治疗等方面对妊娠期哮喘进行系统概述。

1 妊娠期生理变化与哮喘

妊娠期妇女心血管系统会发生一系列变化以满足胎儿、胎盘和孕妇的代谢需求, 并为分娩做准备, 包括心排量增加和心率加快等^[2]。妊娠期女性的分钟通气量增加会导致呼吸性碱中毒, 这主要是由于潮气量增加而非呼吸频率加快。妊娠晚期胸壁顺应性降低及功能残气量下降导致呼吸困难加重, 但是吸气容量增加能使总肺活量保持在正常范围内。健康孕妇第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one sec-

收稿日期 2018-09-12 修回日期 2018-10-15

基金项目 * 高原医学教育部重点实验室开放课题(2009GK03); 湖北省自然科学基金资助项目(2017CFC876)

作者简介 王文(1991-), 女, 湖南娄底人, 住院医师, 硕士, 主要研究方向: 慢性阻塞性肺疾病发病机制。ORCID: 0000-0003-2552-185X, 电话: 027-50772217, E-mail: 646351281@qq.com。

通信作者 胡振红(1969-), 男, 湖北仙桃人, 主任医师, 博士, 主要研究方向: 呼吸系统疾病诊断与治疗。ORCID: 0000-0002-7158-8986, 电话: 027-50772211, E-mail: hph87217479@ sina.com。