

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.04.003

· 论 著 ·

COPD 合并肺真菌感染危险因素及伊曲康唑的临床疗效

纵单单, 诸兰艳, 陈平

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 了解慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺真菌感染的危险因素, 评价伊曲康唑治疗 COPD 合并肺真菌感染的疗效和安全性。**方法** 回顾分析 2007 年 9 月 1 日—2012 年 5 月 31 日某院呼吸内科诊断为肺真菌感染并接受伊曲康唑治疗的 42 例 COPD 患者临床资料, 随机抽取同期住院 53 例 COPD 不伴肺真菌感染患者作为对照。**结果** 42 例 COPD 合并肺真菌感染患者, 经肺组织病理学检查确诊 8 例, 临床诊断 34 例; 急性病例 6 例, 慢性病例 36 例; 真菌检查阳性者共 28 例, 其中检出白假丝酵母菌 6 例, 曲霉菌 13 例, 未分类真菌 7 例, 混合感染 2 例。单因素分析结果显示, 合并基础疾病、长期使用广谱抗菌药物、长期使用肾上腺糖皮质激素、低蛋白血症、侵入性操作、有创机械通气、糖尿病、侵入性真菌病感染史是 COPD 合并肺真菌感染的主要危险因素。伊曲康唑治疗后, 患者临床症状改善率为 66.67%, 真菌清除率为 60.71%, 总有效率为 64.29%; 28 例真菌检查阳性患者临床症状改善率、真菌清除率和综合疗效评价总有效率分别为 71.43% (20 例)、60.71% (17 例)、67.86% (19 例)。伊曲康唑治疗 COPD 合并肺真菌的急、慢性感染患者, 以及 COPD 白假丝酵母菌和曲霉菌感染患者均具有良好的治疗效果。药物不良反应发生率为 23.81%, 多数轻微可逆, 未对治疗造成明显影响。**结论** 伊曲康唑治疗 COPD 合并肺真菌感染疗效确切, 安全性良好。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 真菌; 伊曲康唑; 肺部感染; 肺真菌感染; 危险因素; 治疗

[中图分类号] R563 R379 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)04-0227-05

Risk factors for pulmonary fungal infection associated with chronic obstructive pulmonary disease and clinical efficacy of itraconazole

ZONG Dan-dan, ZHU Lan-yan, CHEN Ping (The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] **Objective** To study the risk factors for pulmonary fungal infection associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and evaluate the efficacy and safety of itraconazole for treatment of pulmonary fungal infection associated COPD. **Methods** A retrospective analysis were conducted on clinical data of 42 COPD patients who were confirmed pulmonary fungal infection in a respiratory disease department from September 1, 2007 to May 31, 2012, and 53 COPD patients who had no pulmonary fungal infection were as control. **Results** Of 42 patients with COPD and pulmonary fungal infection, 8 were confirmed by histopathological examination, 34 were confirmed by clinical diagnosis; 6 were acute cases, 36 were chronic cases; 28 were positive for fungal detection, 6 of whom were detected *Candida albicans*, 13 were detected *Aspergillus*, 7 were detected unclassified fungi, and 2 had mixed fungal infection. Univariate analysis showed that underlying diseases, long-term use of broad-spectrum antimicrobials, long-term use of glucocorticoid, hypoproteinemia, invasive procedure, invasive mechanical ventilation, diabetes mellitus, history of invasive fungal infection were major risk factors for pulmonary fungal infection associated with COPD. After patients were treated by itraconazole, the improvement rate of clinical symptoms was 66.67%, fungal eradication rate was 60.71%, total effective rate was 64.29%. Of 28 cases with positive fungal detection, the im-

[收稿日期] 2014-08-15

[基金项目] 中华医学会, 伊曲康唑经验性抗真菌治疗的安全性研究 (2010-2011 年)

[作者简介] 纵单单 (1986-), 女 (汉族), 安徽省淮北市人, 医师, 主要从事肺部疾病研究。

[通信作者] 陈平 E-mail: pingchen0731@sina.com

provement rate of clinical symptoms, fungal eradication rate, and total effective rate was 71.43% ($n = 20$), 60.71% ($n = 17$), and 67.86% ($n = 19$) respectively. Itraconazole had good therapeutic efficacy on acute and chronic pulmonary fungal infection associated with COPD. Adverse drug reaction rate was 23.81%, most were mild and reversible, and had no obvious impact on the treatment. **Conclusion** Itraconazole has positive clinical efficacy on treating pulmonary fungal infection associated with COPD, it is highly safe.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; fungus; itraconazole; pulmonary infection; pulmonary fungal infection; risk factor; treatment

[Chin Infect Control, 2015, 14(4): 227-231]

侵袭性肺真菌感染常见的病原体包括假丝酵母菌、曲霉菌、隐球菌、接合菌和肺孢子菌等,其诊治困难、病死率高,受到国内外学者广泛关注。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是 1 种常见的慢性呼吸道疾病,易出现反复急性加重,而导致肺功能恶化。由于广谱抗菌药物和肾上腺糖皮质激素大量使用、侵袭性操作增加等原因,COPD 合并肺真菌感染的发生率逐渐升高^[1]。多数患者不能耐受肺活检,确诊病例少,早期诊断和及时经验性抗真菌治疗尤为重要。伊曲康唑是 1 种具有广谱抗真菌活性的三唑类抗真菌药物,用于治疗各种真菌感染。本研究旨在评价伊曲康唑治疗 COPD 合并侵袭性肺真菌感染的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2007 年 9 月 1 日—2012 年 5 月 31 日入住中南大学湘雅二医院呼吸内科 COPD 合并肺真菌感染患者 42 例,同时,随机抽取同期住院 53 例 COPD 不伴肺真菌感染患者作为对照。

1.2 诊断标准 COPD 诊断按 2011 版 GLOD 分级诊断标准^[2]。侵袭性肺真菌感染的诊断标准依照《肺真菌病的诊断和治疗专家共识》^[3],根据起病急缓和病情危重程度可分为急性和慢性 2 种类型。急性:起病急,病情重,临床表现缺乏特异性,可表现为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难,肺部干湿性啰音,少数可闻及胸膜摩擦音,影像学多表现为渗出病变,进展迅速,常累及双侧或多个肺叶,或入院 48 h 内病变进展超过 50%;慢性:常见于中老年人,主要症状有咳嗽、咳痰、咯血,病情相对较轻,影像学多为支气管肺炎型,或呈结节、空洞病变,病程可迁延数月。

1.3 治疗方法 COPD 合并肺真菌感染患者均接受伊曲康唑治疗,具体方法如下:前 2 d 给予伊曲康唑注射液 200 mg,静脉注射,1 次/12 h;第 3~14 天,

200 mg 静脉注射,1 次/d,治疗有效者根据病情给予伊曲康唑口服液序贯治疗,每次 200 mg,2 次/d,疗程 1~3 月。停药指征为临床症状缓解,体温下降,血白细胞恢复正常,痰涂片或真菌培养阴性。大部分患者合并其他深部感染,或培养出其他致病菌,故在上述抗真菌治疗的基础上,同时给予其他抗菌治疗,COPD 不伴肺真菌感染患者则接受抗菌治疗。

1.4 病原学检查 根据患者呼吸道分泌物或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)培养、涂片镜检及血清(1,3)- β -D-葡萄糖(1,3- β -D-glucan, G 试验)、血清半乳甘露聚糖(galactomannan, GM 试验),或肺组织病理组织学检查等进行判断。

1.5 疗效评价 临床疗效按改善、无改善 2 级评价,临床症状及体征明显好转,且影像学表现改善 50%以上为改善。病原学疗效:按真菌清除、未清除 2 级评价,连续 2 次合格痰或支气管肺泡灌洗液镜检未发现真菌,且真菌培养阴性为真菌清除。综合疗效:按痊愈、显效、进步、无效 4 级评价,症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项全部恢复正常为痊愈;病情好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常为显效;用药后病情好转,但不明显为进步;用药 72 h 病情无好转甚至恶化为无效,痊愈与显效之和为总有效率。

1.6 安全性评价 试验期间观察并记录有无不良反应,及其临床表现,严重程度,持续时间,处理方式和其转归。不良反应、实验室检查结果异常与试验药物的关系依据肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无关 5 级标准判断,本试验不良反应发生率为前 3 者之和。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两个样本均数的比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 42 例 COPD 合并肺真菌感染患者中,男性 33 例,女性 9 例,年龄 42~84 岁,平均(66.83±9.86)岁;53 例 COPD 不伴肺真菌感染患者中,男性 36 例,女性 17 例,年龄 48~79 岁,平均(66.09±12.25)岁。两组患者年龄、性别构成比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

2.2 临床特点 COPD 合并肺真菌感染患者均有不同程度的咳嗽、咳痰,其中发热 17 例、气促 30 例、咯血 3 例,所有患者均可闻及肺部干性或湿性啰音,胸部 X 线片及 CT 早期表现无特异性,主要为肺纹

理增多、单肺或双肺点片状、斑点状浸润影或结节影,病情进展后主要表现为渗出病灶的增加和实变,部分出现多发结节或空洞(4 例曲霉菌、3 例空洞、2 例新月征)。COPD 不伴肺真菌感染患者亦有不同程度的咳嗽、咳痰,其中发热 19 例、气促 22 例,均可闻及肺部干性或湿性啰音,影像学表现主要为肺纹理增多以及渗出病变,病情进展后主要表现为渗出病灶的增加和实变。

2.3 危险因素 单因素分析结果显示,合并基础疾病、长期使用广谱抗菌药物、长期使用肾上腺糖皮质激素、低蛋白血症、侵入性操作、有创机械通气、糖尿病、侵入性真菌感染史是 COPD 合并肺真菌感染的主要危险因素。见表 1。

表 1 COPD 合并肺真菌感染患者的危险因素分析

Table 1 Risk factors for patients with pulmonary fungal infection associated with COPD

危险因素		COPD 合并肺真菌组 (n = 42)	COPD 不伴肺真菌组 (n = 53)	t/ χ^2	P
年龄(岁)		66.83±9.86	66.09±12.25	0.49	0.628
性别	男	33	36	1.34	0.248
	女	9	17		
合并基础疾病	是	24	3	30.53	0.000
	否	18	50		
长期使用广谱抗菌药物	是	36	13	35.12	0.000
	否	6	40		
长期使用肾上腺糖皮质激素	是	24	9	16.67	0.000
	否	18	44		
低蛋白血症	是	18	7	10.62	0.001
	否	24	46		
侵入性操作	是	12	5	5.84	0.016
	否	30	48		
有创机械通气	是	9	3	5.28	0.022
	否	33	50		
糖尿病*	是	8	2	-	0.021
	否	34	51		
侵袭性真菌感染史*	是	5	0	-	0.015
	否	37	53		

*:采用 Fisher 确切概率法

2.4 病原学检查结果 42 例 COPD 合并肺真菌感染患者,经肺组织病理学检查确诊 8 例(占 19.05%),其中 6 例经支气管镜肺活检,2 例 CT 引导下经皮肺穿刺活检;检出白假丝酵母菌 2 例、曲霉菌 4 例和未分类真菌 2 例。临床诊断 34 例(占 80.95%),合格痰液或 BALF 直接镜检发现菌丝且真菌培养阳性 2 次以上者 20 例,其中检出白假丝酵母菌 4 例、曲霉菌 9 例、未分类 5 例,同时检出白假丝酵母菌和曲霉菌 2 例;连续两次 G 试验阳性者 6 例,连续两次 GM 试验阳性者 8 例。综上所述,真菌检查阳性者共 28 例,其中检出白假丝酵母菌 6 例,曲霉菌 13 例,

未分类真菌 7 例,混合感染 2 例。

2.5 分类诊断 42 例 COPD 合并肺真菌感染病例中,急性 6 例,慢性 36 例。8 例确诊病例均为慢性,34 例临床诊断病例中,急性 6 例,慢性 28 例。真菌检查阳性的 28 例患者中,急性 5 例,慢性 23 例。

2.6 临床疗效评价

2.6.1 患者临床和综合疗效评价 42 例患者总临床症状改善率为 66.67%,其中确诊患者为 75.00%,临床诊断急性和慢性患者分别 33.33% 和 71.43%。综合疗效评价总有效率为 64.29%,其中确诊患者为 75.00%,临床诊断急性和慢性患者分别为 33.33%

和 67.86%，各组间有效率间比较，差异无统计学意义($P = 0.229$)。见表 2。

表 2 COPD 合并肺真菌感染患者疗效评价(%,例)

Table 2 Efficacy of itraconazole on patients with pneumomycosis associated with COPD (% ,No. of cases)

评价项目	确诊慢性($n = 8$)	临床诊断		合计
		急性($n = 6$)	慢性($n = 28$)	
临床症状改善率	75.00(6)	33.33(2)	71.43(20)	66.67(28)
总有效率	75.00(6)	33.33(2)	67.86(19)	64.29(27)
痊愈	25.00(2)	0.00(0)	17.86(5)	16.67(7)
显效	50.00(4)	33.33(2)	50.00(14)	47.62(20)

2.6.2 真菌检查阳性患者疗效评价 28 例真菌检查阳性患者临床症状改善率、真菌清除率和综合疗效评价总有效率分别为 71.43%(20 例)、60.71%

(17 例)、67.86%(19 例)。不同种类肺真菌感染患者疗效评价情况见表 3。

表 3 28 例真菌检查阳性患者疗效评价情况(%,例)

Table 3 Efficacy of itraconazole on 28 patients with positive fungal detection (% ,No. of cases)

评价项目	白假丝酵母菌($n = 6$)	曲霉菌($n = 13$)	未分类真菌($n = 7$)	混合感染($n = 2$)	合计
临床症状改善率	83.33(5)	76.92(10)	57.14(4)	50.00(1)	71.43(20)
真菌清除率	66.67(4)	61.54(8)	57.14(4)	50.00(1)	60.71(17)
总有效率	66.67(4)	76.92(10)	57.14(4)	50.00(1)	67.86(19)
痊愈	16.67(1)	15.38(2)	28.57(2)	0.00(0)	17.86(5)
显效	50.00(3)	61.54(8)	28.57(2)	50.00(1)	39.29(11)

2.7 不良反应 42 例接受伊曲康唑治疗的患者，治疗过程中出现不良反应者 10 例(23.81%)，其中 3 例出现轻微恶心、腹胀等胃肠道反应，3 例出现肝功能轻度损害，2 例出现肾功能早期损害，以上 8 例患者均未停药，经保肝、护肾等对症处理后恢复正常；1 例患者既往有冠心病史，用药 3 d 后出现充血性心衰，1 例用药 5 d 出现踝关节水肿，此 2 例患者均停药，并给予相关处理后好转。

3 讨论

COPD 合并肺真菌感染临床表现缺乏特异性，且常并发肺部细菌感染，易被临床医生忽视，致使真菌感染早期诊断较为困难。本研究发现慢性基础疾病、长期使用广谱抗菌药物、长期使用肾上腺皮质激素、低蛋白血症、侵入性操作、有创机械通气、糖尿病、侵入性真菌感染史等是 COPD 合并肺真菌感染的危险因素，与文献^[4]报道相符。但由于同期住院的 COPD 不伴肺真菌感染者多为急性发作患者，故危险因素分析结果可能存在一定的偏差。

组织病理学检查是诊断 COPD 合并肺真菌感染的金标准，但患者多数不能耐受经皮肺穿刺活检或纤维支气管镜下肺组织活检等检查，故确诊率低。

采集合格的呼吸道分泌物、BALF 涂片镜检和真菌培养，结合患者发病危险因素及临床特征可作临床诊断，血清 G 试验、GM 试验连续 2 次阳性亦可作为临床诊断的依据^[3]。本研究确诊 8 例，均通过肺组织病理学检查确诊；临床诊断 34 例，经合格痰或 BALF 镜检及真菌培养、血清 G 试验、GM 试验检查，其中真菌培养阳性 20 例，包括白假丝酵母菌 4 例，曲霉菌 9 例，未明确分类 5 例，同时检出白假丝酵母菌和曲霉菌 2 例，提示曲霉菌占肺部真菌感染的首位，与文献^[4-6]报道一致。治疗 COPD 合并肺真菌感染，应选择覆盖曲霉菌的抗真菌药物。42 例患者中，急性 6 例，慢性 36 例，提示 COPD 合并肺真菌感染以慢性为主，可能与 COPD 患者免疫功能尚可有关，急性患者多见于血液系统恶性肿瘤、干细胞移植、实体器官移植等免疫功能低下者。

COPD 合并肺真菌感染的预后与患者诊断时间、基础疾病、合并症及开始抗真菌治疗的时间等有关，早期、有效的抗真菌治疗是决定患者预后的关键。COPD 患者有真菌感染危险因素，当其发生肺部感染加重，经积极抗细菌治疗无效，应考虑合并肺部真菌感染，若无病原学诊断结果，根据临床特征和患者情况进行拟诊，并进行临床经验性治疗十分重要。

伊曲康唑通过抑制真菌细胞膜 P450 酶系统，

从而抑制真菌细胞膜重要组成成分——麦角固醇的合成^[7],发挥抗真菌效应,其抗菌谱覆盖曲霉菌、假丝酵母菌、隐球菌、组织胞浆菌以及其他种类真菌,对毛霉菌感染无效。研究^[8-9]表明,伊曲康唑和两性霉素 B 临床疗效相似,但前者不良事件发生率低于后者,常作为经验性治疗的首选药物。伊曲康唑口服液常作为维持治疗用药,或用于不能耐受静脉注射治疗者,可增加患者的依从性^[10]。多项研究^[4,11]证实了伊曲康唑注射液和口服液序贯治疗侵袭性真菌感染的疗效及安全性。伊曲康唑注射液和口服液对预防性治疗、经验性治疗,以及各种确诊、临床诊断和拟诊的真菌感染治疗均有效^[12]。42 例 COPD 合并肺真菌感染患者主要为曲霉菌和白假丝酵母菌感染,经伊曲康唑注射液治疗后,大多在 2 周内症状得到有效控制,后序贯使用口服制剂,临床症状改善率 66.67%,综合评价有效率 64.29%,疗效满意,但应视患者具体情况制定个体化疗程。比较确诊组和临床诊断组间,以及急、慢性组间临床疗效和综合疗效情况,结果显示各组间差异无统计学意义,提示伊曲康唑对 COPD 合并肺真菌的急、慢性感染患者均有效。

伊曲康唑有较高的安全性,主要经肝 P450 酶系广泛代谢^[13],其代谢产物经胆汁和尿排泄,可发生一过性肝、肾功能异常,其他不良反应主要为消化道反应,罕见心律失常^[14]。本研究中,发生不良事件 10 例 (23.81%),其中因不良事件停药 2 例,多数不良反应轻微可逆,经相应处理后症状消失,未对治疗造成明显影响,提示伊曲康唑治疗 COPD 合并肺真菌感染的不良反应少,且轻微可逆,证实了其安全性。

综上所述,COPD 患者有真菌感染的危险因素且广谱抗菌药物治疗无效时,应警惕肺真菌感染的可能,及时进行针对性检查,积极寻找病原学和影像学证据。早期、足量、足疗程用伊曲康唑治疗 COPD 合并肺真菌感染疗效确切、安全,可以防止病情恶化和多器官功能衰竭,为下一步治疗争取时间和机会。

[参考文献]

[1] Ader F, Nseir S, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(6): 427-429.

[2] Rodriguez-Roisin R, Anzueto A, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011) [EB/

OL]. (2011-11) [2015-1]. <http://www.goldcopd.org/guidelines-pocket-guide-to-copd-diagnosis.html>.

- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [4] Zhang Y Y, Zhou X, National Collaborative Group of Sequential Itraconazole Treatment for Invasive Pulmonary Mycosis. Efficacy and safety of intravenous itraconazole followed by oral itraconazole solution in the treatment of invasive pulmonary mycosis [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(20): 3415-3419.
- [5] 屈晶晶,胡成平,顾其华,等. 侵袭性肺真菌感染的临床与病原学分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(6): 545-549.
- [6] 范仰钢,胡尊玲,姚国忠. 类风湿性关节炎患者肺部真菌感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(6): 1389-1391.
- [7] Chen J, Li H, Li R, et al. Mutations in the cyp51A gene and susceptibility to itraconazole in *Aspergillus fumigatus* serially isolated from a patient with lung aspergilloma [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(1): 31-37.
- [8] Schuler U, Bammer S, Aulitzky W E, et al. Safety and efficacy of itraconazole compared to amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever in patients with haematological malignancy [J]. Onkologie, 2007, 30(4): 185-191.
- [9] Park S H, Choi S M, Lee D G, et al. Intravenous itraconazole vs. amphotericin B deoxycholate for empirical antifungal therapy in patients with persistent neutropenic fever [J]. Korean J Intern Med, 2006, 21(3): 165-172.
- [10] Cheng S, Zhou J F, Zou P, et al. Efficacy and safety of itraconazole as empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies: an open-label, multicenter, observational trial in a Chinese cohort [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(22): 3670-3675.
- [11] Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(8): e83-e90.
- [12] Potter M. European experience with oral solution and intravenous itraconazole [J]. Oncology (Williston Park), 2001, 15 (11 Suppl 9): 27-32.
- [13] Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections; a comparative review [J]. Drugs, 2011, 71(18): 2405-2419.
- [14] Okamoto J, Fukunami M, Kioka H. Frequent premature ventricular contractions induced by itraconazole [J]. Circ J, 2007, 71(8): 1323-1325.