

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9638. 2014. 05. 007

• 论 著 •

丙种球蛋白在治疗慢性阻塞性肺疾病合并真菌感染中的作用

朱建荣, 万小蕊

(无锡市人民医院, 江苏 无锡 214023)

[摘要] **目的** 探讨静脉用丙种球蛋白(IVIG)治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并真菌感染的临床价值。**方法** 72例临床诊断为COPD合并真菌感染的患者入选,被随机分为常规组和干预组,每组36例。常规组给予抗感染、平喘及抗真菌药物治疗;干预组在上述治疗基础上,加用IVIG,每日1次,每次10g。根据患者的临床症状改善情况,进行疗效评价,记录患者住院时间及预后。**结果** 干预组的治疗有效率为88.89%(32/36),明显高于常规组的66.67%(24/36);平均住院时间为(12.62±7.51)d,明显短于常规组的(20.81±6.92)d;病死率为5.56%(2/36),低于常规组的22.22%(8/36),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** IVIG治疗COPD合并真菌感染可提高临床疗效,缩短患者住院时间,降低病死率。

[关键词] 丙种球蛋白;慢性阻塞性肺疾病;真菌感染;抗感染治疗

[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2014)05-0281-03

Role of immunoglobulin in treating chronic obstructive pulmonary disease with fungal infection

ZHU Jian-rong, WAN Xiao-lian(Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of intravenous immunoglobulin(IVIG) on chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and fungal infection. **Methods** Seventy-two COPD patients with fungal infection were randomly and equally divided into conventional and intervention group. Patients in conventional group were treated with common schedule for COPD plus antifungal agents; patients in intervention group received 10 g/d IVIG besides routine therapy. Length of hospital stay and prognosis were recorded, and therapeutic effectiveness were evaluated. **Results** The effectiveness rate of intervention group was significantly higher than that of conventional group ([88.89%, 32/36] vs [66.67%, 24/36]); the average length of hospital stay was significantly shorter than conventional group ([12.62±7.51] d vs [20.81±6.92] d), and mortality was lower than conventional group ([5.56%, 2/36] vs [22.22%, 8/36]), the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** IVIG for treating COPD with invasive pulmonary fungal infection can improve therapeutic efficacy, shorten length of hospital stay and decrease mortality rate.

[Key words] immunoglobulin; chronic obstructive pulmonary disease; fungal infection; anti-infective therapy

[Chin Infect Control, 2014, 13(5): 281-283]

肺部侵袭性真菌感染最常见的部位,居全身深部真菌感染的首位。研究^[1]显示,有基础肺部疾病的患者占肺部真菌感染患者的44%,其中又以慢性阻塞性肺病(COPD)患者最为多见。COPD合并肺部真菌感染多为继发或复合感染,临床预后差,病

死率高。预判高危因素、早期诊断和有效的综合治疗至关重要。静脉用免疫球蛋白(IVIG)是从正常人血浆中分离提取,经深加工和病毒灭活等步骤精制而成,含有多克隆抗体,具有一定的抗细菌、病毒等其他病原体以及中和毒素等作用,还具有免疫替

[收稿日期] 2013-11-12

[作者简介] 朱建荣(1997-),男(汉族),江苏省南通市人,副主任医师,主要从事肺部感染研究。

[通信作者] 朱建荣 E-mail: rongjianzhu@gmail.com

代和免疫调节的双重功能,可以减轻重症感染的炎症反应。目前 IVIG 在抗真菌治疗方面研究较少。我们对 2010 年 1 月—2013 年 6 月收治的 COPD 合并肺部真菌感染患者进行治疗观察,探讨 IVIG 在治疗 COPD 合并肺部真菌感染中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2010 年 1 月—2013 年 6 月到本院就诊的 COPD 合并真菌感染患者 72 例,入选标准:(1)符合 COPD 的诊断标准^[2];(2)根据中华内科杂志编辑委员会制定的侵袭性肺部真菌感染的诊断标准,合格的痰标本两次真菌培养阳性或 G 试验两次阳性,结合症状和易患因素可临床诊断。所有病例均未进行组织活检。排除标准:(1)口咽部真菌感染;(2)支气管扩张症、支气管哮喘、囊性肺纤维化等存在气流受限的慢性肺部疾病;(3)存在其他部位的侵袭性真菌感染;(4)合并肿瘤或自身免疫性疾病;(5)卡氏肺孢子菌感染;(6)存在免疫功能缺陷基础疾病。所有纳入患者均自愿参与与本项研究,并签署了知情同意书。

1.2 一般资料 按照 1 : 1 比例将患者随机分为常规组和干预组。常规组 36 例,其中男性 22 例,女性 14 例;年龄 42~75 岁,平均(54.76 ± 7.68)岁;平均病程(5.83 ± 3.52)年;其中 20 例(55.56%)培养出假丝酵母菌,10 例(27.78%)培养出曲菌,6 例(16.67%)仅 G 试验阳性;21 例(58.33%)存在 II 型呼吸衰竭。干预组 36 例,男性 20 例,女性 16 例;年龄 42~73 岁,平均(53.14 ± 8.36)岁;平均病程(5.86 ± 3.13)年;其中 18 例(50.00%)培养出假丝酵母菌,9 例(25.00%)培养出曲菌,9 例(25.00%)仅 G 试验阳性;19 例(52.78%)存在 II 型呼吸衰竭。两组患者在性别、年龄、病程、实验室结果及病情严重程度等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 常规组患者给予常规 COPD 治疗方案:(1)吸氧,化痰,必要时给予退热等对症治疗;(2)吸入沙美特罗替卡松粉(50 ug/500 ug),每次 1 吸,2 次/d;(3)给予伏立康唑静脉滴注,每次 200 mg,1 次/12 h(第 1 天加量)。干预组患者在上述常规治疗基础上,接受 IVIG 静脉滴注,每次 10 g,1 次/d,连续 5 d。体温正常、痰量减少、症状改善 3 d 后改为伏立康唑口服,每次 200 mg,1 次/12 h。症状持续稳定 2~3 d,胸部影像提示肺部病变较前减少,予以出院。出院后继续服药,抗真菌至少 3 个

月,达到肺部病灶完全吸收或稳定^[3]。

1.4 观察指标 根据两组患者临床症状改善情况,安排出院,并记录患者住院时间、死亡例数,随访半年并进行疗效评价。按照肺部感染疗效,评价标准分为:痊愈、显效、有效、无效。痊愈、显效、有效患者所占比例为有效率^[4]。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行处理。计数资料组间比较,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 常规组中,痊愈 9 例,显效 12 例,有效 3 例,无效 12 例;干预组中,痊愈 23 例,显效 7 例,有效 2 例,无效 4 例。干预组的总有效率(88.89%)高于常规组(66.67%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.14, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较(例,%)

Table 1 Comparison in therapeutic effectiveness between two groups (No. of cases, %)

组别	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
常规组	9(25.00)	12(33.33)	3(8.34)	12(33.33)	66.67
干预组	23(63.89)	7(19.44)	2(5.56)	4(11.11)	88.89

2.2 住院时间和病死率 干预组患者住院时间为(12.62 ± 7.51)d,显著短于常规组患者的(20.81 ± 6.92)d;干预组患者病死率为 5.56%,显著低于常规组的 22.22%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者住院时间和死亡情况比较

Table 2 Comparison in length of hospital stay and mortality between two groups

组别	住院时间($\bar{x} \pm s, d$)	死亡(例,%)
常规组($n = 36$)	20.81 ± 6.92	8(22.22)
干预组($n = 36$)	12.62 ± 7.51	2(5.56)
χ^2/t	4.83	4.18
P	<0.05	<0.05

3 讨论

注射用免疫球蛋白是一种多克隆抗体制品,含有多种抗病毒、细菌及微生物毒素的天然抗体,可以

通过多种方式发挥治疗作用,包括影响 T 淋巴细胞的功能、抗原提呈细胞的成熟与活化,可以降低机体对炎症的反应。传统上,IVIG 主要应用在免疫缺陷疾病的替代治疗,渐渐越来越多地用作急性重症感染、全身炎症反应、休克的辅助治疗(剂量高于替代治疗)^[5]。目前已有一些临床试验应用 IVIG 治疗顽固耐药菌的慢性感染,并取得了一定效果^[6]。

本研究根据患者病原学检查培养到假丝酵母菌或曲菌,或 G 试验阳性以临床诊断侵袭性肺部真菌感染。G 试验阳性通常提示假丝酵母菌、曲菌及肺孢子菌等感染^[7],因此本组病例没有包含隐球菌、接合菌属真菌等感染,且入组前已排除了肺孢子菌感染。随着假丝酵母菌对氟康唑耐药率的增加,我们对全部病例给予伏立康唑序贯治疗。常规组再给予常规解痉、平喘、化痰、退热等治疗,干预组加用了 IVIG 静脉滴注。治疗前未发现两组患者在性别、年龄、病程、实验室检查以及病情严重程度等方面的差异,所以非研究因素均衡,具有可比性。治疗后结果显示,干预组总有效率明显高于常规组,且平均住院时间也短于常规组;经过长期随访发现,干预组患者的病死率也低于常规组。

本研究从临床角度证明了 IVIG 具有抗真菌的作用,为 COPD 合并真菌感染患者 IVIG 的应用提供了依据。感染是 COPD 急性加重的主要因素,细菌性和病毒性感染较常见。为了控制呼吸道感染,减轻 COPD 症状,需要使用抗菌药物治疗,而长期使用抗菌药物可导致菌群失调;此外,许多患者误信所谓的“偏方”、“外地中药”,其成分通常含有肾上腺皮质激素,有较好的短期效果,但长期服用后会削弱机体免疫系统的功能。有研究^[8]认为,全身使用肾上腺皮质激素、长期使用抗菌药物、机械通气、II 型呼吸衰竭是老年 COPD 患者继发医院肺部真菌感染的重要危险因素,应尽量避免。IVIG 可以增强 COPD 患者机体的免疫力,含有的多种抗体可以

和真菌抗原成分结合,激活更强的细胞免疫和体液免疫反应,有助于机体抗真菌感染。

综上所述,IVIG 治疗 COPD 合并真菌感染患者,可提高临床疗效、缩短患者住院时间、降低病死率,可作为抗耐药真菌联合用药的主要选择。本研究病例数量不多,且为临床诊断,对结果有一定的影响,有待大规模、确诊病例的深入研究。

[参考文献]

- [1] 岳莉莉. COPD 急性加重期继发肺部真菌感染 45 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(36): 4688 - 4689.
- [2] Vestbo J, Hurd S S, Agustí A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4):347 - 365.
- [3] Limper A H, Knox K S, Sarosi G A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1):96 - 128.
- [4] 罗田应. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病继发肺部真菌感染的临床分析[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(2): 443 - 444.
- [5] Alejandria M M, Lansang M A, Dans L F, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 9:CD001090.
- [6] Ferrara G, Zumla A, Maeurer M. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for refractory and difficult-to-treat infections[J]. Am J Med, 2012, 125(10):1036. e1 - 1036. e8.
- [7] Richards E P, Mohammadi S, Forrest G N, et al. 1-3 β -D-glucan: from diagnosis to prognosis[J]. Curr Fungal Infect Rep, 2013, 7(1):15 - 20.
- [8] 吴巧珍, 吴文英, 倪晓艳, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病继发肺真菌病的危险因素研究[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(1): 27 - 30.

(本文编辑:任旭芝)