

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.01.007

· 论 著 ·

老年慢性阻塞性肺疾病继发肺真菌病的危险因素研究

吴巧珍, 吴文英, 倪晓艳, 王美琴

(吴江市第一人民医院, 江苏 吴江 215200)

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者继发医院肺部真菌感染的危险因素。**方法** 采用病例对照研究方法, 回顾性分析 52 例 COPD 继发肺部真菌感染患者的临床资料, 并随机选择同期住院的未继发肺部真菌感染的 52 例 COPD 患者作为对照, 分析其危险因素。**结果** 52 例医院肺部真菌感染患者感染菌种包括: 白假丝酵母菌 40 例(76.92%), 光滑假丝酵母菌 3 例(5.77%), 热带假丝酵母菌 7 例(13.46%), 毛霉菌属及曲霉菌属各 1 例(1.92%)。单因素分析结果显示, 广谱抗菌药物使用时间 > 14 d、累计全身使用肾上腺糖皮质激素 > 500 mg、低蛋白血症、II 型呼吸衰竭、机械通气及合并糖尿病与 COPD 患者发生医院肺部真菌感染有关。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 累计全身使用肾上腺糖皮质激素 > 500 mg、广谱抗菌药物使用时间 > 14 d、机械通气、合并 II 型呼吸衰竭是 COPD 患者继发医院肺部真菌感染的重要危险因素。**结论** 了解 COPD 继发医院肺部真菌感染的危险因素, 有助于针对性地采取防控措施, 减少深部真菌感染的发生。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 真菌感染; 肺部感染; 老年人; 危险因素; 医院感染

[中图分类号] R563 R379 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2013)01-0027-04

Risk factors for secondary pulmonary fungal infection in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

WU Qiao-zhen, WU Wen-ying, NI Xiao-yan, WANG Mei-qin (The First People's Hospital of Wujiang, Wujiang 215200, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the risk factors for secondary pulmonary fungal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Clinical data of 52 cases of secondary pulmonary fungal infection associated with COPD were analyzed retrospectively through case-control study, 52 cases of COPD patients without secondary pulmonary fungal infection were randomly selected as control, and risk factors were analyzed. **Results** Fungi which isolated from 52 infected patients included *Candida albicans* (40 cases, 76.92%), *Candida glabrata* (3 cases, 5.77%), *Candida tropicalis* (7 cases, 13.46%), *Mucor* (1 case, 1.92%), and *Aspergillus* (1 case, 1.92%). Univariate analysis showed that the factors associated with secondary pulmonary fungal infection included duration of broad-spectrum antimicrobial use > 14 d, cumulative amount of systemic glucocorticoid use > 500 mg, hypoalbuminemia, type II respiratory failure, mechanical ventilation and diabetes mellitus. Multivariate Logistic regression analysis showed that cumulative amount of systemic glucocorticoid use > 500 mg, duration of broad-spectrum antimicrobial use > 14 d, mechanical ventilation and type II respiratory failure were high risk factors for secondary pulmonary fungal infection in patients with COPD. **Conclusion** The knowledge of the risk factors for secondary pulmonary fungal infection associated with COPD can promote to take proper preventive measures, and reduce the occurrence of deep fungal infection.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; fungal infection; pulmonary infection; elderly person; risk factor; healthcare-associated infection

[Chin Infect Control, 2013, 12(1): 27-30]

[收稿日期] 2012-05-22

[作者简介] 吴巧珍(1971-), 女(汉族), 江苏省吴江市人, 副主任医师, 主要从事细菌耐药监测和抗菌药物合理应用研究。

[通讯作者] 吴巧珍 E-mail: wuqiaozhen@yahoo.com.cn

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种严重威胁人类健康的常见病、多发病。研究^[1]发现 66.7% 的 COPD 患者急性发作与呼吸道感染有关,其中继发真菌感染是病情加重的重要因素。因此,避免和减少医院肺部真菌感染的发生,成为治疗 COPD 患者的一个重要问题。笔者回顾性调查本院收治的 1 089 例 COPD 急性加重期患者病历资料,其中 52 例继发医院肺部真菌感染,分析其有关的危险因素,为预防医院肺部真菌感染的发生提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月—2011 年 12 月本院住院的 COPD 患者 1 089 例,其中男性 832 例,女性 257 例,平均年龄(74.32 ± 10.67)岁。分为实验组:继发真菌感染的 COPD 患者 52 例,其中男性 35 例,女性 17 例,平均年龄(76.81 ± 7.11)岁;对照组:采取单纯随机抽样法,用随机数字表选择同时期住院、肺功能 II 级及 II 级以上、入院时存在低氧血症、未继发真菌感染的 COPD 患者 52 例,其中男性 41 例,女性 11 例,平均年龄(75.06 ± 8.52)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 COPD 诊断均符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊治指南^[2];继发医院肺部真菌感染患者均符合 2001 年卫生部发布的《医院感染诊断标准(试行)》^[3]和 2007 年中华医学会呼吸病学分会发布的《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[4];连续 3 次痰真菌培养阳性且菌种一致,确定为肺部真菌感染。

1.3 方法 对两组患者的年龄、性别、COPD 病史、吸烟史、使用抗菌药物时间及种类、使用肾上腺糖皮质激素的时间及总量、血清清蛋白、机械通气情况、

是否合并糖尿病以及 II 型呼吸衰竭等资料进行分析。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 11.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。单因素分析:计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。多因素分析:将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入 Logistic 回归分析,计算优势比(OR)及 OR 95% 的可信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌感染菌种分类 1 089 例 COPD 患者发生下呼吸道真菌感染 52 例(4.78%),其中白假丝酵母菌感染 40 例(76.92%),光滑假丝酵母菌感染 3 例(5.77%),热带假丝酵母菌感染 7 例(13.46%),毛霉菌属及曲霉菌属感染各 1 例(1.92%)。

2.2 危险因素分析 分析两组临床资料,筛选出 13 种可能的危险因素。单因素分析结果表明,与真菌感染有关的因素共 7 项(见表 1、2),包括广谱抗菌药物使用时间 > 14 d、累计全身使用肾上腺糖皮质激素 > 500 mg、低蛋白血症、II 型呼吸衰竭、机械通气及合并糖尿病。其中全身使用肾上腺糖皮质激素的剂量统一换算成泼尼松为单位。按 $\alpha = 0.05$ 显著性水准,将单因素分析有统计学意义的 7 个因素引入 Logistic 多元回归方程,最终筛选出 4 个因素有统计学意义(见表 3、4),按危险性大小排列依次为累计全身使用肾上腺糖皮质激素 > 500 mg、抗菌药物使用时间 > 14 d、II 型呼吸衰竭、机械通气。

2.3 治疗转归 经积极治疗,痊愈和好转 37 例;因经济等其他原因中断治疗 7 例;因感染严重,并发多脏器衰竭死亡 8 例。

表 1 COPD 继发医院真菌感染的危险因素分析(计量资料, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Risk factors for secondary pulmonary fungal infection in patients with COPD(measurement data, $\bar{x} \pm s$)

| Risk factor | Fungal infection group | Non- fungal infection group | t | P |
|---|------------------------|-----------------------------|--------|-------|
| Age(year) | 76.83 ± 7.11 | 75.06 ± 8.52 | 1.150 | 0.253 |
| History of COPD(year) | 22.06 ± 12.03 | 19.04 ± 12.45 | 1.258 | 0.211 |
| Average number of cigarettes smoked (cigarettes/year) | 504.07 ± 196.53 | 415.00 ± 232.36 | 1.633 | 0.108 |
| Average serum albumin level (g/L) | 31.47 ± 4.68 | 34.39 ± 3.53 | -3.584 | 0.001 |
| Average duration of antimicrobial use(d) | 18.21 ± 6.07 | 12.71 ± 3.45 | 5.679 | 0.000 |
| Average duration of systemic glucocorticoid use (d) | 12.41 ± 6.89 | 7.1 ± 2.77 | 3.280 | 0.002 |
| Average amount of systemic glucocorticoid use (mg) | 577.61 ± 392.43 | 269.60 ± 174.75 | 3.354 | 0.001 |

表 2 COPD 继发医院真菌感染的危险因素分析(计数资料,例)

Table 2 Risk factors for secondary pulmonary fungal infection in patients with COPD(enumeration data, No. of cases)

| Risk factor | Fungal infection group(n=52) | Non- fungal infection group(n=52) | χ^2 | P |
|--|------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|
| Gender | | | | |
| Male | 35 | 41 | 1.759 | 0.185 |
| Female | 17 | 11 | | |
| Smoking | | | | |
| Yes | 32 | 30 | 0.160 | 0.689 |
| No | 20 | 22 | | |
| Diabetes mellitus | | | | |
| Yes | 8 | 2 | 3.983 | 0.046 |
| No | 44 | 50 | | |
| Mechanical ventilation | | | | |
| Yes | 21 | 5 | 13.128 | 0.000 |
| No | 31 | 47 | | |
| Serum albumin(g/L) | | | | |
| <35 | 39 | 27 | 5.971 | 0.015 |
| ≥35 | 13 | 25 | | |
| Type II respiratory failure | | | | |
| Yes | 32 | 20 | 5.538 | 0.019 |
| No | 20 | 32 | | |
| Duration of antimicrobial use (d) | | | | |
| >14 | 41 | 18 | 20.722 | 0.000 |
| ≤14 | 11 | 34 | | |
| Systemic glucocorticoid use | | | | |
| Yes | 50 | 20 | 39.328 | 0.000 |
| No | 2 | 32 | | |
| Cumulative amount of systemic glucocorticoid use(mg) | | | | |
| > 500 | 25 | 2 | 9.647 | 0.002 |
| ≤ 500 | 27 | 50 | | |
| Long-term inhaled glucocorticoid | | | | |
| Yes | 46 | 40 | 2.419 | 0.120 |
| No | 6 | 12 | | |

表 3 Logistic 多元回归分析危险因素的赋值

Table 3 Assignment of multivariate Logistic regression on risk factors

| Factor | Variable | Value assignment |
|--|----------|--|
| Cumulative amount of systemic glucocorticoid use | X1 | Cumulative amount of systemic glucocorticoid use >500 mg was as 1, otherwise was 0 |
| Duration of antimicrobial use(d) | X2 | Duration of antimicrobial use >14 d was as 1, otherwise was 0 |
| Type II respiratory failure | X3 | With type II respiratory failure was as 1, otherwise was 0 |
| Mechanical ventilation | X4 | With mechanical ventilation was as 1, otherwise was 0 |
| Diabetes mellitus | X5 | With diabetes mellitus was as 1, otherwise was 0 |
| Hypoalbuminemia | X6 | Serum albumin <35 g/L was as 1, otherwise was 0 |
| Fungal infection | Y | Control was as 0, infection case was as 1 |

表 4 COPD 继发医院真菌感染危险因素的 Logistic 多元回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression on risk factors for secondary pulmonary fungal infection associated with COPD

| Factor | b | S _b | wald χ^2 | P | OR | OR 95%CI |
|--|--------|----------------|---------------|-------|--------|-----------------|
| Cumulative amount of systemic glucocorticoid use | 3.065 | 0.923 | 11.034 | 0.001 | 21.431 | 3.513 - 130.740 |
| Duration of antimicrobial use | 2.025 | 0.738 | 7.524 | 0.006 | 7.572 | 1.782 - 32.171 |
| Type II respiratory failure | 2.389 | 0.902 | 7.007 | 0.008 | 6.116 | 1.022 - 21.616 |
| Mechanical ventilation | 1.876 | 0.834 | 5.064 | 0.024 | 6.529 | 1.274 - 33.461 |
| Diabetes mellitus | 0.880 | 1.032 | 0.727 | 0.394 | 2.411 | 0.319 - 18.225 |
| Hypoalbuminemia | -0.310 | 0.600 | 0.267 | 0.605 | 0.733 | 0.226 - 2.376 |
| Constant term | -1.008 | 0.352 | 8.198 | 0.004 | 0.365 | |

3 讨论

肺部真菌感染居深部真菌感染的首位,常见于免疫力低下、有慢性基础性疾病的患者,50%~60%的真菌感染侵犯支气管、肺;肺部真菌感染中,有肺部基础疾病患者占 44.0%,其中以 COPD 多见^[5]。由于 COPD 患者合并感染较重,医生倾向于应用肾上腺糖皮质激素及选择使用广谱、足量、高效、联合的抗菌药物,这使得医源性因素成为真菌感染的一个重要因素。COPD 继发肺部真菌感染者,以假丝酵母菌属感染最多见。本组病例中,白假丝酵母菌属感染占 76.92%(40/52),与刘龙^[6]报道的 75%接近,高于 Menzin 等^[7]报道的 40.2%。

本研究危险因素分析结果显示,累计全身使用肾上腺糖皮质激素>500 mg、广谱抗菌药物使用时间>14 d、II 型呼吸衰竭和机械通气是 COPD 患者医院肺部真菌感染的危险因素,其中累计全身使用肾上腺糖皮质激素>500 mg 的 OR 值为 21.431(3.513~130.740)。肾上腺糖皮质激素可减轻患者炎症反应,缓解气道痉挛,但其可抑制活性氧化中间体(ROD)的产生,减弱肺泡巨噬细胞吞噬真菌孢子,抑制中性粒细胞杀灭真菌菌丝和芽孢^[8]。近年来,有文献^[9]报道,长期吸入肾上腺糖皮质激素也是继发肺真菌病的危险因素之一。根据 COPD 诊治规范,III 级(重度)以上稳定期 COPD 患者的推荐治疗方案为长期规律应用长效支气管扩张剂联合吸入肾上腺糖皮质激素^[2]。本研究单因素分析结果表明,COPD 继发肺部真菌感染与吸入肾上腺糖皮质激素无关。

本组医院肺部真菌感染患者平均使用广谱抗菌药物时间为(18.21±6.07)d,41 例患者使用广谱抗菌药物时间>2 周,所有患者均为二联及以上用药。其中联合使用喹诺酮类药物 50 例,占 96.15%(50/52);42.31%(22/52)的患者起始使用第三代头孢菌素,38.46%(20/52)的患者起始使用半合成青霉素/头孢菌素+酶抑制剂。长期使用广谱抗菌药物,致

使人体正常菌群被杀灭或抑制,体内机会致病真菌恶性繁殖,导致真菌二重感染发生。II 型呼吸衰竭、经呼吸机辅助通气也是真菌感染的重要危险因素,对于此类患者应严格把握“感染控制窗”,尽量减少呼吸机使用时间。

COPD 继发真菌感染患者的症状、体征、胸部影像学检查均无特异性,早期诊断是提高患者治愈率的关键。临床医生应全面了解引起老年 COPD 患者医院肺部真菌感染的危险因素,合理应用抗菌药物,尽可能以雾化吸入方法替代全身应用肾上腺糖皮质激素;加强支持治疗,提高患者自身免疫力;对可疑继发真菌感染的患者,宜尽早使用抗真菌药物治疗,减少其深部真菌感染的发生。

[参考文献]

- [1] 秦娥. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺部真菌感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(15): 3160-3161.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 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.
- [5] 王勇, 潘磊. 老年慢性阻塞性肺疾病机械通气患者肺部真菌感染的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(20): 2707-2709.
- [6] 刘龙. 慢性阻塞性肺疾病继发肺部真菌感染的临床分析[J]. 山西医药杂志, 2005, 34(1): 21-22.
- [7] Menzin J, Meyers J L, Friedman M, *et al.* Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(19): 1711-1717.
- [8] Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(4): 782-800.
- [9] Barouky R, Badet M, Denis M S, *et al.* Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(6): 380-382.