

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染的影响因素研究

玛依拉·阿不都克力木¹, 迪丽努尔·买买提伊明², 师 帅¹

【摘要】 目的 分析慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者肺部真菌感染的影响因素。**方法** 选取 2011 年 5 月—2013 年 7 月新疆医科大学第六附属医院收治的 AECOPD 继发肺部真菌感染患者 73 例作为试验组, 另选择同期收治的 AECOPD 未继发肺部真菌感染患者 80 例作为对照组。比较两组患者临床资料, AECOPD 患者肺部真菌感染的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。**结果** 本组 73 例继发肺部真菌感染患者共培养出真菌 115 株, 其中白假丝酵母菌 63 株, 占 54.78%; 其他假丝酵母菌 31 株, 占 26.96%; 曲霉菌 21 株, 占 18.26%。两组患者性别和肾功能不全发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 试验组患者年龄大于对照组, 肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭发生率及行机械通气者所占比例高于对照组, 抗生素使用时间、激素使用时间及入住 ICU 时间长于对照组, 清蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 [$OR = 1.036, 95\% CI (1.021, 1.050)$]、肺源性心脏病 [$OR = 1.096, 95\% CI (1.079, 1.114)$]、糖尿病 [$OR = 3.177, 95\% CI (2.340, 6.437)$]、呼吸衰竭 [$OR = 1.070, 95\% CI (1.040, 1.102)$]、抗生素使用时间 [$OR = 4.059, 95\% CI (2.273, 7.250)$]、激素使用时间 [$OR = 3.725, 95\% CI (2.061, 6.733)$]、入住 ICU 时间 [$OR = 1.040, 95\% CI (1.020, 1.059)$] 及机械通气 [$OR = 3.380, 95\% CI (1.878, 6.086)$] 是 AECOPD 患者肺部真菌感染的危险因素, 清蛋白水平 [$OR = 0.903, 95\% CI (0.868, 0.939)$] 是 AECOPD 患者肺部真菌感染的保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** AECOPD 患者肺部真菌感染的主要致病菌是白假丝酵母菌, 且年龄、肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭、抗生素使用时间、激素使用时间、入住 ICU 时间、机械通气及清蛋白水平是 AECOPD 患者继发肺部真菌感染的影响因素, 应引起临床重视。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 肺疾病, 真菌性; 影响因素分析

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.05.012

玛依拉·阿不都克力木, 迪丽努尔·买买提伊明, 师帅. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染的影响因素研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (5): 44-47. [www.syxnf.net]

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2016D01C222)

- 1. 830002 新疆乌鲁木齐市, 新疆医科大学第六附属医院呼吸内科
- 2. 830002 新疆乌鲁木齐市, 新疆医科大学第六附属医院心电图室

[12] SMINK P A, LAMBERS HEERSPIJK H J, GANSEVOORT R T, et al. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60 (5): 804 - 811. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.06.017.

[13] KAYA Y, ARI E, DEMIR H, et al. Accelerated atherosclerosis in haemodialysis patients; correlation of endothelial function with oxidative DNA damage [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (3): 1164 - 1169. DOI: 10.1093/ndt/gfr443.

[14] PERNA A F, DI NUNZIO A, AMORESANO A, et al. Divergent behavior of hydrogen sulfide pools and of the sulfur metabolite lanthionine, a novel uremic toxin, in dialysis patients [J]. *Biochimie*, 2016, 126 (55): 97 - 104. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.04.018.

[15] MOK A, CHAMPSI O, LOBB I, et al. P89 Inhibition of endogenous hydrogen sulfide production decreases hypoxia induced erythropoietin release [J]. *Nitric Oxide*, 2014, 39: S42.

[16] FENG S J, LI H, WANG S X. Lower Hydrogen Sulfide Is Associated with Cardiovascular Mortality, Which Involves cPKCβII/Akt Pathway in Chronic Hemodialysis Patients [J]. *Blood Purif*, 2015, 40 (3): 260 - 269. DOI: 10.1159/000439580.

[17] GOERKE A, SAKAI N, GUTJAHR E, et al. Induction of apoptosis by PKC δ is independent of its kinase activity [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (35): 32054 - 32062.

[18] WANG W, FENG S J, LI H, et al. Correlation of Lower Concentrations of Hydrogen Sulfide with Activation of Protein Kinase CβII in Uremic Accelerated Atherosclerosis Patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (11): 1465 - 1470. DOI: 10.4103/0366-6999.157653.

(收稿日期: 2017-02-05; 修回日期: 2017-05-18)

(本文编辑: 谢武英)

MAYILA A, DILINUER M, SHI S. Influencing factors of pulmonary fungal infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (5): 44-47.

Influencing Factors of Pulmonary Fungal Infection in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease MAYILA · Abudukelimu¹, DILINUER · Maimaitiyiming², SHI Shuai¹

1. Department of Respiratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China

2. Electrocardiogram Room, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China

【Abstract】 Objective To analyze the influencing factors of pulmonary fungal infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** From May 2011 to July 2013 in the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, a total of 73 AECOPD patients complicated with pulmonary fungal infection were selected as test group, meanwhile a total of 80 patients with AECOPD were selected as control group. Clinical data was compared between the two groups, and influencing factors of pulmonary fungal infection in patients with AECOPD were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** Of the 73 AECOPD patients complicated with pulmonary fungal infection, a total of 115 strains of fungus were cultured out, including 63 strains of candida albicans (accounting for 54.78%), 31 strains of other candida (accounting for 26.96%), 21 strains of aspergillus (accounting for 18.26%). No statistically significant differences of gender or incidence of renal insufficiency was found between the two groups ($P > 0.05$); age of test group was statistically significantly elder than that of control group, incidence of pulmonary heart disease, diabetes and respiratory failure, and proportion of patients undergoing mechanical ventilation of test group were statistically significantly higher than those of control group, duration of using antibiotics and hormone, and ICU stays of test group were statistically significantly longer than those of control group, while albumin of test group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, age [$OR = 1.036$, 95% $CI (1.021, 1.050)$], pulmonary heart disease [$OR = 1.096$, 95% $CI (1.079, 1.114)$], diabetes [$OR = 3.177$, 95% $CI (2.340, 6.437)$], respiratory failure [$OR = 1.070$, 95% $CI (1.040, 1.102)$], duration of using antibiotics [$OR = 4.059$, 95% $CI (2.273, 7.250)$], duration of using hormone [$OR = 3.725$, 95% $CI (2.061, 6.733)$], ICU stays [$OR = 1.040$, 95% $CI (1.020, 1.059)$] and mechanical ventilation [$OR = 3.380$, 95% $CI (1.878, 6.086)$] were risk factors of pulmonary fungal infection in patients with AECOPD, while albumin [$OR = 0.903$, 95% $CI (0.868, 0.939)$] was the protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** Candida albicans in the major pathogenic bacteria of pulmonary fungal infection in patients with AECOPD, age, pulmonary heart disease, diabetes, respiratory failure, duration of using antibiotics and hormone, ICU stays, mechanical ventilation and albumin are influencing factors of pulmonary fungal infection in patients with AECOPD, which should pay more attentions to.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Lung diseases, fungal; Root cause analysis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见病、多发病, 严重危害患者身体健康。据估计, 2020 年 COPD 将位居世界疾病经济负担第 5 位、全球死亡原因第 3 位, 且 COPD 患者平均每年发生 0.5 ~ 3.5 次急性加重^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重是导致 COPD 患者死亡的重要原因, 临床上采取对症治疗可有效缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者临床症状, 但治疗期间患者易发生肺部真菌感染^[2]。目前, 预防 AECOPD 患者肺部真菌感染是临床治疗难点之一^[3]。本研究旨在分析 AECOPD 患者肺部真菌感染的影响因素, 为临床制定防治策略提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 5 月—2013 年 7 月新疆医

科大学第六附属医院呼吸内科收治的 AECOPD 继发肺部真菌感染患者 73 例作为试验组, 另选择同期收治的 AECOPD 未继发肺部真菌感染患者 80 例作为对照组, 所有患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 诊断与排除标准

1.2.1 诊断标准 AECOPD 诊断标准: 符合 COPD 诊断标准, 且近期出现气流受限程度加重、咳嗽咳痰加剧, 痰液黏度及颜色发生改变^[4]; 肺部真菌感染诊断标准: 出现肺部感染症状、发热持续时间 > 96 h, 使用抗生素无明显效果, 且血液、胸腔积液及肺组织标本真菌培养阳性, 可检出菌丝^[5]。

1.2.2 排除标准 (1) 有肺部创伤、手术史者; (2) 伴有肺部器质性病变、占位性病变者; (3) 入院时已出现全身性感染或伴有其他部位严重感染者。

1.3 真菌培养方法 患者晨起后使用 2% 碳酸氢钠溶

液漱口，弃去第一口痰，之后收集深吸气咳出或拍背后咳出的痰液，气管插管者直接采集分泌物，痰液置于无菌器皿并于 15 min 内送检。首先使用高倍镜观察痰液，如白细胞计数 > 10 个或能查及柱状上皮细胞则提示痰液合格。连续 3 d 晨痰真菌培养鉴定为同一真菌者判定为真菌感染^[3]。

1.4 治疗方法 确定为真菌感染后，在原治疗基础上给予氟康唑注射液 100 mg 静脉滴注，1 次/d，连续治疗 14 d 为 1 个疗程。

1.5 观察指标 记录两组患者性别、年龄、合并症（包括肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭及肾功能不全）、抗生素使用时间、激素使用时间、入住 ICU 时间、机械通气情况及清蛋白水平（采用干化学法检测清蛋白水平，仪器为美国贝克曼库尔特生产的 AU5800 全自动生化分析仪）。肾功能不全诊断标准：肾小球滤过率 < 70.0 ml/min，血尿素氮 < 7.14 mmol/L，血肌酐 > 132 μmol/L。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两独立样本 *t* 检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；AECOPD 患者肺部真菌感染的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痰培养结果 本组 73 例继发肺部真菌感染患者共培养出真菌 115 株，其中白假丝酵母菌 63 株，占 54.78%；其他假丝酵母菌 31 株，占 26.96%；曲霉菌 21 株，占 18.26%。

2.2 单因素分析 两组患者性别和肾功能不全发生率比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；试验组患者年龄大于对照组，肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭发生率及行机械通气者所占比例高于对照组，抗生素使用时间、激素使用时间和入院 ICU 时间长于对照组，清蛋白水平低于对照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 1)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中有统计学差异的指标作为自变量，将肺部真菌感染作为因变量

(变量赋值见表 2) 进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，年龄、肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭、抗生素使用时间、激素使用时间、入住 ICU 时间及机械通气是 AECOPD 患者肺部真菌感染的危险因素，清蛋白水平是 AECOPD 患者肺部真菌感染的保护因素 ($P < 0.05$ ，见表 3)。

表 2 变量赋值

Table 2 Variable assignment

变量	赋值
年龄	<60 岁 = 0, ≥60 岁 = 1
肺源性心脏病	无 = 0, 有 = 1
糖尿病	无 = 0, 有 = 1
呼吸衰竭	无 = 0, 有 = 1
抗生素使用时间	实测值
激素使用时间	实测值
入住 ICU 时间	实测值
机械通气	无 = 0, 有 = 1
清蛋白	<30 g/L = 0, ≥30 g/L = 1
肺部真菌感染	无 = 0, 有 = 1

表 3 AECOPD 患者肺部真菌感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of secondary pulmonary fungal infection in AECOPD patients

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
年龄	0.035	0.007	25.000	<0.001	1.036(1.021, 1.050)
肺源性心脏病	0.092	0.008	132.250	<0.001	1.096(1.079, 1.114)
糖尿病	1.156	0.360	10.3111	<0.001	3.177(2.340, 6.437)
呼吸衰竭	0.068	0.015	20.551	<0.001	1.070(1.040, 1.102)
抗生素使用时间	1.401	0.296	22.402	<0.001	4.059(2.273, 7.250)
激素使用时间	1.315	0.302	18.960	<0.001	3.725(2.061, 6.733)
入住 ICU 时间	0.039	0.009	18.778	<0.001	1.040(1.020, 1.059)
机械通气	1.218	0.300	16.384	<0.001	3.380(1.878, 6.086)
清蛋白	-0.102	0.020	26.010	<0.001	0.903(0.868, 0.939)

3 讨论

COPD 是临床常见呼吸系统疾病之一，其特征性临床表现为气流受限，并伴有长期咳嗽、咳痰等临床症状，吸烟、寒冷或有害颗粒等均可诱发 COPD 患者急性

表 1 AECOPD 患者肺部真菌感染影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate regression analysis on influencing factors of pulmonary fungal infection in AECOPD patients

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	合并症[n(%)]				抗生素 使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	激素使 用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	入住 ICU 时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	机械通气 [n(%)]	清蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)
				肺源性 心脏病	糖尿病	呼吸 衰竭	肾功 能不全					
对照组	80	52.5 ± 13.2	51/29	19(23.75)	7 (8.75)	13(16.25)	2(2.50)	13.16 ± 6.25	6.82 ± 3.42	10.85 ± 6.07	21(26.25)	33.51 ± 7.16
试验组	73	61.0 ± 13.7	47/26	31(42.47)	24(32.88)	27(36.99)	3(4.11)	22.08 ± 9.46	12.47 ± 5.91	18.12 ± 9.34	33(45.21)	23.74 ± 6.29
$\chi^2(t)$ 值		8.165 ^a	0.549	12.114	23.569	15.106	0.596	10.156 ^a	11.108 ^a	6.165 ^a	13.156	9.005 ^a
P 值		0.025	0.170	0.018	0.001	0.021	0.158	0.008	0.005	0.013	0.035	0.015

注：^a 为 *t* 值

加重^[6]。AECOPD 患者病情较重,可严重威胁患者的身体健康及生活质量。近年来,随着医疗技术快速进步,COPD 已得到有效预防及控制,但 COPD 患者病死率仍居高不下,会给患者家庭及社会带来沉重的经济负担^[7]。

肺脏是临床常见的深部真菌易感部位,肺部疾病或机体抵抗力较差患者肺部真菌感染发生率较高。近年来,随着激素、抗生素、抗菌药物广泛使用,真菌感染发生率随之升高^[8]。临床研究表明,肺部真菌感染给 AECOPD 患者的治疗带来困难^[9],故预防肺部真菌感染对改善 AECOPD 患者预后具有重要的临床意义。本研究结果显示,AECOPD 患者肺部真菌感染的主要致病菌为白假丝酵母菌。

本研究进一步分析 AECOPD 肺部真菌感染的影响因素发现,年龄、肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭、抗生素使用时间、激素使用时间、入住 ICU 时间及机械通气是 AECOPD 患者肺部真菌感染的危险因素,清蛋白水平是 AECOPD 患者肺部真菌感染的保护因素。分析原因如下:(1)随着年龄增长,机体免疫功能减弱,导致 COPD 反复发作,而住院时间延长可增加 AECOPD 患者肺部真菌感染发生率^[10-11]。(2)有糖尿病、肺源性心脏病、呼吸衰竭等基础疾病的 AECOPD 患者常合并过氧化物酶缺乏症、白细胞功能障碍(包括趋化作用、吞噬作用及胞内杀伤作用受损)、补体缺陷、巨噬细胞功能降低等,可导致血液渗透压增加、中性粒细胞吞噬功能受抑制,使机体抵抗感染的能力减弱,真菌大量生长、繁殖而增加肺部真菌感染发生率^[12-13]。(3)长期使用抗生素、激素可导致机体正常菌群失调,维生素代谢紊乱,进而导致真菌大量生长、繁殖,增加肺部真菌感染发生率^[14]。(4)ICU 患者侵袭性操作(如气管插管、气道切开及留置导管等)较多,导致患者机体正常防御功能遭破坏,故入住 ICU 成为肺部真菌感染的主要危险因素^[15-16]。(5)清蛋白水平降低提示机体营养状况变差,而 AECOPD 患者能量消耗增加,提高清蛋白水平能改善机体抵抗力,从而预防肺部真菌感染^[17-18],故临床治疗 AECOPD 时应注意营养支持。

综上所述,AECOPD 患者肺部真菌感染的主要致病菌是白假丝酵母菌,而年龄、肺源性心脏病、糖尿病、呼吸衰竭、抗生素使用时间、激素使用时间、入住 ICU 时间、机械通气及清蛋白水平是 AECOPD 患者肺部真菌感染的影响因素,应引起临床重视。

作者贡献:玛依拉·阿不都克力木进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;迪丽努尔·买买提伊明进行试验实施、评估、资料收集;师帅进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 于学勇,姚树姿,王瑞玲,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺

部真菌感染分析[J].中国基层医药,2012,19(21):3236-3237.

- [2] 杨云桥,杨志彦,郑颖妮,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺部真菌感染临床分析[J].中华全科医师杂志,2012,11(9):696-697. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2012.09.027.
- [3] 杨莉.慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院患者肺部真菌感染临床分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(24):5520-5522.
- [4] 宋莉红.慢性阻塞性肺疾病急性加重继发肺部真菌感染的相关危险因素分析[J].临床和实验医学杂志,2010,9(23):1795-1796. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2010.23.021.
- [5] 张俊红,周庆伟,崔青荣,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺部真菌感染的相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(14):3332-3334.
- [6] 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.
- [7] 廖建丰,黄若新,谢其华,等.慢性阻塞性肺疾病合并糖尿病患者肺部真菌感染的病原学及易感因素分析[J].实用临床医药杂志,2016,20(23):152-153. DOI: 10.7619/jcmp.201623055.
- [8] 陈舒燕.探讨呼吸内科肺部真菌感染的易感因素、临床特征和治疗措施[J].中国保健营养(上旬刊),2014,24(2):689-690. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484(s).2014.02.105.
- [9] 陈凯,翟秀梅.对慢阻肺患者继发真菌感染高危因素的临床研究及治疗体会[J].健康必读(下旬刊),2011(11):32.
- [10] 古丽仙丹木·阿皮孜,黄强,艾合买提·司马义,等.重症监护室慢阻肺患者并发真菌感染的临床治疗体会[J].中国保健营养(上旬刊),2014(1):172-173. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484(s).2014.01.190.
- [11] 胡建国.Logistic 回归模型在慢阻肺发病因素分析中的应用[J].中国现代医生,2015,53(8):68-70,74.
- [12] 李娟,刘翩,王开金,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸道感染的病原菌分布和药敏分析[J].临床肺科杂志,2016,21(11):2003-2006. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.11.019.
- [13] 邹黎菲,赵寅滢,汪家坤,等.无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病真菌感染的高危因素分析[J].现代中西医结合杂志,2015,(27):3008-3010. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.27.017.
- [14] 王慎娥.对慢阻肺患者继发真菌感染的高危因素及护理干预对策的研究[J].中国卫生产业,2011,8(23):4-5.
- [15] 翟神引,杨秀荣,麦长发,等.慢性阻塞性肺疾病患者医院感染特征及危险因素分析[J].临床医学研究与实践,2016,1(22):100,102.
- [16] 赵冲.重症监护室慢阻肺患者并发肺部真菌感染的高危因素分析[J].中外医疗,2014,33(1):76-77.
- [17] 李有霞,郑则广,刘妮,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重伴肺动脉栓塞的危险因素分析[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):298-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.010.
- [18] 黄载积.慢阻肺患者医院感染特征及危险因素分析[J].热带医学杂志,2016,16(2):238-241.

(收稿日期:2017-01-26;修回日期:2017-05-19)

(本文编辑:谢武英)