

· 疗效比较研究 ·

不同剂量氟康唑对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺部真菌感染预防作用及其对免疫功能影响的对比研究

李莉, 张彦红, 赵自冰, 刘红霞, 王桂东

【摘要】 目的 比较不同剂量氟康唑对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者肺部真菌感染的预防作用及其对免疫功能的影响。**方法** 选取2015—2016年邯郸市中医院收治的AECOPD患者120例,采用随机数字表法分为对照组、小剂量组、大剂量组,每组40例。3组患者均按照AECOPD临床路径进行治疗,小剂量组患者给予氟康唑0.2 g静脉滴注,1次/d;大剂量组患者给予氟康唑0.2 g静脉滴注,2次/d;3组患者均连续治疗2周。比较3组患者治疗期间肺部真菌感染及耐药菌株情况,治疗前后体液免疫功能指标[包括免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)]及细胞免疫功能指标(包括 CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_8^+ 细胞分数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值);并观察3组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)小剂量组和大剂量组患者治疗期间肺部真菌感染发生率低于对照组($P<0.05$)。3组患者均未出现耐药菌株。(2)治疗前3组患者IgA、IgG、IgM水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后小剂量组和大剂量组患者IgA、IgG、IgM水平高于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前3组患者 CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_8^+ 细胞分数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后小剂量组和大剂量组患者 CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值高于对照组, CD_8^+ 细胞分数低于对照组($P<0.05$)。(4)治疗期间3组患者均未出现明显肝肾功能损伤、皮疹、胃肠道不适等不良反应。**结论** 小剂量(0.2 g/次、1次/d)和大剂量(0.2 g/次、2次/d)氟康唑对AECOPD患者肺部真菌感染的预防作用及免疫功能的改善效果相似,且安全性均较高。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重;氟康唑;真菌感染;免疫功能;疗效比较研究

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.014

李莉, 张彦红, 赵自冰, 等. 不同剂量氟康唑对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺部真菌感染预防作用及其对免疫功能影响的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 83-86. [www.syxnf.net]

LI L, ZHANG Y H, ZHAO Z B, et al. Preventive effect of different doses of fluconazole on pulmonary fungal infection and the impact on immune function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(4): 83-86.

Preventive Effect of Different Doses of Fluconazole on Pulmonary Fungal Infection and the Impact on Immune Function in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Comparative Study LI Li, ZHANG Yanhong, ZHAO Zibing, LIU Hongxia, WANG Guidong

The Traditional Chinese Medicine Hospital of Handan, Handan 056002, China

Corresponding author: LI Li, E-mail: 348587088@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the preventive effect of different doses of fluconazole on pulmonary fungal infection and the impact on immune function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 120 patients with AECOPD were selected in the Traditional Chinese Medicine Hospital of Handan from 2015 to 2016, and they were divided into control group, low-dose group and high-dose group accord to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the three groups were treated according to the clinical pathway of AECOPD, moreover patients in low-dose group were given intravenous drip of low-dose fluconazole (0.2 g per time, once per day), while patients in high-dose group were given intravenous drip of high-dose fluconazole (0.2 g per time, twice per day); all of the three groups continuously treated for 2 weeks. Incidence of pulmonary fungal infection and distribution of drug-resistant strains, humoral immune function indicators (including IgA, IgG and IgM) and cellular immune function indicators (including CD_3^+ cell percentage, CD_4^+ cell percentage, CD_8^+ cell percentage and CD_4^+/CD_8^+ cell ratio) before and after treatment were compared in the three groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) Compared

with control group, incidence of pulmonary fungal infection was statistically significantly lower in low-dose group and high-dose group, respectively ($P < 0.05$). No one in three groups occurred resistant strains. (2) There was no statistically significant difference of IgA, IgG or IgM in the three groups before treatment ($P > 0.05$), while IgA, IgG and IgM in low-dose group and high-dose group were statistically significantly higher than those in control group after treatment ($P < 0.05$). (3) There was no statistically significant differences of CD_3^+ cell percentage, CD_4^+ cell percentage, CD_8^+ cell percentage or CD_4^+/CD_8^+ cell ratio in the three groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, CD_3^+ cell percentage, CD_4^+ cell percentage and CD_4^+/CD_8^+ cell ratio in low-dose group and high-dose group were statistically significantly higher than those in control group, while CD_8^+ cell percentage in low-dose group and high-dose group was statistically significantly lower than that in control group, respectively ($P < 0.05$). (4) No one in the three groups occurred any obvious adverse reactions such as liver and kidney damage, skin rash, and gastrointestinal reaction in the three groups. **Conclusion** Both low-dose (0.2 g per time, once per day) and high-dose (0.2 g per time, twice per day) fluconazole have similar preventive effect on pulmonary fungal infection and improvement effect of immune function in patients with AECOPD, with relatively high safety.

【Key words】 Chronic obstructive lung disease; Acute exacerbation; Fluconazole; Fungal infection; Immune function; Comparative effectiveness research

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一类气道慢性炎性疾病, 具有反复发作、致残率高、病死率高等特点^[1], 若不及时干预, 疾病进展可并发呼吸衰竭, 严重威胁患者的身体健康及生命安全, 已成为全球第五大死亡原因^[2]。COPD 好发于老年人, 急性加重时需采用抗生素抗感染治疗, 加之老年人免疫力低下, 极易并发肺部真菌感染, 进而增加病死率^[3-5]。既往研究表明, 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者混合感染发生率较高, 其中真菌感染占 1/3 以上^[6]。氟康唑为三唑类广谱抗真菌药。马兴璇等^[6]研究结果显示, 氟康唑对真菌 100.0% 敏感。毛理纳等^[7]研究结果显示, 氟康唑对真菌耐药率较低, 提示氟康唑对真菌感染的治疗效果较好, 但其最佳用药剂量尚未统一。本研究旨在比较不同剂量氟康唑对 AECOPD 患者肺部真菌感染及免疫功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015—2016 年邯郸市中医院收治的 AECOPD 患者 120 例, 均符合《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略》^[8]中 AECOPD 的诊断标准。采用随机数字表法将所有患者分为对照组、小剂量组、大剂量组, 每组 40 例。3 组患者性别、年龄、COPD 病程、受教育程度、婚姻

状况、医疗费用支付方式及吸烟率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经邯郸市医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1) 合并腹泻等胃肠道疾病、肾脏病、支气管哮喘、肿瘤或结缔组织疾病者; (2) 需长期服用糖皮质激素者; (3) 伴有甲状腺疾病、严重心肝肾功能衰竭、严重低蛋白血症者; (4) 妊娠中晚期妇女; (5) 合并神经肌肉疾病而影响自主呼吸者。

1.3 治疗方法 3 组患者均按照 AECOPD 临床路径进行治疗, 具体如下: 规劝患者戒烟, 氧疗、注意休息, 根据患者病情选择抗生素、支气管扩张剂、化痰剂或糖皮质激素。小剂量组患者给予氟康唑 (辉瑞制药有限公司生产, 国药准字 J20100009) 0.2 g 静脉滴注, 1 次/d; 大剂量组患者给予氟康唑 0.2 g 静脉滴注, 2 次/d; 3 组患者均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标

1.4.1 真菌培养 标本采集: 应用抗生素前, 清晨先用清水或漱口水反复漱口, 然后用力自气管咳出口痰于无菌痰杯内。3 组患者均每隔 4 d 留取痰标本进行真菌培养, 记录治疗期间真菌感染及耐药情况。

1.4.2 体液免疫功能指标 治疗前后分别采集两组患者静脉

表 1 3 组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	COPD 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	受教育程度 (例)				婚姻状况 [n (%)]		医疗费用支付方式 [n (%)]		吸烟 [n (%)]
					小学及以下	初中	中专或高中	大专及以上	已婚	单身	自费	医保	
对照组	40	24/16	53.2 ± 10.1	5.7 ± 1.1	13	8	11	8	32 (80.0)	8 (20.0)	9 (22.5)	31 (77.5)	21 (52.5)
小剂量组	40	24/16	52.0 ± 10.3	5.6 ± 1.3	15	9	10	6	34 (85.0)	6 (15.0)	8 (20.0)	32 (80.0)	22 (55.0)
大剂量组	40	25/15	52.2 ± 9.8	5.5 ± 1.2	14	8	9	9	32 (80.0)	8 (20.0)	8 (20.0)	32 (80.0)	20 (50.0)
$\chi^2 (F)$ 值		0.070	0.164 ^a	0.375 ^a			1.032		0.445		0.101		0.201
P 值		0.966	0.848	0.691			0.984		0.800		0.951		0.905

注: COPD=慢性阻塞性肺疾病; ^a 为 F 值

血 5 ml, 采用免疫比浊法检测免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM) 水平, 所用仪器为罗氏全自动生化分析仪, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 细胞免疫功能指标 治疗前后分别采集两组患者空腹静脉血 2 ml, 乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝; 流式管中加 CD₄-FITC/CD₈-PE/CD₃-PerCP 试剂, 再加入 EDTA 抗凝血, 涡旋振荡混匀, 室温避光 15 min, 加入 10 倍稀释的免洗溶血素 (BD 公司生产), 室温避光 15 min, 采用流式细胞仪 (BD 公司生产) 检测 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数, 并计算 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部真菌感染情况 治疗期间, 对照组患者肺部真菌感染发生率为 35.0% (14/40), 其中假丝酵母菌感染 9 例、光滑假丝酵母菌感染 5 例; 小剂量组患者肺部真菌感染发生率为 15.0% (6/40), 其中假丝酵母菌感染 4 例、光滑假丝酵母菌感染 1 例、毛霉菌感染 1 例; 大剂量组患者肺部真菌感染发生率为 12.5% (5/40), 其中假丝酵母菌感染 4 例、热带假丝酵母菌感染 1 例。3 组患者治疗期间肺部真菌感染发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.377$, $P = 0.025$); 小剂量组和大剂量组患者肺部真菌感染发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者均未出现耐药菌株。

2.2 体液免疫功能指标 治疗前 3 组患者 IgA、IgG、IgM 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 3 组患者 IgA、IgG、IgM 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 小剂量组和大剂量组患者 IgA、IgG、IgM 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 细胞免疫功能指标 治疗前 3 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 3 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 小剂量组和大剂量组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于对照组, CD₈⁺

细胞分数低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 2 3 组患者治疗前后体液免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

Table 2 Comparison of humoral immune function indicators in the three groups before and after treatment

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1.11 ± 0.24	1.18 ± 0.30	8.52 ± 1.56	9.18 ± 1.72	0.96 ± 0.26	0.98 ± 0.25
小剂量组	40	1.09 ± 0.28	1.48 ± 0.43 ^a	8.45 ± 1.57	10.79 ± 2.01 ^a	0.97 ± 0.27	1.37 ± 0.34 ^a
大剂量组	40	1.07 ± 0.26	1.64 ± 0.46 ^a	8.48 ± 1.60	10.85 ± 2.13 ^a	0.96 ± 0.28	1.45 ± 0.35 ^a
F 值		0.24	13.45	0.02	9.34	0.02	25.24
P 值		0.79	<0.01	0.98	<0.01	0.98	<0.01

注: IgA= 免疫球蛋白 A, IgG= 免疫球蛋白 G, IgM= 免疫球蛋白 M; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.4 不良反应 治疗期间, 3 组患者均未出现明显肝肾功能损伤、皮疹、胃肠道不适等不良反应。

3 讨论

COPD 患者肺功能呈进行性下降, 且病情反复发作, 给患者家庭及社会带来沉重的经济负担, 已成为全球重要的公共卫生问题之一^[8]。目前, 临床上尚无有效手段根治 COPD^[9]。老年 AECOPD 患者住院期间反复发生呼吸道感染或肺部感染, 因此不可避免地反复使用多种广谱抗生素和激素, 进而导致患者免疫功能低下、菌群失调及黏膜组织抵抗力降低, 极易引发肺部真菌感染, 严重者甚至危及患者生命安全^[10-11]。

肺部真菌感染治疗疗程长, 费用昂贵, 病情反复, 且疗效不确定^[12]。COPD 患者继发肺部真菌感染后病情加重, 激素治疗又会导致真菌感染控制效果差, 因此针对 AECOPD 患者进行预防性抗真菌治疗已引起临床重视。目前, 预防性应用抗真菌药可能增加真菌耐药性, 因此该方案尚存在争议。国内多项研究表明, 预防性应用抗真菌药可有效降低 COPD 患者真菌感染发生率^[13-14]。

氟康唑是三唑类广谱抗真菌药, 主要经肾脏排泄, 血清消除 $t_{1/2}$ 为 27~37 h^[15], 其对白色假丝酵母菌感染治疗效果确切, 可通过抑制细胞色素依赖酶而使麦角固醇合成受阻, 破坏真菌细胞的完整性, 进而发挥抗菌作用^[16]。钟风芳等^[14]研究表明, 氟康唑可有效降低重度 COPD 患者肺部真菌感染发生率, 改善患者体液免疫功能、缩短住院时间, 且安全性较高。

表 3 3 组患者治疗前后细胞免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cellular immune function indicators in the three groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₈ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 细胞比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	49.75 ± 12.02	50.34 ± 14.13	31.56 ± 6.03	33.23 ± 6.85	30.26 ± 5.32	29.33 ± 4.91	1.28 ± 0.06	1.36 ± 0.08
小剂量组	40	50.02 ± 13.18	60.24 ± 15.47 ^a	32.02 ± 6.11	38.46 ± 7.94 ^a	29.67 ± 5.52	27.13 ± 4.35 ^a	1.32 ± 0.06	1.87 ± 0.12 ^a
大剂量组	40	48.42 ± 13.42	58.43 ± 17.75 ^a	31.69 ± 6.13	37.98 ± 7.26 ^a	30.59 ± 5.16	26.21 ± 4.53 ^a	1.31 ± 0.10	1.92 ± 0.14 ^a
F 值		0.18	4.42	0.06	6.17	0.31	4.85	3.02	285.25
P 值		0.84	0.01	0.94	<0.01	0.74	0.01	0.05	<0.01

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

本研究结果显示,小剂量组和大剂量组患者治疗期间真菌感染发生率低于对照组;治疗后小剂量组和大剂量组患者 IgA、IgG、IgM 水平及 CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值高于对照组, CD_8^+ 细胞分数低于对照组,提示小剂量(0.2 g/次、1 次/d)和大剂量(0.2 g/次、2 次/d)氟康唑对 AECOPD 患者肺部真菌感染的预防作用及免疫功能的改善效果相似。王洪伟^[17]对重症监护病房真菌感染患者采用氟康唑治疗,结果显示,治疗后患者临床总有效率为 58.6%,过早停药率为 10.3%,突破性真菌感染率为 6.9%,不良反应发生率为 17.2%,提示氟康唑治疗真菌感染的临床疗效不是很理想,且不良反应发生风险较高。本研究采用氟康唑预防性治疗 AECOPD 患者肺部真菌感染,结果显示,治疗期间 3 组患者均未出现明显肝肾功能损伤、皮疹、胃肠道不适等不良反应,提示氟康唑预防性治疗 AECOPD 的安全性较高,分析本研究与上述研究结果不同的原因可能与氟康唑用法不同有关。

综上所述,小剂量(0.2 g/次、1 次/d)和大剂量(0.2 g/次、2 次/d)氟康唑对 AECOPD 患者肺部真菌感染的预防作用及免疫功能的改善效果相似,且安全性均较高。因此,氟康唑 0.2 g/次、1 次/d 即可达到预防 AECOPD 患者肺部真菌感染的目的。但本研究为单中心研究,样本量较小,且观察时间较短,故氟康唑对 AECOPD 患者肺部真菌感染的预防作用及最佳使用剂量仍有待大样本量、多中心联合研究进一步证实。

参考文献

- [1] 乔翠霞,李素云.慢性阻塞性肺疾病的流行病学研究现状[J].中国老年学杂志,2010,30(11):1618-1621.DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2010.11.074.
- [2] 侯刚,尹燕,孙丽丽,等.社区 35 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病流行病学患病率及危险因素研究[J].中国全科医学,2012,15(16):1831-1833.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.017.
- [3] 彭红星,陈芙蓉,杨荣时.两种评分在慢性阻塞性肺疾病急性加重期并呼吸衰竭患者预后中的价值[J].中国老年学杂志,2014,34(14):3879-3881.
- [4] 潘宜,黄晓颖.布地奈德联合沙丁胺醇和异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):1347-1349.DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.15.001.
- [5] 唐小葵,罗永艾.慢性阻塞性肺疾病患者院内肺部真菌感染危险因素分析[J].中国实用内科杂志,2005,25(6):516-517.
- [6] 马兴璇,刘春明,雷保中,等.COPD 急性加重期患者支气管肺泡灌洗液细菌培养及药敏结果分析[J].检验医学,2008,23(5):525-527.
- [7] 毛理纳,王敏,凌万成,等.伏立康唑、氟康唑和伊曲康唑抗真菌类药物药效与药价分析[J].河南预防医学杂志,2018,29(12):935-936,943.DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2018.12.021.
- [8] The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD [EB/OL]. [2019-01-06].http://www.goldcopd.org.
- [9] 石齐芳,盛鹰,王树云.4 种评分对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者预后评估价值的比较[J].实用医学杂志,2017,33(2):242-245.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.02.020.
- [10] 盛慧球,毛恩强.急诊科慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的诊治思路[J].中国急救医学,2016,36(6):499-502.DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.06.005.
- [11] 蒋红云.慢性阻塞性肺病患者继发真菌性肺炎的特点及耐药情况[J].临床肺科杂志,2016,21(11):2009-2012.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.11.021.
- [12] 张国兴.重症监护病房院内真菌感染的临床分析[D].吉林:吉林大学,2010.
- [13] 祁卉卉,谢国钢,金先桥.COPD 患者痰真菌培养阳性的相关因素[J].中国呼吸与危重监护杂志,2010,9(6):591-594.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2010.06.011.
- [14] 钟风芳,冯月娟,陈三峰.氟康唑预防重度慢性阻塞性肺疾病患者真菌感染的效果研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2219-2221.DOI: 10.11816/cn.ni.2015-150214.
- [15] 方会慧.伏立康唑预防/治疗侵袭性真菌病的临床应用分析及治疗药物监测的应用[D].合肥:安徽医科大学,2017.
- [16] 廖信辉.氟康唑对重度 COPD 患者进行预防性抗真菌治疗的研究[D].南昌:南昌大学,2012.
- [17] 王洪伟.氟康唑和伏立康唑治疗重症监护病房真菌感染患者的临床疗效[J].中国医药指南,2018,16(28):56-57.

(收稿日期:2019-01-05;修回日期:2019-04-20)

(本文编辑:谢武英)