

## 小剂量氟康唑治疗慢性阻塞性肺疾病继发肺部真菌感染的回顾性分析

李萍

信阳市中心医院 呼吸与危重症医学科, 河南 信阳 464000

**摘要:** **目的** 探究对慢性阻塞性肺疾病(COPD)继发肺部真菌感染患者应用小剂量氟康唑的临床疗效分析。**方法** 选取2016年2月—2018年2月信阳市中心医院收治的COPD继发肺部感染患者共58例作为研究对象,随机分为观察组(29例)和对照组(29例)。对照组患者应用广谱抗菌药物及解痉平喘、雾化吸入糖皮质激素等治疗;观察组在对照组基础上应用小剂量氟康唑胶囊,100 mg/次,1次/d。两组治疗时间为2周。观察比较两组患者治疗效果,真菌清除情况及不良反应发生率。**结果** 治疗后,观察组总有效率为93.10%,显著高于对照组的68.97%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组和对照组患者真菌清除率分别为96.55%和62.07%,观察组真菌清除率明显高于对照组,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组中出现1例胃肠道反应,而对照组中出现1例肝功能损害,1例皮疹,两组患者的不良反应发生情况无显著差异。**结论** 小剂量氟康唑对COPD继发肺部真菌感染疗效显著,不良反应较少,建议临床推广应用。

**关键词:** 氟康唑;真菌;慢性阻塞性肺疾病;肺部感染

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2230-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.022

## A retrospective analysis of of low dose fluconazole in treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary fungal infection

LI Ping

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of low-dose fluconazole in treatment of pulmonary fungal infection secondary to COPD. **Methods** A total of 58 cases of pulmonary fungal infection secondary to COPD were selected from February 2016 to February 2018 in Xinyang Central Hospital. All the patients were divided into observation (29 cases) and control (29 cases) groups. The control group were given broad-spectrum antibiotics, spasmolytic antiasthmatic, atomizing inhaled corticosteroids, etc. The observation group was treated with low dose Fluconazole Capsules on the basis of the control group, 100 mg/time, once daily. Patients were treated for 2 weeks. The therapeutic effect was observed, and the fungal clearance and incidence of adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 93.10%, significantly higher than 68.97% of control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the fungal clearance rate of the observation group was 96.55% while in the control group was 62.07%. The fungal clearance rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference was significant ( $P < 0.05$ ). There was 1 case of gastrointestinal reaction in the observation group, 1 case of liver function damage and 1 case of rash in the control group. There was no significant difference in adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Low dose fluconazole has significant curative effect on pulmonary fungal infections secondary to COPD with fewer adverse reactions, which is recommended to promote clinical application.

**Key words:** fluconazole; fungous; COPD; pulmonary infection

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种不完全可逆性呼吸道疾病,严重威胁着中老年人群的健康<sup>[1-2]</sup>。随着经济的发展,环境污染等问题日趋严重,COPD的应用,COPD继发真菌感染已成为严峻的问题<sup>[5-6]</sup>。为

病率也呈明显上升趋势,研究显示我国40岁以上人群中COPD的发病率可达6.0%~15.4%<sup>[3-4]</sup>。大部分的COPD急性发作与呼吸道感染密切相关,且随着广谱抗菌药物和激素类药物在呼吸科中的广泛应用探究小剂量氟康唑对于COPD继发肺部真菌感染的

收稿日期: 2019-05-28

第一作者: 李萍(1987—),女,汉族,河南省信阳市,主治医师,本科,主要从事呼吸与危重症医学科方向的研究。

治疗效果,笔者收集了58例COPD继发肺部真菌感染的患者作为研究对象。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取信阳市中心医院于2016年2月—2018年2月收治的COPD继发肺部真菌感染的患者共58例。纳入标准:所有患者均符合COPD继发真菌感染的诊断标准,患者呼吸道深部痰液连续3次真菌培养

阳性结果相同或痰液检查多次检出孢子或菌丝。排除标准:6个月内有重大手术或外伤,恶性肿瘤,心、肝、肾等器官衰竭的患者;患有自身免疫疾病及HIV携带者。将全部患者随机分为观察组( $n=29$ )和对照组( $n=29$ )。对比两组患者的性别比例、平均年龄、心功能分级和COPD平均病程等方面均无显著差异,不具有统计学意义,具有可比性。详见表1。

表1 两组患者基础资料比较

Table 1 Comparison on basic data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	平均年龄/岁	COPD平均病程/年	心功能/例			
		男性	女性				I	II	III	IV
对照	29	17	12	55~77	65.78±11.09	11.07±3.97	4	6	14	5
观察	29	16	13	58~76	64.29±10.31	10.82±4.46	3	7	13	6

### 1.2 方法

对照组患者给予常规治疗,包括应用广谱抗生素,以及镇咳祛痰、解痉平喘等对症治疗,应用糖皮质激素雾化吸入等。观察组患者在对照组患者治疗的基础上服用氟康唑胶囊(Medochemie Ltd.,注册证号H20171136,规格50 mg/粒),100 mg/次,1次/d。两组治疗时间为2周。

### 1.3 疗效判定

痊愈:肺部影像学检查显示阴影基本消失,感染体征消失,无发热;显效:肺部影像学检查显示阴影较治疗前缩小50%以上,体温下降明显并趋于正常;有效:影像学显示肺部阴影缩小不足50%,感染症状有所减轻,体温稍降;无效:影像学检查显示肺部阴影面积无显著变化或增大,感染体征无显著改善<sup>[7]</sup>。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/本组例数

### 1.4 观察指标

比较两组患者真菌构成分布情况、真菌清除率及不良反应发生率。

## 2 结果

### 2.1 患者真菌构成分布

患者感染的真菌包括光滑念珠菌、酵母菌、克柔念珠菌和季也蒙念珠菌,各菌种的例数及所占比例详见表2。

### 2.2 两组患者治疗效果对比

治疗后,观察组总有效率为93.10%,显著高于对照组的68.97%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表2 患者肺部感染真菌种类统计

Table 2 Statistics of fungi in patients with pulmonary infection

真菌种类	n/例	占比/%
光滑念珠菌	13	22.41
酵母菌	27	46.55
克柔念珠菌	10	17.24
季也蒙念珠菌	8	13.79

表3 两组患者临床疗效对比

Table 3 Comparison on therapeutic effects in patients between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	29	12	4	4	9	68.97
观察	29	17	6	4	2	93.10*

与对照组比较:\* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

### 2.3 两组患者真菌清除率对比

治疗后,观察组和对照组患者真菌清除率分别为96.55%和62.07%,观察组真菌清除率明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.4 两组不良反应发生情况统计

治疗后,观察组出现1例胃肠道反应,而对照组中出现1例肝功能损害,1例皮疹,两组患者的不良反应发生情况无显著差异,详见表5。

表4 两组患者真菌清除率对比

Table 4 Comparison on fungal clearance rates between two groups

组别	n/例	光滑念珠菌/例	酵母菌/例	克柔念珠菌/例	季也蒙念珠菌/例	真菌清除率/%
对照	29	4	8	4	2	62.07
观察	29	7	12	4	5	96.55*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

表5 两组患者不良反应发生情况对比

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能损害/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	不良反应发生率/%
对照	29	1	1	0	6.90
观察	29	0	0	1	3.45

### 3 讨论

在人体深部真菌感染中,肺部真菌感染是最常见的一种,尤其多见于免疫力较低,患有较多基础疾病的患者。肺部真菌感染中,存在肺部基础疾病的约占44.0%,而这其中又以COPD为最常见的一种基础疾病<sup>[8]</sup>。COPD患者一旦发生感染常出现急性加重,为此医生需及时控制感染并进行一系列对症治疗。控制感染常用的药物包括糖皮质激素以及广谱抗生素,而这些药物的广泛应用则使得医源性感染成为肺部真菌感染的重要来源之一。糖皮质激素应用于COPD患者,可以缓解患者的气道痉挛、抑制炎症反应,及时缓解患者的相关症状。但激素应用同时会抑制活性氧化中间体(ROI)的生成,从而抑制巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬功能,大量真菌孢子和菌丝难以得到抑制,从而导致真菌感染<sup>[9]</sup>。同时长期使用广谱抗菌药物,体内的正常菌群将受到抑制,导致机会致病菌的大量繁殖及二重感染。同时COPD患者经需进行呼吸机辅助通气,也是造成肺部真菌感染的危险因素之一。此外,留置导管、气管切开等操作均可导致肺部真菌感染几率的上升<sup>[10]</sup>。

三唑类药物可抑制麦角固醇的生物合成从而达到抗真菌感染的效果。三唑类药物可以抑制麦角固醇合成通路上的细胞色素P-450羊毛固醇14 $\alpha$ -去甲基化酶(14-DM)的催化活性,促使真菌细胞膜完整性丧失并抑制真菌的生长繁殖<sup>[11]</sup>。氟康唑是一种典型的三唑类广谱抗真菌药物,对于包括白色假丝酵母菌、隐球菌和热带假丝酵母菌等真菌均高度敏感,是临床常用的治疗真菌感染的药物。对比酮康唑,其对假丝酵母菌的药效强约25倍,而假丝酵母菌在90%的肺部真菌感染患者中均可检出。

氟康唑还具有良好的组织穿透性与生物利用度。表现在口服药物后利用率较高,可达90%,不会因饮食影响血药浓度,在痰液中也可有较高的浓度,从而在肺部充分发挥抗菌的作用。有研究显示<sup>[12]</sup>,在COPD患者急性发作,免疫功能较差或应用广谱抗生素的情况下,小剂量(100 mg/d)的氟康唑口服对于抑制肺部感染仍有积极的意义。同时因为氟康唑作用的靶点细胞色素P450在人体内的结合力远远小于真菌,因此对人体的不良反应较小。

本研究中,观察组患者应用小剂量氟康唑后,获得了93.1%的治疗总有效率,真菌清除率亦有明显优势且安全性良好。说明氟康唑对于COPD继发肺部真菌感染是行之有效的。需要注意的是,COPD患者需积极锻炼,及早戒烟,避免感染诱发COPD加重,这对于防止包括肺部真菌感染在内等一系列的COPD并发症都是具有积极意义的。

综上所述,小剂量氟康唑应用于COPD继发肺部真菌感染患者疗效显著,安全性好,同时患者应提高自身免疫力,才能减少继发性真菌感染与深部感染的发生。

#### 参考文献

- [1] 张俊红,周庆伟,崔青荣.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.
- [2] Geng W Y, Liu Z B, Song N N, et al. Effects of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on inflammatory cytokines in a rat model of smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Integr Med, 2013, 11(3): 213-219.
- [3] 张小娥,张彩莲.慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(6):472-476.

- [4] 张荣葆, 谭星宇, 何权瀛. 从流行病学调查结果看我国慢性阻塞性肺疾病诊断不足问题. *中华健康管理学杂志*, 2013, 7(1): 44-47.
- [5] 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.
- [6] Li F, Gao Z, Jing J, et al. Effect of point application on chronic obstructive pulmonary disease in stationary phase and effects on pulmonary function: a systematic evaluation of randomized controlled trials [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(4): 502-514.
- [7] 美克拉依·阿布都克里木, 李 娜. 卡泊芬净与氟康唑治疗重症监护病房严重肺部真菌感染的效果观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(48): 9327-9328.
- [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.
- [9] 钱彩华. 慢性阻塞性肺疾病患者口腔真菌感染的影响因素调查及护理对策 [J]. *中国实用护理杂志*, 2012, 28(4): 19-20.
- [10] 张影清, 刘加良, 吕晓东. 70岁以上慢性阻塞性肺疾病合并低蛋白血症肺部真菌感染的诊治分析 [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(21): 1616-1618.
- [11] 刘 毅, 张杰根, 张 钊, 等. 49例慢性阻塞性肺疾病合并肺部真菌感染的临床分析 [J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33(4): 364-366.
- [12] 邢西迁, 杨志坚, 肖 谊, 等. 氟康唑治疗老年慢性阻塞性肺病患者肺部真菌感染的疗效分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(24): 5269-5270.