

# 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因素分析

安勇鹏, 雷军旗

作者单位: 475000 河南, 开封市中心医院呼吸内科

作者简介: 安勇鹏(1983-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 慢性气道疾病及肺肿瘤的诊治。E-mail: ayp13112@163.com

**[摘要]** **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并侵袭性肺曲霉菌病(IPA)的危险因素。**方法** 采用病例对照研究方法, 选取2015-05~2018-05该院呼吸内科住院的COPD合并IPA的住院患者24例为病例组, 以年龄为匹配因素( $\pm 2$ 岁), 按1:2的比例选取同期住院的COPD患者48例为对照组, 采用条件Logistic回归分析对COPD合并IPA的危险因素进行分析。**结果** 单因素分析结果显示COPD频繁急性加重、糖尿病、慢性肾功能不全、应用广谱抗生素 $\geq 2$ 周、应用糖皮质激素为COPD合并IPA的危险因素( $P < 0.10$ ); 采用条件Logistic分析, 糖尿病、应用广谱抗生素 $\geq 2$ 周、应用糖皮质激素为COPD合并IPA的独立危险因素( $OR = 7.384, 6.681, 32.354, P < 0.05$ )。**结论** 糖尿病、应用广谱抗生素 $\geq 2$ 周、应用糖皮质激素为COPD合并IPA的独立危险因素。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 侵袭性肺曲霉菌病; 危险因素

**[中图分类号]** R 543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1240-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.18

## Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease accompanied with invasive pulmonary aspergillosis

AN Yong-peng, LEI Jun-qi. Department of Respiratory Medicine, Kaifeng Central Hospital, Henan 475000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) accompanied with invasive pulmonary aspergillosis(IPA). **Methods** This case control study included 24 patients with COPD accompanied with invasive pulmonary aspergillosis(the observation group) in the Department of Respiratory Medicine of Kaifeng Central Hospital from May 2015 to May 2018. Other 48 COPD patients who hospitalized at the same time and were matched with age( $\pm 2$  years) and with the ratio of 1:2 were collected as the control group. Logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of COPD accompanied with IPA. **Results** Single factor analysis showed that the significant factors of COPD accompanied with IPA were acute exacerbation of COPD, diabetes mellitus, chronic renal failure, duration of broad-spectrum antibiotic use  $\geq$  two weeks and systemic use of steroids( $P < 0.10$ ). Conditional Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus and systemic use of steroids were the independent risk factors of COPD accompanied with IPA( $OR = 7.384, 6.681, 32.354, P < 0.05$ ). **Conclusion** Diabetes mellitus, the duration of broad-spectrum antibiotic use  $\geq$  two weeks and systemic use of steroids are the independent risk factors of COPD accompanied with IPA.

**[Key words]** Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Invasive pulmonary aspergillosis(IPA); Risk factors

侵袭性肺曲霉菌病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是粒细胞缺乏等免疫缺陷宿主常见的致死原因<sup>[1]</sup>, 随着诊断水平提高, 非免疫缺陷人群IPA的检出率也在增加, 尤其是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者也是IPA的高危人群<sup>[2]</sup>, COPD合并IPA病情重, 死亡率高。识别COPD合并IPA的高危因素, 有助于提高COPD

合并IPA的早期诊断率, 尽早采取干预措施, 降低死亡率。然而国内对COPD合并IPA的研究不多, 且多为描述性研究<sup>[3,4]</sup>, 仅有个别小样本病例对照研究<sup>[5]</sup>, 并且研究结果也不完全一致, 因此有必要继续探讨COPD合并IPA的高危因素。本研究采用1:2病例对照研究的方法, 回顾性分析我院诊断为COPD合并IPA的病例, 分析COPD合并IPA的高危因素,

从而提高 COPD 合并 IPA 的早期诊断水平,改善 COPD 合并 IPA 的预后。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取我院 2015-05 ~ 2018-05 期间 COPD 合并 IPA 的患者共 24 例为病例组,其中男 17 例,女 7 例,年龄 56 ~ 90 (73.38 ± 6.749) 岁;以年龄为匹配因素(±2 岁),按 1:2 的比例选取同期住院的 COPD 患者 48 例为对照组。纳入标准:观察组为 COPD 合并 IPA 的患者,对照组为 COPD 患者,COPD 诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011 年版)》<sup>[6]</sup>;IPA 诊断符合 2007 版《肺真菌病诊断和治疗专家共识》<sup>[7]</sup>。排除标准:粒细胞缺乏患者及 HIV 等免疫缺陷患者。

**1.2 方法** 采用回顾性分析方法对患者年龄、性别、体重指数、吸烟史、COPD 频繁急性加重、肺功能(GOLD 分级)、合并症(糖尿病、慢性肾功能不全、慢性心功能不全、肝硬化)、用药史(应用广谱抗生素 ≥ 2 周、

长期全身应用糖皮质激素)等指标进行调查统计分析。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS19.0 统计软件及 SAS9.4 软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组均数比较采用成组 *t* 检验,计数资料组间比较采用 Mantel-Haenzel  $\chi^2$  检验,影响因素分析采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 COPD 合并 IPA 危险因素的单因素分析结果** 病例组患者 BMI 平均值为 (21.36 ± 2.99) kg/m<sup>2</sup>,对照组的 BMI 平均值为 (21.98 ± 3.01) kg/m<sup>2</sup>,差异无统计学意义( $t = -1.374, P = 0.183$ )。单因素分析结果显示,糖尿病、糖皮质激素应用为 COPD 合并 IPA 的危险因素( $P < 0.05$ );当显著水平  $\alpha = 0.10$  时,COPD 频繁急性加重、糖尿病、慢性肾功能不全、应用广谱抗生素 ≥ 2 周、应用糖皮质激素等 5 个因素与 COPD 合并 IPA 有统计学联系。见表 1。

表 1 COPD 合并 IPA 危险因素的单因素分析结果

组别	性别		吸烟史(≥20包/年)		COPD 频繁急性加重		肺功能(GOLD 分级)		糖尿病	
	男	女	是	否	是	否	3~4级	1~2级	是	否
病例组	17	7	18	6	9	15	8	16	9	15
对照组	36	12	35	13	8	40	12	36	5	43
$\chi^2_{MH}$	0.009		0.009		2.743		0.223		5.782	
<i>P</i>	0.925		0.925		0.098		0.637		0.016	
<i>OR</i> <sub>MH</sub> (95% <i>CI</i> )	0.810(0.271 ~ 2.423)		1.114(0.363 ~ 3.422)		3.000(0.977 ~ 9.214)		1.571(0.513 ~ 4.810)		5.160(1.491 ~ 17.852)	

组别	慢性心功能不全		慢性肾功能不全		肝硬化	应用广谱抗生素(≥2周)		应用糖皮质激素(口服或静脉,≥3周)	
	是	否	是	否	是	否	是	否	
病例组	6	18	4	20	1	23	15	9	7
对照组	10	38	1	47	0	48	17	31	2
$\chi^2_{MH}$	0.010		3.206		0.125	3.668		6.903	
<i>P</i>	0.921		0.073		0.724	0.055		0.009	
<i>OR</i> <sub>MH</sub> (95% <i>CI</i> )	1.267(0.398 ~ 4.029)		9.400(0.988 ~ 89.445)		-	3.039(1.100 ~ 8.397)		9.471(1.788 ~ 50.160)	

注:COPD 急性加重定义为过去一年 COPD 急性加重次数 ≥ 3 次或因 COPD 急性加重入住 ICU 治疗<sup>[8]</sup>

**2.2 COPD 合并 IPA 的多因素条件 Logistic 回归分析结果** 将单因素分析筛选出的有统计学意义的指标及  $P$  值  $< 0.1$  的指标作为自变量(COPD 频繁急性加重、糖尿病、慢性肾功能不全、应用广谱抗生素 ≥ 2 周、应用糖皮质激素)进入多因素条件 Logistic 回归分析,去除可能存在的混杂因素,进入多因素 Logistic 回归分析的变量及其赋值情况见表 2,结果显示糖尿病、应用广谱抗生素 ≥ 2 周、全身应用糖皮质激素为 COPD 合并 IPA 的独立危险因素( $OR = 7.384, 6.681, 32.354, P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 条件 Logistic 回归纳入变量及其赋值情况

暴露因素	赋值
COPD 频繁急性加重	x1 COPD 频繁急性加重 = 1, 否 = 0
糖尿病	x2 有糖尿病史 = 1, 无 = 0
慢性肾功能不全	x3 有慢性肾功能不全病史 = 1, 否 = 0
应用广谱抗生素 ≥ 2 周	x4 应用广谱抗生素 ≥ 2 周, 是 = 1, 否 = 0
应用糖皮质激素	x5 口服或静脉应用糖皮质激素 ≥ 3 周 = 1, < 3 周 = 0
是否合并 IPA	y COPD 合并 IPA = 1, COPD 不合并 IPA = 0

表3 COPD合并曲霉菌感染的多因素条件

Logistic 回归分析结果

暴露因素	$\beta$	SE	Z	P	OR(95% CI)
糖尿病	1.999	0.864	5.351	0.021	7.384(1.357 ~ 40.318)
应用广谱 抗生素 $\geq$ 2周	1.899	0.812	5.471	0.019	6.681(1.360 ~ 32.812)
应用糖皮 质激素	3.476	1.202	8.360	0.004	32.354(3.065 ~ 341.393)

### 3 讨论

**3.1** IPA 是一种危及生命的严重疾病,其危险因素包括粒细胞缺乏,同种异体骨髓移植,实体瘤器官移植,先天性或获得性免疫缺陷等<sup>[1]</sup>,然而近年来非粒缺患者 IPA 患病率逐年增加。COPD 为呼吸内科常见疾病,COPD 患者气道黏膜受损,黏膜纤毛运动功能减退,清除功能下降,为粒细胞缺乏及免疫缺陷外的主要危险因素之一<sup>[9]</sup>。COPD 合并 IPA 延迟诊断可引起死亡率增加,识别 COPD 合并 IPA 的高危因素,有助于提高早期诊断率,尽早启动抗真菌治疗,降低 COPD 合并 IPA 的死亡率。

**3.2** IPA 的发生与曲霉菌的毒力及自身免疫有关,自身免疫受损的因素包括糖皮质激素应用、糖尿病、慢性肝病、肾功能不全、实体瘤及其他一些慢性基础病,均可导致机体免疫功能不同程度受损。比如,糖皮质激素通过各种不同的分子机制影响免疫,细胞的存活、活性及一些炎症生物标志物的表达,造成获得性免疫缺陷<sup>[10]</sup>;糖尿病患者除 IgA 有不同程度的升高外,无论是体液免疫功能还是细胞免疫功能都明显降低<sup>[11]</sup>;长期、大量使用广谱抗生素,会破坏机体正常菌群的生态平衡<sup>[8]</sup>,机会致病菌(包括曲霉菌)气道定植及感染机会增加,上述因素加上 COPD 气道黏膜受损,固有免疫损害,增加了并发 IPA 的机会。

**3.3** 有研究发现合并糖尿病、应用糖皮质激素累积量超过 700 mg(强的松)、入院前 3 个月内应用广谱抗生素、慢性心功能不全等因素可能为 COPD 合并 IPA 的独立危险因素<sup>[2]</sup>,Delsuc 等<sup>[12]</sup>研究发现应用抗生素( $>3$ 周)及糖皮质激素应用为 COPD 合并 IPA 的高危因素。国内两项研究表明大量应用糖皮质激素及抗生素为 COPD 合并 IPA 的高危因素<sup>[3,4]</sup>,本研究得出的结论与上述研究结果相似,认为糖尿病、广谱抗生素应用( $\geq 2$ 周)、长期应用糖皮质激素为 COPD 合并 IPA 的高危因素。

**3.4** 限于本研究为回顾性研究,且样本量较小,存在一定不足之处,以糖尿病为主要观察暴露因素,结

合暴露因素糖尿病的预计 OR 值等相关指标,用 PASS 软件估算,病例组样本量需要 123 例以上,而国内的文献多为描述性研究<sup>[3,4]</sup>,国内外仅少数小样本的 1:2 病例对照研究<sup>[5,8]</sup>,Xu 等<sup>[5]</sup>的 1:2 病例对照研究(病例组 = 30 例)采用了非条件 Logistic 回归分析的统计方法,Delsuc 等<sup>[12]</sup>的 1:2 病例对照研究(病例组 = 50 例)单因素分析采用的是独立样本  $t$  检验及普通  $\chi^2$  检验,本研究的样本量不如上述两项研究(病例组 = 24 例),但统计学方法更合理,因此该研究结果相对是可信的,对临床有一定指导价值。

综上所述,本研究认为糖尿病、广谱抗生素应用  $\geq 2$  周、应用糖皮质激素为 COPD 合并 IPA 的独立危险因素,临床工作中对于 COPD 存在上述高危因素的患者应提高警惕,注意其合并 IPA 的可能。

### 参考文献

- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis; 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4):e1 - e60.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(7): 870 - 877.
- 来孺牛,金国萍,王亚南,等.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌感染的临床特点[J].中华全科医学,2015,13(2):181 - 183.
- 俞芳,周建英.慢性阻塞性肺病继发曲霉菌感染 96 例临床分析[J].中国微生态学杂志,2009,21(11):1022 - 1024.
- Xu H, Li L, Huang WJ, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study from China[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(4):403 - 408.
- 卫生部医政司.慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(1):69 - 76.
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.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.
- 罗新辉,郭春钰.临床使用广谱抗生素致二重感染分析(附 2 例报告)[J].赣南医学院学报,2013,33(6):903 - 904.
- 王印华,王宝华,唐明贵,等.胸腺肽  $\alpha 1$  在慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病中的疗效观察[J].华中科技大学学报(医学版),2014,43(3):348 - 350.
- 刘琳,刘志红.糖皮质激素作用机制的研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(5):472 - 476.
- 杨伟国,居军.糖尿病患者免疫功能状态研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):768 - 769.
- Delsuc C, Cottreau A, Frealte E, et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 421.