

### 【临床研究】

作者简介:蔡欣(1981-),男,广东阳江人,硕士,主治医师,研究方向:呼吸内科疾病。

近年来,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者侵袭性肺部真菌感染(invasive pulmonary fungal infections,IPFI)的发病率呈逐年上升趋势,COPD患者长期使用激素,抑制机体免疫功能,使COPD患者更易并发IPFI。研究发现,约75%的IPFI患者漏诊,IPFI的临床表现不典型,易被基础疾病掩盖<sup>[1]</sup>。血清1,3-β-D-葡聚糖是早期真菌感染的敏感生物标志物,但易受到一些因素的干扰。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中炎症与免疫细胞及可溶性物质检查是呼吸科及危重症病房广泛开展的检查技术<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨BALF及血清1,3-β-D葡聚糖检测(G试验)对COPD患者并发IPFI的诊断价值以及COPD严重程度是否会影响BALFG试验的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2014年4月广东医学院附属医院呼吸内科重症病房收治的COPD患者,均符合COPD诊断标准<sup>[3]</sup>,并排除:(1)生命体征不平稳的危重症患者;(2)凝血功能明显异常者;(3)冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压药物控制不佳、心力衰竭、恶性心律失常者;(4)无法耐受支气管镜检查者。共纳入COPD患者129例,男70例,女59例,年龄46~73岁,平均(55.6±7.8)岁;肺功能分级:I级31例,Ⅱ级27例,Ⅲ级36例,Ⅳ级35例。本研究通过医院伦理委员会批准,纳入患者均签署知情同意书。

1.2 BALF和血清G试验 患者入院后行胸部高分辨率CT检查确定病变部位,行支气管肺泡灌洗术,术前按气管镜操作常规准备,20 g·L<sup>-1</sup>利多卡因经鼻雾化吸入局部麻醉,吸氧;将支气管镜插入至目标亚段支气管,每次注入37℃的灭菌生理盐水20~30 mL,共80~100 mL,进行病变部位的支气管肺泡灌洗,收集BALF置于无菌试管,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,弃上清液,进行G试验。在行支气管肺泡灌洗术当日早晨空腹抽取外周静脉血(贵要静脉)5 mL行血清G试验。

1.3 外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平检测 应用BD Accuri C6 流式细胞仪(北京中科盟科技有限公司生产)检测外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平。

1.4 治疗方法 非IPFI患者入院后立即给予抗生素抗感染治疗。疑似IPFI患者给予抗真菌治疗,抗真菌治疗期间不使用其他抗生素,治疗3 d后根据患者的一般情况、临床表现、实验室检查等方面评估疗效,如患者一般情况好转,临床表现如咳嗽、发热等症状好转,实验室检查结果改善,则可诊断为IPFI;如治

疗效果不佳,则改用其他抗生素抗感染治疗。

1.5 统计学处理 应用SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;多样本均数比较及组间比较采用方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断结果 129例COPD患者中,并发IPFI患者69例(COPD并发IPFI组),未并发IPFI患者60例(单纯COPD组),IPFI发生率为53.5%(69/129)。

2.2 2组患者肺功能分级比较 COPD并发IPFI组患者肺功能分级:I级11例(15.9%),Ⅱ级9例(13.0%),Ⅲ级24例(34.8%),Ⅳ级25例(36.2%);单纯COPD组患者肺功能分级:I级20例(33.3%),Ⅱ级18例(30.0%),Ⅲ级12例(20.0%),Ⅳ级10例(16.7%);COPD并发IPFI组患者肺功能显著低于单纯COPD组( $\chi^2 = 15.489, P < 0.01$ )。

2.3 2组患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平比较 COPD并发IPFI组患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平为(32.91±1.15)%,单纯COPD组患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平为(38.89±1.23)%,COPD并发IPFI组患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平显著低于单纯COPD组( $t = 22.910, P < 0.01$ )。

2.4 不同肺功能COPD患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平比较 肺功能I、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平分别为(40.50±1.86)%、(37.85±1.75)%、(34.15±2.19)%、(31.8±1.65)%,患者肺功能越差,外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平越低,不同肺功能分级患者外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平比较差异有统计学意义( $F = 116.810, P < 0.01$ )。

2.5 COPD并发IPFI组患者BALF与血清G试验结果比较 结果见表1。COPD并发IPFI组患者BALF与血清G试验结果比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.307, P > 0.05$ )。

表1 COPD并发IPFI组患者BALF与血清G试验结果比较  
Tab.1 Comparison of the results of BALF and serum G test in COPD + IPFI group

BALF G 试验	血清 G 试验		合计/例
	阳性/例	阴性/例	
阳性	54	8	62
阴性	5	2	7
合计	59	10	69

注: $\chi^2 = 0.307, P > 0.05$ 。

**2.6 COPD 并发 IPFI 组不同肺功能患者 G 试验定量结果比较** 结果见表 2。COPD 并发 IPFI 组不同肺功能患者 BALF 和血清 G 试验定量结果比较差异均无统计学意义 (BALF G 试验: $F=1.751,P>0.05$ ;血清 G 试验: $F=1.073,P>0.05$ )。

表 2 COPD 并发 IPFI 组不同肺功能患者 G 试验定量结果比较

Tab.2 Comparison of the quantitative results of BALF and serum G test among the patients with different lung function in COPD + IPFI group ( $\bar{x} \pm s$ )

肺功能分级	n	BALF 1,3- $\beta$ -D 葡萄糖/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	血清 1,3- $\beta$ -D 葡萄糖/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
I 级	11	347.3 $\pm$ 33.5	348.2 $\pm$ 35.1
II 级	9	351.4 $\pm$ 41.8	352.1 $\pm$ 34.5
III 级	24	360.9 $\pm$ 28.8	358.2 $\pm$ 32.8
IV 级	25	356.6 $\pm$ 26.9	361.7 $\pm$ 28.1
F		1.751	1.073
P		>0.05	>0.05

3 讨论

COPD 是一种以进行性气流受限为主要特征的肺疾病,与有害气体及颗粒导致的呼吸道炎症密切相关<sup>[4]</sup>。COPD 患者由于病情长期反复急性加重及大量抗生素和激素的应用,免疫功能受到抑制,更易受到二重感染。真菌感染在 COPD 患者的二重感染中扮演了重要角色,其中以 IPFI 最为多见<sup>[1]</sup>。血清 1,3- $\beta$ -D-葡聚糖检测已广泛应用于临床,是早期真菌感染的敏感生物标志物,其敏感性及特异性较高,但一些药物如香菇多糖等可明显影响试验的结果,G 试验结果只能作为参考。BALF 离心液的上清液中含有复杂的可溶性成分,这些物质反映肺泡表面衬液成分,相比血清 G 试验,BALF G 试验可能更具敏感性和特异性。有研究表明,1,3- $\beta$ -D-葡聚糖在 IPFI 患者体液中含量升高,由此推测 BALF G 试验对 IPFI 的早期诊断有帮助<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示,COPD 并发 IPFI 患者肺功能显著低于单纯 COPD 患者;提示 COPD 患者肺功能越差,在有真菌感染易感因素的情况下更容易并发 IPFI。本研究结果显示,COPD 并发 IPFI 组患者外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平显著低于单纯 COPD 组,患者肺功能越差,外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞水平越低。外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞水平是评价机体细胞免疫功能的可靠指标。有研究显示,外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞水平越低,IPFI 的发病概率越高<sup>[6]</sup>。在大量使用激素时,CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞水平可明显下降<sup>[7]</sup>,而肺功能越差的 COPD 患者,激素使用量越

高,由此推测 COPD 患者更易并发 IPFI 与激素使用有关。本研究结果显示,COPD 并发 IPFI 组患者 BALF 与血清 G 试验结果比较差异无统计学意义;表明 BALF G 试验对 COPD 并发 IPFI 患者的诊断有重要参考价值,1,3- $\beta$ -D-葡聚糖是 COPD 并发 IPFI 早期诊断的敏感标志物。COPD 并发 IPFI 患者与单纯 IPFI 患者的不同在于并发了 COPD,因此,检查方法应避免受到 COPD 病情的影响。本研究对不同肺功能分级 COPD 并发 IPFI 患者的 BALF 和血清 G 试验定量结果进行比较后发现,COPD 并发 IPFI 组不同肺功能分级患者 BALF 和血清 G 试验定量结果比较差异均无统计学意义;说明在已确诊的 COPD 并发 IPFI 患者中,BALF G 试验结果不受 COPD 患者病情严重程度影响。

综上所述,肺功能越差的 COPD 患者越易并发 IPFI,这可能与大量应用激素导致机体细胞免疫水平下降有关。COPD 并发 IPFI 患者的 BALF G 试验效果与血清 G 试验相当,且其结果不受 COPD 患者肺功能干扰,是 COPD 并发 IPFI 早期可靠的诊断方法。

参考文献:

[1] 程思远. 慢性阻塞性肺疾病继发真菌感染 65 例病原菌分布及耐药性分析[J]. 新乡医学院学报,2009,26(1):73-75.

[2] UNOURA K, MIYAZAKI Y, SUMI Y, et al. Identification of fungal DNA in BALF from patients with home-related hypersensitivity pneumonitis[J]. *Respir Med*,2011,105(11):1696-1703.

[3] 陈亚红,王辰. 2015 年更新版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2015,7(2):34-39.

[4] 叶祥庆. 布地奈德联合福莫特罗治疗对慢性阻塞性肺病患者炎症反应及肺功能的影响[J]. 新乡医学院学报,2015,32(11):1012-1014.

[5] ACOSTA J, CATALAN M, DEL PALACIO-PERÉZ-MEDEL A, et al. A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1,3)- $\beta$ -d-glucan chromogenic assay in serum samples[J]. *Clin Microbiol Infect*,2011,17(7):1053-1060.

[6] OGBA O M, ABIA-BASSEY L N, EPOKE J. The relationship between opportunistic pulmonary fungal infections and CD4 count levels among HIV-seropositive patients in Calabar, Nigeria[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*,2013,107(3):170-175.

[7] 齐天杰,阎锡新,张鲁涛. 血液 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞水平对肺部真菌感染的影响[J]. 河北医药,2011,33(20):3045-3047.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )