

慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病危险因素 Meta 分析*

刘美芳¹ 高颖¹ 王登本² 李阳² 魏永梅² 马俊彦² 赵瑞婧³

王丽娜³ 范亚莉⁴ 鱼军⁴ 李建英^{4#}

(1 延安大学医学院 2019 级硕士研究生 陕西延安 716000; 2 延安大学医学院 2020 级硕士研究生 陕西延安 716000; 3 延安大学医学院 2018 级硕士研究生 陕西延安 716000; 4 西安交通大学附属中心医院 陕西西安 710003)

摘要:目的:探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者合并侵袭性肺曲霉菌病(IPA)发生的危险因素。方法:在万方医学网、维普数据库、中国知网(CNKI)、PubMed 等数据库中检索 COPD 患者合并 IPA 危险因素的对照研究,检索时间从建库起至 2021 年 3 月,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终共纳入 18 篇文献,其中英文文献 1 篇,中文文献 17 篇,共 4 206 例患者。Meta 分析结果显示共有 13 个危险因素,分别是 COPD 严重程度 3、4 级 (OR=4.82, 95%CI: 1.38~16.84)、血清白蛋白水平 (MD=-7.70, 95%CI: -8.21~-7.19)、低白蛋白血症 (OR=4.93, 95%CI: 3.04~7.99)、合并糖尿病 (OR=6.78, 95%CI: 2.59~17.79)、合并呼吸衰竭 (OR=6.09, 95%CI: 3.19~11.63)、合并肾功能不全 (OR=2.97, 95%CI: 1.23~7.18)、合并心功能不全 (OR=3.26, 95%CI: 1.38~7.68)、长期使用糖皮质激素 (OR=3.96, 95%CI: 2.30~6.83)、糖皮质激素使用史 (OR=6.73, 95%CI: 3.34~13.56)、应用抗菌药物时间 (MD=8.25, 95%CI: 6.93~9.58)、机械通气 (OR=10.60, 95%CI: 6.18~18.15)、侵入性操作 (OR=7.95, 95%CI: 3.74~16.92)、入住 ICU (OR=4.49, 95%CI: 3.02~6.67)。性别、吸烟史、合并肝功能不全与 COPD 并发 IPA 无关。结论:COPD 患者并发 IPA 的危险因素众多,我们需尽早识别其危险因素,对于疾病的预防、诊治及预后有重要意义。本研究为预防、诊断 COPD 合并 IPA 提供了循证参考。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;侵袭性肺曲霉菌病;危险因素;Meta 分析

Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Meta Analysis*

LIU Mei-fang¹, GAO Ying¹, WANG Deng-ben², LI Yang², WEI Yong-mei², MA Jun-yan²,

ZHAO Rui-jing³, WANG Li-na³, FAN Ya-li⁴, YU Jun⁴, LI Jian-ying^{4#}

(1The 2019 Master Graduate Student of Medical College of Yan'an University, Shanxi, Yan'an 716000; 2The 2020 Master Graduate Student of Medical College of Yan'an University, Shanxi, Yan'an 716000; 3The 2018 Master Graduate Student of Medical College of Yan'an University, Shanxi, Yan'an 716000; 4Affiliated Central Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi, Xi'an 710003)

Abstract: Objective: To investigate the risk factors of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods: Case-control study on risk factors of IPA in patients with COPD were searched in databases such as Wanfang data, VIP, CNKI and PubMed, from creating database to March 2021. The RevMan 5.3 software was used for meta-analysis. Results: A total of 18 literatures were included, including 1 in English and 17 in Chinese, involving a total of 4,206 patients. Meta-analysis results showed a total of 13 risk factors, which were grade 3 or 4 COPD severity (OR=4.82, 95%CI: 1.38~16.84), serum albumin levels (MD=-7.70, 95%CI: -8.21~-7.19), hypoalbuminemia (OR=4.93, 95%CI: 3.04~7.99), combined diabetes (OR=6.78, 95%CI: 2.59~17.79), combined respiratory failure (OR=6.09, 95%CI: 3.19~11.63), combined with renal insufficiency (OR=2.97, 95%CI: 1.23~7.18), combined with cardiac insufficiency (OR=3.26, 95%CI: 1.38~7.68), long-term use of glucocorticoids (OR=3.96, 95%CI: 2.30~6.83), history of glucocorticoid use (OR=6.73, 95%CI: 3.34~13.56), duration of application of antibiotics (MD=8.25, 95%CI: 6.93~9.58), mechanical ventilation (OR=10.60, 95%CI: 6.18~18.15), invasive operation (OR=7.95, 95%CI: 3.74~16.92), ICU admission (OR=4.49, 95%CI: 3.02~6.67). Gender, smoking history, combined with liver dysfunction were not associated with COPD complicated with IPA. Conclusion: There are many risk factors for COPD patients complicated with IPA, and we need to identify the risk factors as soon as possible, which is of great significance for the prevention, treatment and prognosis of the disease. This study provides evidence-based reference for the prevention and diagnosis of COPD combined with IPA.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Invasive pulmonary aspergillosis; Risk factor; Meta-analysis

中图分类号: R563

文献标识码: B

doi: 10.13638/j.issn.1671-4040.2021.14.002

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可预防和可治疗的疾病,其特征是气道和/或肺泡异常所致持续的呼吸道症状和气流受限^[1]。COPD 患者病情急性加重常与感染有关,主要是细菌,其次是真菌。近年来随着糖皮质激素和广谱抗生素的广泛应

用,COPD 患者合并真菌感染的情况越来越多,研究表明肺部真菌感染中以曲霉菌最为常见^[2]。曲霉菌属于条件致病菌,在自然界中广泛存在,常寄生于上呼吸道,通常在机体免疫力下降时致病。由于曲霉菌有很强的产孢能力,曲霉孢子形成后释放在空气中

* 基金项目:陕西省西安市科技计划项目(编号:2019115713YX012 SF045);

陕西省重点研发计划项目(编号:2019SF-020)

通信作者:李建英, E-mail: 128129130@sina.com

的分生孢子又足够小,可到达肺泡,因此肺是曲霉菌感染的主要器官^[3]。侵袭性肺曲霉菌病(IPA)主要是由烟曲霉引起的肺组织破坏,多表现为局限性肉芽肿或广泛化脓性肺炎伴脓肿形成^[4]。以前认为 IPA 主要发生在中性粒细胞缺乏患者身上,这类患者通常患有严重免疫抑制疾病,如恶性血液病,实体器官或造血干细胞移植或正在接受长期免疫抑制治疗^[5]。然而越来越多研究发现,非中性粒细胞减少的患者,特别是 COPD 患者,也容易发生肺曲霉菌感染^[3,5-6]。在临床上 COPD 合并 IPA 临床表现隐匿,无特异性,诊断很困难,且预后差,病死率高达 90%以上^[7]。因此尽早诊断 COPD 合并 IPA,对于提高患者生存率,改善其预后至关重要。本研究对国内外公开发表的 COPD 合并 IPA 危险因素对照研究进行分析,探讨 COPD 合并 IPA 发生的相关危险因素,以便临床工作者尽早地识别高危患者,为预防、诊断 COPD 合并 IPA 提供循证参考。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 (1)国内外公开发表的病例对照研究;(2)研究对象:确诊的 COPD 患者,根据是否合并 IPA,分为 COPD 合并 IPA 的病例组和 COPD 未合并 IPA 的对照组;(3)观察指标:提取至少 3 篇文献报道的相关因素,包括患者的一般情况(性别、吸烟史、COPD 严重程度分级、血清白蛋白水平、低白蛋白血症)、合并疾病(糖尿病、呼吸衰竭、肾功能不全、肝功能不全、心功能不全)、糖皮质激素应用时间 ≥ 2 周、长期使用糖皮质激素、糖皮质激素使用史、应用广谱抗生素 ≥ 2 周、应用抗菌药物时间(d)、入住 ICU 例数、机械通气、侵入性操作;(4)相关因素的单位标准相同或者可以转换。

1.2 文献排除标准 (1)回顾性研究;(2)不完整的研究,如无法获取全文、数据不完整的文献;(3)重复文献。

1.3 检索策略 在万方医学网、维普数据库、中国知网(CNKI)、PubMed 等数据库中检索,中文检索词包括“慢性阻塞性肺疾病、侵袭性肺曲霉菌病、侵袭性肺曲霉菌感染、危险因素、影响因素”;英文检索词包括“Chronic Obstructive Pulmonary Disease、COPD、Invasive Pulmonary Aspergillosis、Risk Factors、Associate Factors”。检索时间从建库起至 2021 年 3 月。

1.4 文献筛选与数据提取 由两名研究者根据标准独立阅读相关文献,两人互相核对,筛选并去除明显不符合的文献,如有不肯定或有分歧的文献,则通

过讨论解决或由第 3 名研究者来决定。根据标准进行筛选,对最终纳入的研究进行资料提取,提取内容包括第 1 作者、发表年限、纳入研究的病例基本特征、COPD 患者合并侵袭性肺曲霉菌感染的危险因素及相关数据。

1.5 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入文献进行评价,评价内容包括人群选择、可比性、暴露评价 3 个方面,8 个条目。

1.6 统计学方法 本研究使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,计数资料采用优势比(OR),效应量以 95%可信区间(CI)来表示。研究之间的异质性检验采用卡方检验,若 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 则说明各研究之间有较大的异质性,应该采用随机效应模型进行 Meta 分析;若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 说明各研究之间无较大的异质性,应该采用固定效应模型进行 Meta 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索数据库初步获得相关文章 57 篇,根据纳入和排除标准,共排除重复文献、文章结局指标不明确及数据不完整的文献、回顾性研究 47 篇,最终纳入 18 篇文献^[8-25],其中中文文献 17 篇,英文文献 1 篇。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 纳入的研究文献发表年限为 2008~2020 年,所有研究均为病例对照研究,其中病例组 879 例,对照组 3 327 例,共 4 206 例患者纳入本研究。纳入研究质量评分 5~8 分,文献质量较高,纳入研究的基本特征及质量评价。见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

| 第 1 作者 | 发表年份(年) | 病例组(例) | 对照组(例) | 发表地区 | 观察危险因素 | NOS 评分(分) |
|--------|---------|--------|--------|------|---------------------|-----------|
| H.Xu | 2012 | 30 | 60 | 广州 | n | 7 |
| 丁宗励 | 2016 | 136 | 136 | 江苏 | a,d,f,i,k,m,n | 7 |
| 吴钟辉 | 2020 | 55 | 55 | 海南 | b,c,e,f,n,p | 8 |
| 安勇鹏 | 2018 | 24 | 48 | 河南 | a,b,c,f,h,i,j | 7 |
| 宋宁 | 2012 | 35 | 50 | 河北 | a,b,d,f,g,h,m,n,o,p | 6 |
| 张玉 | 2019 | 46 | 582 | 重庆 | c,f,g,j,l,n | 5 |
| 张蕾 | 2020 | 90 | 180 | 浙江 | b,c,e,f,j,p | 8 |
| 李玉芝 | 2011 | 21 | 21 | 山东 | e,f,l,n | 7 |
| 杜俊凤 | 2017 | 65 | 124 | 河北 | a,c,e,f,i,n | 5 |
| 杨仁恒 | 2016 | 33 | 33 | 山东 | b,f,l | 6 |
| 毛文炜 | 2017 | 62 | 784 | 浙江 | c,f,g,j,l,n | 5 |
| 汪群智 | 2016 | 46 | 92 | 浙江 | c,e,f,h,i,j,k,o,p | 7 |
| 王翔 | 2019 | 39 | 39 | 云南 | a,b,d,f,g,h,k,m,n | 5 |
| 罗莉 | 2010 | 37 | 74 | 四川 | o,p | 8 |
| 胡小燕 | 2020 | 73 | 81 | 浙江 | b,e,l,n,o,p | 6 |
| 赵磊 | 2013 | 20 | 20 | 河北 | a,b,e,k | 7 |
| 陆薇 | 2016 | 42 | 918 | 广西 | b,e,l,n,o | 6 |
| 陈瑞英 | 2008 | 25 | 30 | 河南 | a,d,f,i,k,m,n | 6 |

注:a 性别;b 吸烟史;c COPD 严重程度;d 血清白蛋白水平;e 低白蛋白血症;f 合并糖尿病;g 合并呼吸衰竭;h 合并肾功能不全;i 合并肝功能不全;j 合并心功能不全;k 长期使用糖皮质激素;l 糖皮质激素使用史;m 应用抗菌药物时间;n 机械通气;o 侵入性操作;p 入住 ICU 例数。

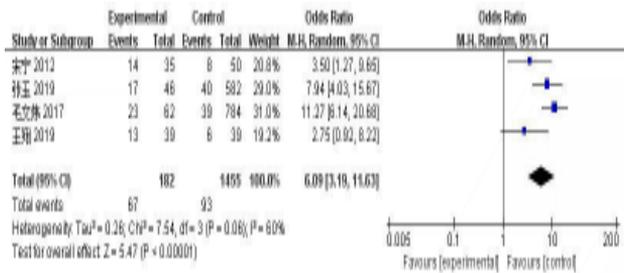


图 5 合并呼吸衰竭与 IPA 相关性 Meta 分析

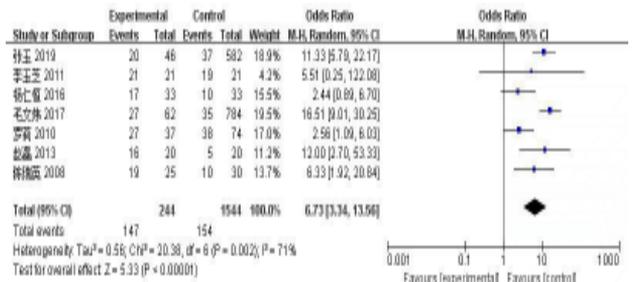


图 9 糖皮质激素使用史与 IPA 相关性 Meta 分析

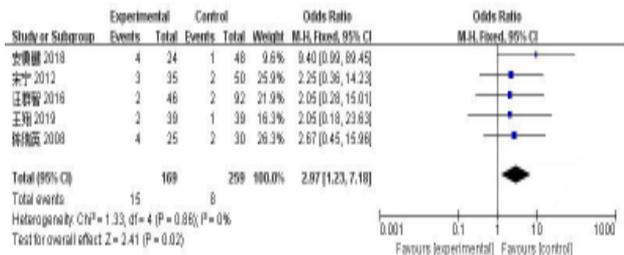


图 6 合并肾功能不全与 IPA 相关性 Meta 分析

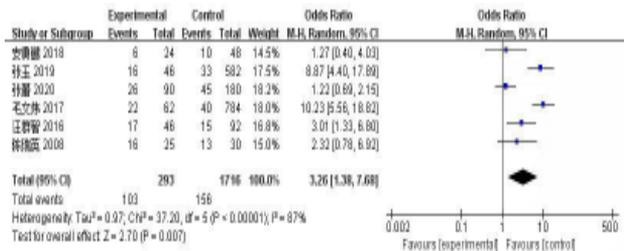


图 7 合并心功能不全与 IPA 相关性 Meta 分析

2.3.3 糖皮质激素与 IPA 的关系 有 5 篇文献^[9,19,20,22,24]报道了长期使用糖皮质激素与 IPA 的相关性, 各研究之间有较强的异质性 ($P=0.02$, $I^2=67\%$), 故采用随机效应模型显示, 结果显示长期使用糖皮质激素是 COPD 合并 IPA 的危险因素 ($OR=3.96$, $95\%CI: 2.30\sim 6.83$, $P<0.00001$)。见图 8。

有 7 篇文献^[13,15,17,18,21,23,25]报道了糖皮质激素使用史与 IPA 的相关性, 各研究之间有较强的异质性 ($P=0.002$, $I^2=71\%$), 故采用随机效应模型显示, 结果显示糖皮质激素使用史是 COPD 合并 IPA 的危险因素 ($OR=6.73$, $95\%CI: 3.34\sim 13.56$, $P<0.00001$)。见图 9。

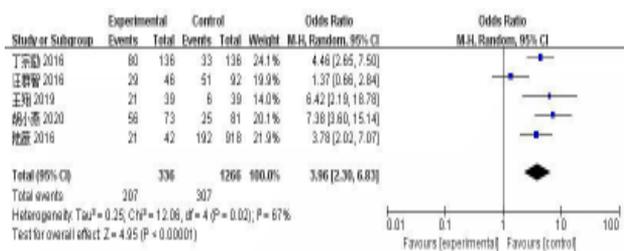


图 8 长期使用糖皮质激素与 IPA 相关性 Meta 分析

2.3.4 应用抗菌药物时间与 IPA 的关系 有 5 篇文献^[9,12,20,24,25]报道了应用抗菌药物时间与 IPA 的相关性, 各研究之间有较强的异质性 ($P<0.00001$, $I^2=87\%$), 故采用随机效应模型显示, 结果显示应用抗菌药物时间是 COPD 合并 IPA 的危险因素 ($MD=8.25$, $95\%CI: 6.93\sim 9.58$, $P<0.00001$)。见图 10。

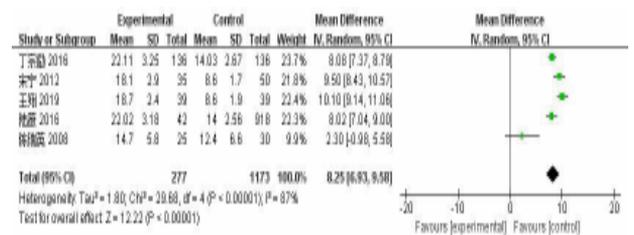


图 10 应用抗菌药物时间与 IPA 相关性 Meta 分析

2.3.5 机械通气与 IPA 的关系 有 13 篇文献^[8-10,12,13,15,18,20,21,23-25]报道了机械通气与 IPA 的相关性, 各研究之间有较强的异质性 ($P<0.00001$, $I^2=77\%$), 故采用随机效应模型显示, 结果显示机械通气是 COPD 合并 IPA 的危险因素 ($OR=10.60$, $95\%CI: 6.18\sim 18.15$, $P<0.00001$)。见图 11。

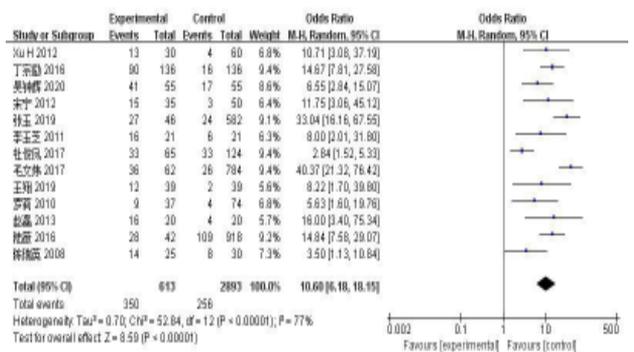


图 11 机械通气与 IPA 相关性 Meta 分析

2.3.6 侵入性操作与 IPA 的关系 有 5 篇文献^[1219-2123]报道了侵入性操作与 IPA 的相关性, 各研究之间有较强的异质性 ($P=0.05$, $I^2=57\%$), 故采用随机效应模型

显示,结果显示侵入性操作是 COPD 合并 IPA 的危险因素 (OR=7.95,95%CI:3.74~16.92, $P<0.000\ 01$)。见图 12。

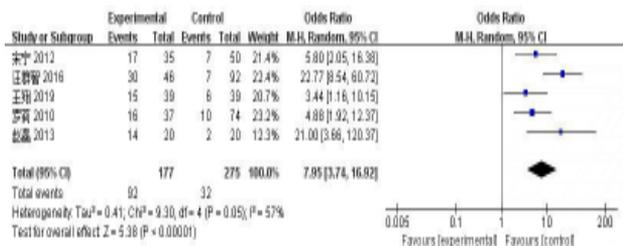


图 12 侵入性操作与 IPA 相关性 Meta 分析

风险。见图 14。

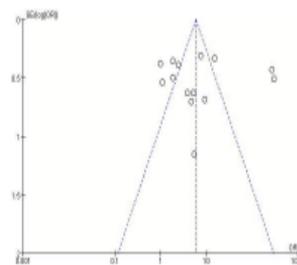


图 14 糖尿病指标漏斗图

2.3.7 入住 ICU 与 IPA 的关系 6 篇文章^[10,12,14,19-21]报道了入住 ICU 与 IPA 的相关性,各研究之间无较大的异质性 ($P=0.25, I^2=25%$),故采用固定效应模型显示,结果显示入住 ICU 是 COPD 合并 IPA 的危险因素 (OR=4.49,95%CI:3.02~6.67, $P<0.000\ 01$)。见图 13。

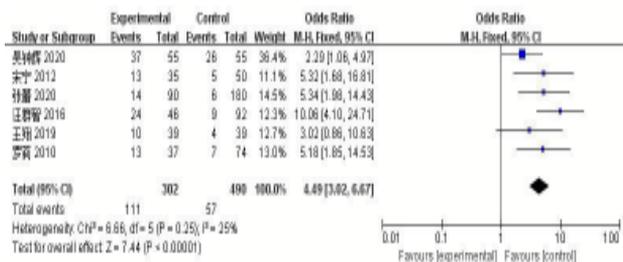


图 13 入住 ICU 与 IPA 相关性的 Meta 分析

2.4 敏感性分析 对纳入研究中 COPD 合并 IPA 感染的 13 个危险因素分别进行随机与固定效应两种模型分析,比较结果发现,13 个危险因素的 OR 值相差均较小,证明本研究的合并结果较为可靠。见表 2。

表 2 随机效应模型和固定效应模型计算结果比较

| 危险因素 | 随机效应模型 OR (95%CI) | 固定效应模型 OR (95%CI) |
|-------------|---------------------|---------------------|
| COPD 危险因素分级 | 4.82 (1.38~16.84) | 3.49 (2.67~4.57) |
| 血清白蛋白水平 | -7.70 (-8.21~-7.19) | -7.70 (-8.21~-7.19) |
| 低白蛋白血症 | 4.93 (3.04~7.99) | 4.31 (3.25~5.72) |
| 合并糖尿病 | 6.78 (2.59~17.79) | 5.85 (4.72~7.26) |
| 合并呼吸衰竭 | 6.09 (3.19~11.63) | 6.21 (4.12~9.37) |
| 合并肾功能不全 | 2.87 (1.16~7.08) | 2.97 (1.23~7.18) |
| 合并心功能不全 | 3.26 (1.38~7.68) | 2.92 (2.15~3.96) |
| 长期使用糖皮质激素 | 3.96 (2.30~6.83) | 3.92 (2.91~5.29) |
| 糖皮质激素使用史 | 6.73 (3.34~13.56) | 6.59 (4.58~9.46) |
| 应用抗菌药物时间 | 8.25 (6.93~9.58) | 8.63 (8.19~9.08) |
| 机械通气 | 10.60 (6.18~18.15) | 10.03 (7.84~12.83) |
| 侵入性操作 | 7.95 (3.74~16.92) | 7.73 (4.83~12.36) |
| 入住 ICU | 4.60 (2.89~7.35) | 4.49 (3.02~6.67) |

2.5 发表偏移分析 使用 RevMan 5.3 对合并糖尿病的评价指标绘制漏斗图,漏斗图显示,数据点大部分集中于中上部,但不对称,提示可能存在发表偏倚

3 讨论

曲霉菌是一种通过空气传播的病原体,其孢子可随空气经气道到达肺部。正常情况下,气道内的黏液会将曲霉孢子黏附,借助纤毛摆动将其排出肺外。COPD 患者因吸烟、多次感染发作及反复的上皮损伤致纤毛运动减弱^[3],因此在很大程度上增加了并发 IPA 的概率。COPD 合并 IPA 无特异性的临床表现,尤其是急性加重期的患者症状重,完全掩盖了 IPA 的症状^[10,26],因此早期诊断非常具有挑战性。近年来,因抗生素和糖皮质激素的使用,COPD 合并 IPA 的患者逐年增加,发病率和死亡率也不断攀升,严重影响了患者的生活质量和预后。因此尽早识别 COPD 并发 IPA 的危险因素,对其进行早期干预,可改善患者的预后,提高其存活率。

本研究共纳入 18 篇文章,其中 COPD 合并 IPA 组共 879 例,COPD 未合并 IPA 组共 3 327 例。Meta 分析结果显示性别、吸烟史、合并肝功能不全与 COPD 并发 IPA 无关;而 COPD 严重程度分级、血清白蛋白水平、低白蛋白血症、合并糖尿病、合并呼吸衰竭、合并肾功能不全、合并心功能不全、长期使用糖皮质激素、糖皮质激素使用史、应用抗菌药物时间、机械通气、侵入性操作、入住 ICU、住院时间是 COPD 合并 IPA 的危险因素。

白蛋白水平是反映机体营养状况的重要指标,白蛋白水平的下降会削弱机体免疫功能,包括体液免疫和细胞免疫,肺泡巨噬细胞与中性粒细胞的杀菌能力减弱,从而使气道内的黏蛋白生成减少,支气管及肺泡上皮修复能力减弱,最终导致呼吸系统的防御能力下降,使 COPD 患者更容易并发 IPA^[10,12]。COPD 严重程度分级可以反映 COPD 患者气道阻塞的严重程度^[6],危重症患者肺功能基础较差,营养不良,机体抵抗力低下,易出现真菌感染,COPD 患者并发 IPA 的发病率也随之上升。COPD 患者合并糖尿病、呼吸衰竭、肾功能不全、心功能不全等会导致机体的自身免疫出现不同程度地受损^[11],进而易

并发 IPA。因此对于 COPD 患者, 需要注意加强营养, 提高自身的免疫力, 从而减少感染的风险。

糖皮质激素本身无抗菌作用, 并且会抑制机体的免疫功能, 影响中性粒细胞阻碍曲霉菌丝体的形成^[22], 使淋巴细胞产生抗体的能力下降^[10]。此外, 糖皮质激素抑制 Th1 型细胞因子的产生, 并增强 Th2 细胞因子, 减少宿主对曲霉菌的反应^[3], 最终导致机体对病原菌的清除能力下降, 易诱发严重的感染。在临床中需严格把控 COPD 患者使用糖皮质激素的指征, 防止真菌的感染, 降低患者并发 IPA 的风险。长期使用抗生素会破坏患者呼吸道的正常菌群, 使体内菌群失调, 细菌大量繁殖, 导致正常定植在气道的真菌发生迁移、侵袭^[10, 22], 而大剂量及频繁的用药又会削弱机体的抵抗力^[12]。此外, 广谱抗生素会使中性粒细胞释放过氧化物酶减少, 从而无法有效破坏真菌菌丝细胞壁^[22]。因此长期使用抗生素是导致真菌感染最主要的外部诱因之一。因此在临床中应避免抗生素的滥用、过度使用等, 减少细菌耐药性的发生。

本研究中, 与非 IPA 患者相比, 合并 IPA 的 COPD 患者接受机械通气、侵入性操作的比例更高, 入住 ICU 的例数更多, 住院时间更长, 究其原因是因为合并 IPA 的 COPD 患者伴有更多的慢性基础性疾病, 更有可能处于危重状态。机械通气是 COPD 患者病情严重程度标志, 此类患者常伴有呼吸衰竭等^[16]。机械通气及由此产生的抽吸都是损伤气管内黏膜、改变黏液纤毛力学和促进侵袭性微生物入侵危重患者的过程^[27]。机械通气和侵入性操作均会有不同程度的机械损伤, 均会对机体的黏膜屏障产生一定的破坏, 从而为病菌入侵提供便利的条件。需要接受机械通气和侵入性操作的 COPD 患者往往有更长的住院时间, 住院时间的延长会增加院内机会致病菌的感染概率, 在一定程度上增加了抗生素和糖皮质激素的使用时长, 导致并发 IPA 的风险增高, 因此需严格把控 COPD 患者的住院时间。

综上所述, COPD 严重程度分级、血清白蛋白水平、低白蛋白血症、合并糖尿病、合并呼吸衰竭、合并肾功能不全、合并心功能不全、长期使用糖皮质激素、糖皮质激素使用史、应用抗菌药物时间、机械通气、侵入性操作、入住 ICU、住院时间是 COPD 合并 IPA 的危险因素。本 Meta 分析存在一定的局限性: (1) 纳入文献的大部分为中文文献, 资料可能不具有全面性; (2) 如年龄等部分指标因提取数据有限, 可能对结果分析产生一定的影响; (3) 文献可能存在发

表偏倚。故本 Meta 分析结果仍需更多设计良好、大样本、高质量的 RCT 来进一步验证, 提供更可靠的临床证据。随着 COPD 并发 IPA 的发生率增高, 我们在临床上需对这类患者提高警惕, 尽早识别其危险因素, 这对于疾病预防、诊治及预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary [J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53(3): 128-149.
- [2] 徐媛, 陈敏, 廖万清. 中国侵袭性曲霉菌病流行病学现状[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(1): 57-60.
- [3] Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2007, 30(4): 782-800.
- [4] 石健庭, 黄林洁, 江山平. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5): 356-358.
- [5] Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis [J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(7): 2153-2161.
- [6] Delsuc C, Cottureau A, Freaux 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: 421.
- [7] 胡艳艳, 张睢扬. 慢性阻塞性肺疾病与肺曲霉菌感染的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(2): 220-223.
- [8] 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.
- [9] 丁宗励, 陈建辉. 运用多元 Cox 回归模型分析影响慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因素[J]. 中国医刊, 2016, 51(11): 79-81.
- [10] 吴钟辉, 张运涛, 冯玉. 老年慢性阻塞性肺疾病患者合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1433-1436.
- [11] 安勇鹏, 雷军旗. 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[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(12): 1240-1242.
- [12] 宋宁, 史金英, 李艳肖, 等. 慢性阻塞性肺病急性加重期合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因素分析[J]. 河北医药, 2012, 34(1): 87-88.
- [13] 张玉. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者合并侵袭性肺曲霉菌感染的危险因素分析与临床特征[J]. 中外医学研究, 2019, 17(14): 42-44.
- [14] 张蕾, 杨青, 赵钊, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的临床特征及危险因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(2): 113-118.
- [15] 李玉芝, 王从政, 刘美云. 慢性阻塞性肺病患者侵袭性肺曲霉菌病危险因素分析[J]. 山东医药, 2011, 51(47): 93-94.
- [16] 杜俊凤, 任少达, 迟玉敏, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉菌病的临床特征和危险因素分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(7): 132-135.
- [17] 杨仁恒. 慢性阻塞性肺疾病并侵袭性肺曲霉菌病患者的临床表现及胸部 CT 表现分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(1): 105-107.
- [18] 毛文炜, 顾海挺, 邵海燕, 等. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者合并侵袭性肺曲霉菌感染的危险因素分析与临床(下转第 17 页)

表 2 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | | CD8 ⁺ (μ L) | | CD4 ⁺ (μ L) | | CD3 ⁺ (μ L) | |
|-----|----|------------------------------------|------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 50 | 0.26± 0.46 | 1.97± 0.52 | 1 276.63± 114.74 | 425.35± 84.03 | 331.24± 54.58 | 837.35± 95.36 | 656.53± 65.25 | 962.86± 95.74 |
| 对照组 | 50 | 0.27± 0.48 | 0.85± 0.47 | 1 271.63± 114.55 | 628.73± 84.26 | 331.46± 54.46 | 534.57± 74.68 | 656.36± 65.34 | 758.46± 75.47 |
| t | | 0.106 | 3.329 | 0.218 | 12.085 | 0.020 | 17.676 | 0.013 | 11.856 |
| P | | 0.916 | 0.001 | 0.828 | 0.000 | 0.984 | 0.000 | 0.990 | 0.000 |

2.3 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

| 组别 | n | 胃部不适 | 头痛 | 疲劳 | 总发生 |
|----------|----|---------|---------|---------|----------|
| 观察组 | 50 | 2(4.00) | 2(4.00) | 1(2.00) | 5(10.00) |
| 对照组 | 50 | 2(4.00) | 1(2.00) | 1(2.00) | 4(8.00) |
| χ^2 | | | | | 0.000 |
| P | | | | | 0.727 |

3 讨论

乙型肝炎是一种常见传染性疾病,由乙肝病毒感染引发^[5]。乙型肝炎进一步发展可对机体多个器官造成损伤,引起肝硬化、肝衰竭,严重影响患者生活质量和生命安全^[6]。因此,及时采取有效的治疗方案控制患者病情发展,对改善其预后尤为重要。

复方嗜酸乳杆菌片是一种微生态制剂,可通过抑制和减少肠道细菌,降低内毒素产生,加快机体肠黏膜恢复,从而减少肝硬化引起肠源性内毒素血症发生,改善患者症状;同时可促进肠道内有益菌繁殖、生长,有效改善机体菌群失调,促进肝功能恢复^[7-8]。恩替卡韦是一种环戊基鸟苷类似物,可在细胞内磷酸激酶作用下磷酸化,快速生成三磷酸,通过抑制 HBV-DNA 聚合酶、反转录酶,阻断病毒逆转录过程,从而抑制病毒复制,达到抗病毒作用;同时还可抑制肝脏局部炎性细胞活性,从而减少细胞外质合成,起到抗肝纤维化作用,且其生物利用度较高,血清蛋白结合力较低,不会对肾脏造成较大毒副作用^[9-10]。肝硬化会导致 IL-8、IL-6 等炎症介质急剧升高,而 INF- γ 、IL-10 属于抗肝纤维化因子,其水平升高可改善细胞因子紊乱。本研究结果显示,观察组治疗后

INF- γ 、IL-10 水平高于对照组,IL-8、IL-6 水平低于对照组,且 CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组($P<0.05$),两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示采用恩替卡韦联合复方嗜酸乳杆菌片治疗可降低乙肝肝硬化患者炎症介质水平,调节 T 淋巴细胞亚群水平,且安全性较高。

综上所述,乙肝肝硬化患者采用恩替卡韦联合复方嗜酸乳杆菌片治疗效果显著,可调节患者炎症介质及 T 淋巴细胞亚群水平,且安全性较高。

参考文献

[1]赵云,朱培福.恩替卡韦联合微生态制剂对乙肝肝硬化患者肝功能、HBV-DNA 和肝纤维化指标的影响[J].河北医药,2018,40(5):759-761.
 [2]姜湘勇.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的效果观察[J].现代诊断与治疗,2018,29(5):725-726.
 [3]王晓伟.拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗失代偿乙型肝炎硬化的疗效对比[J].实用中西医结合临床,2017,17(9):8-10.
 [4]中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].肝脏,2000,5(4):257-263.
 [5]沈男男,王佳良,劳国琴,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗乙型肝炎病毒性肝硬化相关肝硬化的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(10):1136-1139.
 [6]郑建铭,黄贻,鱼康康,等.慢性乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者拉米夫定与恩替卡韦抗病毒治疗的短期病死率比较[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(2):132-136.
 [7]江巧丽,谢齐贵.益生菌辅助治疗乙肝后肝硬化失代偿期的临床效果[J].中国医药导报,2016,13(20):111-114.
 [8]林小萍,侯卫平,陆军平,等.恩替卡韦联合微生态制剂对乙肝肝硬化患者肝功能及预后的临床研究[J].实用医学杂志,2016,32(6):993-995.
 [9]张丽娟.应用恩替卡韦抗病毒治疗对代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清甲状腺激素水平及肝功能的影响[J].川北医学院学报,2016,31(3):416-418.
 [10]陈娟娟,张瑞,陈保站,等.恩替卡韦治疗对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝硬化指标的影响[J].中国医院药学杂志,2018,38(14):1526-1529,1557.

(收稿日期: 2021-03-25)

(上接第 11 页)特征[J].中华医院感染学杂志,2017,27(15):3442-3445.

[19]汪群智,盛美玲,楼亚波.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的危险因素及临床特征分析[J].中华临床感染病杂志,2016,9(6):528-532.
 [20]王翔,刘漪,段皎.慢性阻塞性肺病急性加重期合并侵袭性肺曲霉病感染的危险因素分析[J].医药前沿,2019,9(21):82.
 [21]罗莉,文富强.慢性阻塞性肺病患者并发侵袭性肺曲霉病的影响因素研究[J].四川大学学报(医学版),2010,41(4):720-722.
 [22]胡小燕,王卓萍,陈小英.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的多因素 Logistic 回归分析[J].中国基层医药,2020,27(8):913-916.
 [23]赵磊,毕丽鑫,王辉.慢性阻塞性肺病合并肺曲霉病的治疗及影响因素分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(12):84-85.

[24]陆薇,梁克诚,卢翠梅,等.COPD 合并侵袭性肺曲霉病的危险因素及临床特点分析[J].中国临床研究,2016,29(7):892-895.

[25]陈瑞英,孙培宗,靳建军,等.慢性阻塞性肺病患者发生侵袭性肺曲霉病的危险因素分析[J].中国实用医药,2008,3(18):53-55.
 [26]Hoenigl M,Prattes J,Neumeister P,et al.Real-world challenges and unmet needs in the diagnosis and treatment of suspected invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological diseases:an illustrative case study[J].Mycoses,2018,61(3):201-205.
 [27]Castó n JJ,Linares MJ,Gallego C,et al.Risk factors for pulmonary Aspergillus terreus infection in patients with positive culture for filamentous fungi[J].Chest,2007,131(1):230-236.

(收稿日期: 2021-04-16)