

老年 AECOPD 患者口腔真菌感染早期干预的时机与疗效

杨涛¹ 奚志钢¹ 熊锋¹ 刘全有¹ 龚如² 封启明²

¹上海市第六人民医院金山分院急诊科, 上海 201599; 上海市第六人民医院急诊科, 上海, 200233

通信作者: 封启明², Email: fengqiming04@126.com

【摘要】目的 探讨早期应用氟康唑口服联合碳酸氢钠液漱口治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者口腔真菌感染的疗效。**方法** 纳入 2018 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日于本院急诊病房治疗的 360 例老年 AECOPD 患者。观察患者的口腔黏膜病变情况, 一旦出现真菌感染体征立即予口腔黏膜真菌涂片及痰培养, 同时氟康唑口服联合 2.5% 碳酸氢钠漱口, 观察口腔真菌感染易感因素与疗效。**结果** 老年 AECOPD 合并口腔真菌感染住院患者占 8.3%; 与无真菌感染患者比较, 真菌感染组合并糖尿病、应用激素、联合应用抗生素均高; 口腔真菌涂片发现假丝酵母菌属感染占 83.2%; 早期发现并应用氟康唑联合碳酸氢钠漱口的老年 AECOPD 患者口腔真菌感染疗效显著, 有效率 100%, 治愈率 83.3%, 平均治疗时间为 (5.0 ± 0.3) d; 治疗后未发现肝肾功能损害; 虽然真菌感染组患者较重, 但早期应用抗真菌治疗后, 患者病情加重比率、住院天数及住院费均无增加。**结论** 早期氟康唑口服联合碳酸氢钠漱口治疗对老年 AECOPD 患者口腔真菌感染疗效显著。

【关键词】 口腔真菌感染; 氟康唑; 碳酸氢钠; 老年 AECOPD 患者

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.04.008

The clinical efficacy of early application of fluconazole combined sodium bicarbonate in oral fungal infections in elderly patients with AECOPD

Yang Tao¹, Xi Zhigang¹, Xiong Feng¹, Liu Quanyou¹, Gong Ru², Feng Qiming²

¹The Emergency Department, Jinshan Branch of the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 201599, China. ²The Emergency Department, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Feng Qiming, Email:fengqiming04@126.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of the combined application of fluconazole and sodium bicarbonate in treatment of oral fungal infections among elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 360 elderly patients with AECOPD treated in the Emergency Ward of our hospital during July 1, 2018 and December 31, 2019, were included for observation. After admission, the oral mucosal lesions were observed every day, and fungal smear and fungal culture were performed immediately once signs of fungal infection appeared. Meanwhile, fluconazole was given with 300 mg. oral. qd., followed by 150 mg. oral. qd., and 2.5% sodium bicarbonate was given three times a day as gargle. **Results** The prevalence of oral fungal infection was 8.3% among which candida infection accounted for 83.2%. The mean treatment time was 5.0 ± 0.3 days. Daily observation of the oral cavity, early detection and application of fluconazole combined with sodium bicarbonate had significantly clinical effect in elderly AECOPD patients with oral fungal infection, with an effective rate of 16.7%, and a cure rate of 83.3%. No toxic side effects on liver and kidney function were found during the treatment. Obvious efficacy was found in relieving clinical symptoms, and there was no increase in hospitalization costs

and time. **Conclusion** Early combination of fluconazole and sodium bicarbonate has a significant clinical effect on control of oral fungal infection in elderly patients with AECOPD.

【Key words】 Oral fungal infection; Fluconazole; Sodium bicarbonate; Elderly AECOPD

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.04.008

老年慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 患者由于反复感染、应用糖皮质激素、抗菌药物、合并其他疾病、年龄因素、营养不良等,因此合并肺部真菌感染的发病率也随之增高^[1]。临床研究发现 AECOPD 患者容易合并口腔真菌感染,严重者向下呼吸道蔓延并导致侵袭性下呼吸道真菌及全身感染^[2]。临床医师容易重视呼吸道症状和体征而忽视口腔症状及查体。哪些 AECOPD 患者更容易口腔真菌感染? 其药物治疗选择并无指南推荐,开始治疗时机亦不清楚。本研究旨在探索性回答上述问题。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 采取前瞻性研究方法收集 2018 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在本院急诊病房住院的所有老年 AECOPD 患者 360 例。纳入标准: 年龄大于 65 岁,符合中华医学会呼吸病学分会 COPD 学组 2013 年制定并发布的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[3] 中诊断标准。本研究经上海市第六人民医院金山分院伦理委员会论证通过, (伦理批号: jszxyy201902)。

1.1.2 排除标准 (1) 肝肾功能不全; (2) 吞咽困难, 或者无法进食; (3) 严重贫血及自身免疫性疾病; (4) 肿瘤患者; (5) 获得性免疫缺陷病毒感染, 乙型肝炎感染者; (6) 器官移植者; (7) 痴呆。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 (1) 所有患者均详细采集病史, 包括性别、年龄、吸烟史、合并糖尿病史、核对 COPD 诊断标准、进行 CAT 评分: COPD 评估测试量表 (COPD Assessment Test, CAT)^[4-6]。CAT 量表共包括 8 个问题, 其中每一项症状评分标准为 0 ~ 5 分, 总分范围为 0 ~ 40 分, 分数越高代表 COPD 病情越严重^[7]; 近 3 个月抗生素使用与否, 并按照指南予 AECOPD 规范治疗。(2) 入院第二天晨检查肝肾功能、电解质、血气分析、血糖、血常规、尿常规、胸部 CT、心电图等并每天观察患者舌、颊、软腭、口底, 若发现口腔黏膜上出现白色乳凝块样物、散在白色斑点、斑片, 略微高起, 也可以呈微黄, 黄褐色, 创面易出血, 患者可有口干、

烧灼感或疼痛见图 1 及图 2。将出现口腔真菌感染症状患者分为口腔真菌感染组, 无症状患者为无口腔真菌感染组。(3) 患者口腔出现上述症状时立即采样, 在白色斑点处取材行真菌涂片及取痰行真菌培养。同时氟康唑口服联合碳酸氢钠漱口治疗, 氟康唑胶囊 (辉瑞制药有限公司生产) 首剂 300 mg/d, 口服, 1 次/d, 次日 150 mg/d, 口服, 1 次/d; 自制碳酸氢钠液为: 5% 碳酸氢钠注射剂加生理盐水 1:1 配置, 三餐后 30 min 漱口 20 mL/次, 连续漱口 4 ~ 5 次, 每天观察口腔黏膜情况, 病损完全消失后继续治疗 2 d, 治疗 (5.0 ± 0.3) d (口腔真菌感染前后照片见图 3、图 4)。治疗结束第 2 天复查口腔真菌涂片及痰真菌培养、肝肾功能, 出院前一天



舌面布满黄白色乳凝块样物、散在白色斑点、斑片, 略微高起、也可以呈微黄, 黄褐色, 创面易出血, 患者可有口干、烧灼感或疼痛

图 1 真菌性口炎治疗前

Fig 1 Before the treatment on oral fungal infections



图 2 分别为图 1、2 真菌性口炎治疗后

Fig 2 After the treatment on oral fungal infections

所有患者再次复查肝、肾功能、电解质、血气分析、血糖、血常规、尿常规、胸部 CT、心电图等,记录所有患者入院后静脉使用激素情况。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 观察 AECOPD 老年患者口腔真菌感染相关因素、口腔真菌感染占比及感染真菌类型分布。

1.2.2.2 观察口腔真菌感染组治疗效果,临床疗效包括治愈,有效,无效 3 个等级。治愈:口腔内原有病损完全消失且真菌涂片及痰真菌培养阴性;有效:口腔内白斑面积减少 $\geq 50\%$;无效:口腔内白斑面积未减少甚至增加。治疗总有效=治愈+有效。

1.2.2.3 观察口腔真菌感染组患者治疗前后肝、肾功能变化。

1.2.2.4 口腔真菌感染组与无口腔真菌感染组患者

转 ICU 及呼吸机应用率、住院天数及住院费用比较。
1.2.3 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 18.0 分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示,两组间比较采用成组 t 检验,不符合正态分布者转换为正态分布后行统计学分析;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料情况

患者年龄、性别、吸烟史、合并糖尿病史,近 3 月使用抗生素率、CAT 评分、住院后联合使用糖皮质激素、入住 ICU 并使用呼吸机例数,肺部感染加重情况、住院费用、天数情况比较见表 1。

表 1 两组患者基本资料与相关结果
Table 1 Basic characteristics of the two groups

项目	无口腔真菌感染组 ($n = 330$)	口腔真菌感染组 ($n = 30$)	t 值	P 值
男 ($n, \%$)	211 (63.9)	17 (56.6)	0.626	0.429
年龄 (岁)	80.12 \pm 7.67	77.43 \pm 7.96	-2.057	0.342
吸烟 ($n, \%$)	190 (57.6)	17 (56.7)	0.009	0.923
糖尿病 ($n, \%$)	105 (31.8)	22 (73.3)	20.758	< 0.001
病程 [年]	11.47 \pm 3.34	10.9 \pm 2.91	-0.908	0.388
CAT 评分	19.53 \pm 5.48	28.95 \pm 3.48	30.584	0.645
住院时静脉糖皮质激素使用率 ($n, \%$)	85 (25.7)	26 (86.7)	49.295	< 0.001
近 3 月使用抗生素 ($n, \%$)	92 (27.9)	25 (83.3)	38.55	< 0.001
联合使用抗生素率 ($n, \%$)	182 (55.1)	30 (100)	22.847	< 0.001
肺部感染加重率 ($n, \%$)	78 (23.6)	7 (23.3)	0.723	0.847
使用有创呼吸机并入住 ICU 率 ($n, \%$)	36 (10.9)	4 (13.30)	0.164	0.723
住院天数 (d)	12.02 \pm 3.82	13.13 \pm 2.56	1.57	0.056
住院费用 (元)	17142.6 \pm 564.5	16175.3 \pm 370.8	-0.402	0.1

表 2 抗真菌治疗前后患者肝肾功能比较

Table 2 Comparison of liver and kidney function of the patients before and after antifungal therapy

项目	治疗前 ($n=30$)	治疗后 ($n=30$)	t 值	P 值
ALT (U/L)	17.44 \pm 12.17	22.06 \pm 30.53	-0.965	0.412
AST (U/L)	22.89 \pm 16.33	20.54 \pm 14.05	0.597	0.553
SCr (μ mmol/L)	75.66 \pm 30.32	74.47 \pm 25.38	0.164	0.87
BUN (μ mmol/L)	6.95 \pm 3.58	5.61 \pm 3.01	1.576	0.12

2.2 感染真菌类型分布及构成比

360 例 AECOPD 患者,30 例发现口腔白斑等病损,送检口腔真菌涂片及痰真菌培养,其中 28 例阳性,口腔真菌感染率 8.3%,其中白色假丝酵母菌 20 例(检出率 66.6%),热带假丝酵母菌 4 例(检出率 13.3%),光滑假丝酵母菌 4 例(检出率 13.3%),2 例有临床症状但未检出有真菌感染(6.7%)。

2.3 口腔真菌感染组患者临床疗效分析

30 例口腔真菌感染患者经治疗后,25 例患者治愈(83.3%),5 例患者有效(16.7%)。治疗总有效率 100%。

2.4 肝肾功能比较

口腔真菌感染组患者治疗前后肝肾功能比较见表 2。

3 讨论

本研究中老年 AECOPD 住院患者 8.3% 合并口腔真菌感染,其中涂片阳性率 93.7%,均为酵母菌属;口腔真菌感染组与 AECOPD 患者近 3 个月应用抗生素、合并糖尿病、住院时联合使用抗生素、静脉应用糖皮质激素有关;患者口腔出现真菌感染表现时,氟康唑口服联合碳酸氢钠漱口治疗,平均治愈时间为 5.0 d,有效率 100%;用药后未发现患者出现肝、肾功能损害;口腔真菌感染组的 CAT

评分可能数值高于无口腔真菌感染组,但是统计学比较差异无统计学意义,可能是由于例数太少造成。经过及时治疗,口腔真菌感染组患者肺部感染加重情况、住院费用、天数及需要呼吸机支持、转 ICU 比例均没有增高。

在治疗 AECOPD 患者时,临床医生查体往往关注患者的呼吸道症状、体征,包括咳嗽、咯痰、发热、肺部啰音、呼吸频率等,对于患者在入院当时及治疗过程中出现的口腔真菌感染情况重视不够。口腔真菌多为条件致病菌,最常见是假丝酵母菌感染,在健康人的皮肤、口腔、肠道、肛门和阴道中都可以分离出该菌^[8-9],属于正常机体内条件致病性真菌,正常情况下无致病性,当机体抗感染能力下降或菌群失调时易引起局部感染^[10-12]。如果在早期不及时发现与控制,可能加重患者病情,导致不良预后发生。真菌感染的早期诊断困难,导致抗真菌治疗的延迟是导致患者死亡的主要原因^[13]。氟康唑为新型三唑类抗真菌药,性质较为稳定,毒不良反应小,其主要作用于真菌细胞色素 P-450,抑制真菌细胞膜麦角甾醇的生物合成,影响细胞膜通透性,导致真菌生长停止从而达到杀死真菌的作用。氟康唑疗效显著,患者对该药耐受性好,相比其他抗真菌药如伏立康唑、伊曲康唑等价格低,使用率较高^[14],更重要的是对白色假丝酵母菌感染疗效确切。由于真菌生存的条件为 pH 在 4.7~5.5 之间,碳酸氢钠能提高患者口腔 pH 值,从而抑制口腔真菌的生长及传播,因此我们在治疗口腔真菌感染时,选择氟康唑口服联合碳酸氢钠漱口治疗。但近年来较多报道,假丝酵母菌对唑类抗真菌药产生耐药性,有的报道耐药率达到 40%,但这些研究都是在免疫功能严重低下的恶性肿瘤、艾滋病、器官移植术后、反复应用唑类抗真菌药者。总之,严格掌握静脉糖皮质激素以及联合使用抗生素指征,严密观察口腔症状,发现口腔真菌感染早期应用氟康唑联合 2.5% 碳酸氢钠液漱口治疗有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] Wrench C, Belchamber KBR, Bercusson A, et al. Reduced clearance of fungal spores by chronic obstructive pulmonary disease GM-CSF- and M-CSF-derived macrophages[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,

- 2018, 58(2): 271-273. DOI:10.1165/rcmb.2017-03511e.
- [2] 成英,薛青,邓新宇,等. COPD 患者合并肺部真菌感染的危险因素分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(4): 9-11. DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2017.4.005.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [4] 田建霞,陈晓香,王继苹,等. CAT 和 mMRC 评分指导治疗影响 COPD 稳定期患者预后的大样本临床研究[J]. 河北医药, 2018, 40(15): 2288-2291. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2018.15.011.
- [5] 赵冲. CAT、mMRC、CCQ、SGRQ 四种评分系统在 COPD 患者肺功能及生活质量评价中的价值与差异[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2060-2064. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2018.11.031.
- [6] Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, et al. The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages[J]. Chest, 2016, 149(2): 413-425. DOI:10.1378/chest.15-1752.
- [7] 韩曙光,刘玲,冯金萍,等. 血清 HMGB1、IL-27 水平及 CAT 评分与 COPD 合并 II 型呼吸衰竭的关系分析[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(17): 1297-1301. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.002.
- [8] 徐志凯,郭晓奎. 医学微生物学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 339-341.
- [9] 张玉梅,郑亚安,李硕,等. 呼吸机相关真菌性肺炎的临床预测因素[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(5): 541-546. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.05.021.
- [10] 骆毅,郭春燕,李倩雨,等. 结缔组织病合并肺部真菌感染的临床特点及危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2178-2181. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2017.12.013.
- [11] 史燕,方英,李云娜,等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部真菌感染的危险因素分析及护理对策[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 309-312. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000086.
- [12] 陈德昌,赵良,杨兴易,等. 侵袭性真菌感染 137 例临床特点分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(10): 1054-1057. DOI:10.3760/j.issn.1671-0282.2007.10.012.
- [13] 曾文新,黄园,邓郁,等. 真菌(1, 3)- β -D 葡聚糖检测在重症肺炎患者中真菌检测的临床价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(5): 659-662. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.05.023.
- [14] Ramam M. Cutaneous Paecilomyces lilacinus infections in immunocompromised and immunocompetent patients: Retraction[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014, 80(6): 592. DOI:10.4103/0378-6323.144235.

(收稿日期: 2020-09-03)

(本文编辑: 何小军)