

- screening in Molise, central Italy[J]. Cancer Epidemiol, 2010, 34(2):162-167.
- [8] 杨炼, 陆小军, 叶远馨, 等. 四川大学华西医院 8 944 例健康体检女性 HPV 感染情况分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17: 634-639.
- [9] 杨笑琼, 肖翔, 钟阳青, 等. 2 816 例妇女宫颈脱落细胞人乳头瘤病毒的检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13):1862-1863.
- [10] 李晓阳, 郭学青. 北京石景山地区人乳头瘤病毒 (HPV) 感染的分子流行病学研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8):866-868.
- [11] 雷金菊. 佛山市 1 638 例女性 HPV 基因分型状况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3):370-371.
- [12] 何建方, 钱福初, 王翔, 等. 人乳头状瘤病毒 23 种基因型的分子流行病学调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3):428-431.
- [13] WHEELER C M, HUNT W C, CUZICK J, et al. A population-based study of HPV genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass HPV vaccination[J]. Int J Cancer, 2013, 132(1):198-207.

(收稿日期:2018-01-21 修回日期:2018-03-31)

• 短篇论著 •

胸腺五肽治疗肺结核患者继发真菌感染的临床疗效分析

王 珏

(长春市传染病医院检验科, 吉林长春 130000)

摘要:目的 评价胸腺五肽对肺结核继发真菌感染患者的疗效, 为临床治愈率的提高提供理论支持。方法 以 2012 年 1 月至 2014 年 12 月该院的 400 例肺结核继发真菌感染患者作为研究对象, 随机分成两组, 对照组($n=200$)行氟康唑或伏立康唑抗真菌治疗, 观察组($n=200$)在对照组治疗基础上联用胸腺五肽, 比较两组疗效、血气分析指标及免疫功能指标改善情况。结果 观察组以痊愈(33.5%)、显效(31.5%)居多, 对照组以显效(27.0%)、好转(34.5%)居多, 观察组总有效率(90.0%)、真菌清除率(87.5%)均优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组治疗前后血气分析指标动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血氧饱和度(SaO_2)、免疫功能指标 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 均有不同程度升高, 但观察组变化更为显著, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在肺结核继发真菌感染的治疗中, 联用胸腺五肽可提升抗结核及抗真菌治疗效果, 增强患者自身的免疫力, 提高肺结核继发真菌感染治愈率。

关键词:肺结核; 真菌感染; 胸腺五肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.032

文章编号:1673-4130(2018)11-1391-03

中图法分类号:R453;R521

文献标识码:B

肺结核为结核分枝杆菌引起的慢性呼吸道传染病。病程长, 也是一种慢性消耗性疾病。患者免疫功能低下, 多有支气管肺组织结构的破坏, 呼吸系统自身净化能力减弱等, 其中继发性真菌感染在临床较为常见, 尤其老年肺结核患者^[1-2]。真菌对气管, 支气管和肺部的侵犯, 引起气道黏膜炎症和肺部炎症肉芽肿, 严重者可引起坏死性肺炎。肺结核合并真菌感染症状隐匿, 漏诊、误诊多见^[3], 在临床的治疗上较为棘手。近年肺结核继发真菌感染引起了临床的关注。本研究采用前瞻性随机分组疗效对比, 旨在评价胸腺五肽在治疗肺结核并发真菌感染患者中的疗效, 为临床肺结核继发真菌感染治愈率的提高提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2012 年 1 月至 2014 年 12 月本院的 400 例肺结核继发真菌感染患者作为研究对象, 采用随机数字表进行分组。对照组 200 例, 男 112 例, 女 88 例; 年龄 46~68 岁, 平均(57.7 ± 5.6)岁; 病程

6~12 年, 平均(8.7 ± 3.3)年; 肺结核类型: 双肺浸润型 87 例, 空洞型 64 例, 粟粒型 49 例。观察组 200 例, 男 117 例, 女 83 例; 年龄 41~72 岁, 平均(58.9 ± 6.3)岁; 病程 5~11 年, 平均(8.9 ± 3.5)年; 肺结核类型: 双肺浸润型 93 例, 空洞型 60 例, 粟粒型 47 例。两组在平均年龄、病程及性别构成、肺结核类型构成上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理会讨论通过, 研究对象签署知情同意书, 享有知情权。

1.2 诊断及纳入、排除标准 肺结核的诊断标准参考中华医学会结核病分会颁布的《肺结核诊断及治疗指南》^[4] 相关诊断标准; 继发真菌感染的诊断均有实验室痰培养阳性诊断支持。所有研究对象均符合肺结核继发真菌感染诊断, 排除肿瘤、心肝肾功能严重异常患者、免疫缺陷患者、糖尿病及严重药物过敏患者。

1.3 研究方法 两组行常规抗结核治疗+抗真菌治疗, 抗结核治疗: 肌肉注射链霉素(国药准字:

H42020863,武汉久安)0.75 g/d,前 2 个月口服乙胺丁醇(国药准字:H44021530,广州白云山)0.35 g/次,每日 2 次,第 3 个月改为每日 1 次,连续治疗 12 个月。抗真菌治疗:口服氟康唑(国药准字:H20055572,四川科伦)0.2 g/d,曲霉菌感染选用静脉滴注伏立康唑(国药准字:H20058962,德阳华康)6 mg/(kg·d),观察组在对照组治疗方案基础上联用静脉滴注胸腺五肽(国药准字:H20076219,北京双鹭)1 mg/d,连续使用 2~3 周。

1.4 疗效评价 根据肺结核治疗效果评估参照以下标准。痊愈:痰结核菌培养阴性,病灶完全吸收,空洞完全闭合;显效:病灶吸收>50%,空洞闭合>50%;好转:病灶吸收及空洞闭合≤50%;无效:痰结核菌培养阳性,病灶、空洞无变化或出现新的病灶。总有效=痊愈+显效+好转。真菌感染治疗评估标准:真菌痰培养转阴,3 个月内未出现复发。

1.5 观察指标 比较两组研究对象治疗 6 个月后抗结核及抗真菌治疗效果,比较两组研究对象治疗前后血气分析指标及免疫功能的改善情况。呼气功能包括动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血血氧饱和度(SaO₂);免疫功能包括 T 淋巴细胞亚群监测(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象治疗效果比较 两组研究对象治疗 6 个月后治疗效果差异有统计学意义(*P*<0.05),观察组以痊愈、显效居多,对照组以显效、好转居多,总有效率、真菌清除率观察组均优于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组研究对象治疗效果比较						
疗效	对照组(<i>n</i> =200)		观察组(<i>n</i> =200)		χ^2	<i>P</i>
	例数(<i>n</i>)	率(%)	例数(<i>n</i>)	率(%)		
痊愈	41	20.5	67	33.5	14.557	0.002
显效	54	27.0	63	31.5		
好转	69	34.5	50	25.0		
无效	36	18.0	20	10.0		
总有效	164	82.0	180	90.0	5.986	0.014
真菌清除	123	61.5	175	87.5	36.873	0.000

2.2 两组研究对象治疗前后血气分析指标比较 两组研究对象治疗前后血气分析指标 PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),两组治疗前后血气分析指标 PaO₂、SaO₂ 均有不同程度升高,PaCO₂ 有不同程度降低,但观察组变化更为显著,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 两组研究对象治疗前后血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)					
项目	时间	对照组(<i>n</i> =200)	观察组(<i>n</i> =200)	<i>t</i>	<i>P</i>
PaO ₂	治疗前	53.52±5.24	48.23±5.24	8.698	0.000
	治疗后	79.26±8.24	86.72±9.19		
	d±s ^d	34.22±9.63	42.42±9.22		
PaCO ₂	治疗前	83.11±5.86	82.19±5.17	11.476	0.000
	治疗后	67.26±8.53	60.14±7.46		
	d±s ^d	-17.23±4.23	-22.52±4.96		
SaO ₂	治疗前	83.52±5.24	82.84±5.24	16.025	0.000
	治疗后	91.26±8.53	94.66±9.63		
	d±s ^d	7.35±2.27	12.74±4.18		

2.3 两组研究对象治疗前后免疫功能指标比较 两组研究对象治疗前后免疫功能指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),两组治疗前后免疫功能指标 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均有不同程度升高,CD8⁺ 均有不同程度降低,但观察组变化更为显著,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 两组研究对象治疗前后血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)					
项目	时间	对照组(<i>n</i> =200)	观察组(<i>n</i> =200)	<i>t</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺	治疗前	0.52±0.04	0.50±0.05	69.570	0.000
	治疗后	0.58±0.06	0.69±0.06		
	d±s ^d	0.06±0.01	0.17±0.02		
CD4 ⁺	治疗前	0.41±0.04	0.40±0.04	30.870	0.000
	治疗后	0.44±0.05	0.51±0.06		
	d±s ^d	0.03±0.01	0.12±0.04		
CD8 ⁺	治疗前	0.35±0.04	0.36±0.05	19.612	0.000
	治疗后	0.26±0.07	0.21±0.06		
	d±s ^d	0.09±0.02	0.14±0.03		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	治疗前	1.27±0.06	1.24±0.13	28.718	0.000
	治疗后	1.45±0.08	1.64±0.15		
	d±s ^d	0.18±0.04	0.38±0.09		

3 讨 论

肺结核呈世界性散播流行,统计资料显示,在全世界范围内肺结核的发病人数高达 880 万,其中中国占 14.3%,发病率位居全球第二位,为肺结核发病的重要疫区^[5-6]。尽管与上世纪相比较,我国的肺结核疫情控制已有了显著的改善,但肺结核防治任务仍相当的艰巨。肺结核患者治疗时间跨度较长,尤其老年患者自身免疫力低下,加上广谱抗菌药物、激素以及免疫抑制剂的不合理应用,抗结核治疗易导致机体的正常菌群紊乱,其中继发性真菌感染在肺结核患者的后期治疗中较为常见^[7]。临床检出真菌多见于白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌及曲霉菌等^[8]。真菌感染进一步加重原发疾病的病情发

展,也增加了治疗的难度。有研究认为,肺结核继发真菌感染的高发性与患者自身免疫力低下及呼吸道黏膜破损密切相关^[9]。胸腺五肽由精氨酸、赖氨酸、天门冬氨酸、缬氨酸、酪氨酸 5 种氨基酸组成。在正常机体状态下胸腺五肽呈现免疫刺激作用。本研究着重于胸腺五肽在肺结核继发真菌感染治疗过程中的疗效评价,为提高肺结核继发真菌感染治愈率提供临床资料。

肺结核属于Ⅳ型变态反应性疾病,细胞免疫在机体的防御中占主导地位。真菌感染在肺结核患者中多属机会感染,影像学可呈现出肺段、肺叶实变,空洞、版片状影等多样性^[10]。肺结核患者的抗真菌治疗过程虽有一定的疗效,但长期用药增加感染病原体的耐药性,患者预后较差,易复发^[11-12]。本研究数据显示,对照组、观察组治疗前均有不同程度的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺降低,CD4⁺/CD8⁺为反映细胞免疫功能的敏感指标^[13],数据提示肺结核继发真菌感染患者多免疫力低下。在两组不同治疗方案肺结核继发真菌感染患者疗效比较中,数据显示观察组呈现出更好的治疗效果,其中观察组以痊愈及显效居多,真菌的清除率也高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血气分析指标显示,观察组通气效能改善程度优于对照组,具体表现在 PaO₂、SaO₂ 的提升程度相对较高。细胞免疫功能观察组有较大幅度的改善,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺提升程度优于对照组。治疗过程中 CD4⁺、CD8⁺ 均有不同程度的提升,但 CD4⁺ 升高程度更为显著,表现在 CD4⁺/CD8⁺ 比值上升较快,这在观察组中更为明显。胸腺五肽源于小牛胸腺素的提炼,为胸腺生成素Ⅰ的活性中心,主要生理功能为具有免疫双向调节功能^[14-15],促进 T 淋巴细胞成熟,调节 T 淋巴细胞亚群比例,提高白细胞介素-2、γ 干扰素分泌,提升 T 细胞上淋巴因子受体的水平^[16],增强机体的抑菌作用。同时胸腺五肽可增强血清中超氧化物歧化酶对氧自由基的清除能力,对过强的变态反应起抑制作用,减轻其对机体的损伤^[17]。胸腺五肽的辅助应用增强患者自身免疫力,提升了抗结核及抗真菌治疗效果。

综上所述,在肺结核继发真菌感染的治疗中,联用胸腺五肽可提升抗结核及抗真菌治疗效果,增强患者自身的免疫力,提高肺结核继发真菌感染治愈率,值得临床推广。

参考文献

[1] 李进升,余荣深,王福生,等. 80 例老年肺结核继发肺部真菌感染临床相关因素分析[J]. 中国防痨杂志,2010,32

(3):171-173.
 [2] 黄明寺,陈郁梅. 左氧氟沙星治疗复治涂阳肺结核的近期疗效[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(5):372-373.
 [3] 何忠彩,李国周,吴洁贞,等. 肺结核合并真菌感染的临床特点及药物敏感性分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(1):89-91.
 [4] 中华医学会结核病分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):5-9.
 [5] 王红岩,柴文成,李志江,等. 老年肺结核合并下呼吸道感染病原菌分布及其耐药性[J]. 中国老年学杂志,2016,36(3):657-659.
 [6] 王玉美,李健,车明,等. 老年肺结核患者肺部真菌感染分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(13):2991-2993.
 [7] 程洁,张晓微,彭玲,等. G 试验对肺结核患者肺部真菌感染的早期诊断价值[J]. 安徽医学,2016,37(9):1111-1113.
 [8] 曹仕鹏,傅满姣. 肺结核继发肺部真菌感染临床分析[J]. 实用预防医学,2015,22(10):1220-1221.
 [9] 张德和,彭春仙,卢伟力,等. 肺结核继发真菌感染的相关危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(11):2550-2551.
 [10] GAUDE G S, HATTIHOULLI J, KUMAR P. Risk factors and drug-resistance patterns among pulmonary tuberculosis patients in northern Karnataka region, India[J]. Niger Med J, 2014, 55(4):327-332.
 [11] VAN RIE A. Xpert MTB/RIF: a game changer for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children[J]. Lancet Glob Health, 2013, 1(2):e60-61.
 [12] 张艳,苏晓丽,李园园,等. 肺型与进展播散型组织胞浆菌病的临床对比分析[J]. 中南大学学报(医学版),2016,41(12):1345-1351.
 [13] 沈小波. 肺结核合并肺部真菌感染的多因素 Logistical 回归分析[J]. 临床肺科杂志,2016,21(11):2095-2097.
 [14] NADERI M, HASHEMI M, POURMONTASERI Z, et al. TIRAPrs8177374 gene polymorphism increased the risk of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeast Iran [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(6):451-455.
 [15] 曾敬思,李宏杰,毛叶红,等. 继发型肺结核患者下呼吸道内赛多孢子菌定植初探[J]. 中国真菌学杂志,2017,12(2):89-91.
 [16] 李玲. 老年肺结核继发肺部真菌感染 46 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2012,12(8):1955-1956.
 [17] MATSUMOTO K, KOMUKAI J, KASAI S, et al. Evaluation of risk factors for failed/defaulted on treatment outcomes of pulmonary tuberculosis in Osaka City [J]. Kekkaku, 2014, 89(6):593-599.

(收稿日期:2018-01-23 修回日期:2018-04-02)