

# 慢性空洞型肺曲霉病围手术期抗真菌药物治疗病例分析

余尔茜 郑旭勇 杨娟娟 张春红 张秀华  
(温州医科大学附属第一医院 浙江温州 325000)

**摘要 目的:**对真实的临床病例进行分析,探讨慢性空洞型肺曲霉病(CCPA)围手术期使用抗真菌药物的必要性,为临床治疗提供重要参考。**方法:**回顾性收集某三甲医院确诊为CCPA并在2011年5月1日~2018年6月30日接受手术患者的病历资料,其中8例围手术期使用抗真菌药物,定义为用药组(A组),26例未使用抗真菌药物,定义为未用药组(B组)。对两组患者术后的临床症状改善情况、血常规变化、并发症发病率、复发率和死亡率进行比较分析。**结果:**两组患者术前基本情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但B组患者肺功能好于A组( $P < 0.05$ )。术后咯血症状均较术前改善(A组: $P < 0.05$ ,B组: $P < 0.01$ );两组间临床症状改善情况及血常规变化比较无差异( $P > 0.05$ ),两组最终结局(并发症发病率、复发率、死亡率)的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**慢性空洞型肺曲霉病患者围手术期间使用抗真菌药物获益不明显。

**关键词** 慢性空洞型肺曲霉病;手术治疗;抗真菌药物;回顾性分析

中图分类号:R978.5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)01-0018-05

## Clinical Analysis of Perioperative Antifungal Therapy for Chronic Cavitory Pulmonary Aspergillosis Patients

Yu Erqian, Zheng Xuyong, Yang Juanjuan, Zhang Chunhong, Zhang Xiuhua

The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the necessity of perioperative antifungal therapy for patients with chronic cavitory pulmonary aspergillosis (CCPA) according to the real clinical cases, and provide a reference for clinical treatment. **Methods:** A retrospective study of 34 CCPA patients who underwent operation between May 1, 2011 and June 30, 2018 was performed. 8 patients received antifungal therapy after the surgery, defined as group A. 26 patients were treated with surgery alone without antifungal therapy (group B). The improvement of clinical symptoms, blood routine, complications rate, recurrence rate and mortality were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in preoperative condition from baseline of group A and B ( $P > 0.05$ ). But the pulmonary fuction of group B were better than the group A ( $P < 0.05$ ). The symptom of hemoptysis was improved after surgery in both groups (Group A:  $P < 0.05$ , Group B:  $P < 0.01$ ). While the improvement of clinical symptoms and blood routine were undifferentiated ( $P > 0.05$ ). The outcomes (complications rate, morbidity, mortality) between the two groups had not significant differences ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Perioperative antifungal therapy had little benefit for patientis with CCPA.

**KEY WORDS** Chronic cavitory pulmonary aspergillosis; Surgical treatment; Antifungal drug; Retrospective study

慢性肺曲霉病(CPA)主要是由烟曲霉菌引起的慢性肺部感染性疾病<sup>[1~3]</sup>,若不进行及时有效的治疗,患者5年内死亡率将超过50%<sup>[4,5]</sup>。而慢性空洞型肺曲霉病(CCPA)是CPA中最常见的一种类型,其临床表现主要为咯血、咳嗽咳痰、气促、胸痛、体重减轻等,严重影响患者的生存和生活质量。

药物治疗是临床治疗CPA的首选方案,但如果真菌球存在于肺空洞中(如CCPA),空洞壁周围包裹的纤维组织会阻碍药物渗透进入空洞,抗真菌药物的疗效将会减弱<sup>[1,5]</sup>,因此手术可能成为CCPA病最有效的治疗方式<sup>[6]</sup>,不仅可减轻临床症状,还能延长患者生存期<sup>[6~10]</sup>。由于大部分CCPA患者存

在胸膜粘连,术中剩余的胸腔可能会被曲霉菌种感染<sup>[11]</sup>,手术同样具有较大的不确定性和风险。因此,目前临床对于CCPA患者围手术期常使用两种方案,一种同时使用抗真菌药物,另一种不使用,是否需要使用抗真菌药物并无定论,且无相关指南和共识。为此,本研究拟对有关CCPA手术的真实病例进行回顾性分析,探讨围手术期抗真菌治疗的必要性,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性调查了某三甲医院确诊为CCPA并于

2011 年 5 月 1 日 ~ 2018 年 6 月 30 日接受手术患者的病历资料。纳入标准:①符合 CCPA 的影像学诊断标准<sup>[12]</sup>;②病理结果提示曲霉菌感染。排除标准:①年龄 < 18 岁;②合并其他真菌感染;③患者重要信息缺失(如病理结果、抗真菌用药情况、转归情况等)。

### 1.2 研究方法

对符合纳入标准的 CCPA 手术患者,分别收集其术前 1 周、出院时及随访过程中的基本信息,包括临床症状(咯血、咳嗽咳痰、胸痛/胸闷、呼吸困难)、基础肺部疾病、影像学检查、血液学指标、用药情况、手术情况(手术方式、切除部位)及转归情况等资料。若患者术后出现气胸、脓胸、肺部感染、支气管胸膜瘘、呼吸障碍等情况,则考虑出现并发症;若患者术后影像学出现特征性空气半月征,则考虑肺曲霉病复发。

根据患者围手术期是否使用抗真菌药物将其分为用药组(A 组)和未用药组(B 组),A 组患者于术前 30 d 内和(或)术后 60 d 内进行过抗真菌治疗,B 组患者只进行手术治疗,未合用任何抗真菌药物,考察比较两组患者的临床症状改善情况、血液学指标变化及术后并发症、复发率和死亡情况。所有患者的随访数据主要来自门诊电子病历记录和电话随访,随访终点为 2018 年 8 月 31 日或者患者死亡。

### 1.3 统计分析

数据分析使用 SPSS 21 统计软件,连续变量以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验或 K-W 检验,分类变量比较采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本信息

本研究共纳入 34 例符合条件的 CCPA 手术患者,其中 A 组 8 例患者,使用的抗真菌药物为伏立康唑(威凡)或伊曲康唑(斯皮仁诺);B 组 26 例患者,术前及术后均未使用任何抗真菌药物。患者年龄 31 ~ 80 岁,随访时间为 5 ~ 73(29.9 ± 21.0)个月不等。

两组患者基本信息见表 1。两组患者的性别组成、基础肺部疾病等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 B 组患者肺功能好于 A 组( $P < 0.05$ )。肺结核是最常见的肺部基础疾病,患者曲霉感染部位主要位于上肺叶,大部分患者手术时进行了肺叶切除。

表 1 两组患者基本信息汇总[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项目	A 组( $n=8$ )	B 组( $n=26$ )
年龄(岁)	57.1 ± 15.0	54.3 ± 13.1
性别		
男	6(75.0)	10(38.5)
女	2(25.0)	16(62.5)
基础肺部疾病		
肺结核	4(50.0)	12(46.2)
支气管扩张	3(38.5)	10(38.5)
肺气肿	2(25.0)	1(3.8)
手术方式 <sup>a</sup>		
肺叶切除	6(75.0)	18(69.2)
全肺切除	0(0)	1(3.8)
其他	2(25.0)	7(26.9)
切除部位		
右上	4(50.0)	7(26.9)
右中	0(0)	1(3.8)
右下	1(12.5)	5(19.2)
左上	2(25.0)	6(23.1)
左下	1(12.5)	4(15.4)
多个部位	0(0)	3(11.5)
肺功能 <sup>b</sup>		
FVC(L)	2.3 ± 1.0	2.6 ± 0.9
FVC% (%)	70.7 ± 16.1	80.5 ± 14.0
FEV <sub>1</sub> (L)	2.0 ± 1.3	2.3 ± 0.8
FEV <sub>1</sub> % (%)	66.9 ± 22.5	84.2 ± 15.6 <sup>c</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	78.6 ± 22.7	87.4 ± 7.0

注:<sup>a</sup>包括肺段和楔形切除术;<sup>b</sup>FVC:用力肺活量;FEV<sub>1</sub>:第 1 秒用力呼吸容积;FVC%:FVC 与预计值的比值;FEV<sub>1</sub>%:FEV<sub>1</sub>与预计值的比值;与 A 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 临床症状变化

两组患者主要的临床症状为咯血和咳嗽咳痰。术前除呼吸困难症状 A 组患者比例高于 B 组( $P < 0.05$ )外,其他大多数症状两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后两组患者多数临床症状都得到明显改善,特别是咯血比例较术前大幅下降( $P < 0.05$ ),B 组呼吸困难比例较术前有上升趋势,但无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。结果表明,A 组和 B 组患者术前临床症状基本无明显差异,术后症状改善情况无明显差异。

表 2 两组患者手术前后临床症状变化比较[ $n(\%), \%$ ]

组别	咯血	咳嗽咳痰	胸痛/胸闷	呼吸困难
A 组				
术前	6(75.0)	7(87.5)	1(12.5)	3(37.5)
术后	1(12.5) <sup>a</sup>	2(25.0) <sup>a</sup>	0(0)	2(25.0)
改善情况(%)	83.3	71.4	100.0	33.3
B 组				
术前	21(80.8)	17(65.4)	4(15.4)	1(3.8) <sup>b</sup>
术后	1(3.8) <sup>a</sup>	11(42.3)	0(0)	5(19.2)
改善情况(%)	95.2	35.3	100.0	-

注:与本组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 A 组术前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 血常规变化

术前,两组患者的白细胞计数和血小板计数普遍稳定在正常水平内,但红细胞计数和血红蛋白均

低于正常值下限;术后,两组患者白细胞计数和血小板计数均接近于正常值上限,特别是白细胞计数术后升高明显,而红细胞计数和血红蛋白水平则较术前下降,但不严重,可能与感染、手术应急反应及失血影响有关。两组患者术前的组间血常规水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与术前相比,A组白细胞计数和B组各项指标差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。结果表明,两组患者术前及术后血常规变化无明显差异,提示用药与否对血常规影响不明显。

2.4 术后并发症、复发和死亡情况

共有7例(20.9%)患者在术后出现了并发症,

表3 两组患者手术前后血常规变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	白细胞计数( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	红细胞计数( $10^{12} \cdot L^{-1}$ )	血红蛋白( $g \cdot L^{-1}$ )	血小板计数( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	
A组( $n=8$ )	术前	6.08 ± 1.90	4.10 ± 0.37	123.75 ± 17.75	232.88 ± 56.97
	术后	9.34 ± 3.19 <sup>a</sup>	3.56 ± 0.87	105.50 ± 27.80	302.00 ± 140.16
B组( $n=26$ )	术前	5.70 ± 1.69	4.20 ± 0.66	125.42 ± 18.61	196.15 ± 47.27
	术后	8.90 ± 4.17 <sup>a</sup>	3.70 ± 0.60 <sup>a</sup>	109.59 ± 15.03 <sup>a</sup>	269.82 ± 131.73 <sup>a</sup>

注:与本组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 复发和死亡患者信息

编号	组别	年龄(岁)	性别	FEV <sub>1</sub> (%)	手术方式	抗真菌用药情况	并发症	术后结局
1	A组	43	女	2.18(87.6)	楔形切除	术后13d	无	复发
2	A组	74	男	0.76(33.7)	肺叶切除	术前16d	气胸	死亡
3	B组	52	女	1.41(63.6)	全肺切除	未用药	肺部感染	死亡

3 讨论

本项研究资料显示,患者通常在出现临床症状后,才来医院就诊,因此79.4%的患者存在咯血(包括痰中带血)症状,但经手术治疗后,患者的咯血症状明显改善,表明手术治疗是治疗CCPA的有效方式,但患者呼吸困难的改善不明显,可能是因为手术切除了部分和(或)全部肺叶,因此患者的肺功能受到了一定影响。A组和B组患者的术前红细胞计数和血红蛋白均低于正常水平,但两组差异无统计学意义,考虑纳入本研究的患者普遍存在咯血症状,且长期少量失血可能使红细胞计数和血红蛋白水平降低。术后两组血常规情况较术前更差,可能因为患者手术期间存在出血、自身炎症反应、手术应急反应以及其他药物影响等,这些因素会对血常规产生一定的影响。

患者术前肺功能比较显示,A组的FEV<sub>1</sub>%低于B组。美国胸科学会以FEV<sub>1</sub>%作为气流阻塞的判断指标<sup>[13]</sup>,A组FEV<sub>1</sub>%值为(66.9 ± 22.5)%,低于正常水平。两组患者的术前红细胞沉降率水平差异也有统计学意义[A组(38.0 ± 13.7)mm · h<sup>-1</sup>,B组(18.5 ± 15.1)mm · h<sup>-1</sup>, $P = 0.02$ ],但因受回顾性

其中A组3例,分别为肺部感染1例,气胸1例,术后诊断为脓胸和支气管胸膜瘘1例;B组4例,均为肺部感染。A组1例患者术后第4个月CT检查提示出现空气半月征(表4中编号1),考虑曲霉复发,该患者进行楔形切除手术,术后进行了13d的抗真菌治疗;B组患者无复发,两组总复发率为2.9%。A组和B组各有1例患者术后死亡,A组死亡患者(表4中编号2)年龄较大,且只在术前进行抗真菌治疗,B组死亡患者(表4中编号3)进行了全肺切除,术后肺部感染。复发和死亡患者信息见表4。两组患者术后的并发症发病率、复发率和死亡率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

分析的限制,患者术后出院时的红细胞沉降率及肺功能指标有缺失,未进行后续分析。考虑到如果术前患者的肺部基础功能差以及炎症反应明显,临床医生可能更倾向于使用抗真菌药物,这可能会对试验结局造成一定的偏差。Sagan等<sup>[14]</sup>的研究也认为用药组患者存在上述的用药缺陷可能,这种缺陷只能通过进一步的前瞻性研究设计避免。但有文献报道基础肺功能差及炎症反应不是进行抗真菌治疗的必要前提,且唑类抗真菌药对改善呼吸困难的作用有限,因此临床医生的用药倾向对结果可能影响不大<sup>[1]</sup>。本研究分析结果也提示,抗真菌药物使用与否对呼吸困难症状改善不明显( $P > 0.05$ )。本研究作为真实事件的回顾性分析,对临床药物使用的情况给予反馈,同时对结果进行比较,为临床提供参考。

2000年以后文献报道的CPA手术患者的死亡率和并发症发病率分别为0 ~ 5.6%和9% ~ 29.6%<sup>[7, 9, 10, 15, 16]</sup>,其中CCPA的死亡率为0 ~ 6.2%,与1986年报道的34.3%的死亡率相比已有大幅下降<sup>[11]</sup>。本研究中的患者死亡率和并发症发病率为5.9%和20.9%,与文献报道基本相符。患者的手术结局得到很大改善,可能得益于手术技术的

发展、医生临床经验的积累以及良好的术后管理。

本研究的 2 例死亡患者,其  $FEV_1\%$  都  $< 75\%$ , 与文献报道的手术结局危险因素相符<sup>[14]</sup>。该文献还认为肺全切会增加患者的死亡。这两例死亡患者中 1 例进行了肺全切手术,另 1 例进行了肺叶切除术,因死亡例数少,无法得出确定结论。但资料显示这两例患者在术前都因结核导致肺毁损,相较于其他患者肺部基础情况更差,手术风险大,可能更适合进行药物保守治疗,文献也报道对于心肺功能较差的患者,建议非手术治疗<sup>[6, 14]</sup>。

有几项研究报道了借助外科手术联合抗真菌药物治疗 CPA。Farid 等<sup>[8]</sup>曾报道 30 例 CPA 患者围手术期给予伏立康唑,术后随访提示患者预后并未有明显改善。Sagan 等<sup>[14]</sup>将 72 例手术患者分为用药组和未用药组,用药组围手术期使用抗真菌药物预防,而两组患者的 10 年生存率差异无统计学意义 ( $74.8\%$  vs.  $78.9\%$ ,  $P = 0.11$ ),表明抗真菌药物的使用对手术结局无显著影响,反而可能增加严重不良反应。然而,目前尚未有文献报道一线抗真菌药物(伏立康唑、伊曲康唑)对于 CCPA 手术患者的结局影响,有人认为使用一线抗真菌药物可能会降低 CCPA 患者曲霉感染风险。但本文的真实病例分析结果显示,两组手术患者各自(组内)术后的咯血症状都得到了较明显改善 ( $P < 0.05$ );组间的临床症状改善情况及血常规变化差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),两组并发症发病率、复发率、死亡率等最终结局差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),因此推测 CCPA 患者在围手术期使用抗真菌药物获益不明显,不主张进行抗真菌治疗,这样不仅可以减少患者的经济负担,且能够避免抗真菌药物相关的不良反应。

本研究还存在较多不足:①得益于医保政策的有效实行和医疗水平的提高,目前临床上 CCPA 病例数较少,7 年间在单中心仅收集到 34 例被确诊为 CCPA 的患者需手术治疗(主要是病例特殊、数量有限),因此试验结果可能存在一定偏倚,但本研究得出的结论对罕见典型病例的临床治疗很有参考价值,后续可通过多中心大样本的前瞻性随机试验对本文结果进行验证并深入研究;②因回顾性研究的限制,抗真菌药物的使用以及手术治疗没有严格统一的方案设计标准,只是临床医生按照现有的说明书结合患者实际情况制定手术和药物治疗方案,因此同样有待前瞻性研究方案设计作为后续研究补充。

综上,基于本研究特殊病例分析结果得出结论:

CCPA 患者围手术期间抗真菌药物的使用对最终结局的影响无统计学意义,对 CCPA 手术患者进行抗真菌药物的治疗获益不明显。针对肺功能较差 CCPA 患者手术治疗可能风险较大,建议采用非手术治疗。

## 参 考 文 献

- Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic Cavitory and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change, and Review[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(Suppl\_3):S265-280
- Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients[J]. *Chest*, 2007, 131(5):1435-1441
- Denning DW, Park S, Lassflor C, et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable aspergillus fumigatus from lungs of patients with chronic fungal disease[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(9):1123-1129
- Jewkes J, Kay PH, Paneth M, et al. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment[J]. *Thorax*, 1983, 38(8):572-578
- Nam HS, Jeon K, Um SW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010, 14(6):e479-e482
- Brik A, Salem AM, Kamal AR, et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma[J]. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008, 34(4):882-885
- Lee JG, Lee CY, Park IK, et al. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to symptoms and treatment[J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2009, 138(4):820-825
- Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence--a National Centre's experience[J]. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2013, 8(1):180
- Lejay A, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Surgery for aspergilloma: time trend towards improved results? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 13(4):392-395
- Chen QK, Jiang GN, Ding JA. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 35-year experience in the Chinese population[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(1):77-80
- Daly RC, Pairolero PC, Piehler JM, et al. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment[J]. *Journal of*

- Thoracic & Cardiovascular Surgery, 1986, 92(6):981-988
- 12 Denning DW, Cadranel J, Beigelmanaubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management [J]. European Respiratory Journal, 2016, 47(1): 45-68
- 13 Listed N. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 1995, 152(5 Pt 2):S77-121
- 14 Sagan D, Goździuk K. Surgery for pulmonary aspergilloma in immunocompetent patients: no benefit from adjuvant antifungal pharmacotherapy [J]. Annals of Thoracic Surgery, 2010, 89(5):1603-1610
- 15 Akbari JG, Varma PK, Neema PK, Menon MU, et al. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: a single center experience [J]. Annals of Thoracic Surgery, 2005, 80(3):1067-1072
- 16 Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases [J]. Annals of Thoracic Surgery, 2000, 69(3):898-903
- (2018-09-12 收稿 2018-11-20 修回)
- ~~~~~