



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.004>

· 综述与讲座 ·

# 肺部曲霉菌感染的诊断与治疗

马艳良

[关键词] 曲霉菌; 肺部感染; 诊断; 治疗

真菌是一种在自然界广泛存在的复杂的多核生物,曲霉菌是一组常见真菌的俗称,包括烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉、构巢曲霉等,在室内及室外环境均常见,在繁殖期可释放大量的孢子随空气播散,在真菌繁殖季节每人每天吸入的真菌孢子可超过 50 000 个。繁殖期的孢子和菌丝的细胞壁分子,如  $\beta$ -葡聚糖、几丁质及其分泌的生物活性蛋白酶和糖苷酶,可被气道上皮细胞和树突状细胞等固有免疫细胞识别,启动固有免疫及适应性免疫系统进行清除。部分免疫功能低下的患者不能及时有效地清除孢子,导致曲霉菌在气道内定植或造成侵袭性感染。近年来,侵袭性曲霉菌感染已成为中性粒细胞减少患者以及造血干细胞移植或实体器官移植后使用皮质类固醇、化疗或免疫抑制治疗等免疫功能低下患者的常见合并症,在慢性肺脏疾病如慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、陈旧性肺结核患者中合并的慢性肺曲霉病也越来越受到重视<sup>[1]</sup>。

## 一、侵袭性肺曲霉病

侵袭性肺曲霉病(IPA)多发生于全身情况差、免疫功能低下的患者,致死率高达 38%~75%<sup>[2]</sup>。在肺泡内生长的曲霉菌丝可穿透血气屏障,侵蚀毛细血管内皮细胞,侵入肺小动脉和肺实质,导致缺血性坏死、血管内血栓形成,菌丝快速生长导致出血性梗死,并通过血源性播散侵袭肾脏、肝脏、脾脏和中枢神经系统。

### 1. 诊断

IPA 的诊断分 3 个级别:确诊、临床诊断、拟诊。IPA 的诊断包括危险(宿主)因素、临床特征、微生物学检查、组织病理学 4 部分<sup>[3,4]</sup>。组织病理学检查结果仍是诊断的金标准。

(1)宿主因素:呼吸上皮细胞和黏膜纤毛清除功能是抵御曲霉菌入侵的第一道防线。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶激活肺泡巨噬细胞,清除

分生孢子并分泌炎性介质,募集中性粒细胞,激活细胞免疫。中性粒细胞通过 NADPH 氧化酶依赖途径诱导菌丝破坏,并通过 NADPH 氧化酶非依赖性途径抑制分生孢子生长<sup>[5]</sup>。影响曲霉菌清除的疾病均可能导致 IPA:

①中性粒细胞减少:长期中性粒细胞减少是 IPA 的经典风险因素,中性粒细胞减少的严重程度和持续时间与 IPA 发生风险相关。粒细胞减少症患者早期每天出现 IPA 的风险为 1.0%,在第 24~36 天则增至 4.3%。

②造血干细胞移植及实体器官移植:异基因造血干细胞移植受体发生 IPA 的风险明显高于自体造血干细胞移植受体,多发生于预处理后的中性粒细胞减少期,以及加用免疫抑制剂治疗急、慢性移植物抗宿主病的时期。预防或治疗同种异体移植排斥、移植前曲霉菌定植及巨细胞病毒共感染均可增加实体器官移植患者罹患 IPA 的风险。肺移植受者患 IPA 的风险最高,其中大约一半发生在移植后 1 年或更长时间。

③自身免疫性疾病:如长期使用皮质类固醇和其他免疫抑制剂,以及合并肺部疾病,均可增加 IPA 发生风险。

④使用针对特定免疫细胞或信号通路的靶向药物:靶向生物制剂是恶性肿瘤和自身免疫性疾病治疗的重大突破,也是 IPA 的风险因素。阿仑单抗(抗 CD52)可导致中性粒细胞减少和细胞免疫抑制,激活巨细胞病毒并继发 IPA。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂可增加感染和恶性肿瘤发生风险。接受 TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗的患者与接受非生物制剂治疗的患者相比,非病毒性感染风险更高,严重移植物抗宿主病经英夫利昔单抗治疗后继发 IPA 的风险高于自身免疫性疾病患者。因此选择此类药物治疗时应评估患者的基础疾病、合并症(如先前存在的肺部疾病)、是否存在中性粒细胞减少、是否同时使用免疫抑制剂等风险因素。

⑤无传统危险因素的危重患者:在非中性粒细胞减少、免疫功能正常但病情危重的患者,如患有严重甲

型和乙型流感、严重肝病或接受全身和(或)吸入皮质类固醇治疗的慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中也可发生 IPA, 回顾性分析发现 6.9% (127/1 850) 的重症监护患者有曲霉菌感染的微生物学或组织病理学证据<sup>[1]</sup>, 这些患者 IPA 的发病机制趋于非血管侵袭性。

## (2) 临床特征

①临床表现: 典型表现为发热、咳嗽、咳粘液脓性痰及血性痰、胸痛、呼吸困难等, 侵蚀血管或血栓形成所致的咯血是其有别于普通细菌感染的突出症状, 也可引起胸膜炎及脓胸。肺外播散以脑部最为常见, 可引起癫痫、脑梗死、颅内出血、脑膜炎和硬膜外脓肿等; 此外还可累及心脏、骨关节、眼、皮肤、食管、胃肠道、腹膜、肝脏、肾、甲状腺等, 引起相应症状。

②影像学表现: 胸部 X 线检查的敏感性较低, 早期改变缺乏特征性。高分辨率 CT 可出现与血管受累相关的特异性影像学特征。早期菌丝侵入并阻塞中小肺动脉, 形成出血坏死性结节或以胸膜为基底形成楔形出血性梗死灶, 高分辨率 CT 上相应表现为早期出现胸膜下高密度结节实变影(图 1A), 数天后出现晕轮征, 即周围伴有磨玻璃样渗出的直径 > 1 cm 的结节, 多见于血管侵犯的早期阶段, 与病变周围出血相关(图 1B)。10~15 天后实变区液化、坏死, 出现空腔或新月征(图 1C)。病变沿支气管播散时可见气道壁增厚及呈“树芽征”的小叶中心小结节。非中性粒细胞减少 IPA 患者 CT 影像表现缺乏上述典型特征。

## (3) 微生物学及组织病理学检查

①真菌培养及组织病理学检查: 无菌体液或组织培养及病理学检查仍是诊断 IPA 的金标准。镜下可见锐角分枝分隔的菌丝, 培养有曲霉菌属生长。痰中找到菌丝或孢子不能确诊肺曲霉菌病时, 建议采用支气管肺泡灌洗液(BALF)或肺穿刺活检行组织培养及病理检查。当怀疑有真菌感染时, 应行特殊真菌染色。

②曲霉半乳甘露聚糖测定(GM 试验): 血清及 BALF GM 试验对 IPA 的早期诊断具有重要价值, 尤其是血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植患者(敏感性 70%), 但在实体器官移植、合并慢性肉芽肿性疾病及

无咯血的曲菌球、慢性曲霉菌感染患者中敏感性偏低。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 GM 指数(GMI)的诊断阈值为 0.5, GMI > 2 时患者死亡风险增加近 5 倍; BALF GMI 诊断阈值尚未确定。连续血清 GM 检测(每周 1 次)可用于评估疗效, GMI 持续降低提示治疗反应良好。应用  $\beta$ -内酰胺类抗生素(如哌拉西林/他唑巴坦)等药物可引起假阳性反应。GM 试验阴性不能排除镰刀霉、接合菌和着色真菌的感染。

③(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-葡聚糖抗原检测(G 试验): 可用于多种真菌感染的诊断, 包括念珠菌、镰刀霉、卡氏肺孢菌和曲霉菌等, 对曲霉菌感染诊断特异性差, 接触葡聚糖污染的采血管、纱布、血液透析患者及应用某些头孢菌素、碳氢酶烯抗生素也可导致假阳性。

④曲霉菌聚合酶链反应(PCR)检测: 荟萃分析结果显示血清或全血 PCR 检测诊断 IPA 的敏感性和特异性分别为 84% 和 76%。但血液或血清的 PCR 不能确认或排除高危患者中的疑似 IPA。采用 PCR 检测 BALF 中曲霉菌的敏感性高于真菌培养, 但由于曲霉菌常在肺内定植, 导致特异性明显降低。PCR 检测阴性预计值超过 95%, 对除外 IPA 诊断有重要意义。因 PCR 检测未经标准化验证, 目前尚不推荐临床常规使用。

## 2. 治疗原则

IPA 的预后差, 病死率高, 对于高度怀疑 IPA 的患者, 在进行诊断性评估的同时, 应尽早开始抗真菌治疗。早期诊断和早期治疗能明显改善 IPA 的预后。近年来临床专家提出了侵袭性真菌感染的治疗策略, 分为预防性治疗、经验性治疗和针对性治疗(目标治疗)。

(1) 针对性治疗: 首选伏立康唑、两性霉素 B 及艾沙康唑。棘白菌素类一般不作为首选治疗药物, 除非患者不耐受唑类及多烯类药物。不推荐联合用药作为初始治疗, 在个别患者补救治疗时可在当前治疗的基础上另外添加抗真菌药物, 或联用不同种类抗真菌药物(如伏立康唑和棘白菌素类联用)。成功治疗 IPA 的关键在于免疫抑制状态的逆转(如糖皮质激素用量的减少或停用)或粒细胞缺乏症(简称粒缺)的纠正, 抗真菌治疗疗程至少 6~12 周, 免疫抑制状态持续存



图 1 IPA 的典型胸部高分辨率 CT 影像学表现(A:骨髓移植术后,CT 示双肺多发结节;B:骨髓移植术后发热 1 周,CT 示右下肺实性结节,周围可见晕征;C:骨髓移植术后发热 2 周,CT 可见多发结节影,病变中心密度减低)

在时应在 IPA 治愈后进行预防治疗。

(2) 预防治疗: 患者处于免疫抑制状态[如长时间(>10 d)粒缺、移植抗排斥治疗期间、长期或大剂量糖皮质激素]推荐选用泊沙康唑、伏立康唑、米卡芬净、卡泊芬净及伊曲康唑预防真菌感染。

3. 经验性治疗: 长时间粒缺伴发热、应用广谱抗生素无效的患者建议经验性抗真菌治疗, 推荐选用两性霉素 B、棘白菌素类药物或伏立康唑。

## 二、慢性肺曲霉病

慢性肺曲霉病(CPA)最常见的形式是慢性空洞性肺曲霉病(CCPA), 如未经治疗可发展为慢性纤维化肺曲霉病(CCFA), 还包括曲霉菌结节和曲菌球, 可见于无显著免疫缺陷的患者, 也可见于合并肺部疾病者<sup>[6]</sup>。CPA 的诊断依据包括至少存在 3 个月以上的胸部影像特征性表现、有曲霉感染的直接证据(显微镜检查或活检培养)或对曲霉属有免疫反应, 并排除其他诊断。曲霉菌抗体(沉淀蛋白)在 90% 以上的 CPA 患者中升高。在中度免疫功能低下的患者中还可出现亚急性侵袭性肺曲霉病(SIPA, 也称为慢性坏死性肺曲霉病), 其病程多不足 3 个月, 病情进展更为迅速。

### 1. 诊断

CPA 的诊断需要结合胸部影像学表现、曲霉感染的直接证据或对曲霉属的免疫应答并排除其他诊断。具体包括:

(1) 轻度或无免疫功能低下患者, 通常伴有一种或多种肺部疾病: CPA 最常见于合并支气管扩张或肺内空腔性病变的患者, 如陈旧性肺结核、慢性阻塞性肺疾病、非结核分枝杆菌感染、强直性脊柱炎、尘肺、肺癌或既往气胸术后。

(2) 3 个月以上的慢性肺部症状及持续存在或进展的影像学异常: 多表现为咳痰、喘息等非特异性症状, 23% 的患者可伴有咯血、胸部不适、体重减轻等症状<sup>[7]</sup>。在原有肺部病变基础上出现新的和(或)扩张

的厚壁空腔或新发结节伴有空洞、胸膜增厚、空洞周围浸润, 腔内可能含有一个或多个曲菌球, 多见于肺上叶, 呈“空气新月征”(图 2), 俯卧位可移动, 静脉注射造影剂后无显著增强。不典型者表现为不规则的海绵样结构填充空腔, 不随体位变化, 可伴有点状甚至整个曲菌球钙化(图 3)。需与活动性结核或非结核分枝杆菌感染、放线菌病、球孢子菌病和肺癌等相鉴别。曲霉菌结节可单发或多发, 可伴有空洞, 与恶性肿瘤、放线菌病及类风湿结节不易区分(图 4)。CCPA 如未及时治疗, 可导致广泛的肺实质破坏和(或)纤维化(CFPA, 图 5), 还可伴有胸膜增厚和曲霉性脓胸。支气管动脉扩张或形成假性动脉瘤可伴有咯血。SIPA 可见于无基础肺病患者, 病变多位于上肺, 呈快速进展的实变、薄壁空腔, 也可伴曲菌球、胸膜增厚、气胸和胸腔积液。三种疾病形式可相互重叠并相互演变。

(3) 曲霉属抗体升高或其他微生物学证据: 在影像学表现符合 CPA 的患者中, 如已排除他诊断, 则可使用以下任何一项来确认诊断: 曲霉菌 IgG 或沉淀蛋白阳性、呼吸液中曲霉菌抗原或 DNA 强阳性、肺组织活检见到真菌菌丝和(或)曲霉 PCR 阳性。曲霉菌 IgG 抗体是 CPA 的关键诊断特征, 可区分感染及定植患者, 检测感染的阳性预测值为 100%。抗体滴度与疾病的严重程度关系不大, 但抗体滴度急剧上升通常是治疗失败或复发的迹象, 治疗后抗体滴度通常缓慢下降并持续存在。在哮喘和囊性纤维化患者中应同时进行烟曲霉 IgE 检测。BALF 标本中 GM 检测的敏感性和特异性分别为 77.2% 和 77.0% (临界值为 0.4), 血清中 GM 检测的敏感性和特异性分别为 66.7% 和 63.5% (临界值为 0.7), 因此, 在诊断 CPA 时推荐使用 BALF 而不是血清 GM。CCPA 患者活检病理可见腔内菌丝病变填充, 并伴有慢性炎性反应, 偶见肉芽肿及周围组织纤维化。亚急性侵袭性曲霉病菌丝则存在于肺实质中, 伴有急性炎症或坏死组织反应。

### 2. 治疗原则

(1) CPA: 口服伊曲康唑、伏立康唑, 泊沙康唑作为

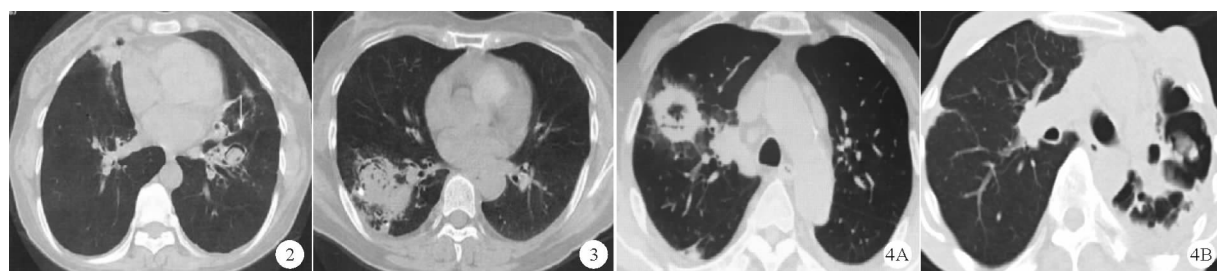


图 2 曲霉菌球影像学表现(胸部 CT 示“空气新月征”) 图 3 非典型曲霉菌球影像学表现(胸部 CT 示菌块在腔内逐渐增大并有新生成的侧支引流支气管) 图 4 CCPA 影像学表现(A: 患者为慢性淋巴细胞白血病, 胸部 CT 示右上叶空洞结节; B: 患者为强直性脊柱炎合并黄曲霉感染, 胸部 CT 示左上肺空洞性病变, 腔内可见曲菌球)

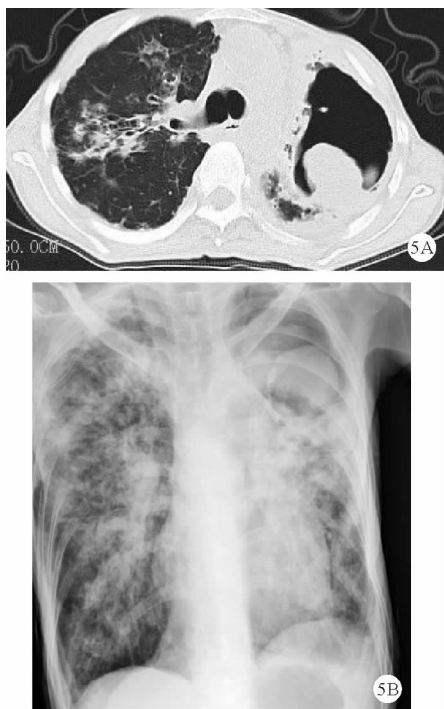


图5 CFPA 影像学表现(A:胸部CT示左上肺可见巨大空腔,其内可见曲菌球,伴胸膜增厚,右上肺可见支气管扩张;B:胸部X线示肺实质广泛纤维化)

二线用药,疗程6个月以上,治疗失败或唑类耐药可应用两性霉素B、棘白菌素类药物。大多数患者至少需治疗4~6个月,胸膜增厚改善、腔内物质或液体减少、内腔壁变光滑、腔周实变的结节缩小提示治疗有效,出现新发空腔、曲菌球或原有空腔变大、周边实变增加提示治疗失败,应更换治疗方案。疾病持续进展需延长用药时间,甚至终生服药。当全身使用抗真菌药物无效时,可在支气管镜引导下或经皮穿刺放置导管滴注抗真菌药物,首选两性霉素B(糊剂或溶液,50 mg 药物溶于20 ml 5%葡萄糖溶液中),也可选择唑类(咪康唑、伊曲康唑)、碘化钠和制霉菌素。反复咯血、唑类耐药烟曲霉菌感染及治疗反应差者可考虑外科手术切除病变组织。

(2)曲菌球:肺功能正常的患者首选手术切除,术中应尽量完整切除曲菌球,避免真菌成分溢出至胸膜腔。严重咯血患者术前行支气管动脉导管栓塞术。不能手术者可考虑通过支气管镜切除曲菌球。手术完全切除的单纯性曲菌球多不需要辅助抗真菌治疗,如

围手术期或术后采集的培养物阳性、在切除的空洞周围肺实质中见到菌丝、病灶清除困难、有延伸至相邻肺节段和(或)胸膜的风险或不能完全切除曲菌球时,可考虑术后抗真菌治疗。每3个月密切随访曲霉菌IgG、胸部影像学变化以确定疗程。

(3)SIPA:参照急性侵袭性曲霉病进行治疗。

(4)原发病治疗:积极治疗肺结核、慢阻肺、支气管哮喘、支气管扩张等基础疾病。患有结节病、类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺疾病、变应性支气管肺曲霉病(ABPA)或哮喘等基础疾病的患者往往需要使用包括皮质类固醇在内的免疫抑制治疗,应在充分抗真菌治疗基础上,加用糖皮质激素(泼尼松龙5~30 mg/d)或其他免疫抑制剂治疗。还应注意加强支持疗法,提高免疫功能。部分患者可能存在 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )缺乏,可加用IFN- $\gamma$ 免疫治疗。

IPA及慢性曲霉病病情复杂,影像表现多变,需要呼吸内科医生、感染科医生、放射科医生、真菌学[和(或)免疫学]实验室、病理科医生多学科协作。长期治疗过程中还需密切监测长期抗真菌治疗的不良反应及耐药性,部分患者还需要监测血药浓度。如需手术治疗,应进行全面的风险评估。早期识别、及时治疗、密切随访可改善此类患者的预后。

## 参 考 文 献

- [1] Gao Y, Soubani A. Advances in the diagnosis and management of pulmonary aspergillosis[J]. Adv Respir Med, 2019, 87(6):231-243.
- [2] Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes[J]. Crit Care, 2015, 19(1):7.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11):821-834.
- [4] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4):e1-e60.
- [5] Hogan D, Wheeler RT. The complex roles of NADPH oxidases in fungal infection[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(8):1156-1167.
- [6] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. Eur Respir J, 2016, 47(1):45-68.
- [7] Beltrán Rodríguez N, San Juan-Galán JL, Fernández Andreu CM, et al. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with underlying respiratory disorders in cuba-A pilot study[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1):18.

(收稿日期:2020-09-30)

(本文编辑:张一冰)