

慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的病理生理特点及其诊断策略

何礼贤¹ 柯荟² 张静¹

(1. 复旦大学附属中山医院呼吸科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属华东医院呼吸科, 上海 200040)

【摘要】 近年来,慢性阻塞性肺疾病患者侵袭性肺曲霉病的发病率不断上升,早期诊断对改善临床预后极为重要。慢性阻塞性肺疾病患者支气管-肺功能和结构损害,并经常接受激素治疗等特点导致患者合并侵袭性肺曲霉病时临床和 CT 表现不典型,有关侵袭性肺曲霉病的实验室诊断敏感性和(或)特异性降低,给诊断带来了困难。本文试从慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的病理生理特点入手探讨其诊断上的一些问题。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;侵袭性肺曲霉病;病理生理;诊断

【中图分类号】 R 519.7 R 563.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2011)05-0257-04

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是常见的慢性呼吸系统疾病, COPD 患者中侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 的发病率有逐年增多的趋势^[1]。IPA 是指曲霉直接侵犯 (非寄生、过敏或毒素中毒) 肺或支气管引起的急、慢性组织病理损害所导致的疾病。慢性肺部疾病特别是 COPD, 被认为是除恶性疾病、实体器官移植外, 导致 IPA 发生的第三重要易感因素^[2]。

COPD 患者合并 IPA 预后较差, 其病死率高达 70% ~ 80%。研究证实发生 IPA 的 COPD 患者其存活率和存活天数都较无 IPA 的 COPD 患者明显降低^[1]。临床治疗时机的延误是主要的死亡原因, 这和诊断迟误密切相关。Bulpa 等^[3] 通过回顾性研究指出 COPD 患者合并 IPA 从症状出现到诊断平均延误 8.5 d。COPD 的病理生理和临床特点是影响该患者群合并 IPA 临床表现并进而延误诊断的原因, 本文将从 COPD 合并 IPA 的特点探讨其诊断方法及策略。

1 COPD 患者的病理生理特点

1.1 气道局部屏障功能受损

COPD 患者气道纤毛功能障碍, 气道结构破坏, 局部黏液分泌异常, 这些均会使曲霉更易于定

植。近 1/4 的 COPD 患者上呼吸道分泌物中可分离出曲霉^[1]。

1.2 糖皮质激素的应用

糖皮质激素 (简称激素) 为 COPD 患者的常用药物, 特别是在急性加重期往往静脉使用^[4-5]。激素可以通过降低肺泡巨噬细胞的抗菌活性促进曲霉 (特别是烟曲霉) 的生长, 体外实验证实, 激素可以使真菌的生长速度提高 30% ~ 40%^[6]。激素还可以抑制 Th1 型细胞因子、增加 Th2 型细胞因子的产生从而降低机体对曲霉的抵抗能力。此外, 激素可抑制中性粒细胞和单核/巨噬细胞的抗曲霉免疫^[7-8]。

虽然使用激素导致真菌感染的剂量阈值因人而异, 但是激素的应用特别是静脉应用会增加曲霉感染的风险。通常认为, 泼尼松 > 20 mg/d 或累积剂量 > 700 mg 者为曲霉感染高危人群^[6,9]。对于频繁应用激素治疗的 COPD 患者, 即使接受短期激素治疗也会发生致死性曲霉感染^[10]。

1.3 抗生素的应用

COPD 急性加重患者常使用抗菌药物, 且应用抗菌药物时间较长, 常导致菌群失调和继发真菌感染^[9]。COPD 患者, 特别是临床状况不佳的患者 (ICU 患者或慢性呼吸衰竭患者), 在接受抗生素及大剂量激素治疗后, 下呼吸道曲霉培养阳性的患者发生 IPA 可能性大大增加^[1], 需要引起警惕。

1.4 其他

COPD 患者多数有长期吸烟史, 肺部清除系统

作者简介: 何礼贤, 男 (汉族), 教授, 博士研究生导师. E-mail: lixianhe@yahoo.com.cn

损害增加了真菌等定植的可能;极重度 COPD 患者常伴有营养不良,这和真菌感染有显著相关性^[11];其他如合并慢性心功能不全、ICU 治疗、侵袭性操作都会增加真菌感染危险。

2 COPD 合并 IPA 临床表现及辅助检查的特点

激素的应用是 COPD 患者合并 IPA 临床表现区别于粒细胞缺乏患者 IPA 的主要原因。典型 IPA 多见于粒细胞缺乏者,其病理生理特点为曲霉大量繁殖、侵入及播散,真菌负荷高,病理上可见大量菌丝、曲霉侵入血管壁、肺中小动脉栓塞、出血性梗死和坏死;而激素使用者合并 IPA 时真菌负荷低,往往仅可见少量孢子,病理上多表现为中性粒细胞浸润和肉芽肿反应,血管壁破坏少见^[12-13]。

2.1 临床表现

IPA 以干咳、胸痛常见,部分患者有咯血,病变广泛时出现气急和呼吸困难,甚至呼吸衰竭。而 COPD 合并 IPA 的临床表现不典型^[14-15],多为非特异性症状,如咳嗽、咳痰等,这些非特异性症状同时也是 COPD 的常见症状;由于病变破坏血管壁及肺梗死较少,因此胸痛、咯血也少见^[3],国内一组病例咯血仅占 19%^[15];由于常合并使用激素,仅 30%~40% IPA 患者有发热^[3,15];气促是患者常见症状,接近 80% 的患者可发生气促或喘息^[15]。

2.2 影像学表现

血管侵袭性 IPA 随着病程进展在 CT 上先后出现光晕征 (halo sign)、结节及空气新月征 (air crescent sign)。但 COPD 合并 IPA 大多不侵袭血管,典型的 CT 改变很少见,仅有 5.7% 患者 CT 可见光晕征^[1],而非特异性的肺实变更常见^[3,16]。林英翔等^[15]的研究也显示 COPD 急性加重期合并 IPA 的影像学改变无特异性,62% 的患者仅有肺纹理增多,斑片状渗出占 27%。

2.3 GM 试验

半乳甘露聚糖 (Galactomannan, GM) 是曲霉的特异性抗原,GM 试验是侵袭性曲霉感染早期诊断的有力手段,在 CT 异常尚未出现时 GM 试验即可为阳性。而 COPD 患者发生 IPA 时血清 GM 值较低。这和真菌负荷低以及破入血管壁少有关。一组病例分析提示 25 例 COPD,仅 12 例 GM 试验阳性^[17]。在 COPD 合并 IPA 患者,支气管肺泡灌洗液 (BALF) GM 检测可能比血清 GM 更敏感。一项前瞻性单中心研究的结果提示在 110 例患者 (非

粒缺乏者占 78%),BALF GM 检测早期诊断 IPA 的敏感性为 88%,而血清 GM 试验为 42%,两者特异性相仿^[16]。GM 试验和 G 试验联合应用可能增加诊断的敏感性和特异性,但有待进一步研究。

2.4 呼吸道标本微生物学检测

曲霉为条件致病菌,广泛存在于自然界,在免疫力正常人的气道分泌物中分离出曲霉,常被认为是污染菌。痰培养曲霉阳性不是诊断 IPA 的绝对标准,但痰检曲霉阳性在重症 COPD 患者中不容忽视,特别是对于激素和抗生素治疗无效的患者,反复培养阳性对诊断曲霉感染的提示意义更大^[9]。下呼吸道采样标本镜检和/或培养阳性的诊断价值更大。在非选择性人群中下呼吸道标本培养阳性的患者发病率为 12%^[18],COPD 患者伴下呼吸道分泌物曲霉培养阳性的患者 IPA 发生率为 22.1%^[1]。COPD 患者,特别是临床状况不佳的患者 (ICU 患者或慢性呼吸衰竭患者),在应用抗生素及大剂量激素的情况下,下呼吸道分泌物镜检或培养曲霉阳性的患者应该做 CT 检查,并且可以开始经验性抗真菌治疗^[1]。

聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 已应用于 IPA 患者的早期诊断上,大多数研究采用的标本是 BALF,假阳性率为 10%~20%。实时定量 PCR 可监测真菌负荷,有利于区别定植和感染。

3 COPD 合并 IPA 的诊断困惑和策略

IPA 的诊断需综合考虑危险因素、临床表现 (症状、体征和影像学特征) 和微生物学证据。美国感染性疾病学会 2008 年关于曲霉菌病诊治指南和我国侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案) 根据宿主因素、临床标准、微生物标准及组织病理学标准将诊断分为确诊 (proven)、临床诊断 (probable) 和拟诊 (possible) 三个级别^[19-20]。该标准主要是针对免疫功能低下的癌症和异基因干细胞移植人群,其他人群由于缺乏临床研究数据,也多参照该标准。2007 年, Bulpa 等提出了 COPD 患者合并 IPA 的诊断标准^[3]。该标准将诊断分为确诊、临床诊断、拟诊和定植 (colonized) 4 个级别 (见表 1)。在此诊断标准中,确诊需要经组织病理学或细胞学检查显示曲霉菌丝和相关组织损害。

COPD 合并 IPA 发病率高,预后差,但是早期

表 1 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并侵袭性肺曲霉病 (IPA) 的诊断定义^[3]

Tab. 1 Definitions of IPA in patients with COPD

诊断分级	诊断标准
确诊 IPA	近 3 个月内新出现的肺病变部位的组织病理学或细胞病理学检查显示菌丝和相关组织损害,并伴有下列任何一项:①下呼吸道标本曲霉培养阳性。②血清烟曲霉抗体/抗原检测阳性。③直接的分子学、免疫学和/或培养方法确认观察到的菌丝为曲霉菌丝
临床诊断 IPA	病理学提示菌丝和相关组织损害但是不能确定是由曲霉引起或应用糖皮质激素治疗的 COPD 患者以及重度、极重度 COPD 患者,近期有气急加重,经充分治疗(包括抗生素)无好转;具有影像学表现(近 3 个月出现,充分抗生素治疗不吸收)以及以下任何一项:①下呼吸道标本培养和(或)镜检曲霉阳性(包括分子生物学检测)。②血清烟曲霉抗体检测阳性。③连续两次血清 GM 试验阳性
拟诊 IPA	经常应用糖皮质激素治疗的 COPD 患者以及重度、极重度 COPD 患者,近期出现呼吸困难急性加重,经充分治疗(包括抗生素)无好转,具有影像学表现(近 3 月出现,充分抗生素治疗不吸收),但无下呼吸道标本曲霉培养或镜检阳性或血清学阳性结果
曲霉定植	COPD 患者下呼吸道标本曲霉培养阳性,但无呼吸困难急性加重、支气管痉挛或新发的肺部浸润

诊断却很难,其中有以下几方面因素:①真菌负荷低,缺乏咯血等典型症状,影像学只见非特异性肺部浸润(持续或快速进展),少见典型 CT 表现和演变过程,血清 GM 试验敏感性低,COPD 合并 IPA 依据典型表现诊断者只占 5%~17%^[21]。②重度/极重度 COPD 患者多为老年人,病程迁延,肺功能差、肺气肿、肺大疱等因素限制了支气管镜等创伤性检查与活检,因此很难做出确诊诊断。另一方面,这部分患者通常基础疾病多、营养状况欠佳,一旦发生 IPA 病情进展迅速,延误诊断和治疗将导致死亡。在这种情况下,只能靠临床表现结合影像学检查、微生物检查以及血清学检查来综合判断。

具有以下临床特征的 COPD 患者应该警惕 IPA:①基础情况差,重度/极重度 COPD。②持续存在或快速进展的非特异性肺部浸润。③近期使用大剂量激素。④气急加重、持续支气管痉挛经过激素等充分治疗不缓解。⑤短期内病情恶化。⑥恰当而积极的抗生素治疗无效。一旦怀疑 IPA,连续监测 GM,测定值动态升高较基线升高有临床意义。同时积极进行呼吸道真菌检查,有条件的患者积极开展纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗(TBLB)、经支气管肺活检(TBLB)和(或)经皮肺穿刺活检。

对于合并呼吸衰竭(特别是 I 型呼吸衰竭)的 COPD 患者,支气管镜检查的风险相应增加。但是支气管镜检查具有以下优势,在有条件的患者应该积极开展:①采集下呼吸道标本,其曲霉培养或镜检阳性较痰标本或经人工气道吸引标本阳性的意义大,但是要注意的是在长期肺炎及广泛肺部病变时可能出现假阳性^[14]。②收集 BALF 进行 GM 试

验,其敏感性高出血清 GM 试验的一倍。③部分 IPA 患者支气管镜下可见黏膜溃疡、假膜等支气管真菌病表现。④可通过支气管镜进行组织活检,但是经支气管镜肺活检由于组织少、阳性率低,多建议在抗真菌治疗效果不好时采用^[14]。

总之,激素的应用是 COPD 患者发生 IPA 的重要高危因素,同时也决定了其临床表现缺乏典型 IPA 的特点,疾病早期 CT 无明显征像,晚期则以非特异性的实变为主,GM 试验阳性检出率低,另外曲霉在气道定植率高,痰培养曲霉阳性价值有限,然而下呼吸道标本及组织活检获取有难度。这些均导致诊断困难和延误,病死率增加。为避免 COPD 合并 IPA 的漏诊、误诊和过诊,建议采取图 1 所示诊断策略和程序。

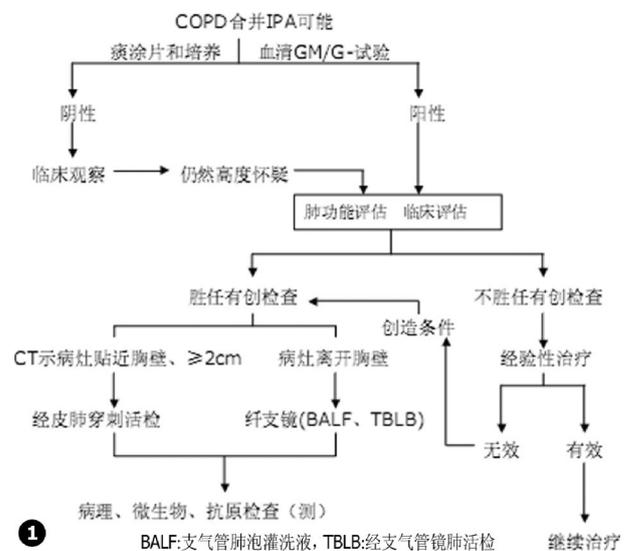


图 1 COPD 合并 IPA 的诊断策略和程序
Fig. 1 Diagnostic strategy for IPA in patients with COPD

参考文献

[1] Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(7):870-877.

[2] Ader F, Nseir S, Guery L, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(6):427-429.

[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] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Workshop report: global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [internet] (updated 2009). Available from: www.goldcopd.com.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. COPD 诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):8-17.

[6] Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients[J]. Med Mycol, 2009, 47 (Suppl 1): S271-S281.

[7] 周海军, 瞿介明, 邱双健, 等. 树突状细胞诱导抗细菌特异的 Th 免疫及皮质类固醇对其影响的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(7):449-454.

[8] Shao C, Qu J, He L, et al. Transient overexpression of gamma interferon promotes Aspergillus clearance in invasive pulmonary aspergillosis[J]. Clin Exp Immunol, 2005, 142(2):233-241.

[9] 牛颖梅, 童朝晖. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(4):295-297.

[10] Porras MC, Martinez RH, Mones JC, et al. Fatal Aspergillus myocarditis following short-term corticosteroid therapy for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Scand J Infect Dis, 2002, 34(3):224-227.

[11] Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6):1856-1861.

[12] Balloy V, Huerre M, Latgé JP, et al. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis [J]. Infect Immun, 2005, 73(1):494-503.

[13] Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003) [J]. Haematologica, 2006, 91(7):986-989.

[14] Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, et al. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2009, 4(2):279-287.

[15] 林英翔, 张鸿, 贺航咏, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺曲霉病的临床分析[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(9):515-518.

[16] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(1):27-34.

[17] Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(6):621-625.

[18] Bouza E, Guinea J, Pelaez T, et al. Workload due to Aspergillus fumigatus and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(5):2075-2079.

[19] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3):327-360.

[20] 中国内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8):697.

[21] 贺航咏, 詹庆元. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺曲霉病的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6):463-466.

[收稿日期] 2011-06-01
[本文编辑] 顾菊林

简 讯

2010 年 11 月 26 日科技部中国科学技术信息研究所在北京召开的 2010 年中国科技论文统计结果发布会公布,《中国真菌学杂志》2009 年的影响因子为 0.528,在 1 946 种中国科技论文统计源期刊中排名第 548,在 47 种基础医学类期刊中排名第 9,再次收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。谨向长期以来关心和支持我刊成长的广大读者、作者及各位专家表示由衷的感谢!

值此《中国真菌学杂志》创刊 5 周年之际,即日起,凡在 2011 年 12 月 31 日前通过邮政汇款方式(汇款方法详见征订单)征订 2012 年全年杂志者,2012 年投稿时可免收 1 次审稿费。

《中国真菌学杂志》编辑部