

慢性阻塞性肺病合并曲霉菌感染原因分析及治疗情况

陈克丽 李永霞

昆明医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科二病区 650000

〔摘要〕慢性阻塞性肺病（COPD）是一种慢性气道炎症，与气道炎症、免疫功能障碍和过度氧化应激有关。COPD 常见的诱因是感染，包括细菌、病毒的感染，而其病情恶化常伴有曲霉菌感染。近年来，分子技术的发展突飞猛进，使研究者对呼吸道真菌的临床诊断、治疗以及预后有了进一步的认识。曲霉属菌感染使 COPD 患者在以后发展为侵袭性肺曲霉病（IPA）的风险增加，尤其是进入重症监护病房（ICU）进行机械通气，明显增加了 COPD 的死亡率。本文旨在探讨 COPD 合并曲霉菌感染的流行病学、危险因素、临床特点及治疗的新进展。

〔关键词〕慢性阻塞性肺疾病；侵袭性曲霉菌病；呼吸系统感染

〔中图分类号〕R563 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165（2023）08-170-02

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一种以“持续且进行性进展的气流受限”为特征，呼吸科最常见的慢性疾病，是迄今四大类慢病（心脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、慢性呼吸道疾病）中唯一发病率和死亡率均呈进行性升高的疾病^[1]。慢性阻塞性肺病（COPD）已被认为是侵袭性曲霉病的危险因素。曲霉属的气道定植是慢性肺部疾病的共同特征。目前，重症患者 COPD 的发病率呈上升趋势^[2]。曲霉病主要是一种免疫功能低下的疾病，据报道，COPD 患者的发病率较高，与侵袭性曲霉病相关的死亡率超过 80%，部分原因是该疾病早期诊断困难。事实上，侵袭性曲霉病的诊断通常只能在尸检时做出^[3]。肺曲霉病（pulmonary aspergillosis）已是临床上常见的一种肺部真菌感染性疾病，临床上分 3 型：肺曲霉球、变态反应性曲霉病、侵袭性肺曲霉病（invasive pulmonary aspergillosis, IPA）^[4]。在 COPD 患者中，支气管上皮的纤毛活动、气道防御机制、吞噬宿主防御和自然杀伤淋巴细胞经常受损，这促进了分生孢子与上皮层的结合，促使曲霉孢子穿透下呼吸道，到达肺实质^[5]。临床资料显示，COPD 急性加重的病因不仅仅局限于细菌感染，患者合并真菌感染尤其是曲霉菌感染发生率不断增加，可导致患者病情进展，增加疾病死亡率，但临床尚未阐明慢性阻塞性肺病患者合并曲霉菌感染的发病机制，因此临床积极找出诱发疾病的危险因素，并予以有效干预对降低曲霉菌感染具有重要意义^[6]。下文将从 COPD 合并曲霉菌感染的流行病学、危险因素、临床特点及治疗进行综述。

1 COPD 合并曲霉菌感染的流行病学及危险因素

流行病学：Rapes 等于 1965 年将曲霉菌分为 18 个群 132 个菌种和 18 个变种，其中主要病菌有 10 种，包括烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉、土曲霉、米曲霉、棒曲霉等，其中以烟曲霉最常见。烟曲霉是曲霉菌的主要病原菌，多见于免疫缺陷或者免疫抑制患者自鼻和鼻窦开始的曲霉菌感染^[7]。近年来，随着免疫抑制患者的增多，侵袭性肺曲霉病（IPA）的发病率明显上升。慢性阻塞性肺疾病（COPD）合并 IPA 的发病亦不断增加。除恶性肿瘤、器官移植外，COPD 已成为 IPA 的第三大易患因素，文献报道有 2% 的 COPD 患者死于 IPA。尽管一开始有充分的治疗，COPD 患者合并 IPA 的死亡率仍然在 80% 以上。因此，继发于 COPD 的 IPA 应当引起

临床医生的高度重视^[8]。

危险因素：COPD 继发 IPA 的危险因素较多，几乎所有的 COPD 患者都有大剂量、不规范地使用糖皮质激素和广谱、高级别抗生素的病史。糖皮质激素可通过各种不同的分子机制影响中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞的吞噬作用，并能通过影响辅助型 T 细胞 1 和辅助型 T 细胞 2 的表达来调控细胞因子，以降低机体对于曲霉菌的清除能力。

首先，长期应用抗生素是曲霉菌感染的独立危险因素，研究发现：使用广谱抗菌素，起点越高，用药时间越长，感染曲霉菌风险越大。有文献报道，在慢性阻塞性肺病曲霉菌培养阳性患者中，约 22.1% 进展为侵袭性肺曲霉病（IPA），其与 COPD 患者长期联合使用广谱抗生素成正相关。其次，曲霉菌属机会致病性感染，在免疫力低下的患者最易发生，尤其在重症肺炎患者因免疫功能的紊乱，正常的呼吸道黏膜屏障受损，出现巨噬细胞、中性粒细胞功能的下降，各种免疫细胞对疾病反应能力的减弱，出现所谓的“免疫麻痹”现象^[9]。第三，很多研究报道发现在重度慢性阻塞性肺病、恶性肿瘤、2 型糖尿病、慢性肾衰竭、肺结核等慢性疾病患者中肺曲霉病的发生率明显增加^[10]。

2 COPD 合并曲霉菌感染的临床特点

2.1 临床表现

由于 COPD 急性发作患者一般临床症状重、病情危重，而且 COPD 合并 IPA 时临床表现无特异性，这就给早期诊断带来困难，除去原发病的临床症状，若患者在强有力的抗生素及足量平喘药、足量激素等治疗过程中，仍反复发作难以用基础疾病解释的呼吸困难、喘息、呼吸衰竭、肺部喘鸣音，应考虑合并 IPA 的可能性。继发 IPA 后会导患者预后更差。

2.2 影像学检查

肺真菌病的影像学表现较复杂多变，早期的胸部 X 线可能是正常的，IPA 在 X 线下可表现为多种形态：实变、结节、空洞、新月征。曲霉球：继发于肺空洞或扩张的支气管内，最常见于肺结核或结节病。过敏性支气管肺曲霉病（allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）：患者胸部 CT 可见支气管壁增厚及双轨征，为游走性和反复的肺部浸润，也可表现为小叶中心性结节、树芽征、肺实变、马赛克征、肺不张、肺纤维化、肺大疱、纤维空洞性病变、胸膜增厚

[11]. 慢性坏死性肺曲霉病 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, CNPA): 可表现为发生于肺上叶的肺实变, 并伴有空洞形成, 在空洞内可发现丝状、絮状和海绵状改变的特点, 空洞周围, 可出现实变影蜂窝状改变以及胸腔积液。另外对于某些慢性病患者, 短期内出现免疫力低下, 可出现上叶小片状磨玻璃影, 并伴有小结节周围的晕征。侵袭性肺曲霉病 (IPA): CT 将侵袭性肺曲霉病 (IPA) 分为两种类型: 气道侵袭性 (AIR) 或血管侵袭性 (ANG), 当 CT 显示支气管周围实变或支气管周围实变时, 考虑 AIR-IPA。当发现结节、空洞、晕征、梗塞状或肿块状实变时, 进行树芽模式和 ANG-IPA^[12]。

2.3 实验室检查

包括微生物学检查, 组织病理学活检, 影像学检查, 以 G 试验、GM 试验为主的抗原检测法、抗体检测法及以 PCR 为主的分子生物学方法。临床中常使用的微生物检查包括各种呼吸道标本真菌涂片、真菌培养等。真菌培养、组织病理学活检为 IPA 的“金标准”^[13]。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 阳性均为曲霉菌感染的证据。在哮喘和囊性纤维化患者中应同时进行烟曲霉菌 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 65.7% 和 63.5% (临界值为 0.7), 因此, 在诊断曲霉菌感染时推荐使用 BALF 而不是血清 GM^[14]。

3 治疗原则

唑类 (伏立康唑、伊曲康唑和泊沙康唑) 多年来一直被用作治疗和预防侵袭性曲霉病的主要抗真菌药物, 建议仔细监测唑类血清浓度、药物相互作用和可能的毒性^[15]。CPA (慢性肺曲霉病) 的治疗需要采取个体化的方法, 并要考虑医学和外科手术的选择。大多数曲霉菌种被认为对具有霉菌活性的三唑, 棘球素和两性霉素 B 敏感; 然而, 抗真菌药耐药性正在出现并有据可查, 这表明抗真菌药物的治疗, 需要与临床反应和真菌药敏试验相联合^[16]。伏立康唑可用于口服和静脉注射 (IV) 制剂, 并且仍然是侵袭性曲霉病的首选治疗方法。伊曲康唑有口服胶囊, 吸收不良限制了它的使用。泊沙康唑在体外对曲霉属具有高度活性, 但主要用于高危患者的侵袭性真菌感染 (IFI) 预防, 并作为难治性真菌感染患者的抢救疗法。艾沙康唑 (Isavuconazole) 是最近开发的三唑类药物, 具有抗透明霉菌的活性, 包括一些对其他三唑类药物敏感性降低的分离株。伏立康唑是大多数患者的治疗选择; 艾沙康唑、泊沙康唑和 L-AmB 是重要的替代药物。

如果技术上可行, 建议手术切除单纯曲霉球, 最好通过可视胸腔镜手术技术。建议对 CCPA (慢性空洞型肺曲霉病) 进行长期口服抗真菌治疗, 以改善整体健康状况和呼吸道症状, 阻止咯血并防止进展。咯血可以通过氨甲环酸和支气管动脉栓塞来控制, 很少手术切除, 咯血可能是治疗失败和 / 或抗真菌药物耐药的迹象。单个曲霉结节的患者如果没有完全切除, 则只需要抗真菌治疗, 但如果是多个曲霉结节, 他们仍然可能会从抗真菌治疗中受益, 并且需要仔细随访^[17]。

[参考文献]

[1] 任之栋. 慢性阻塞性肺疾病合并不同类型肺曲霉病

的危险因素及临床特征研究 [D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2022.

[2] Shahi M, Ayatollahi Mousavi S A, Nabili M, et al. Aspergillus colonization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [J]. *Curr Med Mycol*, 2015,1(3):45-51.

[3] Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, et al. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. [J]. *J CHEMOTHERAPY*, 2003,15(1):71-75.

[4] Xu X Y, Sun H M, Zhao B L, et al. Diagnosis of airway-invasive pulmonary aspergillosis by tree-in-bud sign in an immunocompetent patient: case report and literature review. [Z]. 2013: 23, 64-69.

[5] Gago S, Denning D W, Bowyer P. Pathophysiological aspects of Aspergillus colonization in disease. [Z]. 2019: 57, S219-S227.

[6] Tetz G, Cynamon M, Hendricks G, et al. In vitro activity of a novel compound, Mul-1867, against clinically significant fungi *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. [J]. *INT J ANTIMICROB AG*, 2017,50(1):47-54.

[7] 刘美芳, 高颖, 王登本, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病危险因素 Meta 分析 [J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(14):6-11.

[8] 吴克. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病相关危险因素及预后分析 [D]. 郑州大学, 2020.

[9] 林丽, 刘建惠, 胡立红, 等. 重症肺部感染合并侵袭性肺曲霉病的临床研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(11):2547-2549.

[10] Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. [Z]. 2010: 16, 870-877.

[11] 张金松, 郁知慧, 蔡红. 变态反应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 的临床与影像学特点研究 [J]. *中外医疗*, 2020, 39(25):7-9.

[12] Muñoz P, Vena A, Cerón I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. [Z]. 2014: 33, 1034-1040.

[13] 乔丽丽. 支气管肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺曲霉病早期诊断价值的研究 [D]. 郑州大学, 2022.

[14] 马艳良. 肺部曲霉感染的诊断与治疗 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(10):689-692.

[15] Valero C, Colabardini A C, Chiaratto J, et al. Aspergillus fumigatus Transcription Factors Involved in the Caspofungin Paradoxical Effect. [Z]. 2020: 11, null.

[16] Larkin P, Multani A, Beard O E, et al. A Collaborative Tale of Diagnosing and Treating Chronic Pulmonary Aspergillosis, from the Perspectives of Clinical Microbiologists, Surgical Pathologists, and Infectious Disease Clinicians. [Z]. 2020: 6, null.

[17] Denning D W, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. [Z]. 2016: 47, 45-68.