

# 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的研究现状与进展

祝子懿<sup>1,2</sup>, 周建英<sup>1\*</sup>

(1. 浙江大学医学院附属第一医院呼吸科, 浙江 杭州 310000; 2. 嘉兴市第二医院呼吸科, 浙江 嘉兴 314000)

**【摘要】**慢性阻塞性肺疾病是一种以持续的呼吸道症状和气流受限为特征的慢性疾病, 该病对曲霉病有较高的易感性。侵袭性肺曲霉病是一种由曲霉菌引起的严重肺部感染性疾病, 可致使慢性阻塞性肺疾病患者病情迅速恶化。因此, 临床医师需要早期诊断, 采取有效治疗措施。现对慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的发病机制、临床特征、诊断、治疗等四个主要方面进行综述分析, 旨在为临床诊疗提供借鉴。

**【关键词】**慢性阻塞性肺疾病; 侵袭性肺曲霉病; 曲霉菌; 发病机制; 临床特征

**【中图分类号】**R563

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2096-3718.2024.15.0137.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.15.045

慢性阻塞性肺疾病是一种常见且严重的呼吸系统疾病, 患者的肺部结构发生改变, 气道壁增厚, 黏液分泌增多, 进而引发气流受限和呼吸困难。曲霉菌是广泛存在于环境中的一种真菌, 其感染人体后可能导致侵袭性肺曲霉病。慢性阻塞性肺疾病患者呼吸道清除能力下降、防御屏障受损, 使得曲霉菌能够逃避宿主免疫系统的清除, 从而在肺部定植并引发感染, 因此慢性阻塞性肺疾病患者为曲霉菌感染的高危人群<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病患者肺部黏液分泌增多, 黏液中的蛋白质和糖类物质为曲霉菌提供丰富的营养来源<sup>[2]</sup>。反之侵袭性肺曲霉病又会进一步加剧慢性阻塞性肺疾病患者的肺部炎症和损伤, 致使患者病情迅速恶化, 甚至导致死亡, 两者相互作用形成恶性循环<sup>[3]</sup>。因此, 本文旨在探讨慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的发病机制、临床特征、诊断及治疗进展, 为临床治疗该疾病提供依据, 现综述如下。

## 1 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的发病机制

在正常情况下, 人体每日可能吸入曲霉孢子, 但免疫正常的个体能够通过气道纤毛的活动、咳出气道分泌物及呼吸道免疫细胞的吞噬作用, 将吸入的孢子有效清除, 因此曲霉感染并不常见。然而, 对于慢性阻塞性肺疾病患者, 由于气道上皮纤毛数量减少及纤毛运动能力减弱, 气道难以有效清除曲霉孢子, 这增加了曲霉孢子在气道内定植的风险<sup>[4]</sup>。慢性阻塞性肺疾病患者的气道上皮细胞和肺泡巨噬细胞等细胞膜受体, 诸如 Toll 样受体和 Dectin-1 受体, 其功能表现出明显下降; 同时, 肺泡巨噬细胞的数量降低, 且部分免疫蛋白的分泌亦存在不足<sup>[5]</sup>。这些综合性

因素共同削弱患者对曲霉孢子或菌丝的识别和清除能力, 从而显著增加慢性阻塞性肺疾病患者对曲霉的易感性。此外, 糖皮质激素的使用、广谱抗生素的应用、有创通气等也是促使慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的高危因素。糖皮质激素可以通过降低肺泡巨噬细胞的抗菌活性促进曲霉菌的生长; 广谱抗生素的应用可使细菌不断被抑制或杀死, 导致菌群失调, 感染曲霉菌; 有创通气是一种侵入性操作, 可导致患者存在不同程度的机械性损伤, 削弱机体黏膜屏障功能, 容易使曲霉菌直接进入机体导致感染<sup>[6]</sup>。

## 2 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的临床特征

慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病典型的临床表现主要有体温上升、持续咳嗽、咳出含有黏液或脓性或血性痰液、胸部疼痛、呼吸困难等。同时这些症状也可出现在急性加重的慢性阻塞性肺疾病患者中, 因此并发侵袭性肺曲霉病的慢性阻塞性肺疾病患者临床表现缺乏特异性, 使得临床医师在早期诊断时面临较大挑战。需要引起注意的是, 由于该病症存在侵蚀血管或形成血栓的风险, 进而可能导致咯血现象的出现, 这一症状显著区别于普通细菌感染<sup>[7]</sup>。该病症还可能诱发诸如胸膜炎和脓胸等严重并发症, 因此必须给予高度的关注与警惕。曲霉菌可在呼吸系统内寄生、定植进而播散至全身, 在肺外播散现象中, 脑部受累的现象尤为显著, 可能诱发癫痫、脑梗死、颅内出血、脑膜炎及硬膜外脓肿等诸多严重并发症。此外, 曲霉菌还可能散播至心脏、骨关节、腹膜、肝脏、肾脏、胃肠道、眼部、皮肤、食管及甲状腺等多个重要部位, 进而引发一系列相关症状的出现<sup>[8]</sup>。

作者简介: 祝子懿, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 呼吸病学。

通信作者: 周建英, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 呼吸病学。E-mail: zjzjy0613@163.com

影像学表现方面,高分辨率 CT 扫描技术具有极好的空间分辨率,这使得它能够清晰地显示血管的结构和细节,在展现与血管受累紧密相关的特异性影像学特征方面具有显著的优势。在疾病早期阶段,菌丝侵入并阻塞中小肺动脉,进而导致出血坏死性结节的形成,或以胸膜为基底产生楔形出血性梗死灶。在高分辨率 CT 图像上,这些早期病理变化呈现为胸膜下高密度结节实变影。随着病情的逐渐发展,数日之后可观察到晕轮征的影像学表现,即结节周围伴随磨玻璃样渗出的现象,且结节直径超过 1 cm,这种影像学表现多见于血管侵犯的初期阶段,并与病变周围出血具有紧密的相关性<sup>[9]</sup>。经过 10~15 d 的病程演变,实变区将逐渐经历液化与坏死阶段,最终发展成为空腔或展现出具有特征性的新月征影像。当病变沿支气管发生播散时,可观察到气道壁显著增厚,并伴随出现小叶中心小结节的影像表现,呈现典型的“树芽征”<sup>[10]</sup>。因此,慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病常见影像学表现包括肺部浸润影、实变影、结节影,伴或不伴空洞和胸腔积液,尤其当慢性阻塞性肺疾病患者同时出现以上多个影像学表现时,要考虑侵袭性肺曲霉病的可能。但在临床实践中,医师往往在慢性阻塞性肺疾病患者血半乳甘露聚糖抗原试验(GM 试验)阳性或呼吸道标本中检测出曲霉时才开始考虑曲霉感染的可能。

### 3 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断

**3.1 诊断标准** 2007 年,BULPA 等<sup>[11]</sup>针对慢性阻塞性肺疾病患者群体,正式提出了慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的明确诊断标准。继此之后,2012 年,BLOT 等<sup>[12]</sup>在充分借鉴 2008 年欧洲侵袭性肺曲霉病诊断标准的基础上,经过深入研究与探讨,进一步细化和完善了重症患者合并侵袭性肺曲霉病的诊断标准。具体而言,在入选标准上,明确规定下气道标本曲霉培养阳性作为必要条件;在诊断元素的拓展方面,标准纳入与曲霉感染密切相关的呼吸道症状与体征,包括但不限于咯血、呼吸困难、发热及胸痛等临床表现;在宿主因素方面,标准增加恶性肿瘤放化疗期间患者及入住重症监护室(ICU)的患者作为考虑因素;在影像学变化方面,标准强调肺部存在异常影像学表现的重要性,但并未特别强调特征性影像学变化。该标准在重症患者人群中展现出更为优越的适用性,在临床研究的过程中,该标准已经涵盖约 1/3 的慢性阻塞性肺疾病患者样本,但这些样本主要集中于入住 ICU 或接受大量糖皮质激素治疗的慢性阻塞性肺疾病患者群体。鉴于此,对于其他慢性阻塞性肺疾病患者群体,该标准的诊断有效性仍需进一步的科学研究加以验证与证实。

欧美地区发布的 2008 版及 2016 版侵袭性真菌病指南<sup>[13-14]</sup>均明确指出,针对侵袭性真菌病的确诊,必须依赖于对疑似病变部位进行穿刺获取的标本或无菌性组织,以及无菌性体液标本的培养或直接镜检,且上述检测结果必须呈现曲霉阳性。在临床诊断过程中,应全面、系统地考虑宿主因素、影像学表现及微生物证据等多方面信息。宿主因素主要包括粒缺状态和大剂量糖皮质激素的使用等特定情形,然而,并不包含慢性阻塞性肺疾病相关因素。这一诊断流程的严谨执行,对于确保侵袭性真菌病的准确诊断具有重要意义。在影像学表现方面,需含有实变现象(无论是否伴随晕轮征)、空气新月征或空洞等至少一项显著特征。同时,根据 2016 版欧美权威指南的明确指导,肺泡灌洗液 GM 试验可作为关键的微生物学证据,这具备突出的积极价值与重要意义。

有学者针对入住 ICU 的慢性阻塞性肺疾病患者合并侵袭性肺曲霉病的诊断标准对以往的诊断标准进行深入且细致的对比分析,研究结果显示,在诊断效力方面,入住 ICU 的慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断标准展现出了显著的优势,因而被认为在慢性阻塞性肺疾病人群中具有更高的适用性,其次是重症患者合并侵袭性肺曲霉病的诊断标准<sup>[15]</sup>。慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断标准主要适用于肺功能达到全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议(GOLD)定义中的Ⅲ级和Ⅳ级标准的患者群体,按照此标准,确诊慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的核心依据在于肺部病变部位的组织病理学或细胞病理学检查结果,必须明确显示存在曲霉菌丝及其引起的相关组织损害。同时,还需符合以下微生物学证据中的至少一项条件:(1)血清烟曲霉抗原抗体检测结果应为阳性;(2)下呼吸道样本的曲霉培养结果应为阳性;(3)通过直接分子免疫学方法或培养方法,能够清晰观察到曲霉菌丝的存在。目前,慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病缺乏明确的诊断标准,可联合使用指南来指导诊断。

**3.2 诊断方式** 在慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断过程中,首先需要对患者进行详细的病史询问和体格检查。这包括了解患者的既往病史、吸烟史、用药史等,以及观察患者的呼吸状况、肺部体征等。通过这些初步的信息收集,医师可以对患者的病情有一个大致的了解。但慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的症状缺乏特异性。临床经验总结发现,出现发热、哮鸣音增多、呼吸困难的患者较多,尤其经激素和抗生素治疗后症状持续无好转,或者原有的发热经抗感染治疗体温正常后再次发热,或者持续性发热、更换抗生素无效,这时就需要注意真菌感染,尤其是曲霉菌感染的可能<sup>[16]</sup>。



组织病理学检查是诊断侵袭性肺曲霉病的金标准,采用免疫组织化学方法,用标记的抗体或抗原对细胞或组织中的相应抗原或抗体进行定性、定位或定量检测,通过显色反应和显微镜进行观察。但组织病理学检查为侵入性操作,且不能判断曲霉菌种类,有些患者存在肺活检禁忌证,很难获得感染部位的病理学依据,且该检测方法成本高,难以广泛运用。

实验室检查是诊断慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的重要手段。通过血常规、生化检查等常规实验室检查,可以评估患者的全身状况,为后续的诊断和治疗提供依据。此外,痰培养、血清学检测等特异性检查也是必不可少的。痰培养可以明确致病菌的种类,但受到用药、温度等因素影响,可能对检测结果造成影响;血清学检测则可以检测患者体内是否存在特定的抗体,创伤相对较小,有助于快速检测真菌感染,但敏感性和特异性受到样本类型、使用抗菌药物情况而变化,而且交叉反应导致真菌种类之间可能出现假阳性结果<sup>[17]</sup>。血清/肺泡灌洗液GM检测对于早期诊断和治疗侵袭性肺曲霉病具有重要意义,临床应用广泛,但是也有多种因素导致GM试验假阳性,如其他侵袭性真菌(青霉菌、组织胞浆菌、球孢子菌等)感染、服用其他抗真菌药物、血液病和恶性肿瘤患者等非中性粒细胞减少患者(因中性粒细胞介导的免疫反应会降低或清除循环中相应抗原,血清GM几乎对曲霉菌感染没有诊断价值)<sup>[18]</sup>。

影像学检查方面,胸部X线片、CT扫描等影像学检查可以直观地显示肺部病变的情况,包括病变的部位、范围、形态等。这些影像学特征对于疾病的诊断和鉴别具有重要意义,但针对慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病缺乏特异性。欧洲癌症治疗研究组/美国国家过敏症与传染病研究所霉菌病研究组(EORTC/MSG)标准<sup>[19]</sup>中将出现晕征、空气新月征和实变空洞影列为诊断侵袭性肺曲霉病的影像学证据,但这种典型征象多见于粒细胞缺乏合并侵袭性肺曲霉病的患者,在慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病中少见。空气新月征虽有一定的特异性,但出现时病程往往已经超过10~15 d,缺乏早期提示作用。因此,影像学早期诊断慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病难度较大。

除了上述诊断方法外,近年来还有一些新的诊断技术被应用于慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断中。分子生物学技术可以通过检测致病菌的核酸序列来快速准确地诊断疾病<sup>[20]</sup>。但目前该方法价格昂贵,无通用的诊断标准化判定方法,还需要进一步的研究完善。

慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病感染目前临床上无可靠性高、操作性好的诊断方法,需要结合多种方法和技术进行综合评估。在进行侵袭性肺曲霉病的诊断过程中,需结合临床和影像学表现,合理采用实验室和病理检

查方法,避免误诊漏诊和过度诊断。此外,诊断还需依赖于曲霉感染的直接证据,或血清沉降素试验检测结果显示曲霉菌免疫球蛋白G(IgG)抗体呈阳性。同时在确诊侵袭性肺曲霉病之前,必须排除其他可能的疾病干扰,包括但不限于肺结核、非结核分枝杆菌感染、组织胞浆菌病和球孢子菌病等感染性疾病,以及肺癌、血管炎、类风湿性结节等非感染性疾病。通过详细的病史询问、体格检查、实验室检查、影像学检查及新的诊断技术的应用,医师可以更加准确地诊断疾病,为患者制定合适的治疗方案提供有力支持。

#### 4 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的治疗

针对慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病需要控制基础疾病的诱发因素,提高机体局部和全身免疫能力,比如改善营养状况,纠正低蛋白血症、改善营养状况,纠正粒细胞减少、停用或减少激素用量,停用抗菌药物或改用针对病原菌的窄谱抗菌药物、加强医疗器械的消毒等。

在慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的治疗中,药物治疗方案占据核心地位。目前治疗肺曲霉病主要有三唑类如伊曲康唑、伏立康唑,多烯类如两性霉素B,棘白菌素类如卡泊芬净等。临床首选抗真菌药物如伏立康唑、伊曲康唑等,能有效抑制曲霉菌的生长和繁殖,减轻感染症状。有临床研究表明,在慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的治疗上,伏立康唑比伊曲康唑更加有效<sup>[21]</sup>。对于难治性肺曲霉病,或者对伏立康唑或艾沙康唑有禁忌证的患者,可选用多烯类和棘白菌素类抗真菌药物。然而,药物治疗也存在一定的挑战,如药物不良反应、耐药性等问题,需要不断研究和探索新的治疗方法和手段,以更好地应对这一复杂病症。

此外,免疫治疗通过激活或调节免疫反应,以达到治疗目的,是近年来研究的热点。目前治疗曲霉菌感染的免疫疗法主要包括细胞免疫治疗,如输注固有细胞和过继性T淋巴细胞疗法,使用趋化因子如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等,以及抗体治疗和接种真菌疫苗。BANDERA等<sup>[22]</sup>报道了3例联合使用IFN- $\gamma$ 和GM-CSF治疗侵袭性肺曲霉病患者,结果显示,患者外周血白细胞增多,1型辅助性T淋巴细胞(Th1)反应增强,取得了良好的疗效。目前曲霉菌感染免疫治疗多局限于动物实验和临床前研究,需要更多的研究来验证其可行性。

#### 5 小结与展望

慢性阻塞性肺疾病作为一种常见的呼吸系统疾病,其患者往往因长期的气道炎症和气流受限而处于免疫力低

下的状态,这使得患者更容易受到各种病原体的侵袭,其中就包括曲霉菌。侵袭性肺曲霉病的发生与多种因素有关,包括慢性阻塞性肺疾病患者的基础疾病状态、免疫力下降、长期使用广谱抗生素和激素等。这些因素共同作用,使得慢性阻塞性肺疾病患者成为侵袭性肺曲霉病的高危人群。然而,由于侵袭性肺曲霉病的临床表现、体征和辅助检查缺乏高度的特异性,且国际尚无统一的诊断标准,这使得诊断过程变得尤为复杂和困难。因此,提高诊断准确性和敏感性,对于早期发现和治疗慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病具有重要意义。在治疗方面,目前针对慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的治疗策略主要包括抗真菌药物的应用、免疫调节治疗及改善慢性阻塞性肺疾病患者的基础疾病状态等。抗真菌药物是治疗侵袭性肺曲霉病的主要手段,但由于曲霉菌的耐药性问题日益严重,因此寻找新的抗真菌药物或治疗策略显得尤为重要。同时,免疫调节治疗也在慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的治疗中发挥着重要作用,通过提高患者的免疫力,有助于控制感染并减少疾病的复发。未来随着医学研究的不断深入和技术的不断进步,有望为慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断和治疗带来更多的突破和进展。

### 参考文献

- [1] 张蕾,杨青,赵钊,等.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的临床特征及危险因素分析[J].中华临床感染病杂志,2020,13(2):113-118.
- [2] 陈敏超,吴春玲,周建英.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的危险因素研究[J].预防医学,2022,34(10):1002-1006.
- [3] 王雪妃,田玉洁.慢性阻塞性肺疾病合并呼吸系统曲霉菌感染研究进展[J].中华医院感染学杂志,2022,32(24):3822-3826.
- [4] 肖云露.慢性阻塞性肺病合并侵袭性肺曲霉病危险因素及预后分析[D].重庆:重庆医科大学,2021.
- [5] 栗方,曹彬,曲久鑫,等.Dectin-1 和 TLR2/TLR3/TLR4 受体在免疫缺陷小鼠侵袭性肺曲霉菌病的表达[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(9):1626-1631.
- [6] 李迪婧,胡良安,张丹.慢性阻塞性肺疾病合并肺曲霉病危险因素的 Meta 分析[J].医学信息,2020,33(13):69-75,79.
- [7] 叶婷婷,何雨茜,梅清,等.重症医学科侵袭性肺曲霉病临床特征分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(5):332-337.
- [8] 汤健丽,李征途,叶枫.流感相关肺曲霉病的流行病学和诊治进展[J].华西医学,2020,35(1):1-4.
- [9] 杨仁恒.慢性阻塞性肺疾病并侵袭性肺曲霉菌病患者的临床表现及胸部 CT 表现分析[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(1):105-107.
- [10] 石健庭,黄林洁,江山平.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的研究进展[J].临床内科杂志,2018,35(5):356-358.
- [11] 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.
- [12] BLOT S I, TACCONE F S, ABEELE A M V D, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(1): 56-64.
- [13] PAUW B D, WALSH T J, DONNELLY J P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group(EORTC/MSG) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [14] PATTERSON T F, THOMPSON G R, DENNING D W, 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.
- [15] HUANG L N, HE H Y, JIN J J, et al. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 209.
- [16] 周倩宜.慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的研究进展[J].中国综合临床,2014,30(1):101-103.
- [17] 马艳良.肺曲霉菌感染的诊断与治疗[J].临床内科杂志,2020,37(10):689-692.
- [18] 郭萍,刘洋,魏丹丹,等.肺泡灌洗液半乳甘露聚糖试验对慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病的诊断价值及影响因素分析[J].实验与检验医学,2020,38(5):827-831.
- [19] ULLMANN A J, AGUADO J M, ARIKAN-AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(1): e1-e38.
- [20] 高东田,刘利华,申爱华,等.侵袭性肺曲霉菌感染实验诊断新进展[J].检验医学,2021,36(4):453-461.
- [21] 顾永丽,程聪,孙莹,等.伏立康唑与伊曲康唑治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺曲霉菌感染的循证药物经济学评价[J].中国医院药学杂志,2020,40(21):2255-2259.
- [22] BANDERA A, TRABATTONI D, FERRARIO G, et al. Interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony stimulating factor therapy in three patients with pulmonary aspergillosis[J]. Infection, 2008, 36(4): 368-373.