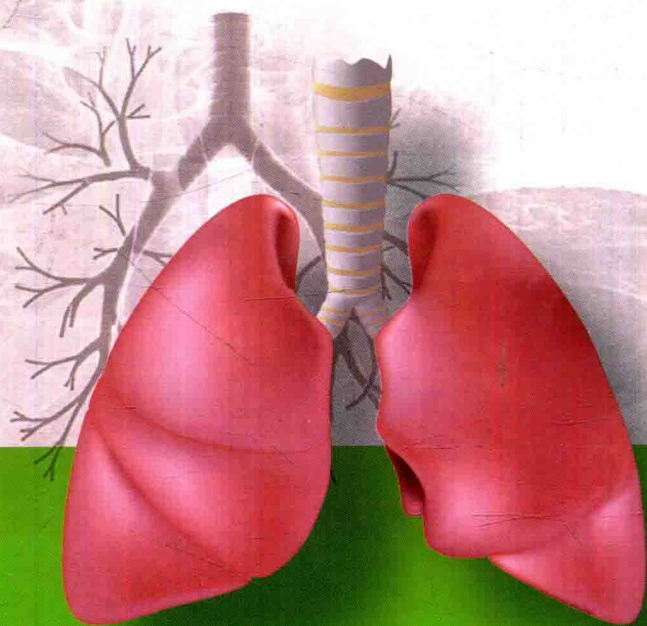


肺曲霉病 临床诊治评析

主编 邱 晨 陆普选 吴诗品



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

肺曲霉病 临床诊治评析

主 编

邱 晨 陆普选 吴诗品

副主编

傅应云 苏冬娜 宋卫东 成官迅

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肺曲霉病临床诊治评析/邱晨,陆普选,吴诗品主编. —北京:
人民卫生出版社,2017

ISBN 978-7-117-24776-4

I. ①肺… II. ①邱…②陆…③吴… III. ①肺疾病-诊疗
IV. ①R563

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第169922号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

肺曲霉病临床诊治评析

主 编:邱 晨 陆普选 吴诗品

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京画中画印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:19

字 数:462千字

版 次:2017年8月第1版 2017年8月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-24776-4/R·24777

定 价:138.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|-----------------|-----|----------------|
| 丁洁珠 | 北京大学深圳医院 | 陈丹丹 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 马威 | 深圳市龙岗区第三人民医院 | 陈延伟 | 深圳市第六人民医院 |
| 王辉 | 深圳市第三人民医院 | 陈步东 | 首都医科大学附属北京胸科医院 |
| 王光锁 | 暨南大学第二临床医学院 | 陈怀生 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 王凌伟 | 暨南大学第二临床医学院 | 陈洪涛 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 尹慧 | 北京大学深圳医院 | 陈培芬 | 深圳市第三人民医院 |
| 邓启文 | 深圳市第六人民医院 | 卓宋明 | 深圳市龙岗区中心医院 |
| 邓国防 | 深圳市第三人民医院 | 金红涛 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 邓群益 | 深圳市第三人民医院 | 金常娥 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 卢月梅 | 暨南大学第二临床医学院 | 周嘉璇 | 广州医科大学附属第一医院 |
| 史菲 | 暨南大学第二临床医学院 | 郑健 | 深圳市第三人民医院 |
| 成志强 | 暨南大学第二临床医学院 | 洪澄英 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 成官迅 | 北京大学深圳医院 | 袁静 | 深圳市第三人民医院 |
| 朱富强 | 暨南大学第二临床医学院 | 徐平 | 北京大学深圳医院 |
| 刘雪燕 | 暨南大学第二临床医学院 | 高伟 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 孙雄飞 | 暨南大学第二临床医学院 | 郭晓静 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 苏冬娜 | 暨南大学第二临床医学院 | 唐文辉 | 深圳市蛇口人民医院 |
| 李娜 | 深圳市龙岗区中心医院 | 涂力 | 北京大学深圳医院 |
| 李晓芬 | 江西省人民医院 | 黄嵘 | 北京大学深圳医院 |
| 李晓鹤 | 深圳市第三人民医院 | 黄霞 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 李晶晶 | 湖北医药学院附属十堰市人民医院 | 黄文蒂 | 北京大学深圳医院 |
| 杨健 | 暨南大学第二临床医学院 | 黄国鑫 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 杨敏洁 | 暨南大学第二临床医学院 | 黄晓燕 | 广州医科大学附属第一医院 |
| 吴迪 | 暨南大学第二临床医学院 | 龚静山 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 吴诗品 | 暨南大学第二临床医学院 | 彭树松 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 吴森泉 | 东莞市人民医院 | 韩慧 | 北京大学深圳医院 |
| 吴福成 | 暨南大学第二临床医学院 | 韩雪梅 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 邱晨 | 暨南大学第二临床医学院 | 喻晴 | 南方医科大学附属珠江医院 |
| 何玉麟 | 南昌大学第一附属医院 | 傅应云 | 暨南大学第二临床医学院 |
| 何正强 | 暨南大学第二临床医学院 | 曾辉 | 深圳市第三人民医院 |
| 余治健 | 深圳市第六人民医院 | 曾庆思 | 广州医科大学附属第一医院 |
| 宋卫东 | 北京大学深圳医院 | 曾剑锋 | 深圳市第三人民医院 |
| 张平 | 东莞市人民医院 | 谢汝明 | 首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 张倩倩 | 河南省周口市中心医院 | 蔡雅舟 | 北京大学深圳医院 |
| 张路坤 | 深圳市第三人民医院 | 漆婉玲 | 南昌大学第一附属医院 |
| 陆普选 | 深圳市慢性病防治中心 | 鄢孟洁 | 暨南大学第二临床医学院 |

前言

肺曲霉病是一种由曲霉感染引起的肺部疾病，主要由烟曲霉引起。根据 2011 年刘又宁教授牵头进行的我国大规模的多中心研究结果，在非血液恶性疾病患者的肺真菌病中，肺曲霉病占 37.9%，高居首位。近年来，由于广谱抗生素、细胞毒药物、免疫抑制剂和肾上腺皮质激素等的广泛应用及器官移植和艾滋病病人的不断增加，该病有逐年增加的趋势。曲霉属感染已成为免疫缺陷人群如持续粒细胞缺乏、HIV 感染、遗传性免疫缺陷病病人及同种异体造血干细胞移植和肺移植受者发病和致死的重要原因。

为帮助临床医师正确诊断和规范治疗肺曲霉病、制订合理的治疗方案，特组织活跃在临床一线的 60 多位中青年学者，包括在呼吸内科、感染内科、ICU、影像诊断科、病理科、微生物科等多专业工作的专家编撰此书。本书收集了经微生物学、病理学确诊为肺曲霉病的病例，特别精选了临床上容易漏诊、误诊及治疗决策困难的典型案例，以图文并茂的形式叙述肺曲霉病的病史特点、实验室检查和影像学特征、临床诊断、鉴别诊断要点及治疗原则。由富有经验的临床专家对每一个病例进行案例分析点评，在深度和广度上作进一步地论述。通过对每一份病例的临床诊治评析，培养一线医师的临床思维、提高肺曲霉病的诊治水平和解决临床实际问题的能力。

本书内容翔实丰富、重点突出、实用性强，是一本独具特色的肺曲霉病临床诊治的专业书籍，对呼吸科、感染科、肿瘤科、ICU 及影像诊断科、病理科、微生物科的医务工作者和医学生等均有一定的参考价值。

本书各位编者在收集病例过程中付出了艰辛的劳动，参阅了大量的国内外文献及相关指南。在此谨向各位编者致以真诚地感谢。同时感谢人民卫生出版社积极策划、指导、推动本书的编写。感谢所有对本书付出辛苦工作和慷慨贡献的专业技术人员。

在本书的编写过程中，我们努力追踪学科最新发展动向，并希望尽可能详细地阐述每一个病例。但由于肺曲霉病诊治技术发展迅速、指南不断推陈出新，加上编者的水平和编写时间有限，难免错谬，不足之处，敬请读者不吝指正。

邱 晨 陆普选 吴诗品

2017 年 5 月 20 日

目 录

第一章 肺曲霉病的基础与临床	1
第一节 病原学	1
第二节 流行病学	3
第三节 病理及发病机制	3
第四节 临床表现	5
第五节 诊断	6
第六节 临床分型	8
第七节 治疗和随访	10
第二章 肺曲霉病典型病例精选	13
第一节 酷似结核的肺曲霉病	13
病例 1 反复咯血 1 年,加重 4 天	13
病例 2 反复咯血 15 个月余,再发 6 天	17
病例 3 反复咯血 2 年余	21
病例 4 间断咳嗽、咳痰伴咯血 1 年	24
病例 5 反复气促和咯血 6 年余	28
病例 6 间断咳嗽、咳痰、痰中带血 9 个月	36
病例 7 发现右上肺病变 3 年,右上肺部分切除术后间断咯血 1 年	41
病例 8 咳嗽、咳痰 2 年,加重伴咯血 1 个月	45
病例 9 反复咯血 4 年余,加重 10 余天	50
病例 10 咯血 3 天	54
病例 11 反复咳嗽、咳痰、咯血 3 年余,加重 1 个月	60
病例 12 咯血后发现右上肺肿块影 3 个月余	65
第二节 胸闷胸痛为突出表现的肺曲霉病	69
病例 1 咳嗽、咳痰 1 年余,右侧胸痛 3 个月	69
病例 2 间断胸闷、咳嗽 3 年	75
病例 3 胸闷、胸痛 1 年余	82
病例 4 咳嗽、右侧胸痛 5 天	86
病例 5 反复咳嗽 4 年,活动后气促 1 年,加重 1 周	92
第三节 发热为突出表现的曲霉病	97
病例 1 咳嗽、咳痰、发热伴气喘 20 天	97
病例 2 发热、咳嗽 1 周,咯血 2 天	101
病例 3 诊断“急性髓细胞白血病部分成熟型”6 个月	106

病例 4 反复咳嗽、咳痰伴发热半年	112
病例 5 四肢关节痛 1 个月余, 咳嗽伴发热 3 天	116
病例 6 发热、咳嗽、咳黄色痰 1 个月	123
病例 7 发热、咳嗽、痰中带血丝 1 个月	129
病例 8 发热、咳嗽 5 天	138
病例 9 发热、咳嗽、气喘 20 余天	144
第四节 咯血为突出表现的曲霉病	151
病例 1 咳嗽、咳血痰 1 个月	151
病例 2 反复咳嗽、咳痰、气促 5 年余, 加重伴咯血 8 个月	155
病例 3 反复咳嗽、咯血 20 年, 再发 1 天	161
病例 4 咳嗽、咳痰、咯血 1 年	165
病例 5 反复咯血 2 年多, 再发 3 个月	170
病例 6 咳嗽、咳痰 1 年余, 咯血 8 天	175
病例 7 阵发性咳嗽、咯血 3 个月	179
病例 8 反复咳嗽、咳血丝痰 1 年余	183
病例 9 反复咳嗽、咯血 1 年, 加重 20 天	187
病例 10 反复咳嗽、咳痰、咯血 6 年余, 再发加重 1 天	191
病例 11 间断咯血 4 个月余	195
病例 12 咯血 2 年余, 加重 1 天	199
病例 13 反复咳嗽、咯血痰 3 年, 再发 1 个月	204
病例 14 反复咳嗽、咳痰 19 年, 加重伴咯血 7 天	209
病例 15 间断咯血 5 年, 加重 1 年	219
病例 16 咳嗽、咳痰 2 年, 加重伴咯血半个月	224
病例 17 反复咳嗽 10 余年, 间断咯血 2 年	228
第五节 气促为突出表现的肺曲霉病	234
病例 1 咳嗽、咳痰、喘息 26 年, 加重 2 周	234
病例 2 咳嗽、气促 4 个月余, 加重 1 个月	239
病例 3 左侧腰部隐痛 3 年, 胸闷、气促 2 个月余	246
病例 4 胸部不适、心悸伴活动后气喘 1 个月余	251
第六节 咳嗽咳痰为突出表现的肺曲霉	255
病例 1 咳嗽半年	255
病例 2 反复咳嗽、咳痰、气促 3 年余, 加重 1 个月	259
病例 3 反复咳嗽、咳痰 1 年余	264
病例 4 咳嗽 2 个多月	268
病例 5 咳嗽 3 个月余	273
第七节 无症状的肺曲霉病	278
病例 1 右上肺占位性病变 1 天	278
病例 2 体检发现肺部占位性病变 3 天	283
病例 3 体检发现右下肺结节影 9 个月余	286

肺曲霉病的基础与临床

曲霉 (aspergillus) 是一类在自然界广泛存在的真菌。曲霉病 (aspergillosis) 是由曲霉引起的机体感染、过敏、中毒等疾病。肺曲霉病 (pulmonary aspergillosis) 往往是病人通过呼吸道吸入空气中散播的孢子而致病, 根据病人免疫状态及潜在肺部基础疾病的不同, 可以造成肺部多种形式的损害及临床、影像学表现。基于导致肺曲霉病的危险因素广泛存在 (如艾滋病和结核病的流行、糖皮质激素的大量使用及器官移植的广泛开展等) 和诊断技术的不断提高, 使得该病的发病率呈增高趋势, 已经成为免疫功能低下患者致命性感染性疾病。由于目前诊断手段的改进与诊断水平的提升, 使临床所见的肺曲霉病更具有多样性, 给临床医生诊疗此病提出了更大的挑战。因此, 熟悉各类肺曲霉病的临床诊断要点与治疗原则十分必要。

肺曲霉病是一种由曲霉引起的支气管和 (或) 肺部疾病, 主要由烟曲霉引起。2015 年欧洲临床微生物学和感染性疾病联合会 (European Society of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, ESCMID) 与欧洲呼吸学会 (European Respiratory Society, ERS) 合作, 总结了关于慢性曲霉病的前期研究成果, 发布了《2015 慢性肺曲霉病诊断和治疗临床指南》, 替代了《2014 ECCMID 曲霉指南》。美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 就曲霉病临床关注的热点问题, 总结现有不同类型曲霉病相关证据, 于 2016 年发布了新版《曲霉病诊治指南》, 替代 2008 年旧版指南。本书编者和专家参考最新曲霉病相关指南, 结合肺曲霉病的临床病例进行总结分析和点评, 旨在为临床医生提高肺曲霉病的诊治水平提供参考。

第一节 病原学

曲霉在自然界中分布很广, 约占空气中真菌的 12%, 主要以枯死的植物、动物的排泄物及动物尸体为营养源, 为寄生于土壤中的腐生菌。曲霉是一类性状相似的丝状真菌的总称, 属于曲霉属。曲霉的营养菌丝具有分隔; 菌丝的一部分形成长而粗糙的分生孢子梗, 顶端产生烧瓶形或近球形的顶囊, 表面产生许多小梗 (一般为双层), 小梗上附着成串的表面粗糙的球形分生孢子。分生孢子梗、顶囊、小梗和分生孢子合成孢子头 (图 1-1-1)。已知的曲霉至少有 170 种以上, 分生孢子可以是黄色、绿色、黑色、褐色、橙色等颜色。这些颜色不一样, 是菌种鉴定的依据。分生孢子梗生于足细胞上, 并通过足细胞与营养菌丝相连。曲霉孢子穗的形态, 包括分生孢子梗的长度、顶囊的形状、小梗着生是单轮还是双轮, 分

孢子的形状、大小、表面结构及颜色等，都是菌种鉴定的依据。曲霉最适生长温度为 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。引起人类疾病最常见的是烟曲霉，其次为黄曲霉和黑色曲霉。其他少见的曲霉还有白色曲霉、灰绿曲霉、寄生曲霉、土曲霉、杂色曲霉和小巢形曲霉等。

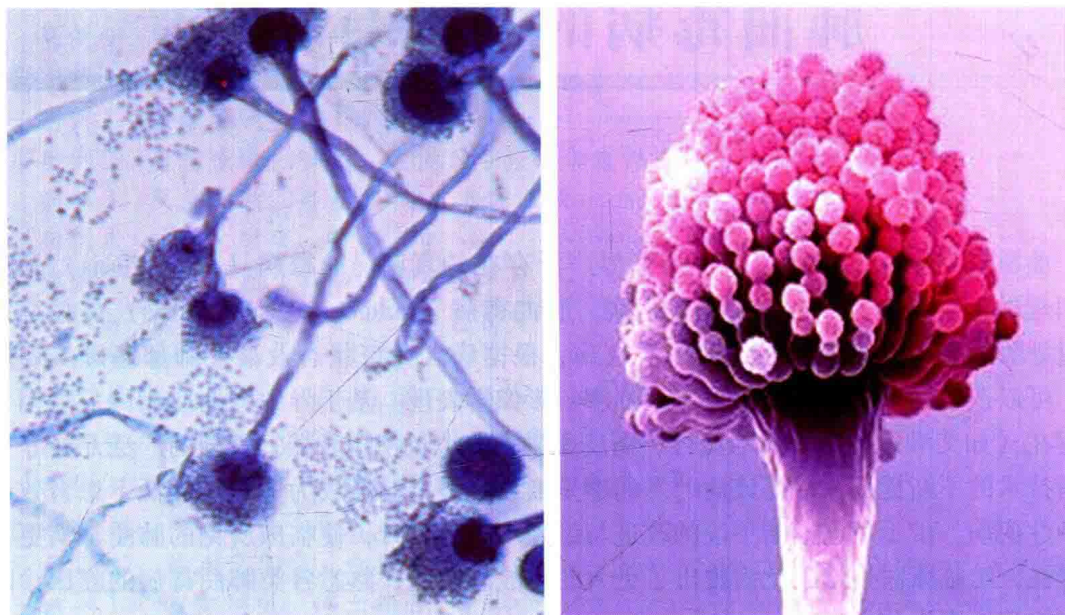


图 1-1-1 曲霉的形态

散布在空气中的分生孢子在有利的条件下菌丝可伸长增殖。菌丝形成分隔即可产生两个独立的细胞。此外称为子囊孢子的有性孢子也具有增殖的能力。显微镜下在病变部位可见大量的中性粒细胞浸润，其中可见呈Y字形分支即 45° 分支的有隔壁的菌丝（图 1-1-2）。

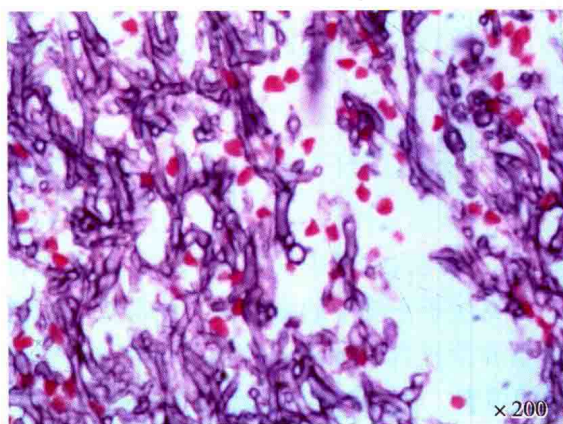


图 1-1-2 曲霉涂片

大量菌丝和孢子，菌丝缠绕形成团状，菌丝有隔，可见 45° 分支（PAS 染色）

第二节 流行病学

曲霉广泛分布于自然界,可存在于土壤、空气、植物、野生或家禽动物及飞鸟的皮毛中,也常见于农田、马棚、牛栏、谷仓等处。可寄生于正常人的皮肤和上呼吸道,但一般正常人对曲霉有一定的抵抗力,不引起疾病。曲霉病大多为继发性,当机体抵抗力降低时,致病菌主要经呼吸道侵犯肺部,也可侵犯皮肤、黏膜。严重者可发生败血症,使其他组织和系统受累。近年来发现一些曲霉可致癌。过敏体质者吸入曲霉孢子可触发 IgE 介导的变态反应引起支气管痉挛。

正常健康人吸入曲霉可不致病,但若机体抵抗力下降则容易发病。该病多在糖尿病、血液病、恶性肿瘤、大面积烧伤、严重营养不良或其他慢性消耗性疾病的基础上发生,或因长期应用抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂而诱发。也常继发于支气管扩张、空洞性肺结核、肺囊肿、肺脓肿、肺癌等结构性肺病。

肺移植患者所有真菌感染中肺曲霉感染占 44%,实体器官移植后肺曲霉病发病率约为 21%,造血干细胞移植肺曲霉病的发病率国内报道为 14%~25%,美国为 31%。2011 年由刘又宁教授牵头进行的我国大规模的多中心研究结果显示,在非血液恶性疾病患者的肺真菌病依次为肺曲霉病 180 例 (37.9%),肺念珠菌病 162 例 (34.2%),肺隐球菌病 74 例 (15.6%),肺孢子菌病 23 例 (4.8%),肺毛霉病 10 例 (2.1%),肺马内菲青霉病 4 例,组织胞浆菌病 2 例。但总的来讲,目前肺曲霉的发病率尚缺乏准确的统计数据。

全球范围内,结核感染是慢性曲霉病最常见的危险因素。早期英国研究发现,结核治疗后痰液结核分枝杆菌阴性 1 年的患者中,14% 的患者检测出曲霉;痰液结核分枝杆菌阴性 4 年的患者中,22% 的患者检测出曲霉。而痰液结核分枝杆菌阴性 1 年的患者中,曲霉抗体阳性率为 25%。这些研究结论尚有被低估的可能性。研究指出,全球范围内继发于结核的慢性曲霉病患者可能多达 120 万人。在条件较差的医院中,慢性曲霉病可能被误诊为既往结核治疗的并发症,部分患者可能被误诊为结核复发,因为慢性曲霉病与结核的症状非常类似。

第三节 病理及发病机制

肺曲霉病的病变早期为弥漫性浸润渗出性改变;晚期为坏死,化脓或肉芽肿形成。病灶内可找到大量菌丝。菌丝穿透血管可引起血管炎、血管周围炎、血栓(菌栓)形成等,血栓(菌栓)形成又使组织缺血、坏死。病理上根据曲霉菌丝是否侵及肺组织(在气道侵及支气管上皮细胞基底膜),肺曲霉病分为侵袭性和非侵袭性。侵袭性多为急性病程,分为血管侵袭性和气道侵袭性。非侵袭性多见于慢性曲霉病,菌丝局限在肺原有空腔内、不侵及肺组织,呈慢性病程。侵袭性和非侵袭性肺曲霉病尚有中间型称为亚急性侵袭性肺曲霉病或慢性坏死性肺曲霉病。

急性侵袭性曲霉病呈现广泛的浸润性肺炎或局限性肉芽肿,也可引起坏死、化脓、形成多发性小脓肿(图 1-3-1)。

典型曲霉感染后早期出现胸膜下密度增高的结节实变影,数天后病灶周围可出现

“晕轮征”，表现为 CT 影像上出现的实变结节周围密度略低于结节而明显高于肺组织密度的磨玻璃样类环形阴影。其病理生理基础是曲霉破坏肺部小血管，导致肺实质出血性梗死，早期病灶中心坏死结节被出血区围绕所导致。多见于肺曲霉病的早期，具有特征性（图 1-3-2，图 1-3-3）。

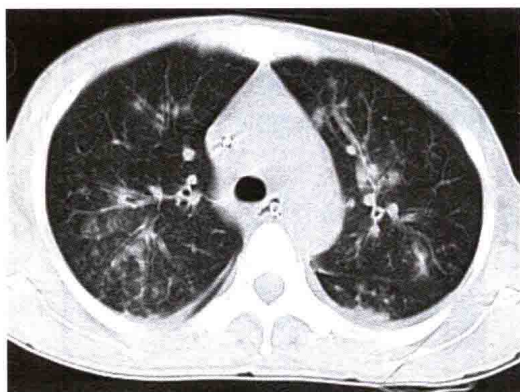


图 1-3-1 急性侵袭性曲霉病

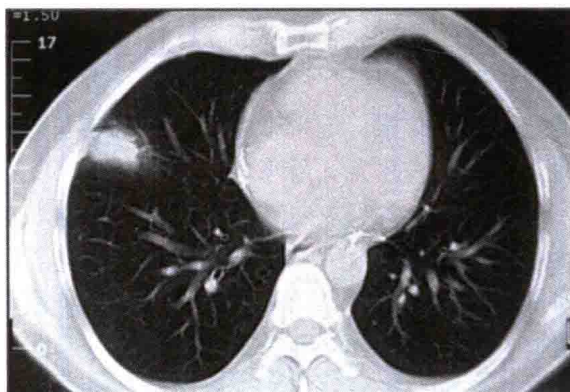


图 1-3-2 曲霉病
曲霉结节伴晕轮征

曲霉感染后约 10~15 天肺实变区液化、坏死，出现典型的“空气新月征”；空气新月征曾认为是曲霉球的特异征象，特点是随着体位的变动，空洞或空腔内的霉菌球可移动，但始终位于近地位。该征象的形成被认为是肺实变区梗死肺组织收缩的结果（图 1-3-4），也见于曲霉在已有的空腔内形成球形病变的结果。

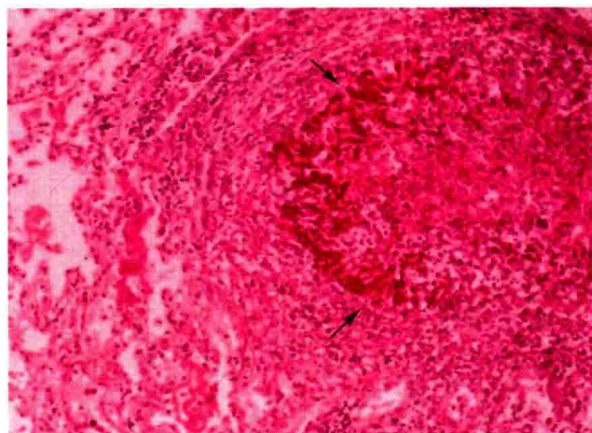


图 1-3-3 曲霉病
晕轮征的病理基础是出血性结节灶

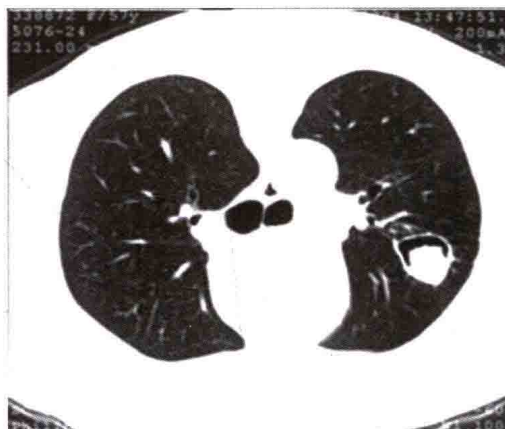


图 1-3-4 曲霉病
CT 表现空气新月征

在已存在的空洞性肺部病变内的非侵袭性或极轻微的局限性侵袭性曲霉感染，可形成曲霉球或引起其他类型慢性曲霉病。曲霉球常常发生于支气管扩张、肿瘤或结核及其他慢性肺感染所致的肺空洞内，并在其中逐渐增大（图 1-3-5）。在罕见的情况下可发生慢性坏死性曲霉病，通常与皮质类固醇治疗相关。

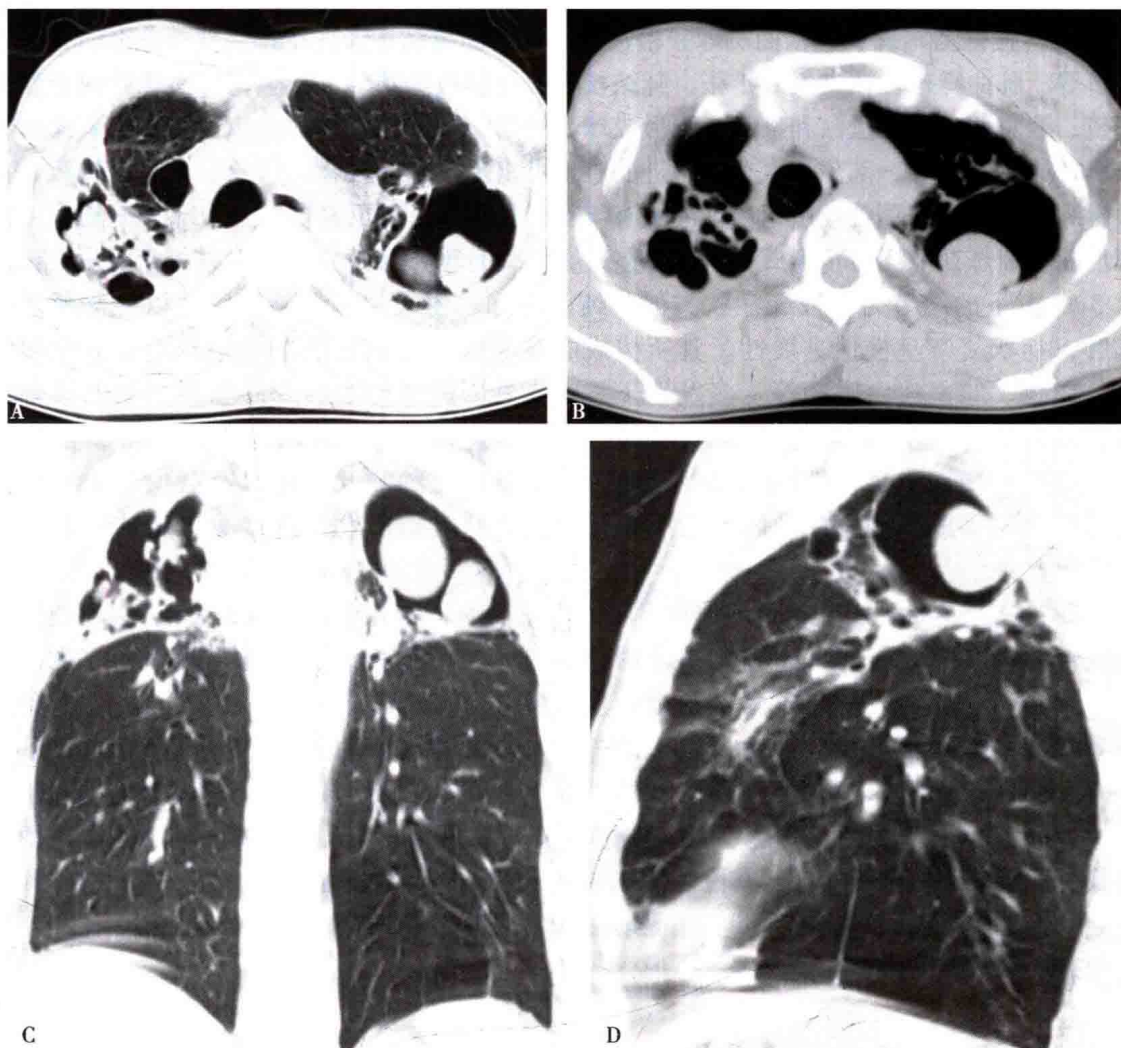


图 1-3-5 慢性纤维空洞型肺结核并曲霉球

第四节 临床表现

侵袭性肺曲霉病常快速蔓延，如不及时积极地治疗，将引起进行性的最终致命性的呼吸衰竭。肺外弥散性曲霉病可侵及肝、肾、脑或其他组织，常可致命。肺部变应性曲霉病可引起与真菌侵袭组织无关的炎性浸润。

1. 非致敏性肺曲霉病临床表现分两型

(1) 急性或亚急性侵袭性曲霉病：大量曲霉孢子被吸入后引起急性支气管炎，若菌丝侵袭肺组织，则引起广泛的浸润性肺炎或局限性肉芽肿，也可引起坏死、化脓、形成多发小脓肿。患者主要表现为高热或不规则发热、咳嗽、气促，咳绿色脓痰，伴有出血时咳咖啡色痰。胸痛、咯血、呼吸困难，以及播散至其他器官引起的相应症状和体征。体检发现肺部有干、湿啰音。X线早期可出现局限性或双肺多发性浸润，或结节状阴影，病灶常迅速扩大融合成实变或坏死形成空洞；或突然发生大的、楔形的、底边对向胸膜的阴影，类

似于“温和的”肺梗死。少数出现胸腔积液征象。

(2) 慢性曲霉病：包括曲霉球、慢性空洞性肺曲霉病、慢性纤维化性肺曲霉病和曲霉结节等。肺曲霉球常在支气管扩张、肺结核等慢性肺疾患基础上发生，菌丝在肺内空腔中繁殖、聚集并与纤维蛋白和黏膜细胞形成球型肿物，不侵犯其他肺组织。多数患者无症状或表现原发病症状，部分病人在病情进展时也可出现发热、咳嗽、气急、咳黏液脓痰，其中含绿色或咖啡色颗粒。由于菌球周围有丰富的血管网，可反复咯血。肺部X线检查可见圆形曲霉球悬在空洞内，形成一个新月体透亮区，有重要诊断价值。曲霉结节症状轻微，以3cm以下的结节为特征，症状类似单纯曲霉球。慢性空洞性肺曲霉病以前称复杂曲霉肿，症状复杂呈慢性进展性。其所构成的衰弱综合征包括慢性肺功能不全、长期低热、咳嗽、咳血痰、脓痰等。多发生于具有支气管肺结构性病变的患者，预先具有空洞，其内可含或不含曲霉球。患者肺部具有多发空洞，是多空洞形成和扩增或预先存在的空洞扩增而成。慢性纤维化性肺曲霉病呈现广泛的肺纤维化累及至少两个肺叶伴有慢性空洞型曲霉病，导致肺功能严重受损，症状类似慢性空洞型曲霉病，但肺功能下降更严重。

2. 变态反应性曲霉病 过敏体质者吸入大量含有曲霉孢子的尘埃，引起过敏性鼻炎、支气管哮喘，支气管炎等。吸入后数小时出现喘息、咳嗽和咳痰，可伴发热。大多数患者3~4天缓解，如再吸入又复发上述症状，痰中可检出大量嗜酸性粒细胞和菌丝。培养见曲霉生长，血嗜酸性粒细胞增多($>1.0 \times 10^9/L$)，血清IgE $>1000\text{ng/ml}$ 。

由于曲霉是环境中的常见菌落，痰培养阳性有可能是由于环境空气中孢子污染所致或慢性肺部疾病患者的定植菌落。曲霉球病人的痰液中常不能培养出曲霉，因为空洞的壁可将其与气道隔断。痰培养甚至在侵袭性肺曲霉病患者中阳性率也不高，但在中性粒细胞减少症、接受皮质类固醇治疗或艾滋病等易感病人的痰液或支气管灌洗液培养阳性，则是存在侵袭性曲霉病的强有力的证据。

第五节 诊 断

肺曲霉病的确诊依据是：危险因素 ≥ 1 项，1项主要或2项次要临床特征以及1项微生物和（或）组织病理学依据。微生物学依据需要排除标本污染可能，组织病理学依据为诊断肺曲霉病的金标准。

一、危险因素（宿主因素）

1. 外周血WBC $< 0.5 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞减少或缺乏，持续 >10 天；
2. 体温 $>38^\circ\text{C}$ 或 $<36^\circ\text{C}$ ，并伴有下列情况之一：
 - (1) 此前60天内出现过持续的中性粒细胞减少(≥ 10 天)；
 - (2) 此前30天内曾接受或正在接受免疫抑制剂治疗；
 - (3) 有侵袭性真菌感染史；
 - (4) AIDS患者；
 - (5) 存在移植物抗宿主病；
 - (6) 持续应用糖皮质激素（简称激素）3周以上；

(7) 有慢性基础疾病;

(8) 创伤、大手术、长期住 ICU、长时间机械通气、肺内留置导管、全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素等 (任何 1 项)。

二、临床特征

1. 主要临床特征 感染早期胸部 X 线和 CT 检查可见胸膜下密度增高的结节影, 病灶周围可出现晕轮征; 发病 10~15 天后, 肺实变区液化、坏死, 胸部 X 线和 CT 检查可见空腔阴影或新月征。

2. 次要临床特征

(1) 持续发热 > 96 小时, 经积极的抗生素治疗无效;

(2) 具有肺部感染的症状及体征: 咳嗽、咳痰、咯血、胸痛和呼吸困难及肺部啰音或胸膜摩擦音等体征;

(3) 影像学检查可见除主要临床特征之外的、新的非特异性肺部浸润影。

三、微生物学检查

1. 气管内吸引物或合格痰标本直接镜检发现菌丝, 且培养连续 ≥ 2 次分离到同种真菌。

2. 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 经直接镜检发现菌丝, 真菌培养阳性。

3. 乳胶凝集法检测隐球菌荚膜多糖抗原呈阳性结果。

4. 血清 1, 3- β -D-葡聚糖抗原检测 (G 试验) 连续 2 次阳性。

5. 血清半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验) 连续 2 次阳性。

四、组织病理学检查

组织病理学检查是指通过经皮肺穿刺活检、支气管镜活检、肺组织手术切除等方式获得的肺组织标本进行病理学检查。银染或 PAS 染色肺组织病理学检查, 可见由大小规范、呈两分叉 (Y 形) 的分隔菌丝的曲霉。很多侵袭性曲霉病高危病人有血小板减少症, 且常伴呼吸功能衰竭, 故难以获得活检标本。另外由于获取活检标本组织量少, 常常导致组织病理学检查结果阴性, 故大多数治疗决策是基于有力的推断性临床证据。

有关肺曲霉病的诊断, 2016 年美国感染病学会 (IDSA) 《曲霉病诊治指南》推荐诊断意见如下:

1. 推荐采集足量组织和体液样本同时送检组织病理学/细胞学检查与真菌培养。如果分离培养得到非典型菌株或考虑存在耐药, 可采用分子生物学实验方法进行菌种鉴定 (强烈推荐; 证据级别低)。

2. 对于采用 PCR 法检测外周血诊断肺曲霉病尚存争议。

3. 对于特定患者亚群, 如血液系统恶性肿瘤、造血干细胞移植 (hemopoietic stem cell transplantation, HSCT), 推荐使用血清和支气管肺泡灌洗液 (BAL) 中的半乳甘露聚糖 (GM), 作为诊断曲霉病的精确标志物 (强烈推荐; 证据级别高)。

4. 建议对高危患者 (血液系统恶性肿瘤、HSCT) 使用血清试剂盒检测 (1-3- β -葡聚

糖) 诊断曲霉病, 但不具有曲霉特异性 (强烈推荐; 证据级别中等)。

5. 当临床怀疑侵袭性肺曲霉病时, 无论胸片结果如何, 推荐行胸部 CT 扫描检查 (强烈推荐; 证据级别中等)。不建议再行胸部 CT 增强扫描 (强烈推荐; 证据级别中等)。当结节或肿块靠近大血管时, 推荐使用胸部 CT 增强扫描 (强烈推荐; 证据级别中等)。

6. 推荐对侵袭性肺曲霉病疑似病例行支气管肺泡灌洗术 (bronchoalveolar lavage, BAL) 支气管镜检查 (强烈推荐; 证据级别中等)。

第六节 临床分型

传统的曲霉病临床分型主要有 3 型: 侵袭性曲霉病、慢性和腐生性肺曲霉病和过敏性支气管曲霉病。但随着国内外新指南的不断推出, 肺曲霉的临床分型也不断进行了完善。

一、急性侵袭性曲霉病

急性侵袭性曲霉病多发生于全身免疫抑制患者, 发展迅速, 持续时间一般 <1 个月。

1. 急性侵袭性肺曲霉病 急性侵袭性肺曲霉病 (acute invasive pulmonary aspergillosis, AIPA) 主要为炎症、脓肿、坏死的急性阶段。双肺主要呈现弥漫性实变影、云絮影、斑片影。也可以出现多发空洞 (蜂窝状), 空洞内可见高密度影。

2. 侵袭性气管支气管曲霉病 侵袭性气管支气管曲霉病 (invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA) 是一种相当少见的曲霉相关肺疾病, 仅在一小部分患者中单独或合并侵袭性肺曲霉病存在, 或者是存在于侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 早期。侵袭性气管支气管曲霉病确诊依据是曲霉侵袭深及受累呼吸道支气管的基膜, 可引起严重气道阻塞, 快速发生窒息和呼吸衰竭。应尽早支纤镜检查解除气道阻塞。

二、慢性曲霉病

慢性曲霉病 (chronic pulmonary aspergillosis, CPA) 可无免疫抑制或轻微全身免疫抑制。目前认为有肉芽肿形成, 病程超过 1 个月即归为慢性。故慢性坏死型曲霉病 (chronic necrotising pulmonary aspergillosis, CNPA) 可归类为慢性曲霉病, 一般持续时间为 1~3 个月, 其他类型的持续时间应 >3 个月。近年来, 随着 CPA 患病人数的逐渐增多, 临床医师对该病的认识不断提高, 关于 CPA 诊治的研究成果日益增多。2013 年研究发现全球并发于结节病的 CPA 为 71 907 例, 美国和非洲分别占 24% 和 37%。2015 年欧洲临床微生物学和感染性疾病联合会、欧洲呼吸学会合作, 总结了关于 CPA 的前期研究成果, 发布了 CPA 临床诊治指南。根据该指南, 慢性曲霉病可分为:

1. 曲霉球 曲霉球 (aspergilloma) 几乎完全由真菌菌丝和细胞外基质构成。曲霉球是 CPA 最常见的一种类型, 具有特征性的临床影像学表现, 通常可以通过胸部 CT 扫描观察到, 常位于肺内空洞或扩张的支气管中。曲霉球是疾病晚期的表现, 是沿空洞表面生长的真菌突入空洞腔内而形成的。“空气新月征”是曲霉球具有特征性的影像学表现, 但该表现也可见于侵袭性肺曲霉病, 空腔内的物质是含有曲霉 (或其他真菌) 的梗死的肺组织, 称之为真菌性肺腐骨片 (mycotic lungsequestrum) 更为贴切, 主要见于免疫功能低下的患者。

2. 单发肺曲霉球 单发肺曲霉球 (single/simple pulmonary aspergilloma) 是指在单个肺空洞中含有一个单发真菌球, 血清或微生物学证据提示曲霉感染, 在非免疫功能低下的患者症状轻微或没有症状, 随访至少 3 个月影像学没有任何进展。

3. 慢性空洞性肺曲霉病 慢性空洞性肺曲霉病 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis, CCPA) 是 CPA 最常见的形式, 既往称为复杂曲霉球, 通常表现为 1 个或多个肺空洞, 可为薄壁或厚壁, 可包含 1 个或多个曲霉球, 或空洞内含有不规则物质, 血清学或微生物学证据提示曲霉感染, 具有显著的肺和 (或) 全身症状, 炎症因子增高, 随访 3 个月影像学进展明显, 可出现新的空洞、空洞周边病变浸润范围扩大或肺纤维化增多。未经治疗, 数年后这些空洞将不断扩大并融合, 浸润周边组织或穿破胸膜, 出现新的曲霉球。

4. 慢性纤维化性肺曲霉病 慢性纤维化性肺曲霉病 (chronic fibrosing pulmonary aspergillosis, CFPA) 往往是 CCPA 未经治疗逐渐发展而来的。广泛的肺纤维化累及至少两个肺叶伴有 CCPA 导致肺功能严重受损。严重的纤维化累及一个肺叶伴有一个空洞只能叫做 CCPA 侵及该肺叶, 不能称为 CFPA。

5. 曲霉结节 曲霉结节 (aspergillus nodule) 表现为 1 个或多个结节 ($<3\text{cm}$), 通常不出现空洞, 是 CPA 的一种少见表现。其与结核球、肺癌、肺转移癌、隐球菌结节、球孢子菌病或其他罕见病原体相似, 仅能通过组织学确诊。如曲霉感染病变直径 $>3\text{cm}$, 伴中心坏死, 这时称之为“曲霉所致团块样病变”更为贴切。

6. 亚急性侵袭性肺曲霉 亚急性侵袭性肺曲霉 (subacute invasive aspergillosis, SAIA) 既往称之为慢性坏死性 (chronic necrotising pulmonary aspergillosis, CNPA) 或半侵袭性肺曲霉病。SAIA 发生在轻微免疫功能低下或非常虚弱的患者, 如糖尿病、营养不良、酗酒、高龄、长期使用激素或其他免疫抑制药物、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、结缔组织病、放射治疗、非结核分枝杆菌 (NTM) 感染或 HIV 感染者。SAIA 与 CCPA 具有相似的临床和影像学特征, 但进展相对更快, 病程通常在 1~3 个月。SAIA 的影像学特点包括空洞、结节、进展性实变伴有脓肿形成。组织学活检可见菌丝侵及肺组织。

三、过敏性支气管曲霉病

过敏性支气管曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 是机体对寄生于支气管内曲霉产生的变态反应性炎症。常发生在患有慢性哮喘或囊性纤维化患者的基础上。一般发生在特应性体质基础上, 呈反复发作性喘息、发热、咳嗽、咳出棕色痰栓、咯血。体检两肺布满哮鸣音, 肺浸润部位有细湿啰音。胸部 X 线示肺叶、段分布的浸润病灶, 常为游走性; 肺实变, 或因黏液栓塞支气管致肺段或肺叶不张, 便无叶间裂移位, 长期反复发作可导致中心支气管扩张, 受累的段或亚段支气管呈囊状扩张, 而远端正常。车轨线样、平行线、环状、带状或牙膏样、指套状等阴影亦常能见到。血嗜酸性粒细胞增多。血清 IgE 浓度升高。曲菌浸出液作皮内试验可呈双相反应: 试验 15~20 分钟后, 出现风团和红晕反应, 约 0.5~2 小时消退 (I 型反应); 4~10 小时再次观察, 在皮试局部出现 Arthus 反应, 约 24~36 小时消退 (III 型反应)。患者含曲菌特异性沉淀素, 用浓缩的血清标本测定, 阳性率达 92%。

第七节 治疗和随访

2016 年美国感染病学会 (IDSA)《曲霉病诊治指南》关于曲霉病的预防和治疗意见如下:

一、肺曲霉病治疗药物选择

1. 两性霉素 B 脱氧胆酸盐及其脂质衍生物是曲霉感染初始治疗以及伏立康唑无法给药时补救治疗的适宜选择 (强烈推荐; 证据级别中等)。
2. 对于长期中性粒细胞减少患者及肺移植受者, 可考虑使用两性霉素 B 雾化吸入制剂进行预防性治疗 (较弱推荐; 证据级别低)。
3. 棘白菌素是补救治疗肺曲霉病的有效药物 (单用或联合用药), 但不建议作为 IPA 常规单药治疗用药 (强烈推荐, 证据级别中等)。
4. 多数患者可优选三唑类药物防治肺曲霉病 (强烈推荐, 证据级别高)。

二、IPA 的推荐治疗方案

1. 推荐伏立康唑作为主要治疗用药 (强烈推荐, 证据级别高)。替代治疗用药包括两性霉素 B 脂质体 (强烈推荐, 证据级别中等)、艾沙康唑 (强烈推荐; 证据级别中等) 或两性霉素 B 其他脂质制剂 (较弱推荐, 证据级别低)。不建议使用棘白菌素作为主要治疗用药 (强烈推荐; 证据级别中等)。当唑类和多烯类抗真菌药禁用时, 可使用棘白菌素 (如米卡芬净或卡泊芬净) 治疗 (较弱推荐; 证据级别中等)。对于确诊为 IPA 的患者, 若病情重, 可考虑使用伏立康唑和棘白菌素的联合抗真菌治疗 (较弱推荐; 证据级别中等)。
2. 对于强烈怀疑 IPA 的患者, 有必要在进行诊断性评估的同时, 尽早开始抗真菌治疗 (强烈推荐, 证据级别高)。
3. 建议持续治疗 IPA 至少 6~12 周, 治疗时间很大程度上取决于免疫抑制程度及持续时间、病灶部位和病情改善的证据 (强烈推荐; 证据级别低)。
4. 在可行的情况下, 建议在抗曲霉治疗的过程中减少免疫抑制剂用量 (强烈推荐; 证据级别低)。对于确诊或疑似肺曲霉病的患者, 出现中性粒细胞减少可考虑给予细胞集落刺激因子 (较弱推荐; 证据级别低)。若中性粒细胞减少的肺曲霉病患者行标准治疗无效, 或预计该状态可能会持续超过 1 周, 可考虑行粒细胞输注治疗 (较弱推荐; 证据级别低)。对于慢性肉芽肿病患者, 推荐使用重组 γ -干扰素作为预防治疗用药 (强烈推荐; 证据级别高)。
5. 对于病灶易于清除的患者, 应当考虑手术治疗肺曲霉病 (强烈推荐; 证据级别低)。
6. 临床医生应当了解唑类抗真菌药 (伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑) 血清谷浓度及可能的药物交叉反应, 如与环孢素、他克莫司和西罗莫司及其他 CYP3A4 底物 (如酪氨酸蛋白激酶抑制剂) 的相互作用, 以优化疗效并避免潜在毒性作用 (强烈推荐, 证据级别中等)。