

• 综述 •

侵袭性肺曲霉菌病的 CT 特点及其诊断和预后价值

徐思成 冯玉麟

【关键词】 侵袭性曲霉菌；肺曲霉病；CT；诊断；预后

由于糖皮质激素、广谱抗生素、免疫抑制剂、化疗药物的应用,以及某些导管的长期体内留置等原因,导致免疫缺陷群体急剧增加,致使侵袭性肺曲霉菌病(IPA)的发病率和病死率显著升高。而且文献中所报告的资料因漏诊、误诊,存在发病率和病死率低估的问题。据报道,289例重症监护病房(ICU)尸体解剖结果表明,IPA是漏诊的主要原因^[1]。ICU中IPA的归因病死率为18.9%^[2],说明IPA在重症患者中同样具有高发病率、高病死率的特点,抗曲霉菌药物的疗效仍不能令人满意。因此,IPA日益成为特定患者群体的主要危害和死因之一。

改善IPA的预后,依赖于早诊断、早治疗。但是,IPA临床表现和影像学缺乏特异性,现有的实验和检查又缺乏理想的敏感性和特异性,而组织病理学在早期诊断方面的作用有限^[3]。对于重症患者,临床表现经常被严重的基础疾病、器官功能障碍和化学药物所掩盖,非常容易漏诊、误诊;一部分病例同时存在细菌感染,增加了临床诊断的难度,故IPA的诊断十分困难。目前临床上对具有高危因素的患者主要采取抢先治疗或经验性治疗,以改善其预后^[4]。但经常存在过度诊断和诊断不足的严重问题,一方面将导致抗曲霉菌药物的广泛滥用和耐药曲霉菌株的产生;另一方面由于缺乏诊断意识或过分依赖于病原学证据,在病情终末期才开始抗曲霉菌治疗,此时已失去治疗的最佳时机,无法改变预后。因而,如何在早期开始目标治疗,避免上述两种严重倾向,是我们需要解决的关键问题。IPA主要是院内获得性感染,虽然CT的诊断特异性较差,但是针对特定患者群体,只要遵循一定的诊断思维程序,从CT结果常可找到证据。因此,将

临床诊断建立在影像学基础上,可以提高临床诊断的准确性,实现目标性治疗,在最大程度上避免上述两种倾向,我们称之为“以CT为导向的临床诊断方法”。在此,有必要对IPA的CT特点及其对诊断和预后评估的价值进行综述。

1 IPA的CT特征

IPA是由曲霉菌侵袭肺血管或气道形成的,其常见类型主要包括侵袭肺血管的曲霉病、急性支气管肺炎、急性气管-支气管炎^[4-5]。IPA的CT特征主要取决于患者的免疫状况及其与曲霉菌的相互作用^[6]。近年已有很多学者对IPA的CT特征进行了广泛而深入的研究,其中研究最多、最具有诊断价值的特征是晕轮征和新月征,但观点仍未完全统一,而对曲霉菌沿气道侵袭性病变的研究一直未受到重视,故目前仍以晕轮征和新月征作为IPA的典型特征是片面的。

1.1 侵袭肺血管的曲霉病:在结节或片状实变基础上,出现晕轮征、低密度征、半月征或空洞等是侵袭肺血管的曲霉病在演变过程中的主要CT特征。

1.1.1 晕轮征:IPA早期,在胸膜下或其他肺野出现炎性渗出阴影,进一步演变为结节或块状实变阴影,若结节是基底部与胸膜相连的楔形实变阴影,则为典型肺梗死的形状,在其基础上,周围出现的薄雾状渗出性阴影(GGO)称为晕轮征。晕轮征的病理生理特征是曲霉菌侵袭肺血管发生梗死和凝固性坏死,在病灶周围所形成的肺出血带^[3],根据出血分布不同可表现为不同的形状。诸多研究表明,晕轮征是IPA的早期CT特点。Greene等^[7]主持的一个国际性曲霉菌研究对235例IPA患者的胸部CT进行系统分析,结果显示大结节(直径>3cm)占94%,晕轮征占61%,出现晕轮征的患者比有其他特征者对治疗反应好(52%比29%, $P<0.01$),84d存活率高(71%比53%, $P<0.01$)。表明大结节及晕轮征是该研究对象的主要CT特征,晕轮征是早期的CT改变。Horger等^[5]在IPA的研究中,对45例患者胸部高

分辨CT(HRCT)进行分析也得出相似的结论,即主要CT特征小结节(直径1~3cm)占43%,大结节占21%,片状实变占35%,82%病例出现晕轮征。但是,分析研究的基础疾病构成显示,在Greene等的研究中,86.4%(203例)的患者为血液肿瘤,只有13.6%(32例)为非血液肿瘤,其中有25.0%(8例)出现晕轮征。而在Horger等的研究中,非血液肿瘤疾病仅占6.7%。显然,研究的基础疾病构成均是血液肿瘤占绝大多数,其他研究^[8]也存在这一问题。可见,晕轮征和结节状阴影的高频出现可能与纳入的研究对象中血液肿瘤占绝大多数有关,即说明血液肿瘤患者发生IPA时,其CT特点主要是结节状阴影和晕轮征。但是其他免疫缺陷患者的影像学特征还不十分清楚^[4]。Park等^[9]研究提示,结节状阴影、晕轮征似乎不是非血液肿瘤疾病的主要CT特点。作者对IPA患者进行分组研究,实体器官移植组27例,中性粒细胞减少组35例,比较两者CT特征,结果实体器官移植组比中性粒细胞减少组更容易发生气管周围的实变阴影(31%比7%, $P=0.03$)或GGO(38%比7%, $P=0.007$),不容易出现大结节(35%比67%, $P=0.02$)、块状实变(27%比67%, $P=0.004$)、晕轮征(8%比56%, $P<0.001$)或新月征(0比22%, $P=0.01$)。说明实体器官移植患者发生IPA的主要CT特征是沿气道侵袭为主。但受样本量的限制,这一认识还有待于今后进一步研究证实。

1.1.2 低密度征、新月征、空洞:IPA在上述病变的基础上,平均7.8d后CT特征为结节状或片状实变中心呈现低密度阴影,即低密度征^[10]。这一特征仍是由曲霉菌侵袭肺血管,发生肺动脉栓塞和肺梗死形成的,其结局是发展为空洞或溶解吸收。虽然这种特征形成早于新月征8.3d,但仍是IPA的晚期指标。Horger等^[10]对43例IPA患者在窄肺窗下进行非增强胸部CT扫描,约有1/3 IPA患

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.022

作者单位:830054 新疆医科大学第一附属医院重症医学科(徐思成);四川大学华西医院呼吸内科(冯玉麟)

者可以清楚观察到低密度阴影。上述结节或块状实变阴影发生坏死所形成的透亮区,病灶呈半月形透光区,即空气半月征或新月征,进一步演变为完整的坏死性空洞。如肺出血充满空腔,在影像学上显示为新月征或空腔缺失。从最初影像学异常至新月征形成常需要数日至几周的时间。新月征多为单发性,亦可呈多发性,病变大小不一,分布无明显特征。空洞可以随坏死的范围发生变化,不一定呈现新月形,新月征并不是常见征象。在 Greene 等^[7]的研究中,空洞性损伤,包括新月征和非新月征仅占 20%,新月征占 10%。新月征的出现标志着 IPA 进入恢复期,处在感染的溶解吸收阶段,这时常伴有外周血中性粒细胞减少症的改善。显然,侵袭血管的 IPA 基本病理改变是坏死性炎症,新月征和空洞提高了肺出血的倾向。

1.2 侵袭气道的曲霉菌病:侵袭气道的曲霉菌病从临床病理特征可以分为曲霉菌支气管炎、支气管肺炎,CT 表现差异较大,研究资料较少。

文献报道曲霉菌支气管炎少见^[11]。1995 年 Denning 首先提出曲霉菌管-支气管炎,并将其分为 3 种类型,即阻塞型(OATB)、假膜型(PMATB)和溃疡型(UATB)。由于曲霉菌支气管炎的报道例数有限,无法对其进行系统研究。迄今,国际上仍然采用上述分类方法。据目前有限的报道,曲霉菌管-支气管炎的 CT 表现形式多样,典型者有支气管渗出、周围结节和狭窄等。De Rosa 等^[12]报道成功救治 1 例 57 岁 OATB-PMATB 患者,因糖尿病、糖尿病酮症酸中毒入院,2 d 后因休克、双下肺炎、急性呼吸衰竭收入 ICU。CT 扫描见双侧多个小结节,双侧支气管周围损伤,伴双侧胸腔积液,纤维支气管镜见气管-支气管假膜,几乎阻塞左支气管,证实为曲霉菌感染,联合两性霉素 B 和卡泊芬净标准剂量治疗,2 月余出院。本例患者在 CT 上有一定特点。在一个 20 例患者的研究中有 12 例行 CT 扫描,只有 2 例患者有典型的支气管周围渗出性阴影^[11]。类似的研究也说明,只有极少数曲霉菌支气管炎在 CT 上有特征性改变^[13]。

支气管肺炎是以小气道的病理改变为主的细支气管炎,包括沿细支气管渗出阴影、中央小叶不透光阴影(如分散的小结节、粟粒状)、树芽征(细支气管管

枝所形成的节段状不透光影)、网状改变等^[5]。临床上发现,IPA 还可以表现为双侧、单侧或局部肺野急性肺间质炎症,主要病理改变是渗出、增殖,晚期可发生纤维性硬化。其发生机制不清。

如曲霉菌同时沿肺血管和气道侵袭,上述两种病变共存,可能表现主次不同,病情常复杂严重。

2 IPA 的 CT 特征对诊断的价值

在 IPA 早期,胸部 X 线检查几乎无诊断意义,而胸部 CT,特别是 HRCT 对诊断有重要意义。研究报道,胸部 CT 诊断 IPA 的阳性预测值几乎为 100%^[3,5]。早期常规 CT 扫描还可以有助于进一步支气管镜检查 and 开胸肺活检术,以明确诊断。在中性粒细胞减少 10~14 d 出现不明原因的发热,或具有高危因素的患者出现发热或病情加重,抗生素治疗无效,均有指征进行 CT 扫描^[3]。

晕轮征是在中性粒细胞减少患者的胸部 CT 上首次描述的,以后的研究表明,对特定病群而言,胸部 CT 出现晕轮征,有理由早期诊断和治疗曲霉菌感染,以改善预后。虽然不少学者把晕轮征作为 IPA 的早期诊断指标,但这种情况仅见于小样本的个别研究,没能得到进一步的推广和应用。因此,凭借晕轮征诊断 IPA 很难达成共识。但 Greene 等^[7]的研究项目克服了这一缺陷,提出晕轮征是免疫缺陷疾病发生 IPA 的早期诊断指标,结节非胸膜周边 GGO>75% 诊断价值更大,使这一诊断标准在国际上达成共识。最初认为晕轮征是 IPA 的特异征象,但研究表明,晕轮征也可以发生在很多其他免疫抑制或免疫正常的疾病,没有任何一个 CT 特征对诊断 IPA 是特异的。晕轮征、新月征也可以出现在肺转移瘤、支气管肺泡癌、肺结核、阻塞性支气管炎、嗜酸性粒细胞肺炎等多种疾病^[14]。侵袭血管的其他真菌,如接合菌、镰刀菌属、丝孢菌属、诺卡菌属也可以形成晕轮征、新月征。但 IPA 是高危人群晕轮征的最常见原因。据报道,结节在 10 个以上或胸腔积液是肺接合菌感染的独立预测因子^[15]。而 IPA 结节在 10 个以上的患者仅占 1.7%,胸腔积液者占 10%^[7],表明如胸部 CT 出现多个结节或胸腔积液,则肺接合菌病可能性大,从 CT 无法鉴别诊断。低密度征作为 IPA 的辅助诊断工具,虽然敏感性很低,但在诊断 IPA 及预示空洞或新月征形成方

面具有高特异性^[10],然而与新月征一样无早期诊断价值。晕轮征、新月征、低密度征和反晕轮征(肺接合菌结节的中心低密度,边缘高密度)也无鉴别意义。

除少数典型者外,CT 在曲霉菌支气管炎的诊断价值较差^[11-13],经常需联合纤维支气管镜检查取样或活检以进一步确诊。由于缺乏临床和影像学特征,或怀疑呼吸机相关性肺炎所进行的非侵入性检查有可能降低气管镜检查的需求,出现 OATB 和 PMATB 诊断不足的问题^[11]。非气管镜下标本的培养和鉴定也会造成诊断不足。CT 诊断曲霉菌支气管炎的价值也不高,必须与一些感染和疾病鉴别。接合菌肺炎是最常见的鉴别诊断之一,仅从临床和 CT 特征很难鉴别。同样,粟粒样曲霉菌肺炎与粟粒样肺结核 CT 鉴别诊断也十分困难,确诊依赖于病原学检查。

尽管 CT 的敏感性和特异性不高,但对免疫抑制或基础疾病严重的患者,只要遵循一定的诊断思维程序,动态分析,就可以提高临床诊断的正确性。以“胸部 CT 为导向的临床诊断方法”,在实践中证明是一个有效的实用方法。我们提倡的诊断思维程序为:①患者出现了用基础疾病无法解释的病情变化,如发热、血痰、呼吸困难或原有呼吸困难加重、氧合指数降低或肺部阴影迅速扩散等,分析病史,常存在诱因,如使用化疗药物、长期使用大剂量激素或广谱抗生素等;②以胸部 CT 为导向,结合查体、基本辅助检查,尽可能从临床上除外其他病原体所致的肺部感染或非感染性疾病,建立临床诊断;③在治疗曲霉菌过程中不断寻找证据,以证实或修正诊断,从而提高临床诊断水平,可避免过度诊断和诊断不足出现的严重问题。如何用好这一诊断方法,依赖于临床医师对临床特点、实验检查和 CT 诊断影像学的认知能力、动态观察和综合分析能力。

3 IPA 的 CT 特征对预后评估的价值

有关 IPA 的 CT 特征对预后评估的价值研究资料极少。研究表明,某些 CT 特征,如晕轮征、结节状阴影等可以提示预后良好,尤其是球状结节内新月征,常与肺出血相关,但新月征标志着感染已在恢复期,可考虑施行肺段或肺叶切除术,以预防威胁生命的肺出血,预后较好,而术前、术后均需抗曲霉菌治疗^[16]。但是,还有研究探讨了初始 CT 特征与

预后之间的关系,表明没有一项 CT 早期改变(结节、实变、支气管周围渗出)能提示患者预后或发展为肺出血^[5]。但一般认为肺出血发生在空洞性结节或较大肺血管周围的片状实变,如累及支气管动脉分支可发生致命性大出血。应根据临床和 CT 特点,及时进行支气管动脉栓塞,以预防或控制致死性肺出血,改善预后。据报道,OATB、PMATB 总体预后极差,尤其是免疫缺乏并进行机械通气的患者。但预后与 CT 病变严重程度似乎没有相关性^[11-13]。只要尽早明确诊断,看似极重的病例仍有可能救治成功^[11-12]。曲霉菌支气管肺炎的 CT 特征表现多样,对预后评估的影响研究资料也少。其预后主要依赖于基础疾病、机体免疫状况和诊断时机等因素,不完全取决于胸部 CT 的严重程度^[5,10]。CT 显示大片实变硬化阴影,多是由诊断时机太晚造成的,如无手术指征,因长期使用抗霉菌药物而似乎预后较差。合并肺外侵袭性曲霉菌感染或是同种基因造血干细胞移植受体,提示预后不良。既往合并中枢神经系统侵袭性曲霉菌感染患者几乎全部死亡,但伏立康唑使其救治成功率升高至 34%^[3,6]。IPA 患者若经 7 d 抗曲霉菌治疗,CT 表现无变化甚至肺损伤阴影加重,并不能说明抗曲霉菌治疗无效,这可能与免疫抑制严重、持续的中性粒细胞减少或免疫重建有密切关系,有时在 14 d 后才显示治疗反应^[3,6]。坚持诊断不动摇是极其可贵的。

4 结束语

对于特定病群,只要结合病史、临床特点,仔细观察,动态分析,遵循一定的诊断思维程序,从 CT 常可找到曲霉菌感染的特征,尽可能从临床上除其他病原体所致的肺部感染或非感染性疾病

,使临床诊断建立在影像学基础之上,提高临床诊断的可靠性,使早期治疗具有一定的靶向性,在抗曲霉菌感染过程中不断寻找证据,以验证或修正临床诊断,在最大程度上避免过度诊断和诊断不足带来的严重问题,并客观评估预后。

参考文献

[1] Maris C, Martin B, Creteur J, et al. Comparison of clinical and post-mortem findings in intensive care unit patients. *Virchows Arch*, 2007, 450: 329-333.

[2] Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect*, 2004, 56: 269-276.

[3] Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1870-1884.

[4] Walsh TJ, Anaisie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 327-360.

[5] Horger M, Hebart H, Einsele H, et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? *Eur J Radiol*, 2005, 55: 437-444.

[6] Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 707-717.

[7] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 373-379.

[8] Althoff Souza C, Müller NL, Marchiori E, et al. Pulmonary invasive aspergi-

llosis and candidiasis in immunocompromised patients; a comparative study of the high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging*, 2006, 21: 184-189.

[9] Park SY, Kim SH, Choi SH, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12: 309-315.

[10] Horger M, Einsele H, Schumacher U, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT. *Br J Radiol*, 2005, 78: 697-703.

[11] Tasci S, Glasmacher A, Lentini S, et al. Pseudomembranous and obstructive *Aspergillus* tracheobronchitis: optimal diagnostic strategy and outcome. *Mycoses*, 2006, 49: 37-42.

[12] De Rosa FG, Terragni P, Pasero D, et al. Combination antifungal treatment of pseudomembranous tracheobronchial invasive aspergillosis: a case report. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 1641-1643.

[13] Wu N, Huang Y, Li Q, et al. Isolated invasive *Aspergillus* tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16: 689-695.

[14] Lee YR, Choi YW, Lee KJ, et al. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. *Br J Radiol*, 2005, 78: 862-865.

[15] Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 60-66.

[16] Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM*, 2007, 100: 317-334.

(收稿日期: 2010-05-24)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

过氧化亚硝酸盐在失血性休克中发挥重要病理生理作用

过氧化亚硝酸盐是一氧化氮和过氧化物反应所生成的活性氧化剂,它可以和蛋白质类、脂类及核酸类物质反应,进而促进细胞毒作用和促进炎症反应。美国学者总结了不同表达形式的过氧化亚硝酸盐在失血性休克中的作用。研究证明,在各种感染性及失血性休克的动物模型中(不论是啮齿类动物还是大型动物)都有过氧化亚硝酸盐类的产物出现,在人类失血性休克后的组织中也鉴定出过氧化亚硝酸盐的生物学标记物。过氧化亚硝酸盐可以启动体内及体外的毒性氧化反应,引发脂质过氧化作用,直接抑制线粒体呼吸链酶,使三磷酸甘油醛脱氢酶失活,抑制细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,使细胞膜钠通道失活等;其次,蛋白质的过氧化修饰也促进了过氧化亚硝酸盐的细胞毒作用;此外,过氧化亚硝酸盐可引起 DNA 链断裂并最终促进细胞凋亡及坏死。过氧化亚硝酸盐引起休克的发病机制还包括使儿茶酚胺类物质及其受体失活,即可引发血管功能障碍;内皮及上皮损伤,即可引发内皮细胞的高渗性及屏障功能障碍;肌细胞的损伤,即引发心肌收缩功能障碍。研究人员认为,应用过氧化亚硝酸盐分解催化剂可以保护细胞并纠正啮齿类动物及大型动物的失血性休克。

方涛,编译自《Shock》,2010-06-22(电子版);胡森,审校