

侵袭性肺曲霉病的初次 CT 特点

徐思成 董旭南 拜合提尼沙·吐尔地 邓丽静 郭新红 桑晓红 邱丽华 任炳秀

【摘要】目的 探讨免疫抑制患者发生侵袭性肺曲霉病(IPA)的初次 CT 特点,为早期经验性治疗提供依据。**方法** 根据 2008 年欧洲癌症研究治疗组织/真菌病研究组(EORTC/MSG)的诊断标准,回顾性分析 2005 年 1 月至 2011 年 6 月在本院诊断为 IPA 的成年患者资料,根据基础疾病将患者分为非血液疾病组与血液肿瘤组,由 2 位影像学医生采取盲法解读患者的初次 CT 影像,并记录异常影像的方式、数目等特点。**结果** 共 65 例患者符合 IPA 诊断标准,其中血液肿瘤 34 例,非血液疾病 31 例。在所有患者中,最常见的影像学表现是磨玻璃-实变征(56.9%),其次是大结节(46.2%),而晕轮征较少(32.3%)。非血液疾病组中磨玻璃征和实变的比例(分别为 54.8%和 45.2%)明显高于血液肿瘤组(均为 8.8%,均 $P < 0.01$),而大结节、梗死状结节和晕轮征的比例(分别为 16.1%、3.2%和 12.9%)明显低于血液肿瘤组(分别为 73.5%、23.5%和 50.0%, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。非血液疾病组的胸部 CT 表现以气管侵袭方式为主(67.8%),而血液肿瘤组则以血管侵袭方式为主(64.7%, $P < 0.01$)。**结论** 非血液疾病继发的 IPA 常表现为磨玻璃样阴影和实变等沿气道侵袭的支气管肺炎影像,而血液肿瘤继发的 IPA 常表现为大结节和晕轮征等肺血管侵袭征象。

【关键词】 侵袭性肺曲霉病; 免疫抑制; CT 扫描; 诊断

The initial CT findings in patients suffering from invasive pulmonary aspergillosis XU Si-cheng*, DONG Xu-nan, Baihetinisha Tuerdi, DENG Li-jing, GUO Xin-hong, SANG Xiao-hong, QIU Li-hua, REN Bing-xiu. *Department of Respiratory Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China

Corresponding author: XU Si-cheng, Email: xu_sicheng@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To approach the initial CT findings of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in patients with immunosuppression. **Methods** All consecutive adult patients who met the diagnostic criteria of the 2008 European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group (EORTC/MSG) for proven or probable IPA were included as of January 2005 to June 2011. The patients were divided into two groups according to patients with or without hematological malignancy. The initial CT findings in our study were retrospectively reviewed by two thoracic radiologists, while patients' demographics and clinical outcomes were blinded. The pattern and number of abnormalities were recorded. **Results** A total of 65 IPA patients were eligible, with 34 hematological malignancy patients and 31 non-hematological patients. Among all IPA patients, the pattern of ground-glass opacity and consolidation or mass formation was most commonly seen (56.9%), followed by macronodules (46.2%); halo sign (32.3%) was relatively uncommon. Ground-glass opacity and consolidation or mass formation were more commonly identified in non-hematological patients than in hematological malignancy patients (54.8%, 45.2% vs. 8.8%, both $P < 0.05$), but macronodules, infarct-shaped macronodules and halo signs were less frequently identified in the non-hematological group (16.1%, 3.2%, 12.9%, respectively) than in the hematological malignancy group (73.5%, 23.5% and 50.0%, respectively, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The airway-invasive form of IPA was more frequently seen in non-hematological patients (67.8%), whereas the angioinvasive form was more common in hematological malignancy patients (64.7%, $P < 0.01$). **Conclusion** Our data indicate that CT findings of IPA in non-hematological patients more commonly present as the airway-invasive form, manifesting ground-glass opacity and consolidation or mass formation, whereas in patients with hematological malignancy it more likely shows evidence of the angioinvasive form with macronodules and halo signs.

【Key words】 Invasive pulmonary aspergillosis; Immunosuppression; CT scan; Diagnosis

侵袭性肺曲霉病(IPA)是真菌感染中最常见的机会感染,成为免疫抑制患者发病率和病死率升高的主要原因之一。早期诊断和及时、有效的抗真菌治

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.012

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院 RICU (徐思成、拜合提尼沙·吐尔地),普通内科(董旭南),血液科(郭新红),肾病科(桑晓红);四川大学华西医院 ICU(邓丽静),影像中心(邱丽华、任炳秀)

通信作者:徐思成,Email: xu_sicheng@yahoo.com.cn

疗可明显改善预后。CT 或高分辨率 CT(HRCT)是早期诊断 IPA 的一种简便、快速的重要方法,可为早期经验性治疗提供依据^[1]。有学者对 IPA 发病过程中的影像学特征进行了广泛的探讨,研究一致认为,侵袭血管的肺曲霉病是 IPA 的主要表现,包括大结节、肺块影以及伴随征象(如晕轮征、中央低密度征和新月征)等,尤其好发于血液肿瘤患者^[2-5]。近年研究认为,侵袭气道的肺曲霉病是实体器官移植受体最常

见的 CT 表现^[6-7],不同基础疾病可能表现为不同的影像学特征^[8]。本研究针对血液肿瘤和非血液疾病继发 IPA 的初始 CT 特点进行比较,为早期经验性治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:回顾性分析 2005 年 1 月至 2011 年 6 月本院住院的 IPA 成年患者的临床资料。诊断符合 2008 年欧洲癌症研究治疗组织 / 真菌病研究组 (EORTC/MSG) 的定义标准^[9]。本研究经医院伦理委员会同意,所有检查获得患者及家属知情同意。

1.2 分组及观察指标:根据基础疾病将患者分为血液肿瘤组和非血液疾病组进行对比。观察指标包括性别、年龄、基础疾病的性质、进入重症监护病房 (ICU) 24 h 内的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和中性粒细胞计数、初次 CT 或 HRCT 检查、CT 诊断时间 (IPA 症状至 CT 扫描的时间)、病理学检查、真菌学检查 [涂片、培养及血浆或肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测 (G 试验)] 及是否合并肺外感染等。抗真菌药物选择符合目前的指南标准^[10]。

1.3 CT 检查:扫描参数为 120 kV, 150 ~ 350 mAs, 层厚 5 mm, 螺距 1 或 1.5; HRCT 扫描层厚 1 mm 或 2 mm, 螺距 10 或 20, 使用高空间频率公式重建。在标准肺窗位 -700 HU、窗宽 1500 HU 下观察,由 2 位胸部影像学高年资医生采取盲法解读患者的初次 CT 影像,对有争议的问题通过讨论达成共识,并使用标准的词汇术语对异常影像进行分类^[11]。

1.4 影像学定义:大结节、梗死状结节、晕轮征 (halo sign)、空气新月征 (air crescent sign)、磨玻璃征 (GGO) 的定义按文献 [3] 标准。

1.5 IPA 侵袭的影像学表现^[7]:①血管侵袭:CT 影像符合 ≥ 1 个下列标准:晕轮征;梗死形状的实变;内部低密度、空洞或新月征;大结节。②气道侵袭:CT 影像符合 ≥ 1 个下列标准:小气道病变;气道周围实变;支气管扩张或壁增厚;气道周围的实变伴 GGO。③混合侵袭:CT 表现符合血管和气道侵袭。④未定型侵袭:CT 影像不满足上述任何一种情况。

1.6 统计学分析:应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 *t* 检验;分类变量采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般特征:共计 65 例符合 IPA 诊断标准者入选本研究,其中 42 例患者符合 IPA 临床诊断标

准 (占 64.6%), 23 例为确诊者 (占 35.4%)。非血液疾病组有 31 例,包括肾移植、肝移植、肝肾联合移植术后,慢性阻塞性肺疾病 (COPD), 顽固性哮喘, 过敏性皮炎, 慢性肾衰竭, 慢性肝硬化, Crohns 病, 糖尿病, 多发性肌炎和系统性红斑狼疮等; 血液肿瘤组有 34 例, 包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤和骨髓瘤等。所有患者在发生 IPA 前没有经过气管内插管机械通气治疗, 有发热或呼吸系统症状, 广谱抗菌药物治疗无效。

两组患者性别、年龄、有无严重粒细胞减少 (诊断 IPA 前中性粒细胞 $< 5 \times 10^9/L$)、是否合并肺外感染、是否控制基础疾病、呼吸支持方式 (有创 / 无创通气), 以及 3 个月病死率比较差异均无统计学意义, APACHE II 评分、CT 诊断时间、抗真菌治疗比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$; 表 1); 其中患者死亡原因均与 IPA 有关。

2.2 CT 特征 (表 2):65 例患者最常见的影像学表现是 GGO- 实变征 (56.9%) 和大结节 (46.2%), 而晕轮征较少 (32.3%)。在亚组分析中, 非血液疾病组中 GGO- 实变比例高于血液肿瘤组 (均 $P < 0.01$); 而大结节、梗死状结节和晕轮征比例低于血液肿瘤组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。血液肿瘤组以血管侵袭方式为主 (64.7%; 图 1), 非血液疾病组以气管侵袭方式为主 (67.8%; 图 2), 两组比较差异显著 ($P < 0.01$)。

3 讨论

研究表明, 血液肿瘤与非血液疾病发生 IPA 的根本机制不同^[12-14]。血液肿瘤患者化疗触发骨髓抑制、中性粒细胞减少, 导致曲霉菌丝不能破坏, 这些菌丝侵袭肺血管、肺泡出血和组织梗死, 但较少产生炎症细胞反应^[5]。在非血液疾病, 激素、免疫抑制剂等危险因素通过抑制 T 细胞和肺吞噬细胞功能, 造成免疫抑制^[12, 14], 大量菌丝仍可被中性粒细胞破坏, 组织学表现为中央液化性坏死, 在病变周边有极少菌丝, 却有明显的中性粒细胞渗出, 造成急性肺损伤的病理改变^[12-13]。这些病理生理过程的差异是不同影像学表现的根本原因。

在本研究中, IPA 患者最常见的影像学表现是 GGO- 实变和大结节, 而晕轮征较少。但是, Greene 等^[3]的研究表明, 绝大多数 IPA 患者 (94%) 表现为大结节, 很多患者 (61%) 出现晕轮征。造成影像学表现差异较大的原因是本研究中包含了较多的非血液疾病患者 (47.7%), 而在 Greene 等^[3]的研究中仅有少数非血液疾病患者 (14%), 况且这类患者经常有

不同的 CT 表现。分组研究表明,血液肿瘤继发的 IPA,其 CT 多表现为大结节及晕轮征,而非血液疾病继发的 IPA 常表现为 GGO、实变/块影等支气管肺炎影像,较少出现大结节及其伴随征象(晕轮征、中央低密度征、新月征和空洞等)。因此,血液肿瘤患者化疗后肺部出现大结节、晕轮征,诊断为 IPA 的可能性较大,若表现为 GGO-实变,则不能除外 IPA;有免疫抑制因素的非血液疾病患者出现大结节时不能除外 IPA,出现 GGO-实变诊断为 IPA 的可能性较大。曲霉沿血管、气道或其他方式侵袭肺组织,血液肿瘤组继发的 IPA 常以血管侵袭方式为主,而非血液疾病组以气管侵袭方式为主。在本资料中,病理

检查见气管内曲霉团的病例定义为气道侵袭,但仅表现为 GGO 的 IPA,其侵袭方式尚需进一步探讨。

IPA 毕竟不同于其他常见肺炎,其 CT 特点主要表现为结节状、片状渗出,密度不均。结节影或块影多沿着支气管、背部胸膜下或随机分布,多见于中上肺野,而沿着支气管的实变可呈亚段、段或全叶分布。另一种表现是以各种形式的肺间质病变为主,可伴局部密度较高。还有少数患者 CT 表现为典型的弥漫性肺泡损伤。多种影像学表现(如斑片状、结节影、晕轮征等)或新旧病变(渗出、增殖和坏死)可同时出现。总体上肺泡炎症的临床表现及 CT 渗出征象并不突出,轮廓模糊,但可辨认。

表 1 不同基础疾病两组 IPA 患者临床特征及预后比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	CT 诊断时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	抗真菌治疗(例) ^b			3 个月病死率 [% (例)]
		男性	女性				伏立康唑	卡泊芬净	联合两性霉素	
血液肿瘤组	34	23	11	51.2 ± 15.0	8.9 ± 3.2 ^a	5.1 ± 3.4 ^a	28	1	5	32.4(11)
非血液疾病组	31	22	9	57.3 ± 9.7	11.7 ± 2.9	8.1 ± 3.0	17	13	1	35.5(11)

注:IPA:侵袭性肺曲霉病,APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II;与非血液疾病组比较,^a $P < 0.01$;两组比较,^b $P < 0.01$

表 2 不同基础疾病两组 IPA 患者的 CT 表现比较

组别	例数	CT 表现[例(%)]								
		实变/块影	大结节 ^a	梗死状结节	晕轮征	磨玻璃征	小结节	树芽征	支气管扩张或壁增厚	
血液肿瘤组	34	3(8.8) ^b	25(73.5) ^b	8(23.5) ^c	17(50.0) ^b	3(8.8) ^b	6(17.6)	2(5.9)	1(2.9)	
非血液疾病组	31	14(45.2)	5(16.1)	1(3.2)	4(12.9)	17(54.8)	8(25.8)	2(6.4)	1(3.2)	

组别	例数	CT 表现[例(%)]								
		胸腔积液	纵隔病变	中心低密度征	空气新月征	空洞	血管侵袭	气道侵袭	混合侵袭	未定型侵袭
血液肿瘤组	34	1(2.9)	1(2.9)	4(11.8)	5(14.7)	7(20.6)	22(64.7) ^b	8(23.5) ^b	3(8.8)	1(3.0)
非血液疾病组	31	4(12.9)	2(6.4)	1(3.2)	1(3.2)	2(6.4)	4(12.9)	21(67.8)	1(3.2)	5(16.1)

注:IPA:侵袭性肺曲霉病;a:包括有或无晕轮征的大结节及梗死状结节;与非血液疾病组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

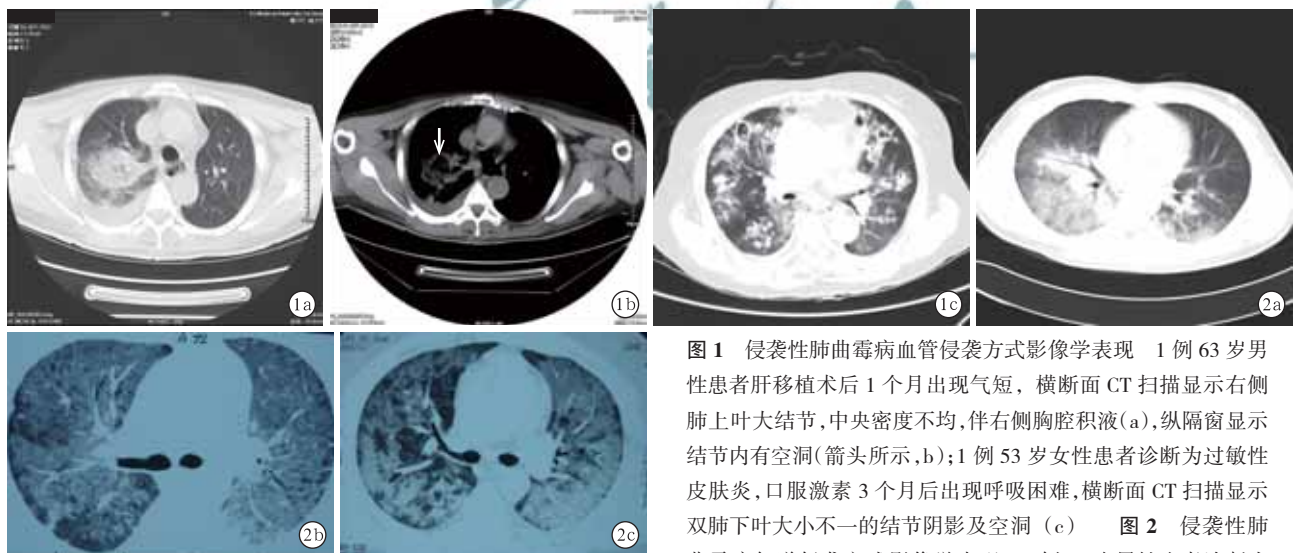


图 1 侵袭性肺曲霉病血管侵袭方式影像学表现 1 例 63 岁男性患者肝移植术后 1 个月出现气短,横断面 CT 扫描显示右侧肺上叶大结节,中央密度不均,伴右侧胸腔积液(a),纵隔窗显示结节内有空洞(箭头所示,b);1 例 53 岁女性患者诊断为过敏性皮炎,口服激素 3 个月 after 出现呼吸困难,横断面 CT 扫描显示双肺下叶大小不一的结节阴影及空洞(c) 图 2 侵袭性肺曲霉病气道侵袭方式影像学表现 1 例 37 岁男性患者诊断为

多发性肌炎,口服激素 1.5 个月 after 出现呼吸困难,横断面 CT 扫描显示实变,支气管充血征及周围磨玻璃阴影(a);1 例 41 岁男性患者肾移植术后 41 d 出现呼吸困难,横断面 CT 扫描显示弥漫性肺间质炎症,伴小叶间隔增厚(b);1 例 45 岁女性患者诊断为非霍奇金淋巴瘤,化疗 2 个疗程 after 出现呼吸困难,横断面 CT 扫描显示弥漫性肺泡损伤(c)

诚然, 包括晕轮征在内的上述 CT 特征不具有特异性, 仅依靠 CT 征象很难诊断 IPA, 若与具体的病史特点、疾病进程、临床表现以及治疗特点相结合, 即采取以 CT 为导向的综合诊断, 可为早期经验性治疗提供依据。个别病例可能早期即开始了抗曲霉治疗, 但因肺部阴影在免疫重建时的具体情况不同而表现为快速或逐渐扩大, 直到抗曲霉治疗 10 ~ 14 d 才开始吸收。因此, 对此类患者能坚持诊断不动摇是非常可贵的。少数患者由于免疫抑制持续时间较长, 其 CT 仅表现为支气管壁增厚, 网状增殖性改变或硬化性实变等非急性期 CT 表现, 抗真菌治疗效果差, 只有依靠病理检查明确诊断。总之, 在具体的临床实践中, 如患者具有骨髓抑制、免疫抑制因素或有大量吸入真菌孢子的病史, CT 或 HRCT 表现为上述相对特异的改变, 则提示 IPA。

临床上 IPA 的实际发病率较高, 但仅有少数病例符合目前的诊断标准, 很难得到较大的样本量。尽管如此, 这一缺憾并不影响我们对 IPA 影像学特点的认识和评估。

参考文献

[1] Marom EM, Kontoyiannis DP. Imaging studies for diagnosing invasive fungal pneumonia in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24 :309-314.
 [2] Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006, 91: 1068-1075.
 [3] 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.

[4] 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.
 [5] Milito MA, Kontoyiannis DP, Lewis RE, et al. Influence of host immunosuppression on CT findings in invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*, 2010, 48: 817-823.
 [6] 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.
 [7] Park SY, Lim C, Lee SO, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect*, 2011, 63:447-456.
 [8] 徐思成, 冯玉麟. 侵袭性肺曲霉菌病的 CT 特点及其诊断和预后价值. *中国危重病急救医学*, 2010, 22:574-576.
 [9] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, 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. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 1813-1821.
 [10] Walsh TJ, Anaissie 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.
 [11] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, 246: 697-722.
 [12] Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*, 2009, 360:1870-1884.
 [13] Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2007, 33:1694-1703.
 [14] Berenguer J, Allende MC, Lee JW, et al. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis, granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152:1079-1086.

(收稿日期:2012-07-26)
(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤 (ALI)	动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)	3,3'-二氨基联苯胺 (DAB)
急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)	动脉血氧分压 (PaO ₂)	异硫氰酸荧光素 (FITC)
全身炎症反应综合征 (SIRS)	呼气末二氧化碳分压 (P _{ET} CO ₂)	逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)
多器官功能障碍综合征 (MODS)	心排血量 (CO)	蛋白质免疫印迹试验 (Western blotting)
多器官功能衰竭 (MOF)	平均动脉压 (MAP)	酶联免疫吸附试验 (ELISA)
慢性阻塞性肺疾病 (COPD)	中心静脉压 (CVP)	原位末端缺刻标记法 (TUNEL)
重症急性胰腺炎 (SAP)	心排血指数 (CI)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)
重症监护病房 (ICU)	脉搏(经皮)血氧饱和度 (SpO ₂)	天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase)
急性生理学与慢性健康状况评分系统 (APACHE)	氧合指数 (PaO ₂ / FiO ₂ , OI)	β-肌动蛋白 (β-actin)
格拉斯哥昏迷评分 (GCS)	肌酐清除率 (Ccr)	三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)
格拉斯哥预后评分 (GOS)	丙氨酸转氨酶 (ALT)	世界卫生组织 (WHO)
序贯器官衰竭评分 (SOFA)	天冬氨酸转氨酶 (AST)	美国心脏病学会 (ACC)
简化急性生理学评分系统 (SAPS)	降钙素原 (PCT)	美国胸科医师协会 (ACCP)
心肺复苏 (CPR)	人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR)	危重病医学会 (SCCM)
早期目标导向治疗 (EGDT)	辅助性 T 细胞 (Th)	欧洲危重病医学会 (ESICM)
随机对照临床试验 (RCT)	调节性 T 细胞 (Treg)	美国胸科学会 (ATS)
肿瘤坏死因子 (TNF)	脂多糖 (LPS)	外科感染学会 (SIS)
白细胞介素 (IL)	盲肠结扎穿孔术 (CLP)	美国心脏学会 (AHA)
核转录因子-κB (NF-κB)	支气管肺泡灌洗液 (BALF)	受试者工作特征曲线 (ROC 曲线)
C-反应蛋白 (CRP)	磷酸盐缓冲液 (PBS)	
	乙二胺四乙酸 (EDTA)	