

## 肺曲菌球病的诊断及治疗现状概述

张潇<sup>1</sup> 综述 陈成<sup>2</sup>,柯希贤<sup>2</sup>,龚明<sup>2</sup>,徐刚<sup>3</sup> 审校

1.遵义医科大学,贵州 遵义 563000;

2.遵义医科大学附属医院胸外科,贵州 遵义 563000;

3.遵义医科大学第二附属医院胸外科,贵州 遵义 563000

**【摘要】** 近几年的研究表明,肺曲菌球病在中国尤其是肺结核高发区的发病率逐年增高,但因为肺曲菌球病的临床表现缺乏特异性,诊断往往被延误,错失最佳治疗时间。临床工作中,对于肺曲菌球病的治疗在发展中国家也缺乏统一的专业方案。本文概述了当前肺曲菌球病的诊断与治疗方案方面的现状,为临床肺曲菌球病的诊断与治疗提供帮助。

**【关键词】** 肺曲菌球病;手术治疗;抗真菌治疗;伊曲康唑;伏立康唑;诊断

**【中图分类号】** R378.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)07-1035-04

**Overview of the current status of diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis.** ZHANG Xiao<sup>1</sup>, CHEN Cheng<sup>2</sup>, KE Xi-xian<sup>2</sup>, GONG Ming<sup>2</sup>, XU Gang<sup>3</sup>. 1. Zunyi, Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA; 2. Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA; 3. Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

**【Abstract】** Studies in recent years have shown that the incidence of pulmonary aspergillosis is increasing year by year in China, especially in areas with a high prevalence of tuberculosis. Due to lack of specificity in the initial clinical manifestations of pulmonary aspergillosis, the diagnosis of the disease is often delayed and the best time for treatment is missed. In clinical practice, there is also a lack of uniform professional protocols for the treatment of pulmonary aspergillosis in developing countries. This paper provides an overview of the current status of diagnostic and treatment options for pulmonary aspergillosis, to assist in the clinical diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis.

**【Key words】** Pulmonary aspergillosis; Surgical treatment; Antifungal therapy; Itraconazole; Voriconazole; Diagnosis

肺曲菌球病(pulmonary aspergillosis)是肺部空洞中出现的真菌菌丝、纤维蛋白、黏液和细胞碎片的圆形病灶,是慢性肺曲菌病的一种特殊类型<sup>[1]</sup>,多继发于肺结核、慢性支气管炎、支气管扩张以及肺癌等<sup>[2-3]</sup>,在我国,以继发于肺结核多见<sup>[4-5]</sup>。近年来,肺曲菌球病发病率及死亡率有上升趋势。然而,肺曲菌球病缺乏特异性临床表现,其诊断与治疗往往被延误<sup>[6]</sup>。同时,临床工作中,对于肺曲菌球病的治疗也缺乏统一的专业方案。本文结合最新文献报道,就肺曲菌球病的诊断与治疗现状进行综述。

### 1 诊断

肺曲菌球病的诊断需要结合临床表现、影像学检查和血清学或微生物学证据检查的支持<sup>[6-8]</sup>。

1.1 临床表现 肺曲菌球病根据患者的免疫状态和是否合并肺部基础疾病,可能会导致不同的临床表现<sup>[9]</sup>。单发局限性肺曲菌球患者通常无症状,而复杂型肺曲菌球的患者通常表现严重的症状,最常见的表现是咯血、咳嗽等症状<sup>[10-11]</sup>。一项研究显示,大约40%

的患者伴有或不伴有发热,出现喘息、体质量减轻等不适<sup>[12]</sup>。在Niu等<sup>[13]</sup>的研究中显示出咯血(65.2%)、咳嗽(87.0%)、咳痰(63.0%)、气短(37.0%)、发热(13.0%)和疲劳(65.2%)。由于非特异性临床表现,曲菌球通常多年未被确诊。临床工作中,对于反复出现咯血、咳嗽等症状的患者,应高度警惕是否患者肺曲菌球病。因为临床表现相似,应注意与肺结核、支气管扩张相鉴别。

1.2 影像学特征 肺曲菌球病最重要的诊断方式是胸部CT检查<sup>[13]</sup>。肺曲菌球多见于肺上叶,呈“空气新月征”,俯卧位可移动,静脉注射造影剂后无显著增强。不典型者表现为不规则的海绵样结构填充空腔,不随体位变化,可伴有点状甚至整个曲菌球钙化。但肺曲菌球病的CT影像学表现随时间变化,因此影像学应需要适时复查,建议每隔3个月复查一次,检验病情是否进展<sup>[14]</sup>。

1.3 血清学与微生物学 肺曲菌球病另一重要检测指标是血清学检验及微生物学证据,可以通过抽血检验、穿刺活检或支气管肺泡灌洗液(BALF)或痰培

基金项目:贵州省科技厅科技支撑计划项目(编号:黔科合支撑[2021]一般073)。

第一作者:张潇(1994—),男,在读研究生,主要研究方向:外科学(胸心外科方向)。

通讯作者:徐刚(1966—),男,主任医师,研究生导师,主要研究方向:外科学,E-mail:xglhl333@163.com。

养来获得<sup>[15]</sup>。主要包括:1,3- $\beta$ -D 葡聚糖(BDG)(G 实验)、GM 实验、真菌培养及曲霉菌 IgG 抗体测定。曲霉菌 IgG 抗体(或沉淀蛋白)的高表达符合 CPA 诊断的“微生物学证据”标准。2016 年,美国传染病学会(IDSA)和欧洲临床微生物学和传染病学会(ESCMID)分别与欧洲呼吸学会(ERS)合作发布慢性肺曲菌球病诊断指南<sup>[7,16]</sup>,建议将曲霉菌 IgG 抗体的测定作为关键的诊断方式<sup>[10]</sup>。然而,报道显示曲霉菌 IgG 抗体检测有 10~12% 的 CPA 病例漏诊<sup>[8]</sup>。G 实验、GM 实验和真菌培养的检查结果同样有助于疾病作出诊断,令人遗憾的是检验的价值未能在临床工作得到很好的体现<sup>[17-18]</sup>。支气管肺泡灌洗液(BALF)中寻找粒细胞或痰的培养敏感性同样不如人意<sup>[9]</sup>。目前血清学与微生物学有效性缺乏临床证据的支持<sup>[7]</sup>。CT 引导下穿刺活检以及支气管活检样本培养,可以有助于疾病的鉴别,但是存在感染播散的风险,临床上很少使用。

## 2 治疗

肺曲菌球病确诊后,治疗包括手术治疗、抗真菌治疗、原发病的治疗、免疫治疗、姑息治疗。

2.1 手术治疗 临床工作中,无症状的单发肺曲菌球患者是否需要接受治疗目前存在争议<sup>[20-21]</sup>,但有症状的局限性肺曲菌球病患者单纯抗真菌治疗通常无效,首选手术切除<sup>[22-24]</sup>,通常采用肺叶切除术<sup>[24]</sup>。手术的成功取决于是否完整切除曲菌球且术中无曲菌球破裂污染胸腔<sup>[3]</sup>。然而,就手术治疗疗效来讲,对于合并危及生命的咯血或对抗真菌药物反应不佳的肺曲菌球病患者,术后随访期间,25%~30% 的受试者会出现曲菌球复发,与单发型肺曲菌球相比,复杂性肺曲菌球患者接受手术切除疗效更差,术后复发率更高<sup>[25]</sup>。在 Katriina 对赫尔辛基大学中心医院的 22 例肺曲菌球病术后患者的随访中发现,病变局限性、手术风险低患者手术治疗疗效是肯定的,对于合并大咯血的肺曲菌球病患者行姑息性手术的治疗效果尚不明确<sup>[26]</sup>。术后辅助抗真菌用药的指征:(1)围手术期或术后采集的培养物阳性;(2)在切除的空洞周围肺实质中发现菌丝、病灶清除困难、有延伸至相邻肺节段和(或)胸膜的风险;(3)不能完全切除曲菌球。术后需要每 3 个月复查曲霉菌 IgG、胸部影像学变化以确定治疗效果。

2.2 抗真菌治疗 抗真菌药包括经口用药及静脉用药。口服制剂首选三唑类药物,三唑类药物对 50%~80% 的肺曲菌球病患者有效<sup>[27]</sup>。部分研究表明,长期抗真菌药物治疗可以改善咳嗽、体质量减轻和疲劳等症状<sup>[28-29]</sup>。临床工作中使用的三唑类的药物主要有伊曲康唑、伏立康唑以及泊沙康唑,其中伊曲康唑与伏立康唑为一线用药<sup>[6]</sup>,并且伊曲康唑与伏立康唑可作为彼此的替代用药<sup>[30]</sup>。抗真菌药物起效慢,

治疗周期长<sup>[31-32]</sup>,目前普遍接受的是抗真菌药物连续服用 3~6 个月,但在了一项随机对照试验显示,接受 6 个月伊曲康唑治疗的患者中,有 3/4 的患者病情好转或稳定,有 1/4 的患者在停止治疗后复发<sup>[6]</sup>。一项研究显示长期抗真菌治疗可改善多达 2/3 的患者的生活质量<sup>[31]</sup>。

长期使用三唑类药物的不良事件也是常见的,包括周围神经病变、心力衰竭、转氨酶升高、QT 延长和阳光敏感性等。在一项对长期口服伊曲康唑与伏立康唑耐受性的 Meta 分析中服用伏立康唑不良事件发生率为 20%~52%,服用伊曲康唑出现不良事件发生率为 18%~31%,与伏立康唑相比,口服伊曲康唑可能是一种更可耐受的治疗肺真菌病的更可靠的方式<sup>[33]</sup>。但在 Hamada 等<sup>[34]</sup>的一项多中心研究中表明伏立康唑治疗组显著减少了因不良反应导致的停药,与非伏立康唑组相比,伏立康唑组有更高比例的患者获得了临床疗效。因此,虽然三唑类药物的使用越来越受医务工作者的欢迎,但是抗真菌药物的使用时机、药物的选择、治疗时间并没有统一的标准,这需要对三唑类药物做更多的前瞻性研究。

静脉用药主要包括两性霉素 B 以及棘白菌素。长期使用三唑类抗真菌药会产生各种不良事件,多达 30% 的患者停止了抗真菌治疗,5%~15% 的患者在治疗过程中对三唑类药物产生了耐药<sup>[35]</sup>。两性霉素 B 是一种广谱抗真菌药物,20 世纪 50 年代首次用于治疗曲霉病<sup>[36]</sup>。两性霉素的使用方法:不同制剂的两性霉素 B 有不同的使用剂量,但用药时间多推荐 2~3 周;棘白菌素包含米卡芬净、卡泊芬净等多推荐 150 mg/d,持续使用大于 3 周。目前静脉注射抗真菌药物的效用还没有得到很好的评估,仍然存在争议。同时,静脉药物价格昂贵,患者需要住院治疗才能使用,并且治疗时间长。但静脉注射抗真菌药存在的不良事件多为轻微的,只有少数患者出现心搏骤停、心肌损伤、心室颤动、粒细胞缺乏症等严重不良反应,因此,静脉注射药剂就安全性及疗效方面,可考虑作为对三唑类抗真菌药耐药的替代治疗<sup>[37]</sup>。研究显示,长期使用棘白菌素类药物,容易产生耐药性,所以就有效性而言,两性霉素 B 可能比棘白菌素具有更好的疗效<sup>[37]</sup>。

静脉用药与口服用药联合治疗,也在治疗肺曲菌球病中起着重要的作用,在一项前瞻性的研究中,静脉注射米卡芬净 150 mg/d 和口服伊曲康唑胶囊 200 mg/d 联合应用,持续至少 1 个月,17 例中有 12 例临床症状得到改善,3 例患者的影像学表现有所改善(减少 50% 以上),8 例真菌检验结果有所改善,有效率为 58.8% (95% 置信区间 36.0~78.4)<sup>[38]</sup>。结果显示静脉抗真菌药与口服抗真菌药联合应用,减小药物的使用剂量,减少了不良事件的发生,同时药物有效率得到

保证,显示出了积极效益。但抗真菌联合治疗方案需要更多前瞻性研究来证实其可行性。

**2.3 介入治疗与姑息治疗** 对部分伴有咯血不耐受手术的肺曲菌球病患者,因为其肺功能储备差和营养状况不佳,手术治疗风险大,可行药物止血治疗或者可行支气管动脉栓塞,减少急性期出血,挽救患者生命<sup>[8,39]</sup>。对于病变局限的肺曲菌球的患者,可待咯血症状好转或消失,在医生评估患者可耐受手术后,择期予以手术治疗。

**2.4 原发病的治疗** 在治疗肺曲菌球病的同时应积极治疗肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、支气管扩张、糖尿病、高血压、免疫系统疾病等基础疾病。如患者合并糖尿病等基础疾病,控制空腹血糖略高于正常或在正常范围,否则抗真菌治疗效果欠佳。在我国肺曲菌球病多合并肺结核病,需在规范抗结核治疗的基础上抗真菌治疗,同时定期监测患者肝肾功能变化,减少药物毒性的发生。

**2.5 免疫治疗** 近年来多重耐药菌的出现以及抗真菌药物使用的限制,使抗真菌治疗形势更加严峻<sup>[40]</sup>。随着对肺曲菌球病发病机制与治疗的认识,免疫治疗具有很好的发展前景。目前的主要免疫治疗方式包括细胞免疫治疗、抗体免疫治疗以及接种疫苗<sup>[41]</sup>。但目前免疫疗法疗效,只在动物实验和临床前研究中得到证实,未来需要更多前瞻性的研究来证实免疫疗法的可行性。

### 3 结论

肺曲菌球病是一种严重的肺部真菌感染性疾病,临床表现无特异性,易被延误或漏诊。目前,对于肺曲菌球病的诊断,结合患者的临床表现、影像学结果和血清学及微生物学检验,可显著提高肺曲菌球病的检出率。对于肺曲菌球病的治疗:对于合并原发疾病的肺曲菌球病患者,需要积极控制原发病,原发病与肺曲菌球病的治疗可同时进行。对于病变局限可耐受手术的肺曲菌球病患者,可首选手术治疗;无法耐受手术的大咯血患者可采用介入治疗联合应用抗真菌药物治疗行姑息治疗,改善患者的生活质量。抗真菌药物首选三唑类药物,伊曲康唑或伏立康唑是一线用药。对三唑类耐药或因药物毒性不适用者,可选用棘白菌素和两性霉素短期静脉输液治疗。同时,抗真菌治疗期间应定期监测患者肝肾功能指标,及时调整治疗方案,减少药物不良事件发生。抗真菌药物联合治疗、免疫治疗仍处于研究阶段,具有很好的发展前景。目前对于肺曲菌球病的诊疗方案可以使患者获益,但仍有很多不足,更具特异性的检查及更加专业的治疗方案尚未确定,有待进一步研究。

#### 参考文献

[1] Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary asper-

gillosis [J]. *Thorax*, 2015, 70(3): 403-410.

- [2] Campbell MJ, Clayton YM. bronchopulmonary aspergillosis. a correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1964, 89: 186-196.
- [3] Kumar A, Asaf BB, Puri HV, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary aspergilloma [J]. *Lung India*, 2017, 34(4): 318-323.
- [4] Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(4): 865-872.
- [5] Nam HS, Jeon K, Um SW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(6): e479-e482.
- [6] Alastruey-Izquierdo A, Cadranell J, Flick H, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives [J]. *Respiration*, 2018, 96(2): 159-170.
- [7] Patterson TF, Thompson Gr 3rd, Denning DW, 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.
- [8] Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, et al. An overview of the available treatments for chronic cavitary pulmonary aspergillosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(7): 715-727.
- [9] Russo A, Tiseo G, Falcone M, et al. Pulmonary aspergillosis: an evolving challenge for diagnosis and treatment [J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9(3): 511-524.
- [10] Ma X, Wang K, Zhao X, et al. Prospective study of the serum *Aspergillus*-specific IgG, IgA and IgM assays for chronic pulmonary aspergillosis diagnosis [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 694.
- [11] Jiang S, Jiang L, Shan F, et al. Two cases of endobronchial aspergilloma with lung cancer: a review the literature of endobronchial aspergilloma with underlying malignant lesions of the lung [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 17015-17021.
- [12] Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7 Suppl 2: 25-31.
- [13] Niu Y, Li J, Shui W, et al. Clinical features and outcome of patients with chronic pulmonary aspergillosis in China: a retrospective, observational study [J]. *J Mycol Med*, 2020, 30(4): 101041-101048.
- [14] Larkin P, Multani A, Beard OE, et al. A collaborative tale of diagnosing and treating chronic pulmonary aspergillosis, from the perspectives of clinical microbiologists, surgical pathologists, and infectious disease clinicians [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(3): 106.
- [15] Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six *Aspergillus*-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) [J]. *J Infect*, 2016, 72(2): 240-249.
- [16] Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 45-68.
- [17] Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis [J]. *Respir Med*, 2018, 141: 121-131.
- [18] Shin B, Koh WJ, Jeong BH, et al. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis [J]. *J Infect*, 2014, 68(5): 494-499.

- [19] Fraczek MG, Kirwan MB, Moore CB, et al. Volume dependency for culture of fungi from respiratory secretions and increased sensitivity of *Aspergillus* quantitative PCR [J]. *Mycoses*, 2014, 57(2): 69-78.
- [20] Shen C, Qiao G, Wang C, et al. Outcomes of surgery for different types of chronic pulmonary aspergillosis: results from a single-center, retrospective cohort study [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 40.
- [21] Jiang C, Dai J, Bao Y, et al. Surgical Treatment of Pulmonary Aspergilloma: a 13-year experience from a single clinical center [J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(1): 311-318.
- [22] Brik A, Salem AM, Kamal AR, et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(4): 882-885.
- [23] Jewkes J, Kay PH, Paneth M, et al. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment [J]. *Thorax*, 1983, 38(8): 572-578.
- [24] Ocakcioglu I, Ermerak NO, Yildizeli B. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary aspergilloma: a report of 5 cases [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2019, 29(4): e37-e40.
- [25] Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence--a National Centre's experience [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8: 180.
- [26] Pihlajamaa K, Anttila VJ, Räsänen JV, et al. The fate of aspergilloma patients after surgical treatment--experience from 22 cases [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(10): 4298-4307.
- [27] Lang M, Lang AL, Chauhan N, et al. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma [J]. *Respir Med*, 2020, 164: 105903-105928.
- [28] Felton TW, Baxter C, Moore CB, et al. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12): 1383-1391.
- [29] Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients [J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1435-1441.
- [30] Maghrabi F, Denning DW. The management of chronic pulmonary aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre Approach [J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2017, 11(4): 242-251.
- [31] Al-Shair K, Atherton GT, Harris C, et al. Long-term antifungal treatment improves health status in patients with chronic pulmonary aspergillosis: a longitudinal analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(6): 828-835.
- [32] Cadranet J, Philippe B, Hennequin C, et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(11): 3231-3239.
- [33] Olum R, Baluku JB, Kazibwe A, et al. Tolerability of oral itraconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240374.
- [34] Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, et al. Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicentre study conducted in Japan [J]. *Mycoses*, 2020, 63(8): 779-786.
- [35] Bongomin F, Harris C, Hayes G, et al. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0193732-e0193749.
- [36] Kelmenson VA. Treatment of pulmonary aspergillosis [J]. *Dis Chest*, 1959, 36: 442-443.
- [37] Bongomin F, Asio LG, Olum R, et al. Intravenous therapy for chronic pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mycoses*, 2020, 63(9): 921-927.
- [38] Fujita M, Tao Y, Kajiki A, et al. The clinical efficacy and safety of micafungin-itraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma [J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(5): 668-674.
- [39] Gagnon S, Quigley N, Dutau H, et al. Approach to Hemoptysis in the Modern Era [J]. *Can Respir J*, 2017, 2017: 1565030.
- [40] Parente-Rocha JA, Bailão AM, Amaral AC, et al. Antifungal resistance, metabolic routes as drug targets, and new antifungal agents: an overview about endemic dimorphic fungi [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9870679.
- [41] Lauruschkat Chris D, Hermann E, Juergen L. Immunomodulation as a therapy for aspergillus infection: current status and future perspectives [J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(4):137.

(收稿日期:2022-08-12)