

· 临床研究 ·

变态反应性支气管肺曲霉病 48 例临床分析

苏奕亮 高蓓兰 刘锦铭 曹卫军 程克斌

【提要】 回顾 2004 年至 2011 年确诊的 48 例变态反应性支气管肺曲霉病患者的临床资料。其中男 23 例,女 25 例,年龄(36 ± 15)岁;95.8% (46/48)有发作性喘息,89.6% (43/48)咳嗽,85.4% (41/48)咳痰。患者嗜酸性粒细胞和总 IgE 均有增高,曲霉菌抗原皮内试验呈速发阳性反应,烟曲霉特异性 IgE 均增高,26 例痰曲霉培养阳性;胸部 CT 表现 45 例见斑片渗出影,40 例病灶呈游走性,35 例见中心性支气管扩张,18 例见痰栓征象;肺功能主要表现为阻塞性通气功能障碍。

【关键词】 超敏反应; 曲霉菌病,变态反应性支气管肺

Clinical analysis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a report of 48 patients SU Yi-liang, GAO Bei-lan, LIU Jin-ming, CAO Wei-jun, CHENG Ke-bin. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, 200433, China
Corresponding author: GAO Bei-lan, Email: gaobeilan66@hotmail.com

【Abstract】 To retrospectively analyze the clinical data of 48 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) at Shanghai Pulmonary Hospital. There were 23 males and 25 females with a mean age of (36 ± 15) years. Their clinical manifestations included wheeze, cough, sputum production, sputum plugs, fever, hemoptysis, weight loss, chest pain, weakness and night sweats. They had a high peripheral blood eosinophilia, a higher serum total IgE, a higher level of aspergillosis fumigatus-specific IgE and positive immediate skin-prick test to aspergillus fumigatus. Aspergillus species were detected in sputum samples of 26 patients. Chest computed tomography (CT) was performed in 48 patients. There were patchy infiltrations ($n = 45$), transient infiltrations ($n = 40$), central bronchiectasis ($n = 35$) and mucoid impaction ($n = 18$). Obstructive ventilation dysfunction was confirmed by lung function test.

【Key words】 Hypersensitivity; Aspergillosis, allergic bronchopulmonary

变态反应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)是一种非感染性、炎症性肺部疾病,是人体对曲霉菌发生的超敏反应。ABPA 常发生于过敏体质的哮喘和囊性纤维化患者,ABPA 在哮喘患者中发病率为 3.7% ~ 11.0%^[1],在囊性纤维化患者中发病率为 2% ~ 15%^[2]。本研究总结了 48 例 ABPA 患者的临床资料,以期提高对本病的认识。

一、对象与方法

1. 研究对象:收集 2004 年至 2011 年经我院确诊的 48 例 ABPA 患者病历,诊断均根据 2008 年美国感染病学会临床实践指南^[3]标准。

2. 研究方法:记录患者年龄、性别、病程、临床表现、血常规、霉菌抗原皮内试验、血总 IgE、烟曲霉特异性 IgE、痰真菌培养等实验室结果、肺功能、气管镜检查、胸部 CT 表现等。

3. 统计学方法:用 SPSS 14.0 统计分析软件对计量资料进行统计分析,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数表示。

二、结果

1. 一般资料:48 例患者中男 23 例,女 25 例,年龄(36 ± 15)岁,从出现症状到确诊 ABPA 的时间为 2 个月至 36 年,中位时间 5 年。确诊前,有 26 例误诊为肺结核,6 例误诊为肺炎,8 例误诊为肺癌,3 例误诊为韦格纳肉芽肿,误诊率高达 89.6%。其中一例误诊为肺结核的患者抗痨时间长达 18 个月,肺部病灶反复迁延不愈。

2. 临床表现:48 例中发作性喘息 46 例(95.8%),无发作性喘息的 2 例也可闻及呼气相哮鸣音,支气管舒张试验阳性。咳嗽 43 例(89.6%),咳痰 41 例(85.4%),患者对痰液性状描述为白黏痰、黄脓痰、西红柿样痰、土豆块样痰、豆渣样痰、豆腐皮样痰、絮状痰、块状痰、痰中带蓝绿色颗粒样物等。咳痰栓 33 例(68.8%),发热 22 例(45.8%),其中 4 例体温 39.1 ~ 39.8℃,余为低热。咯血 20 例(41.7%),2 例为中等量。消瘦 15 例(31.3%),胸痛 12 例(25.0%),乏力 10 例(20.8%),盗汗 6 例(12.5%)。

3. 实验室检查:①血常规:WBC 计数(10.8 ± 3.1) × 10⁹/L,分类中性粒细胞 0.592 ± 0.134,淋巴细胞 0.164 ~ 0.773,中位值 0.242,嗜酸性粒细胞 0.031 ~ 0.749,中位值 0.184,嗜酸性粒细胞绝对值(0.25 ~ 15.49) × 10⁹/L,中位值 1.61 × 10⁹/L。②曲霉菌抗原皮内试验:48 例皮试结果均呈速发阳性反应。③总 IgE 及烟曲霉特异性 IgE:血总 IgE

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2012.09.022

基金项目:上海市肺科医院科研课题(FK1021)

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院呼吸内科

通信作者:高蓓兰,Email: gaobeilan66@hotmail.com

均 > 0.471 U/L, 其中 13 例 ≥ 5.000 U/L, 2.500 ~ 5.000 U/L 11 例, 1.000 ~ 2.500 U/L 10 例。烟曲霉特异性 IgE 0 ~ 6 级, 中位值 4 级, 其中 0、1 级 (烟曲霉特异性 IgE ≥ 0.4 kUA/L, 可疑或轻度过敏) 各 2 例, 2 级 (≥ 0.7 kUA/L, 中度过敏) 6 例, 3 级 (≥ 3.5 kUA/L, 重度过敏) 12 例, 4 级 (≥ 17.5 kUA/L) 4 例, 5 级 (≥ 50.0 kUA/L) 16 例, 6 级 (≥ 100.0 kUA/L) 6 例, 4 ~ 6 级为极重度过敏。④痰真菌培养: 烟曲霉 22 例 (45.8%), 白色假丝酵母菌 11 例 (22.9%), 黄曲霉 4 例 (8.3%), 余 11 例培养阴性。

4. 肺功能: 40 例为阻塞性通气功能障碍, 3 例为限制性通气功能障碍, 3 例为混合性通气功能障碍, 2 例通气功能基本正常。第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 占预计值百分比为 (57.8 ± 23.5)%, FEV₁/FVC (用力肺活量) × 100% 为 (66.7 ± 13.1)%。43 例行支气管舒张试验, 22 例 (51.2%) 阳性。

5. 电子气管镜: 均做气管镜检查, 44 例 (91.7%) 见痰栓, 34 例 (70.8%) 见气道狭窄, 26 例 (54.2%) 见管腔内大量黏稠脓性痰, 不易吸除, 黏膜肿胀。对病灶所在肺段支气管做灌洗, 27 例 (56.3%) 由灌洗液培养到曲霉菌, 11 例 (22.9%) 培养到白色假丝酵母菌, 3 例 (6.3%) 培养到铜绿假单胞菌, 3 例 (6.3%) 培养到肺炎克雷伯菌。

6. 影像学表现: 均行胸部 CT 检查, 45 例 (93.8%) 见斑片渗出影, 40 例 (83.3%) 病变呈游走性, 35 例 (72.9%) 见中心性支气管扩张, 18 例 (37.5%) 见痰栓征象 (牙膏样、指套样), 15 例 (31.3%) 见结节影, 14 例 (29.2%) 见纵隔淋巴结增大, 11 例 (22.9%) 见肺实变, 10 例 (20.8%) 见肺气肿, 6 例 (12.5%) 见肺不张, 6 例 (12.5%) 见肺部空洞, 5 例 (10.4%) 见肺大疱, 3 例 (6.3%) 见肺间质纤维化, 2 例 (4.2%) 见胸腔积液, 1 例 (2.1%) 见粟粒样阴影。

三、讨论

1952 年 Hinson 等^[4]首次对 ABPA 详细报道。Agarwal 等^[5]报道约 28% 的哮喘患者对曲霉菌过敏, ABPA 在哮喘患者及对曲霉菌过敏的哮喘患者中发病率分别为 12.9% 及 40%。目前认为 ABPA 的发病机制主要是: 吸入的曲霉孢子黏附于气道上皮细胞, 在支气管树的黏液中长菌丝体并出芽繁殖, 产生大量霉菌毒素和烟曲霉抗原, 一方面减弱纤毛清除功能, 破坏气道屏障, 诱导针对支气管上皮的自身免疫反应, 继而炎症细胞聚集并诱导速发及迟发变态反应。另一方面刺激 CD4⁺T 细胞向辅助 T 细胞 (Th2) 分化, 释放 IL-4、5、13 和 IgE、IgG 抗体形成, 组织和外周血中嗜酸性粒细胞增多引起支气管痉挛、黏液栓塞、中心性支气管扩张、肺部浸润、肺间质纤维化等病理生理改变。

2008 年美国感染病学会临床实践指南^[3]对 ABPA 的主要诊断标准 7 项: ①哮喘病史; ②外周血嗜酸性粒细胞增多; ③曲霉菌抗原皮内试验快速反应阳性; ④血清曲霉变应原沉淀抗体阳性; ⑤血清总 IgE 增高 (> 0.471 U/L); ⑥肺浸润 (固定或游走性病损) 病史; ⑦中心性支气管扩张。4 项次要诊断标准: ①染色和 (或) 培养法在痰标本中数次检出曲霉菌; ②咳痰栓病史; ③抗曲霉菌抗原特异性 IgE 抗体增高;

④曲霉菌抗原迟发型皮试阳性。

曲霉菌中引起 ABPA 的以烟曲霉最常见, 其他包括黄曲霉、黑曲霉、构巢曲霉、棒曲霉等。其他可引起 ABPA 的真菌包括白色假丝酵母菌、弯孢菌、长蠕孢菌等^[6]。本研究痰曲霉培养阳性率 54.2%, 气管镜灌洗液培养曲霉阳性率 56.3%, 与国外文献报道接近^[6]。

本组患者均可确诊哮喘, 对临床哮喘患者应考虑到 ABPA 的可能。回顾本组经 36 年方确诊的一例患者, 初期为典型哮喘表现, 既往影像学肺部病灶有游走性特点, 在当地多家医院始终按哮喘治疗。本组高达 68.8% 的患者咳痰栓, 咳痰栓无疑是 ABPA 较为特异的表现。

曲霉菌抗原皮内试验是诊断 ABPA 的必要条件, 15 ~ 20 min 出现阳性风团为速发阳性反应, 4 ~ 8 h 后局部出现边界不清楚的红斑和硬结, 24 h 后消失为晚发反应^[5]。本组患者均为速发阳性反应。ABPA 患者肺功能主要表现为阻塞性通气功能障碍, 诊断 ABPA 时, 切不可仅根据舒张或激发试验判断哮喘诊断, 发作性喘息症状更有诊断价值。对高度怀疑 ABPA 者, 条件允许应行气管镜诊治。但在许多基层医疗机构, 限于条件, 大规模开展气管镜诊治存在难度。

ABPA 胸部 CT 较为特异的表现为病灶游走性和中心性支气管扩张, 在诊断 ABPA 过程中, 对病程较长患者, 应注意对比胸部 CT 动态变化。

ABPA 主要治疗目的是保护气道和肺正常结构及功能, 控制急性症状, 抑制机体对曲霉菌抗原的变态反应。急性期最有效的治疗方法为口服糖皮质激素^[7], 建议剂量为泼尼松 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 连续 2 周, 6 ~ 8 周内逐渐减量, 不建议长期使用。吸入糖皮质激素治疗可以早期缓解憋喘症状, 但不能影响肺部浸润病灶的吸收。伊曲康唑可抑制曲霉菌增生, 限制气道炎症, 通常伊曲康唑的疗程为 16 周。


参 考 文 献

- [1] Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. *Chest*, 2003, 124: 890-892.
- [2] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110: 685-692.
- [3] 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.
- [4] Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax*, 1952, 7: 317-333.
- [5] Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13: 936-944.
- [6] Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*, 2005, 60: 1004-1013.
- [7] Moss RB. Critique of trials in allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungal allergy. *Med Mycol*, 2006, 44: S267-272.

(收稿日期: 2011-12-30)

(本文编辑: 邵隽一)

变态反应性支气管肺曲菌病48例临床分析

作者: 苏奕亮, 高蓓兰, 刘锦铭, 曹卫军, 程克斌, SU Yi-liang, GAO Bei-lan, LIU Jin-ming, CAO Wei-jun, CHENG Ke-bin
作者单位: 200433, 同济大学附属上海市肺科医院呼吸内科
刊名: 中华全科医师杂志 
英文刊名: Chinese Journal of General Practitioners
年, 卷(期): 2012, 11(9)
被引用次数: 1次

参考文献(7条)

1. Kumar R Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation 2003
2. Greenberger PA Allergic bronchopulmonary aspergillosis 2002
3. Walsh TJ; Anaissie E J; Denning DW Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America 2008
4. Hinson KF; Moon AJ; Plummer NS Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases 1952
5. Agarwal R; Aggarwal AN; Gupta D Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and metaanalysis 2009
6. Tillie-Leblond I; Tonnel AB Allergic bronchopulmonary aspergillosis 2005
7. Moss RB Critique of trials in allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungal allergy 2006

引证文献(1条)

1. 李艳华, 刘文恩, 李艳明, 晏群, 陈伟, 钟一鸣, 罗珊 播散性隐球菌感染伴外周血嗜酸性粒细胞增多一例[期刊论文]-中国医师杂志 2014(3)

引用本文格式: 苏奕亮, 高蓓兰, 刘锦铭, 曹卫军, 程克斌, SU Yi-liang, GAO Bei-lan, LIU Jin-ming, CAO Wei-jun, CHENG Ke-bin 变态反应性支气管肺曲菌病48例临床分析[期刊论文]-中华全科医师杂志 2012(9)