

# 变态反应性支气管肺曲菌病 13 例临床分析

韩波<sup>1</sup>, 赵欣<sup>2</sup>

1. 南京医科大学第二附属医院呼吸科, 江苏 南京 210003; 2. 南京医科大学第一附属医院呼吸科, 江苏 南京 210029

**摘要:** **目的** 探讨变态反应性支气管肺曲菌病 (ABPA) 的临床特点和诊断方法。 **方法** 回顾性分析 2009 年 9 月至 2013 年 11 月确诊的 13 例 ABPA 患者的临床资料, 对其临床表现、实验室检查、CT 检查、支气管镜检查等, 以及治疗结果进行统计研究。 **结果** 13 例 ABPA 患者, 男 7 例, 女 6 例, 年龄 23 ~ 81 (44 ± 15) 岁, 临床表现为不同程度的慢性咳嗽、咳痰, 11 例伴有喘息, 5 例伴发热 (低热), 4 例伴乏力, 3 例伴胸痛, 1 例伴有胸闷。1 例有咯血痰史, 4 例有咳痰栓史, 其中 2 例为棕色痰栓, 2 例为白色痰栓。胸部 CT 显示单侧和 (或) 两侧片状浸润影, 12 例伴支气管扩张, 5 例显示肺不张, 4 例显示有黏液栓。血清学检查示外周血嗜酸性粒细胞增高, 血清总 IgE 增高, 血清烟曲菌特异性 IgE 阳性。痰或灌洗液培养, 其中烟曲菌阳性 6 例, 白假丝酵母菌阳性 2 例。13 例确诊前共误诊 9 例 (69.2%), 其中 2 例误诊为肺结核, 5 例误诊为哮喘, 1 例误诊为支气管扩张并感染, 1 例误诊为肺癌。13 例患者采用激素及抗曲菌药治疗后症状均明显改善, 其中 5 例患者 ABPA 复发再次入院均给予强化激素联合抗曲菌药治疗, 临床症状改善明显。 **结论** 临床上 ABPA 较易漏诊、误诊, 其临床表现缺乏特异性, CT 影像学表现和血清学特征有利于 ABPA 的诊断。

**关键词:** 支气管肺曲霉病, 变态反应性; 血清学检查; CT 检查; 支气管镜检查; 肺功能; 诊断; 治疗; 激素; 影像学; 哮喘

**中图分类号:** R 56 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)12 - 1597 - 03

变态反应性支气管肺曲菌病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 是由寄生于人体支气管的曲菌抗原诱导的变态反应而引起一种肺部炎症性疾病, 具有慢性、反复发作的特点<sup>[1]</sup>。1952 年 Hinson 等<sup>[2]</sup>首次对 ABPA 进行了详细报道。ABPA 常在患有慢性哮喘或者囊性纤维化患者的基础上发生<sup>[3]</sup>, ABPA 既往并不常见, 然而, 随着近年来影像学 and 血清学诊断技术的不断更新和发展, 这种疾病的诊断率明显提高。据统计, 在激素依赖性哮喘患者中的 ABPA 发生率为 6% ~ 20%<sup>[4-5]</sup>。早期 ABPA 对类固醇激素治疗反应良好, 但因为临床医生对该病认识不足, 有许多病例被误诊, 病情延误, 导致肺组织不可逆的损害<sup>[6]</sup>。因此, 早期诊断、充分治疗、恰当监测将对患者的预后和转归具有极其重要的意义。现对 2009 年 9 月至 2013 年 11 月确诊的 13 例 ABPA 患者的临床资料进行回顾性分析, 旨在加深对该病的认识, 提高诊断水平。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2009 年 9 月至 2013 年 11 月确诊的 ABPA 患者 13 例, 男 7 例, 女 6 例, 年龄 23 ~ 81 (44 ±

15) 岁。所有患者均符合 2008 年美国感染学会制定的 ABPA 诊断标准<sup>[7]</sup>。诊断标准为: (1) 支气管哮喘病史; (2) 烟曲菌抗原皮内试验呈速发阳性反应; (3) 血清总 IgE 升高 (>417 IU/ml 或 >1 000 ng/ml); (4) 血清烟曲菌特异性 IgE 比例升高; (5) 胸部 X 线或 CT 示肺部浸润 (目前或过去); (6) 中心型支气管扩张。符合上述 1、2、3、6 条者诊断为 ABPA 伴中心型支气管扩张; 符合 1、2、3、4、5 条者诊断为血清学阳性的 ABPA。如患者无哮喘病史, 但存在下述一项以上的情况时亦可诊断为 ABPA: (1) 痰涂片或培养烟曲菌阳性; (2) 咳痰栓或痰中带褐色、黑色、绿色物质; (3) 外周血嗜酸性粒细胞增多; (4) 痰中嗜酸性粒细胞增多; (5) 影像学示支气管壁增厚或手套征。13 例 ABPA 患者均有哮喘病史。吸烟史 4 例, 可疑粉尘接触史 5 例。

**1.2 研究方法** 记录患者一般资料 (性别、年龄、症状等) 和临床资料 (血常规、总 IgE、特异性 IgE、皮肤过敏原试验和痰培养、肺功能、影像学资料、治疗方案、疗效等)。患者于出院后 1、3、6、12 个月通过电话或门诊进行随访。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 14.0 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料用频数和百分率表示, 进行描述性统计。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床表现 13 例患者中 11 例(84.6%)伴有气喘,1 例(7.7%)有胸闷,2 例(15.4%)无气喘症状。咳嗽 13 例(100%),咳痰 10 例(76.9%),1 例(7.7%)有咯血痰史,4 例(30.8%)有咳痰栓史,其中 2 例(15.4%)为棕色痰栓,2 例(15.4%)为白色痰栓。5 例(38.5%)伴发热(低热)。胸痛 3 例(23.1%),乏力 4 例(30.8%)。

2.2 实验室检查 所有患者外周血嗜酸细胞计数为  $0.57 \sim 1.50(0.87 \pm 0.31) \times 10^9/L$ ,呈不同程度的增多。血清总 IgE 均增高,为  $454.3 \sim 2\ 004(1\ 310.5 \pm 665.9)$  kU/L。血清烟曲菌特异性 IgE 阳性(3~4 级)。痰或灌洗液培养:烟曲菌 6 例(46.2%),白假丝酵母菌 2 例(15.4%),其余 5 例培养为阴性(38.5%)。

2.3 胸部 CT 结果 均显示单侧和(或)两侧片状浸润影,其中 12 例(92.3%)伴支气管扩张。5 例(38.5%)显示肺不张,4 例(30.8%)显示有黏液栓。

2.4 支气管镜检查 10 例行支气管镜检查,9 例见叶、段支气管开口痰栓,黏稠,难以吸除;3 例可见支气管黏膜肿胀、狭窄。

2.5 肺功能 13 例中阻塞性通气功能障碍 12 例(92.3%),限制性通气功能障碍 3 例(23.1%),混合性通气功能障碍 3 例(23.1%),通气功能基本正常 1 例(7.7%)。第 1 秒用力呼气量(FEV1)占预计值

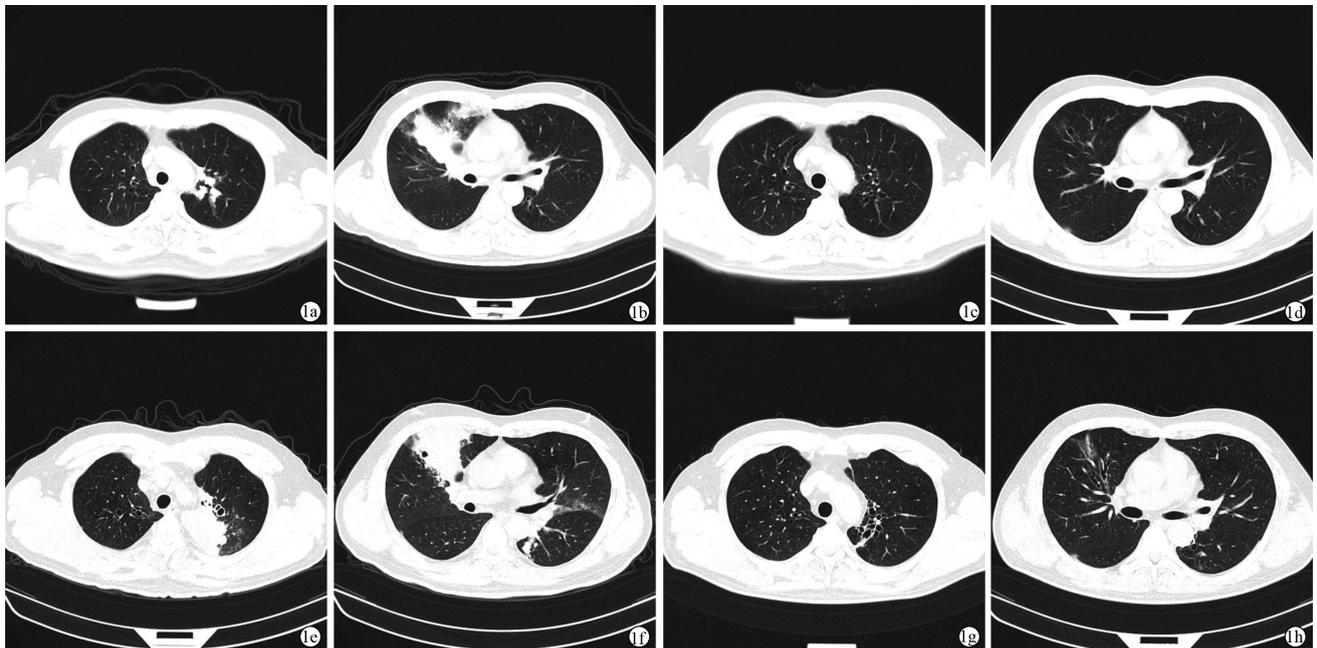
百分比为  $(59.1 \pm 18.5)\%$ ,FEV1/FVC 为  $(61.5 \pm 11.2)\%$ 。12 例行支气管舒张试验,9 例阳性。

2.6 诊断情况 出现症状至确诊 ABPA 的时间为 2 个月~21 年,确诊前共误诊 9 例(69.2%),其中 2 例误诊为肺结核,5 例误诊为哮喘,1 例误诊为支气管扩张并感染,1 例误诊为肺癌。

2.7 治疗和随访 13 例患者均接受了口服糖皮质激素联合抗曲菌药物治疗,所有患者在治疗后临床症状均明显好转。本组病例中有 5 例患者为 ABPA 复发再次入院,1 例为正规激素治疗停药后 2 年复发;2 例为激素治疗中自行停药后复发,时间不详;2 例为激素联合抗曲菌药治疗中复发。5 例患者再次入院后均给予强化激素联合抗曲菌药治疗,临床症状改善明显。图 1 为其中 1 例停药复发患者的影像学资料。13 例患者出院后 1 个月随访率为 100% (13/13),3 个月随访率为 76.9% (10/13),6 个月随访率为 76.9% (10/13),12 个月随访率为 69.2% (9/13),按时随访的患者恢复良好,未出现复发。

## 3 讨论

ABPA 变态反应原主要为曲菌属,多数患者有特异性体质,对食物及药物过敏。最近一篇包括 21 项临床流行病学研究的分析显示,28% 的哮喘患者对曲菌过敏。ABPA 在哮喘患者中的发生率为 12.9%,在曲菌阳性的哮喘患者中的发生率可高达 40%<sup>[8]</sup>。除了哮喘,ABPA 患者常伴有发热和肺部阴影,因此常



注:初诊时胸部 CT 平扫,1a:左上叶尖段病灶;1b:右上叶前段病灶。初次治疗后胸部 CT 复查,1c:左上叶尖段病灶吸收;1d:右上叶前段病灶吸收。复发后胸部 CT 复查,1e:左上叶尖段病灶较前加重;1f:右上叶前段病灶较前加重。再次强化治疗后胸部 CT 复查,1g:左上叶尖段病灶吸收;1h:右上叶前段病灶吸收。

图 1 1 例停药复发 ABPA 患者胸部 CT 图

被误诊为肺结核、肺部感染、肺癌、嗜酸性粒细胞性肺炎等疾病。本研究中 13 例患者确诊前误诊 9 例,误诊率达 69.2%,可见 ABPA 在临床上是一个误诊率很高的疾病,提示医务工作者需要在临床工作中进一步提高诊断意识。

刘莉等<sup>[9]</sup>对 8 例 ABPA 的影像学表现进行分析,认为 ABPA 的影像学表现具有特异性,可以作为诊断的依据。CT 主要表现为片状浸润影,支气管扩张伴黏液栓形成,ABPA 的支气管扩张以囊状扩张为主,管径增宽较明显,这种表现不是霉菌直接侵犯支气管的结果,而是免疫复合物在局部沉积而导致的不可逆性的支气管损伤<sup>[10]</sup>。有研究者认为高密度的黏液栓对于鉴别 ABPA 和其他疾病可能具有一定意义<sup>[11-12]</sup>。本组病例 CT 扫描显示单侧和(或)两侧片状浸润影,其中 12 例(92.3%)伴支气管扩张。4 例(30.8%)伴黏液栓形成。因此 CT 检查对 ABPA 的诊断非常有价值,不仅能发现支气管扩张,也能明确其分布范围和严重程度。Hoehne 等<sup>[13]</sup>认为患者外周血嗜酸粒细胞大于  $0.5 \times 10^9/L$ ,血清总 IgE 明显升高对 ABPA 的诊断有意义。若 IgE 在正常水平,则本病的可能性很小。在本组病患中所有患者外周血嗜酸性粒细胞增多,血总 IgE 水平均升高。另外,ABPA 的变应原以烟曲菌最常见,本组病例中所有患者血清烟曲菌抗体检测均呈阳性,因此,血清学特征也有助于 ABPA 的诊断。

虽然 ABPA 的误诊率较高,但只要完善相关实验室检查,不难鉴别。笔者在这里要强调的是在临床实践中要注意 ABPA 和支气管中心性肉芽肿的鉴别,尽管支气管中心性肉芽肿临床上少见,但伴有哮喘的支气管中心性肉芽肿与 ABPA 在临床表现和血清学检查、影像学表现方面极其相似,通过病理活检可见典型的肉芽肿或支气管坏死性改变,有助于鉴别诊断<sup>[14]</sup>。医务工作者在临床实践中要提高警惕,在两者难以鉴别的情况下可以行纤维支气管镜检查 and 病理活检,这是目前诊断支气管中心性肉芽肿病最可靠的方法。

口服糖皮质激素可以控制炎症反应和机体对曲霉菌抗原发生的免疫反应,降低血清 IgE 水平,缓解哮喘症状,防止支气管及肺实质不可逆性损害,是目前治疗 ABPA 的基本药物。另外,抗曲霉菌的药物可以清除或者减少支气管内定植的曲霉菌,减轻免疫反应,缓解哮喘症状,并能减少糖皮质激素的用量<sup>[15-16]</sup>。ABPA 临床上复发与缓解交替出现。本组病例中有 5 例患者为 ABPA 复发再次入院,3 例接受

激素治疗,2 例接受激素联合抗曲菌药治疗。激素与抗体曲菌药联合治疗,是否能减少复发,需要临床进一步研究。

综上所述,ABPA 患者的临床表现缺乏特异性,易误诊为肺结核,支气管哮喘和支气管扩张。患者长期得不到有效治疗,导致肺组织不可逆性损害,最终形成肺纤维化,具有潜在致死性。临床表现结合 CT 影像学 and 血清学等辅助检查结果,可以提高本病的诊断,有利于患者早期确诊,及时治疗。

## 参考文献

- [1] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43 (8): 850 - 873.
- [2] Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases [J]. *Thorax*, 1952, 7 (4): 317 - 333.
- [3] 徐凌,蔡柏嵩,徐凯峰,等. 变态反应性支气管肺曲菌病 23 例分析 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46 (3): 208 - 212.
- [4] 宗晓福,王慧,俞同福. 变应性支气管肺曲霉病的 CT 表现——附 17 例分析 [J]. *中国真菌学杂志*, 2013, 8 (3): 156 - 159.
- [5] 梅周芳,钱凌,都勇,等. 变应性支气管肺曲霉病误诊为支气管哮喘临床分析 [J]. *临床误诊误治*, 2015, 28 (2): 39 - 42.
- [6] 蔡柏嵩,李云龙. *协和呼吸病学* [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2005: 881 - 882.
- [7] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (3): 327 - 360.
- [8] Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13 (8): 936 - 944.
- [9] 刘莉,关玉宝,曾庆思,等. 变态反应性支气管肺曲菌病的影像学表现 [J]. *放射学实践*, 2008, 23 (4): 396 - 399.
- [10] 张涛,蔡丰,严洪珍,等. CT 在变态反应性支气管肺曲菌病诊断中的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 1997, 31 (6): 415 - 417.
- [11] 党海明,郭佑民. 肺曲菌病的临床与影像学 [J]. *实用放射学杂志*, 2006, 22 (12): 1537 - 1540.
- [12] 周金柱,夏皓,舒艳艳. 变态反应性支气管肺曲霉病 CT 诊断分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25 (6): 1106 - 1107.
- [13] Hoehne JH, Reed CE, Dickie HA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis is not rare. With a note on preparation of antigen for immunologic tests [J]. *Chest*, 1973, 63 (2): 177 - 181.
- [14] 石正良,卢方. 支气管中心性肉芽肿病 3 例 [J]. *浙江医学*, 2000, 22 (9): 569 - 570.
- [15] Mahdavinia M, Grammer LC. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review and update [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2012, 6 (3): 173 - 187.
- [16] 刘璠,孔德磊,代兵,等. 中心性支气管扩张型变态反应性支气管肺曲霉病的临床治疗反应 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17 (2): 135 - 138.

收稿日期: 2015-09-09 修回日期: 2015-10-08 编辑: 王宇