

过敏性支气管肺曲菌病

(综述)

附属第一医院传染病学教研室 刘克洲

过敏性支气管肺曲菌病 (Allergic bronchopulmonary aspergillosis, 简称 ABPA) 主要临床表现是哮喘、反复发作肺部浸润、脓性咳嗽伴发热和有痰栓形成, 对曲菌高度敏感^(1,2)。1952年Hinson等首次报告了ABPA, 引起了人们的注意, 在英国发病较多, 认为ABPA是哮喘伴肺嗜酸性粒细胞浸润的最常见原因, 此后于澳大利亚、美国、加拿大和印度等国都先后证实有本病发生^(2,3)。

虽然早在五十年代初期对本病已有所认识, 但对其发病机理、诊断及治疗等问题迄未完全解决。本文就本病有关上述一些问题作一介绍。

病理改变和发病机理

许多学者通过组织学检查, 发现本病患者扩张的支气管内充满着浓厚的粘液和渗出物, 渗出液内含有许多嗜酸性粒细胞, 并可查见真菌菌丝。支气管粘膜上皮鳞状化生, 嗜酸性粒细胞浸润极为明显, 伴有淋巴细胞和浆细胞浸润。支气管周围组织可见灶性嗜酸性粒细胞浸润性肺炎和细支气管腔闭塞性改变, 侵入支气管的肉芽组织形成许多息肉, 结构松弛, 富有酸性粘多糖。这种粘多糖使许多终末气囊壁, 包括某些肺泡间隔膜变厚。此外, 尚可见到曲菌性肺脓肿、脱屑性间质性肺炎(Desquamative interstitial pneumonia)、脂性肺炎(Lipid pneumonia)、淋巴细胞性间质性肺炎、支气管中心性肉芽肿、非特异性肺纤维变性等病变^(1,3,4)。

本病的发病机理仍不很清楚, 大多数学者认为免疫学因素起重要作用, 系由I型和Ⅲ型变态反应联合作用所致^(4~9)。用曲菌浸出物作皮内试验, 病人可立即发生风团和红晕反应, 此种反应是由循环中的反应素, 可能是IgE抗体介导所致。但是, ABPA病人也可出现第Ⅲ型变态反应, 即在曲菌皮试出现速发反应消退后几小时, 原发反应部位出现红斑和水肿, 第二次反应一般在24~36小时内消退, 认为这是沉淀素(沉淀型抗体IgG)介导的局部反应, 类似Arthus现象。这种皮肤反应活检标本有嗜酸性粒细胞和多形核白细胞血管周围浸润, 这些改变正说明沉淀抗体和病损有关。有的学者推测曲菌再次进入致敏机体与支气管上的肥大细胞膜表面的IgE发生特异性结合, 结果释放组织胺、过敏慢反应物质和嗜酸性粒细胞趋化因子, 导致支气管痉挛, 支气管粘膜渗透性增高, 曲菌抗原吸收, 肺和周围血嗜酸性粒细胞增多。吸收的曲菌抗原和IgG起反应, 形成抗原-抗体复合物, 和补体结合, 引起支气管和支气管周围组织的慢性炎症, 最后导致支气管的破坏、扩张和肺纤维变性⁽⁵⁾。

尽管病人临床表现和免疫学发现甚为相似, 但是每个病人组织学改变不尽相同, 上述机理不能完全解释哮喘、肺部浸润和免疫学检查的结果。肺活检发现有肉芽肿形成和单核细胞浸润, 因而推测第Ⅳ型变态反应也参与作用^(1,3,6,7)。

ABPA的自然病理过程可用以下图解形式来表达⁽⁸⁾。

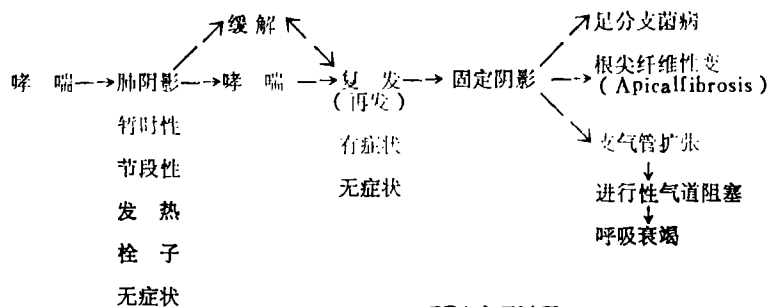


图 ABPA病理过程

本病通常见于哮喘病人，以肺部阴影开始，初期阴影是暂时性的，非节段性的，即嗜酸性粒细胞浸润性肺炎；其后肺阴影呈节段性，有持续性倾向⁽⁸⁾。肺阴影节段性分布，表明为支气管被粘液栓所阻塞，易造成阻塞节段细菌感染。

一些患者发病后可进入缓解阶段，持续数月甚至数年后再次复发。如果反复发作，则可呈不可逆性肺部损害的倾向，发生严重的肺纤维性变⁽¹⁾。纤维性变多见于肺中野，很少发生于肺下野。某些病例由于气道阻塞进行加剧，最后发生呼吸衰竭⁽⁸⁾。

诊 断

本病的诊断主要根据病史、临床症状、X线相和实验室检查。

ABPA多见于成人，常少年起病，很少见于婴幼儿，曾报道1例仅14个月的婴儿患者。男女皆有发病，无性别差异，好发于冬春，患本病者皆有哮喘病史^(2,3,5)。

最常见的临床症状为发热、喘鸣（喝哧喝哧）、呼吸困难、咳嗽、胸部疼痛、常咯出血丝痰、粘液脓性痰，有时咯出的痰呈粘液栓。间隙发热和肺部浸润是本病的重要临床特征。浸润常呈节段性分布，可表现为实变或萎陷。在旧的阴影消散前常出现新的损害。本病可反复发作，甚至导致不可逆性肺部损害——肺纤维性变。

有关本病实验室检查及X线相特征分述如下。

一、微生物学与免疫学检查

1、曲菌抗原皮内试验 典型的反应是

皮内注射0.02毫升曲菌抗原后，于注射部迅速出现风团和红晕（I型反应），此认为是由IgE介导的反应。5～6小时后在原发反应部位发生红斑和水肿，一般在24～36小时内消退，此系沉淀素介导的类似Arthus现象（II型反应）^(1-3,5,9-14)。本试验特异性不高，上述二次皮肤反应，正常人有4%呈阳性，不具ABPA特征的过敏性哮喘病人有36%阳性，曲菌瘤（aspergillomas）患者33～90%呈阳性⁽¹²⁾。14%非过敏性曲菌病肺部疾患可出现速发型皮试反应^(6,8)。未用标准化的抗原和制剂则可造成皮试假阴性反应，皮质类固醇治疗亦可抑制II型皮肤反应⁽¹⁰⁾。

2、沉淀素试验 大部分ABPA病人，血清中含有烟色曲菌的特异性沉淀素^(1,2,4-6)。采用琼脂双向扩散、对流免疫电泳测定沉淀素，阳性率分别为84%及78%⁽¹³⁾。若血清浓缩3～4倍时，则90%病人可测出沉淀素。如出现阳性，应小心判断，因为在有真菌菌体C物质的琼脂内，血清C反应蛋白也可形成沉淀。Jordan还发现血清磷脂蛋白可引起一些真菌浸出物、蠕虫孢子（Helminthosporium）的非特异性反应。由于会出现这些假阳性反应，因此必须用免疫电泳法测定γ-球蛋白沉淀素⁽⁹⁾。此外，患囊性纤维性变的儿童、过敏性肺炎患者沉淀素试验均可呈阳性^(1,2)。1～8%正常人和7～12%不具ABPA特征的哮喘病人存在有沉淀素⁽¹²⁾。皮质激素治疗可抑制沉淀素反应，曾有报告随访ABPA病人，在急性发病

时沉淀素阳性,在疾病静止期逐渐消失,未用强的松治疗者,沉淀素可持续阳性⁽¹⁾。

3、IgE的检测 临床和实验室符合ABPA的患者,用放射免疫测定技术测定血清中IgE,结果表明IgE量显著增高^(11~13)。Rosenberg等测定15例病人IgE,平均值高达23,368毫微克/毫升⁽⁵⁾。在急性肺部浸润时,用常规琼脂双向扩散法都可测出血清IgE量,有助于诊断⁽¹¹⁾。多种寄生虫病及变态反应性疾病,IgE量升高,但ABPA急性期IgE量比其他疾病者更高^(1、13)。鸽子饲养员病(Pigeon breeder's病)、过敏性肺炎和多发性关节炎结节型肺部浸润及嗜酸性细胞增多者,IgE量并不升高⁽¹¹⁾。IgE和沉淀素一样,和疾病活动状态有关,急性发病时IgE量升高,疾病缓解时则降低,特别是用强的松治疗的病人更为明显降低。某些病人未服强的松,IgE量可持续升高,而延长强的松治疗,IgE量恢复近于正常界限,因此IgE量的连续测定,有助于疾病的监护,可根据IgE量来指导使用强的松,当IgE量恢复正常或真正下降时,则可停用强的松⁽¹⁾。

4、自检材中培养曲菌 本菌在沙博氏培养基上初为白色菌丝状菌落,以后孢子形成,即呈绿色或暗绿色。

5、其他免疫球蛋白的测定 Rosenberg等⁽⁵⁾曾测定15例病人免疫球蛋白,IgG升高者占53%(8例),平均1485毫克%;66%(10例)患者IgA升高,平均314.6毫克%;66%(10例)患者IgM升高,平均191.6毫克%;IgD显著升高1例,为6.9毫克%。

二、常规实验室检查

1、嗜酸性粒细胞计数^(3、9、11) 患者嗜酸性粒细胞计数均增高,大多数病人超过1000/立方毫米,部分病人可超过2000/立方毫米。给予皮质类固醇治疗,嗜酸性粒细胞数可下降。

2、痰液检查^(3、9) 多有粘液浓性痰,许多病人可咯出粘液栓,它由纤维蛋白、嗜酸性粒细胞、夏-雷氏晶体组成。这些栓子

在显微镜下常见有真菌菌丝,痰中亦可伴有血丝。痰培养常呈假阴性,即使培养阳性对ABPA诊断并不特异⁽¹⁾。

3、肺功能检查 ABPA病人肺功能差异很大,肺功能减退程度主要取决于哮喘、支气管扩张及肺部浸润的严重程度。McCarthy等⁽⁴⁾报告111例ABPA病人,发现有明显固定气道阻塞,他们还发现35例病人中有24例扩散容量(diffusion capacity)小于85%。Malo^(15、16)测定了50例慢性ABPA病人肺功能,肺活量减少者有20例,第1秒时间肺活量(FEV₁)减少38例,在50%肺活量呼吸时最大呼气流量减少者47例,9例气体转移因子(Gas transfer factor)显著减少(少于正常值75%)。吸入气管扩张剂羟甲异丁肾上腺素(Salbutamol)后仅17例FEV₁显著改善。Malo强调扩散容量减少是ABPA患者肺功能减退的一个重要指征,他们还发现扩散容量的减少程度和病期有密切关系。支气管扩张症病人感染后也可出现固定气道阻塞和扩散容量的减弱,但这些患者并无哮喘病史。因此,ABPA病人出现肺功能异常,是有哮喘和支气管扩张的特征性表现⁽¹⁷⁾。

三、X线检查^(1~3、15、18~20)

本病早期X线特征为散在斑状密度增高阴影,这是由嗜酸性粒细胞浸润性肺炎引起。由于支气管壁水肿或支气管扩张,X线片显示为平行线(Parallel line)或环状阴影。环状阴影有时较大,提示除了支气管扩张外,还有囊腔形成,且可见液平面。本病支气管扩张特殊类型为近端支气管扩张,而远端支气管口径正常。这些改变发生在以往发生过肺部浸润的部位,多在上叶。此外,由于支气管被粘液嵌塞,有时可见阻塞性肺炎或肺膨胀不全。支气管造影可见近端支气管扩张,远端支气管正常。沉积于扩张支气管的大粘液栓,状似指套或管状改变,如同肿瘤。有时还能见到小结节状阴影,此可能是支气管内小粘液栓。这种粘液栓也能引起

不同程度的肺膨胀不全。粘液栓塞、支气管扩张和肺不张可能和囊纤维变性相混淆,粘液栓和癌肿也可能相混,须注意鉴别。本病囊状支气管扩张为其他疾病所少见。患者经强的松治疗后,痰栓咯出,气道阻塞改善,暂时性肺部X线阴影(如结节状、带状和指套样阴影、肺膨胀不全等)可消失。

诊断本病,尚无统一标准,必须依据病史、临床症状和实验室所见,综合判断。据Imbeau^(1,2)提出的ABPA的疑似诊断和确诊标准如下。

疑似诊断:哮喘病人具有反复发作嗜酸性粒细胞增多,肺部浸润,肺炎症状或咯血(如浸润发生在肺上叶或肺门则特别易咯血)。

确诊:根据1.皮内注射曲菌抗原呈速发或迟发皮试阳性反应;2.曲菌沉淀素阳性;3.血清中IgE量升高;4.烟曲菌培养阳性。

或根据支气管造影显示中心支气管囊状扩张。

上述4项实验室指标,如全部阳性,即能确定诊断,如仅其中3项阳性,则为疑似诊断。如果有1项以上阴性,则不能作出诊断。诊断ABPA,4项实验室指标应视为一组整体,因为这4项指标中任何一项对ABPA诊断均非特异的。可疑病例可进一步作支气管造影或重复实验室检查,以便明确诊断。作者认为近端支气管囊状扩张是ABPA病变的特征。

早期诊断本病甚为重要,因为早期确诊将有助于阻止疾病的恶化。如X线相见到新的肺部浸润;或缺乏胸部X线相表现,但发热3天以上,咳嗽伴有脓痰,咯血和痰栓,甚至伴有胸痛者即应考虑是本病发病的先兆⁽¹⁾。

在诊断ABPA时应和囊性纤维病、结核、癌肿、肺炎(特别是有嗜酸性粒细胞增多浸润时)、单叶肺不张或其他原因引起的支气管扩张症等疾病仔细鉴别⁽¹⁾⁽⁴⁾。

治 疗

本病患者治疗的目的是有三点:一、解除哮喘;二、预防或阻止肺部浸润;三、保护肺结构和维持肺功能⁽¹⁾。常用的措施有以下几种:

一、皮质类固醇 皮质类固醇是治疗ABPA最为有效的药物,疗效明显,可抑制Ⅲ型变态反应所造成的组织损伤,并可迅速改善临床症状,气道阻塞减轻,痰液产生减少,肺部浸润很快消散,嗜酸性粒细胞计数下降,并可降低IgE量及逆转沉淀素反应,但对慢性肺功能损害疗效未能肯定。皮质类固醇尽可能以口服治疗,常用的剂型为强的松,急性期40~60毫克/天,分数次口服,逐渐减量至维持量,连服数周。经验表明,每天要求40毫克强的松方能获得满意疗效,但长期应用会出现全身副作用,故目前多不主张长期应用以预防肺部浸润^(1,2,8,21~24)。

近年应用一种新的类固醇制剂——二丙酸氯地米松(beclo-methasone dipropionate)用来治疗本病,疗效满意,症状显著改善,肺部浸润消散,哮喘和支气管痉挛明显好转。剂量为400微克/天(100微克,1日4次),可长期应用,不产生全身性并发症。本药为地塞米松类似物,治疗量不会引起垂体——肾上腺系统抑制反应^(21,22)。

皮质类固醇作气雾治疗并不适宜,因为气雾会增加咽部念珠菌感染的发病率,也可增加痰中检出曲菌的数量;此外,经验表明皮质类固醇气雾治疗对消除曲菌阴影似乎无效。同时对防止再发阴影疗效也不佳⁽⁸⁾。

二、色甘酸二钠(disodium cromoglycate) 可阻止或减弱由曲菌抗原所致支气管收缩,有助于控制喘鸣⁽²⁾,但是对肺部出现的阴影疗效不佳,且不能阻止阴影的发生⁽⁸⁾。

三、抗真菌药物 碘剂和抗真菌药物无效⁽¹⁾。Hilton等(1975)认为皮质类固醇和二性霉素B联合应用,特别是用二性霉素

B以气雾吸入时,疗效满意⁽²¹⁾,但亦有人指出雾化吸入抗真菌药物,对消除支气管内的真菌仍然有困难,即使一时消除了真菌,也易于再感染⁽⁸⁾。

有报道克霉唑在试管内对曲菌敏感,此药能口服,但有以下缺点:1.耐受性差;2.服药后短时间内血中含量进行性下降⁽⁸⁾。

四、抗菌素 抗菌素对本病无效,除非有继发细菌感染时可以酌情选用⁽¹⁾。在本病后阶段,由于肺部出现永久性损害,治疗支气管扩张伴感染为其基本目的,可联合应用抗菌素和皮质激素⁽⁸⁾。

五、外科治疗 未能咯出的痰栓,可采用支气管镜取出。一般不需外科治疗,但严重的咯血,需要手术紧急控制止血者例外⁽¹⁾。

(罗海波、马亦林审校)

参 考 文 献

1. Imbeau S A, et al: J Allergy Clin Immunol 62: 243, 1978
2. Imbeau S A, et al: Amer J Dis Child 131: 1127, 1977
3. Katzenstein A L, et al: Amer Rev Respir Dis 111: 497, 1975
4. McCarthy D S, et al: Clin Allergy 1: 261,

1971

5. Rosenberg M, et al: Ann Int Med 86: 405, 1977
6. Safirstein B, et al: Amer Rev Respir Dis 108: 450, 1973
7. Chan-Yeung M, et al: Chest 59: 33, 1971
8. Turner-Warwick M T, et al: Chest 68: 346, 1975
9. Jordan M C, et al: Arch Inter Med 128: 576, 1971
10. Reed C E: J Allergy Clin Immunol 61: 227, 1978
11. Patterson R, et al: Amer J Med 54: 16, 1973
12. Hoehne J, et al: Chest 63: 177, 1973
13. Malo J L, et al: Thorax 32: 269, 1977
14. Golbert T M, et al: Ann Intern Med 72: 395, 1970
15. Malo J L, et al: Thorax 32: 254, 1977
16. Malo J E, et al: Thorax 32: 275, 1977
17. Pande J N, et al: Thorax 26: 727, 1971
18. Pepys J, et al: Med Clin North Amer 57: 573, 1973
19. Malo J L, et al: Thorax 32: 262, 1977
20. McCarthy D S, et al: Clin Rad 21: 366, 1970
21. Hilton A M, et al: Postgrad Med J Supp 51: 98, 1975
22. Brown H M, et al: Brit Med J 1: 585, 1972
23. Nichols D, et al: Amer J Med 67: 631, 1979
24. Harold S, et al: West J Med 130: 1, 1979

(紧接第47页)致之巨细胞浆内亦有同样淡红色颗粒可见。故有人认为是巨细胞吞噬了液化的晶体皮质而膨大成圆形浮游物,它们可以覆盖于晶体表面、瞳孔周围,填充于虹膜隐窝或侵入虹膜实质,阻塞于房角,引起房水流出急性阻滞,乃至眼压升高。显然这种晶体碎片样混浊物与一般炎症性细颗粒状混浊物有着明显区别,它既不粘于角膜后壁,亦不会像肉芽性葡萄膜炎那样凝集成大块状物。Irvine氏曾发现抽出之房水不结块,这一事实证明这种房水中浮游物是由逸出之morgagnion液形成的,而非来源于血液蛋白。这种病人的晶体囊膜上皮有退行性变。在Flocks, Littwin和Zimmerman报道的许多病例中,发现发病一周内摘除眼球者,无视网膜、视神经受损迹象。

三、治疗^(1,2):目前一致认为治疗这类青光眼应立即摘除晶体,尽量争取囊内摘除。在摘出晶体前轻轻地冲洗前房,以清除任何残留的巨噬细胞。如果晶体囊膜破裂,则应尽量将晶体皮质冲洗干净。如上所述,早期病例的视网膜、视神经不受损害,所以手术摘除晶体不但可以预防青光眼而且可以成功地治愈⁽³⁾。本例术后半年的随访结果亦证明了这一点。

参 考 文 献

1. 俞德葆:晶体溶解性青光眼。医学参(眼科专刊)1:160, 1977
2. 申尊茂等:晶体溶解性青光眼。中华眼科杂志15:204, 1977
3. Michael J Hogan, et al: Ophthalmic Pathology, 2nd edition, PP 866~871 W B Saunders Company, London, 1962