

• 综述 •

肺结核继发肺真菌感染的诊治进展

谭守勇 邝浩斌

(广州市胸科医院 广州 510095)

肺真菌感染分原发和继发感染。肺真菌原发感染很少见,而且与宿主因素可无相关性。继发感染多继发于宿主的免疫功能受损期间,如慢性消耗性疾病、粒细胞减少、长期使用免疫抑制剂、长期使用抗生素、肿瘤放化疗等。由于免疫功能受损宿主的增加、抗生素和免疫功能抑制等的广泛应用及侵袭性诊疗技术的开展等,肺真菌病日渐增多^[1]。免疫功能受损是肺结核感染后发病主要原因,大部分患者通过及时规范的治疗多能治愈。然而,当结核病恶化、结核性支气管扩张、耐药结核病、肺部病灶空洞形成等等,这些肺结核患者容易继发肺真菌感染^[2-3]。当肺结核继发肺真菌感染时,它将给肺结核病诊断和治疗带来一定的困难,严重危害患者的健康,增加死亡率。因此,我们必须引起足够的重视。

1 病因与发病机制

1.1 病因 真菌种类繁多,广泛分布在自然界中,据统计真菌有近万属,30余万种。有280余种对人有致病性,其中20余种又可引起全身感染。主要致病性真菌分致病性真菌与条件致病性真菌,其区别在于:(1)致病性真菌:或称传染性真菌,属原发性病原菌,常导致原发性外源性真菌感染,可侵袭免疫功能正常宿主,免疫功能缺陷的患者易致全身播散,常见有组织胞浆菌、球孢子菌、副球孢子菌、皮炎芽生菌、足癣菌和孢子丝菌等;(2)条件致病性真菌:或称机会性真菌,如念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、毛霉和青霉属、根霉属、犁头霉属、镰刀霉及肺孢子菌等。这些真菌多为腐生菌或植物致病菌,对人体的病原性弱,但在宿主存在真菌感染的易患因素时,会导致深部真菌感染,但临床上也可见到无明确宿主病真菌病例。在肺结核继发肺真菌感染的患者中,主要是念珠菌、曲霉菌、隐球菌、毛霉菌等条件致病性真菌^[4-5]。

国内文献报道^[2],对508例肺结核患者,以痰连续2次培养有同种真菌为诊断依据的调查结果显

示:肺结核无论继发单一真菌感染还是混合感染,均以白色念珠菌感染为多见(分别为62.0%和70.3%)。同样,据郭新美等报道^[6],在74例肺结核继发真菌感染病例中以念珠菌居多,其中白色念珠菌为主,占70.3%;光滑念珠菌12.2%;热带念珠菌6.8%;另外还有少数隐球菌、曲霉菌、毛霉菌。陈素丽等^[4]报道也是以念珠菌属居多,其中白色念珠菌51.5%;光滑念珠菌19.9%;热带念珠菌11.8%;曲霉菌8.1%;毛霉菌1.5%。而肺结核继发曲菌球病例国内有不少报道^[7-8],但与上述报道因为采取的诊断方法和标准不同,所有难以比较。

以肺组织病理学或肺组织真菌培养作为确诊依据,在侵袭性肺真菌病的患者中,以肺曲霉菌感染占首位,念珠菌肺炎不多见^[9]。美国对确诊的140例肺部真菌感染进行分析,最常见的病原菌依次为曲霉菌(57%)、其次隐球菌(21%)和念珠菌(14%)^[10];杜斌等^[11]报道3447例尸检中60肺部真菌感染,其中霉菌(毛霉菌+曲霉菌)占85%,类酵母菌(念珠菌+隐球菌)占15%;另一项2780例(围产期婴儿除外)尸检结果同样显示75例深部真菌感染中,曲霉菌感染率最高,占53.5%,其次是念珠菌占33.3%,新型隐球菌和毛霉菌各占7.0%和5.8%。其中曲霉菌主要侵犯肺脏(95.6%),念珠菌以侵犯黏膜为特点,侵犯消化道(72%)和肺(55%),毛霉菌也主要侵犯肺脏,隐球菌主要侵犯脑膜和肺脏^[12]。关于肺部真菌感染谱的报道国内外存在明显的分歧。国内报道以念珠菌为主要致病菌的文献通常是基于宿主因素和临床特征、痰或支气管灌洗液培养真菌阳性为诊断依据的拟诊病例或临床诊断病例。由于存在隐性感染,感染不同于发病,作为疾病状态,由于患者本身肺结核病存在,区分肺真菌病与真菌定植比较困难。

1.2 发病机制 肺对真菌的防御包括先天性和适应性。真菌被吸入后,首先受到气道屏障的防御,如咳嗽反射、气道分泌物、纤毛运动等,体温也是有效的防御,很多真菌并不适合在37℃的温度下生长。

但如果真菌绕过这些屏障,那么由肺泡巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等产生炎症介质(即活性氧、细胞因子和趋化因子)抵御和清除真菌。细胞因子包括干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素 12(IL-12)在防御中起到重要作用。视侵入真菌的毒力和数量,机体启动适应性免疫反应机制,由 Th1/Th2 介导的免疫反应杀灭入侵的真菌或进一步损伤机体,导致疾病发生发展^[13]。最近的研究发现,机体存在一种新型的不同于 Th1 和 Th2 型的 CD4 效应 T 细胞-辅助性 17 细胞(Th17),是由 T 细胞前体分化而来,具有独立的分化和发育调节机制,并特异性地产生白介素 17(IL-17),在抵御细菌、真菌、结核病的感染发挥重要的作用,当机体缺乏 Th17, IL-17 分泌水平下降^[14]。

人体的口腔、皮肤以及自然界中等均存在曲霉菌、念珠菌、隐球菌等真菌,当机体免疫功能正常时,这些真菌以“定植”的形式存在人体。一般轻症肺结核,经系统的治疗,免疫功能很快恢复,病灶吸收,甚至完全消失不留痕迹,肺组织和支气管没受到破坏,“定植”真菌不会造成机体感染而致病。部分肺结核患者,呼吸道的防御功能减弱,以及结核菌经过吞噬、增生和释放的重复循环后,菌量负荷增高,宿主由 Th1 型向 Th2 型反应偏移, Th1 型免疫反应受到抑制, IFN- γ 、IL-12 水平下降,而 Th2 介导组织坏死反应, TGF- β 、IL-4 水平上升,包括真菌在内的致病菌趁机向呼吸系统蔓延,或从其他器官经血液系统或淋巴管播散肺。曲霉菌还有另外形式侵入肺结核的空洞内,在正常情况下,几乎不存在曲霉菌定植的情况。曲菌主要以孢子的形式通过空气吸入人体,停留在结核空洞里,在空洞慢慢形成以菌丝、孢子、变性的细胞碎片和黏液组成的球体。由于曲菌球并不侵犯周围肺组织,以“寄生”状态存在于肺空洞内^[1],是否称之为“病”有不同的意见。

2 临床特征

2.1 临床症状 肺结核继发真菌感染的临床症状并无特异性,可出现呼吸道疾病相关的症状,发热、咳嗽、咳痰、咯血等。有时即使存在真菌感染,但被结核病的症状掩盖而容易被忽略。不同种真菌感染的症状有所不同,念珠菌感染病例常见在原肺结核治疗过程中,症状不改或逐渐出现以发热、气促、咳痰白色或黄色黏稠痰,痰液拉丝不易咳出为主的症状^[3-4]。有些空洞型肺结核或慢性结核病患者,反复出现咯血痰或咯血,部分病例甚至反复大咯血,伴或不伴咳嗽、胸痛、发热等,要考虑是否继发曲

菌感染,甚至曲菌球形成^[7-8]。

2.2 影像特点 肺结核的影像学以多形性、多态性、多叶段性为特点,重症患者或反复治疗的复治患者往往空洞形成,继发真菌感染往往在原肺结核病变的基础上出现新的病灶,但难与结核病灶区别。继发曲菌感染具有特征性的改变多在结核性空洞中出现结节状或球形阴影,可伴新月征或空洞与阴影之间有线状的透明间隙,多位于双上肺,患者经变换体位扫描,部分见曲菌球随体位改变而移动^[15-16]。密度为低密度阴影,可有散在的钙化点, CT 值在 -37.6 HU ~ +32.5 HU 之间,平均 +2.6 HU,低于 20 HU 的占 86.9%,低于结核病灶和肺癌^[17]。空洞内的曲菌球病理学上由曲菌丝、孢子、细胞碎屑和黏液组成,空洞壁通常包含纤维组织、炎症细胞和血管,血供主要来自支气管动脉^[18]。曲菌、隐球菌、放线菌也可在胸膜下形成密度增高的单个或多个结节影,病灶周围可出现“晕轮征”,是由真菌侵犯病灶周围血管引起出血所致。除上述特点外,有些患者肺结核继发真菌感染后肺部病灶可无明显变化,或表现为原发病灶恶化和/或出现新的浸润病灶,多表现为斑片状、不规则片状影,浓淡不均^[4,19]。因为肺部病灶交错重叠, X 线胸片在两病合并时提供的诊断信息有一定的局限性,而 CT 断层扫描及后期重建处理对病灶的形态、密度、边缘及与周边组织关系提供更多的信息,有助对疾病诊断的判断。

3 诊断

3.1 诊断存在的问题 目前国内多数有关肺结核继发肺真菌感染的文献对于真菌感染的诊断标准不是很统一,也不够严格。以单一病种形式报道肺曲菌球、隐球菌病的诊断多通过气管镜介入、经皮肺穿刺和手术切除获得病理依据而诊断^[16,19-20],而报道多种肺真菌感染的文献的诊断标准以包含有或单独以连续痰培养 2~3 次有同种真菌或支气管肺泡灌洗液中找到真菌菌丝和孢子为依据^[3-6]。少有以“侵袭性肺真菌病的分级诊断标准”^[21]中确诊(proven)病例标准为依据,即:符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、具有侵袭性肺真菌病的临床特征并具有肺组织病理学和/或如下任何一项微生物学证据:(1)无菌术下取得的肺组织、胸腔积液或血液标本培养有真菌生长,但血液标本曲霉或青霉(除外马尼菲青霉)培养阳性时,需结合临床排除标本污染的可能;(2)肺组织标本、胸腔积液或血液镜检发现隐球菌;(3)肺组织标本、BALF 或痰液用组织化学或细胞化学方法染色发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内

小体。按“侵袭性肺真菌病的分级诊断标准”的要求,许多文献报道的病例可能只是拟诊和临床诊断病例,难免以偏盖全,甚至部分真菌“定植”病例。曹彬等学者根据欧洲癌症研究和治疗侵袭性真菌感染协作组(EORTC)、美国变态反应和感染性疾病协会真菌病研究组(MSG)2002年制定的定义以及血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准,将北京协和医院2002—2006年诊断的152例肺部真菌感染患者按照统一的定义进行重新分组,结果确诊组38例,临床诊断组24例,拟诊组35例,定植组55例^[9]。

3.2 诊断标准 国外已把肺真菌感染(Pulmonary fungal infection, PFI)改为肺真菌病(Pulmonary fungal disease, PFD),强调真菌引起的肺组织或支气管的病理改变。我国在2006年由中华内科杂志编辑委员会撰写《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》(草案)^[21]规范侵袭性肺部真菌感染的诊断和治疗。诊断依据由宿主因素、临床特征、微生物学检查和组织病理学四部分组成,诊断分确诊、临床诊断及拟诊3个级别。2007年由中华医学会呼吸病学分会出台了《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[1],以专家共识的形式对一些概念和诊治原则进一步作了说明,明确了肺真菌病(包括侵袭性、寄生性、变态反应性或毒素中毒性)、感染、定植、共生、携带者等概念。是一份基础性入门读物,也是对目前我国肺真菌病的临床诊治具有规范作用的指导性读物。规范诊断标准可以避免临床中“过诊”、“过治”。

4 治疗

4.1 抗真菌药物治疗 肺结核继发真菌感染的治疗,目前多数是在抗结核治疗的同时,给予抗真菌药物治疗,抗真菌药的选择酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、二性霉素B等,疗程一般在症状消失,病灶吸收,痰培养真菌阴性时结束,疗程14~90d不等^[4,22-23]。2009年美国感染性疾病学会(IDSA)发表了念珠菌病治疗新指南^[24],指南指出:气道分泌物有念珠菌生长很少提示侵袭性念珠菌病,因此对此类患者不应行抗真菌治疗。因为气道分泌物常可分离出念珠菌,是气道或口咽部定植菌,无致病意义。

当两病同治时,目前没有找到文献关注到抗结核药对抗真菌药的影响,异烟肼、利福平是一种肝药酶的诱导剂,可使抗真菌药的降解加快,生物利用度降低,从而影响抗真菌药的作用。同时用药是否合理有待进一步研究。

4.2 外科治疗 对侵袭性真菌病应以内科抗真菌

治疗为主,而肺结核空洞内继发的曲菌球则对一般抗真菌药物治疗无效,应争取手术治疗^[25]。手术的方式有肺叶切除、楔形切除、空洞病灶清除加闭合术、空洞病灶清除加肌瓣填塞术,又以肺叶切除的手术方法为主,术后并予抗真菌药物治疗^[20]。

4.3 局部治疗 有些肺结核空洞内继发的真菌球患者,因不具备手术条件,但病情需要,如反复咯血,也有可以进行经气管镜介入局部治疗,方法是经气管镜用活检钳反复清除空洞内的曲菌球,并联合局部或全身抗真菌药治疗,也收到一定的治疗效果^[26]。但局部治疗因为导致真菌感染的肺病变基础没去除,也难以达到生物学意义的完全真菌清除,存在复发的可能。另外,曲菌球清除过程的大出血应引起高度重视。

总之,肺结核由于肺组织和支气管结构的改变以及免疫功能的受损,给真菌感染有可趁之机,给患者造成进一步的危害。但因为两病合并时,临床症状、体征、影像学表现无明显的特征性,以及诊治标准掌握不规范,各家文献报道存在不少差距。有必要统一标准,深入研究。

5 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-822.
- [2] 蔡宝云,李琦,操敏.肺结核患者合并肺部真菌感染临床相关因素分析[J].中国防痨杂志,2009,31(7):421-423.
- [3] 叶梦华,张忠顺,杨妍,刘轻彬.耐多药肺结核继发真菌感染51例分析[J].中国防痨杂志,2009,31(12):693-695.
- [4] 陈素丽,李幸彬,李卫红.肺结核合并肺部真菌感染136例临床分析[J].临床荟萃,2006,21(18):1323-1324.
- [5] 李进升,余荣深,王福生,陈宇.80例老年肺结核继发肺部真菌感染临床相关因素分析[J].中国防痨杂志,2010,32(3):171-173.
- [6] 郭新美,荣学东,马秀丽.74例肺结核继发肺部真菌感染情况分析[J].中国防痨杂志,2005,27(6):380-382.
- [7] 汤春梅,张言斌,肖海浩,刘光伟,谢艺开,周强,潘育文,王亢,陈文翰.经支气管镜介入诊断肺结核后空洞内继发曲菌球的临床研究[J].中国内镜杂志,2008,14(12):1277-1279.
- [8] 范以虎,陈怡文.国内肺曲菌球230例综合分析[J].赣南医学院学报,2000,20(1):81-82.
- [9] 曹彬,蔡柏蔷,王辉,周朝阳,王澎,刘鸿瑞,张弘,徐凌,徐凯峰,许文兵,朱元珏,李晓光.肺部真菌感染152例病原谱再评价[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(4):279-283.
- [10] Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT. Pulmonary fungal infection: Emphasis on Microbiological Spectra, Patient Outcome, and Prognostic Factors[J]. Chest, 2001, 120(5): 177-184.
- [11] 杜斌,张海涛,陈德昌,刘大为,侯百东,熊雯,刘彤华,陈杰,

- 3447 例尸检病例的深部真菌感染分析[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(5): 352- 354.
- [12] 曾木英, 纪小龙, 谭汉君. 75 例深部真菌感染尸体解剖及临床分析[J]. 北京医学, 1994, 16(1): 47- 48.
- [13] Hernandez Y, Herring AC, Huffnagle GB, Toews GB. Pulmonary Defenses Against Fungi[J]. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2004, 25(1): 64- 68.
- [14] Meredith M, Curtis I, SingSing W. Interleukin 17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens [J]. Immunology, 2009, 126(2): 177- 185.
- [15] 周忠学, 黄建宁. 肺曲菌球的 CT 及 X 线胸片表现[J]. 内科, 2009, 4(6): 890.
- [16] 汤春梅, 张言斌, 肖海浩, 周强. 肺结核空洞内继发曲菌球 65 例临床分析[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(7): 654- 655.
- [17] 张言斌, 周强, 汪复康, 刘文, 张强. 螺旋 CT 薄层扫描及 CT 值测定在继发性肺曲菌球诊断中的作用[J]. 影像学诊断与介入放射学, 2005, 14(2): 86- 87.
- [18] Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz PA, Webb WR. The radiologic spectrum of pulmonary aspergillus infections[J]. J CAT, 2002, 26(2): 159- 173.
- [19] 卢水华, 席秀红, 熊延青, 冯艳玲, 吴文娟, 朱召芹. 肺结核合并肺隐球菌病 8 例分析[J]. 中国防痨杂志, 2009, 31(9): 553- 554.
- [20] 张强, 张铁坚, 伍建华. 肺结核空洞真菌球的外科治疗[J]. 广州医药, 1999, 20(4): 26- 27.
- [21] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 697- 700.
- [22] 周卫敏. 肺结核合并肺部真菌感染 103 例分析[J]. 医护论坛, 2010, 7(12): 216.
- [23] 叶均强, 钟小劲. 老年肺结核合并深部真菌感染 53 例诊治体会[J]. 山东医学院学报, 2007, 25(6): 663- 664.
- [24] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis. 2009, 48(5): 503- 535.
- [25] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [26] 张言斌, 刘伟光, 汤春梅, 肖海浩, 方东明, 李一耕. 经纤支镜诊断治疗肺曲菌球及疗效观察[J]. 中国内镜杂志, 2004, 10(11): 35- 36.
- (收稿日期: 2010- 09- 06)
(本文编辑: 张晓进)

• 笔谈 •

试论耐多药结核病的传播

李霞¹ 梅建² 高谦¹

(1. 复旦大学医学分子病毒教育部/卫生部重点实验室 上海 200032;

2. 上海市疾病预防控制中心 上海 200336)

结核病目前仍然是危害人类健康的重大传染病之一, 耐多药(multidrug resistant, MDR)和广泛耐药结核病(extensively drug-resistant, XDR)的出现, 使全球结核病控制形势变得更加严峻。耐药结核病最初是在结核病人的治疗过程中由于各种人为的因素, 如单一用药、药物的质量、病人的依从性差等产生的^[1], 然而一旦耐药结核病产生后, 作为传染源, 被感染者可成为耐药结核病人。我们将前者即在治疗过程中产生的耐药称为获得性耐药, 而直接感染耐药结核分枝杆菌引起的耐药称为原发性耐药。区别这两种耐药结核病产生的原因对有效控制

耐药结核病在区域内传播具有重要的作用。如以获得性耐药结核病为主, 则重要的控制手段是提供高质量的药物和加强病人的治疗管理; 如以原发性耐药结核病为主, 则阻断耐药结核病传播的措施和早期诊断耐药结核病新技术和新方法就成为控制工作的重点。本文将对耐多药结核分枝杆菌的传播以及在耐药结核病产生中的作用提出看法。

1 耐药结核病的传播

结核分枝杆菌耐药机制主要是由于抗结核药物作用的靶标细菌 DNA 发生基因突变, 对药物产生