

## 论著·临床研究

## 基于 2017 版《变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识》的病例分析

许 洋<sup>1,2</sup>, 刘凯雄<sup>1,2</sup>, 瞿介明<sup>1,2</sup>

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院呼吸病研究所, 上海 200025

**[摘要]** **目的**·以中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的 2017 版《变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 诊治专家共识》(简称《专家共识》)为依据,分析确诊的 ABPA 病例。**方法**·依据《专家共识》,回顾性分析上海交通大学医学院附属瑞金医院 2013 年 1 月—2017 年 12 月确诊的 12 例 ABPA 住院患者的临床资料。**结果**·12 例 ABPA 患者中,男女各 6 例,临床表现为咳嗽、咳痰、气喘等,10 例血清总免疫球蛋白 E (total immunoglobulin E, tIgE) 升高,9 例外周血嗜酸性粒细胞升高;7 例行过敏原皮试速发反应,其中 3 例霉菌阳性;5 例行血清烟曲霉特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 检测,均升高;胸部 CT 多表现为支气管扩张,部分伴黏液栓。完全满足《专家共识》诊断标准的占 50.0%。12 例均行皮质激素治疗,其中 9 例联合抗真菌药物。**结论**·ABPA 临床表现多不典型;对于哮喘、支气管扩张等肺病患者,可监测血清 tIgE、烟曲霉 sIgE 和嗜酸性粒细胞水平;行过敏原皮试速发反应及影像学检查,有利于提高 ABPA 的诊断率;治疗主要为激素联用抗真菌药物。

**[关键词]** 变态反应性支气管肺曲霉病;专家共识;诊断;治疗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.010 **[中图分类号]** R562.2 **[文献标志码]** A

Case analysis based on 2017 version of *Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*XU Yang<sup>1,2</sup>, LIU Kai-xiong<sup>1,2</sup>, QU Jie-ming<sup>1,2</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective**·To analyze the cases of ABPA based on 2017 version of *Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis* (ABPA) (*Expert Consensus* in short) developed by Asthma Group of Chinese Medical Association Respiratory Diseases Society. **Methods**·According to the *Expert Consensus*, the clinical data of 12 patients with ABPA admitted to Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2013 to December 2017 were retrospectively analyzed. **Results**·Among the 12 patients with ABPA, 6 were males and 6 were females. The clinical manifestations were cough, having phlegm, short of breath, etc. The total immunoglobulin E (tIgE) in sera of 10 cases increased, and the peripheral blood eosinophils of 9 cases increased. Seven cases underwent the skin test, 3 of whom were positive in aspergillus. Serum aspergillus-specific IgE (sIgE) of all the 5 cases tested was elevated. The most patients showed bronchiectasis in chest CT, and some also with mucus plug. Fifty percent of the cases fully met the diagnostic criteria of *Expert Consensus*. All the patients were treated with corticosteroid, and 9 of them were also treated with antifungal drugs. **Conclusion**·The clinical manifestations of ABPA are atypical. For the patients with lung diseases such as asthma and bronchiectasis, serum tIgE, aspergillus sIgE and eosinophil levels need to be monitored. Aspergillus skin test and imaging examination are helpful to the diagnosis of ABPA. The main treatment is the combination of corticosteroid and antifungal drugs.

**[Key words]** allergic bronchopulmonary aspergillosis; expert consensus; diagnosis; treatment

变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 是人体对烟曲霉发生超敏反应引起的一种疾病,是一种进展性少见疾病,多继发于哮喘,在哮喘患者中占 1.0% ~ 3.5%<sup>[1]</sup>。在我国,多项相关医院的回顾性研究<sup>[2-5]</sup>中 ABPA 的误诊率 >70%,中位确诊时间 3 年以上;而治疗的延误会导致不可逆的肺实质损伤与肺功

能丧失,甚至死亡<sup>[6]</sup>。为了进一步提高 ABPA 的诊断和治疗水平,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组结合我国实际情况,于 2017 年 9 月制定了中国的《变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识》(简称《专家共识》)<sup>[7]</sup>,旨在帮助临床医师充分了解该病的临床特点和诊断要点,进而制定有效的合理诊疗方案。本研究旨在全面分析总结上海交通大

**[基金项目]** 上海市重中之重临床重点学科建设项目 (2017ZZ02014) (Key Construction Project of Clinical Key Discipline of Shanghai, 2017ZZ02014)。

**[作者简介]** 许 洋 (1992—),男,博士生;电子邮箱: xuyang04602@163.com。

**[通信作者]** 瞿介明,电子邮箱: jmqu@163.com。



学医学院附属瑞金医院近 5 年来住院患者中确诊的 12 例 ABPA 患者的临床资料、实验室检查、影像学特点和治疗方法, 结合《专家共识》进行一致性评价研究, 以提高临床医师对该病的诊治能力。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

上海交通大学医学院附属瑞金医院 2013 年 1 月—2017 年 12 月资料完整且确诊为 ABPA 的 12 例住院患者的临床资料。

### 1.2 调查方法

检索出院诊断中含有“变应性支气管肺曲霉病”的病例, 详细记录患者的性别、年龄、病程, 以及实验室检查数据, 包括血常规、免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)、过敏原皮试速发反应和痰液真菌培养结果, 影像学资料以及治疗方法、治疗效果、随访情况等。

### 1.3 判断标准

根据 2017 年《专家共识》, 评价并分析本组 12 例患者。诊断标准<sup>[7]</sup>如下。①相关疾病 (至少符合 1 条): 哮喘; 其他, 如支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺囊性纤维化等。②必需条件 (2 条均需符合): 血清烟曲霉特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 水平升高 ( $>0.35$  kUA/L) 或烟曲霉皮试速发反应阳性; 血清总 IgE (total IgE, tIgE) 水平升高 ( $>1\ 000$  U/mL)。③其他条件 (至少符合 2 条): 外周血嗜酸性粒细胞  $>0.5 \times 10^9/L$  (使用激素者可正常, 以往的数据可作为诊断条件); 影像学 ABPA 一致的肺部阴影 (一过性病变包括实变、结节、牙膏征或指套征、游走性阴影等, 持久性病变包括支气管扩张、胸膜肺纤维化等); 血清烟曲霉特异性 IgG 或沉淀素阳性。

### 1.4 统计学方法

用 GraphPad Prism 5 软件对定量资料进行分析, 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。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

5 年间共收集到 12 例患者的临床资料, 男 6 例, 女 6 例, 平均年龄 ( $55.3 \pm 12.7$ ) 岁 (31 ~ 71 岁)。从出现症

状到确诊 ABPA 时间为 10 d ~ 15 年, 中位时间为 1.5 年。有吸烟史者 2 例。7 例合并哮喘 (58.3%), 7 例因哮喘或前驱感染有支气管扩张病史 (58.3%), 1 例合并 COPD (8.3%), 1 例既往未发现肺基础疾病, 但入院 CT 发现支气管扩张。既往误诊有 6 例 (50.0%), 其中 4 例仅诊断为肺炎 (33.3%), 1 例误诊为肺结核 (8.3%), 1 例误诊为肺癌 (8.3%)。

### 2.2 临床表现

12 例患者中气喘 6 例 (50.0%), 咳嗽 11 例 (91.7%), 咳痰 10 例 (83.3%), 患者对痰液的描述主要以白黏痰、黄脓痰为主; 发热 4 例 (33.3%), 2 例为低热至最高  $38^\circ\text{C}$ , 2 例高热最高可达  $39^\circ\text{C}$ ; 咯血 3 例 (25%), 从痰中带血到中等量鲜血不等。

### 2.3 实验室检查及辅助检查

**2.3.1 血常规** 12 例患者行血常规检查, 9 例外周血中嗜酸性粒细胞增高 (75.0%), 中位数为  $1.01 \times 10^9/L$  (表 1)。

**2.3.2 血清 IgE** 12 例患者行血清 tIgE 检查, tIgE 为  $34 \sim 16\ 200$  U/mL, 中位数为  $1\ 495$  U/mL。其中  $\geq 1\ 000$  U/mL 者 8 例。5 例行 sIgE 检查, 均  $>0.35$  kUA/L, 中位数  $8.42$  kUA/L (表 1)。

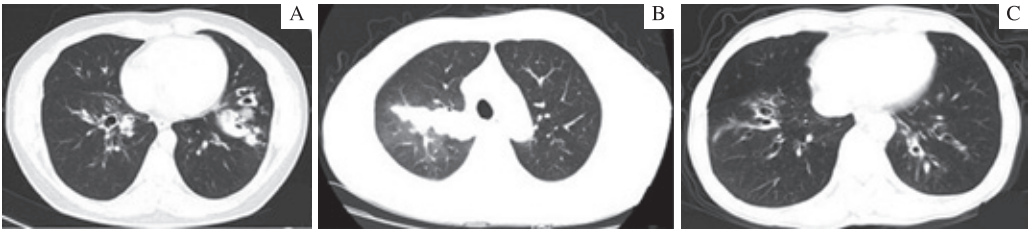
**2.3.3 过敏原皮试速发反应** 共 7 例完善过敏原皮试速发反应, 其中 3 例霉菌阳性, 3 例尘螨阳性, 2 例阴性 (表 1)。

**2.3.4 真菌标志物** 共 12 例患者行血清  $\beta$ -1, 3- 葡聚糖试验 ( $\beta$ -1, 3-glucan test, G 试验), 其中阳性 4 例 (33.3%); 6 例行支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) G 试验, 3 例阳性。5 例行血清半乳甘露聚糖试验 (galactomannan test, GM 试验), 1 例阳性, 4 例阴性 (表 1)。

**2.3.5 真菌病原学** 痰液真菌镜检 10 例, 10 例阴性, 真菌培养与鉴定亦均阴性。6 例患者行 BALF 真菌培养, 1 例见丝状菌, 5 例均未见真菌 (表 1)。

**2.3.6 胸部影像学** 行胸部 CT 检查 12 例, 中心型支气管扩张 11 例 (从出现症状至发现支气管扩张的时间为 5 d ~ 14 年, 中位时间 3 周), 斑片状渗出影 10 例, 结节影 7 例, 柱状支气管影或黏液栓形成 4 例, 实变 4 例 (其中团块样实变 1 例) (表 1, 图 1)。

**2.3.7 气管镜** 行气管镜检查 6 例, 5 例可见支气管内白色痰栓、脓性或黏稠分泌物, 2 例可见黏膜充血, 其中 1 例伴有充血狭窄。1 例黏膜异常增厚, 并可见新生物 (表 1)。



注: A. 胸部 CT 示双下肺沿纹理分布囊状、柱状支气管影; B. 胸部 CT 示右肺上叶团块样实变影; C. 胸部 CT 示双下肺多段支气管扩张壁增厚。

图 1 ABPA 患者的胸部 CT 改变  
Fig 1 Chest CT change of ABPA patients

**2.3.8 病理学检查** 共行 5 例。支气管黏膜活检 3 例, 均表现为黏膜慢性炎症, 其中 2 例伴有嗜酸性粒细胞浸润。经支气管镜肺活检 1 例, 为黏膜慢性炎症。经皮肺活检 1 例, 为黏膜慢性炎症, 伴大量嗜酸性粒细胞浸润。以上 5 例病理活检均未见真菌菌丝 (表 1)。

表 1 12 例 ABPA 患者临床资料  
Tab 1 Clinical data of 12 patients with ABPA

项目	病例编号											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
相关疾病	哮喘	哮喘	支扩	支扩	支扩	支扩	COPD、支扩	哮喘	哮喘、支扩	哮喘	哮喘、支扩	哮喘、支扩
必需条件												
tIgE/ (U/mL)	10 400	2 580	1 560	12 000	6 560	16 200	1 070	328	555	1 430	372	34
sIgE/ (kUA/L)	20.40	8.42	5.07				23.20					0.57
过敏原皮试	尘螨	尘螨		霉菌	霉菌	霉菌、尘螨		—	—			
其他条件												
嗜酸性粒细胞 / ( × 10 <sup>9</sup> /L)	1.70	0.57	4.27	2.94	1.80	0.70	0	1.62	1.20	0.82	0.01	0
中心型支气管扩张	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+
血清 G 试验	+	—	—	—	+	+	—	—	—	+	—	—
BALF G 试验		+	—	+		—			—			+
血清 GM 试验	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
真菌培养	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
病理检查结果												
黏膜慢性炎症		+	+	+		+			+			
嗜酸性粒细胞浸润		—	+	—		+			+			

注: 支扩即支气管扩张; 空格表示未进行该项检测。

2.4 评价

依据《专家共识》的诊断标准, 本组 12 例患者均存在肺相关疾病 (100%), 病例 1 ~ 7 满足必需条件 (7 例, 58.3%), 病例 1 ~ 6、8、9 满足其他条件 (8 例, 66.7%)。故病例 1 ~ 6 完全满足 ABPA 诊断标准 (6 例, 50.0%); 病例 7 ~ 12 部分满足 ABPA 诊断标准 (6 例, 50.0%), 其中病例 11 和 12 有长期激素使用史, 存在血清 tIgE 与嗜酸性粒细胞较低的情况。

2.5 治疗、随访及疗效

**2.5.1 治疗** 12 例患者中共有 9 例患者接受糖皮质激素

(简称激素) 联合三唑类抗烟曲霉药物 (伏立康唑或伊曲康唑, 简称抗真菌药) 治疗 (75.0%), 3 例单用口服激素治疗 (25.0%)。激素疗程为 6 周 ~ 4 年, 伊曲康唑 / 伏立康唑的疗程为 3 个月 ~ 4 年。

**2.5.2 随访** 12 例患者出院后 8 例在瑞金医院进行定期随访。其中 2 例随访 3 年余, 1 例随访 1 年余, 1 例随访 10 个月余, 1 例随访 7 个月余, 1 例随访 5 个月余, 2 例随访 2 个月余, 中位随访 8.5 个月, 其中 3 例目前仍在随访中。患者随访内容主要是根据血清学检查 (包括血常规、tIgE 及 sIgE 等) 和胸部 CT 检查等结果调整治疗方案。

**2.5.3 疗效** 在 5 例随访的接受激素联合抗真菌治疗的患



者中, 4 例好转; 3 例使用激素单药治疗的患者中, 2 例好转。6 例患者治疗 1 个月内复查了血常规, 5 例嗜酸性粒细胞计数出现下降, 1 例上升; 4 例患者治疗 2 个月内复查了胸部 CT, 1 例支气管扩张略大, 2 例病灶逐渐吸收, 1 例结节内容物排出, 残留空腔; 3 例患者治疗 1 个月内复查了血清 tIgE 及 sIgE, 均出现下降。1 例患者治疗 2 个月复查发现肝功能损伤, 停用伊曲康唑, 予以保肝治疗后复查发现肝功能恢复。

### 3 讨论

#### 3.1 ABPA 的诊治共识不断完善

**3.1.1 ABPA 诊断标准的演变** 自 1952 年英国学者 Hinson 等发现第 1 例 ABPA 患者<sup>[8]</sup>以来, 第 1 个 ABPA 诊断标准<sup>[9]</sup>于 1977 年建立, 诊断标准包括哮喘、血清 IgE 升高、过敏原皮试速发反应阳性、嗜酸性粒细胞升高、肺支气管扩张及肺浸润灶。1986 年 Patterson 等<sup>[10]</sup>将 ABPA 分为中央支气管扩张型 (ABPA-CB) 及不存在支气管扩张的血清型 (ABPA-S); 1991 年 Schwartz 等<sup>[11]</sup>对其进行了补充, 将痰培养阳性、影像学痰栓及 sIgE 阳性纳入了诊断标准。既往针对 ABPA 的回顾性研究<sup>[2-5]</sup>多按照 Patterson 及 Greenberger 标准作诊断; 同时使用此类标准的还有 2007 年我国的《肺真菌病诊断和治疗专家共识》<sup>[12]</sup>, 这是我国首次以官方的形式介绍了 ABPA 及其诊治方法, 并将其归为肺曲霉病的一种分型。

**3.1.2 对疾病的认识促使了新共识的诞生** 经过对 ABPA 的不断深入研究, 原有共识的局限性也逐渐体现。原诊断将每一标准置于平等的地位, 缺少诊断依据的主次顺序。其次诊断标准缺少对各项指标界值的定义, 使其在实际使用中较为混乱。针对这些问题, 2013 年国际人类和动物真菌学会 (International Society for Human & Animal Mycology, ISHAM) 专家组提出了新的 ABPA 诊断标准<sup>[1]</sup>; 在此基础上, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组结合我国国情、疾病分布和实际情况, 于 2017 年建立了我国的 ABPA 专家共识。将 ABPA 的诊断标准分为相关疾病、必需条件和其他条件 3 个部分<sup>[7]</sup>, 提高了诊断条件间的逻辑关系, 确定了各标准的界值, 简化了诊断标准; 还介绍了各类实验的意义及常见的治疗方案, 为临床医院提供了有效的诊疗方针。

#### 3.2 肺相关疾病史是 ABPA 的诊断基础

**3.2.1 ABPA 患者多有肺相关疾病** ABPA 临床上较不常见, 但多继发于呼吸系统疾病患者, 尤其是哮喘患者;

国内研究<sup>[13]</sup>显示, 连续就诊的哮喘患者中 ABPA 发病率为 2.5%。另外《专家共识》中提出 COPD、支气管扩张症、肺纤维化等亦为发生 ABPA 的高危群体。本组研究的 12 例患者均存在哮喘、COPD、支气管扩张等病史。所以对于此类患者, 更需要警惕 ABPA 的可能性, 防止漏诊。

**3.2.2 ABPA 的临床表现不典型** 由于 ABPA 多继发于相关慢性肺病, 起病隐匿, 临床表现不典型, 极易误诊<sup>[2-3]</sup>。本组 2 例为低热 (16.7%), 3 例伴有咯血 (25%), 考虑我国基本国情, 需与肺结核相区别。本组有 1 例曾误诊为肺结核, 另有曾误诊为肺癌或者肺炎的情况, 总误诊率高达 50.0%。可见 ABPA 患者的临床表现多种多样, 缺乏特异性; 故以临床表现诊断 ABPA 较为困难, 此次的《专家共识》中亦未将临床表现作为 ABPA 的诊断依据。

#### 3.3 IgE 或过敏原皮试速发反应阳性为 ABPA 诊断的必需条件

**3.3.1 IgE 是 ABPA 的重要免疫学指标** 此次《专家共识》指出血清 tIgE 是 ABPA 诊断及随访的重要免疫指标之一<sup>[14]</sup>, 随访时 tIgE 的升高也提示了病情的反复<sup>[15]</sup>。而在各类 IgE 中, sIgE 作为 ABPA 的特征性指标, 界值定于 0.35 kUA/L, 极大提高了疾病诊断的敏感度。本组 12 例患者中 10 例 tIgE 升高 (83.3%), 5 例完善了 sIgE, 均阳性。但需注意的是部分患者既往存在糖皮质激素使用史, 其可降低 IgE 及嗜酸性粒细胞水平<sup>[6]</sup>; 本组病例中 2 例患者分别有 2 年及 12 年的糖皮质激素使用史, 故其 tIgE 无明显升高时无法排除诊断。

**3.3.2 曲霉皮试速发反应是 ABPA 诊断的补充** 过敏原皮试速发反应的霉菌阳性可作为 ABPA 的重要诊断依据, 虽敏感性低于 IgE<sup>[7]</sup>, 但在 sIgE 诊断依据不足或条件受限时可以代替诊断。本组患者 7 例完善了过敏原皮试速发反应, 3 例霉菌阳性, 敏感性较 sIgE 低。

#### 3.4 嗜酸性粒细胞与影像学可协助 ABPA 诊断

**3.4.1 嗜酸性粒细胞为可操作性强的诊疗指标** 嗜酸性粒细胞作为血常规的一项指标, 虽然其诊断 ABPA 的特异性及敏感性均有限<sup>[6]</sup>, 但作为可获得性高的常见指标, 可作为 ABPA 的重要辅助诊断指标, 并可同 IgE 一起作为 ABPA 的血清学随访指标。本组 12 例患者中 9 例外周血中嗜酸性粒细胞增高 (75.0%), 而在 8 例本组随访患者中 6 例长期随访了嗜酸性粒细胞值, 其结果与影像学、IgE 等变化基本一致, 考虑其动态变化具有随访意义。

**3.4.2 胸部 CT 表现多样** 胸部 CT 在 ABPA 患者中表现

多样<sup>[16]</sup>, 有一定特征性的表现, 主要为黏液嵌塞导致的相关影像学表现。支气管扩张曾是 ABPA 的诊断标准之一, 但近年来研究发现其敏感度较低<sup>[1]</sup>; 而在影像学表现中, 渗出、实变、结节均较常见。本组研究的 12 例患者中支气管扩张 11 例 (91.7%)。在随访的 8 例患者中有 4 例接受了胸部 CT 检查, 并结合血清 tIgE 及嗜酸性粒细胞计数来评估预后情况。

### 3.5 病原学指标对 ABPA 诊断价值有限

**3.5.1 GM 试验协助 ABPA 诊断价值有限** 在侵袭性肺曲霉病中, 患者大多免疫功能低下, 此时 GM 随着烟曲霉的生长, 被释放进入局部病灶和血液, GM 试验可表达阳性<sup>[17]</sup>。因此如在血液恶性肿瘤伴粒细胞缺乏和干细胞移植宿主的肺曲霉病中, GM 实验可以起到重要诊断作用<sup>[18-19]</sup>。本组 5 例患者行血清 GM 试验, 仅有 1 例阳性。一项 ABPA 患者的回顾性研究<sup>[3]</sup>中 8 例患者行血清 GM 试验, 结果为 (0.02 ~ 0.70) pg/mL, 中位数为 0.17 pg/mL, 与本次研究结果相仿, 说明血清 GM 试验对 ABPA 诊断价值有限。

**3.5.2 G 试验在 ABPA 患者中不典型**  $\beta$ -1, 3- 葡聚糖存在于各类真菌细胞壁中, 在侵袭性真菌感染时释放入血液。在侵袭性肺曲霉病的诊断中, G 试验诊断效力低于 GM 试验, 且 BALF 的诊断价值仍有待研究<sup>[20]</sup>。在一项 ABPA 回顾性研究<sup>[3]</sup>中, 8 例患者行血清 G 试验, 结果为 (3 ~ 550) pg/mL, 中位数为 269 pg/mL, 其对诊断 ABPA 的参考价值有限。本组研究中, 12 例行血清 G 试验, 4 例阳性 (33.3%); 6 例行 BALF G 试验, 3 例阳性。血清和 BALF G 试验诊断效力均有限, 目前无法协助诊断 ABPA。

**3.5.3 病原学检查少见微生物生长** 本组 5 例行病理检查均未发现丝状真菌, 主要表现为慢性黏膜炎及嗜酸性粒细胞浸润。本组 10 例患者行痰真菌镜检及真菌培养, 均为阴性; 6 例患者行 BALF 真菌培养, 仅 1 例见丝状真菌 (16.7%)。统计国内 2007—2013 年 ABPA 的回顾性研究显示, 共 17 例患者行病理活检, 仅 2 例可见丝状真菌生长<sup>[2-5]</sup>, 占 11.8%。所以病原学检查虽然敏感性较低, 但仍是 ABPA 诊断的金标准。

### 3.6 激素联合抗真菌是 ABPA 的规范治疗方案

在 ABPA 的治疗中, 口服激素是基础, 它不但可以

抑制过度的免疫反应, 同时可减轻烟曲霉引起的炎症损伤<sup>[21]</sup>。而同时加用抗真菌药物可清除气道内真菌, 减少炎症反应, 降低糖皮质激素用量, 降低血清 tIgE 水平, 改善肺功能<sup>[22]</sup>。本组 12 例患者中 9 例使用了激素联合抗真菌治疗的方案, 5 例经随访 4 例好转。考虑激素联合抗真菌治疗仍为 ABPA 的主要治疗方案, 各类抗真菌药物中伏立康唑和伊曲康唑都可以作为 ABPA 抗烟曲霉的候选药物<sup>[23]</sup>。需要注意的是本组病例中有 1 例口服激素联合伊曲康唑治疗 7 个月后出现肝功能损伤, 不得不停用抗真菌药并改善肝功能; 故在 ABPA 的治疗过程中需定期检查患者肝功能情况, 以便及时调整药物剂量, 减少药物不良反应。

ABPA 在临床上较少见, 如不及时处理将导致不可逆性肺结构改变。通过对我国最新《专家共识》的学习, 本次研究确诊的 12 例 ABPA 病例中 6 例可完全满足共识的诊断标准, 另 6 例由于部分检查的缺失只是部分符合。ABPA 临床表现不典型, 真菌标志物检测意义有限, 病原体检查阳性率低, 易发生误诊或漏诊。当患者既往存在 COPD、支气管扩张尤其是哮喘等病史时, 临床医师需提高对 ABPA 的警惕, 完善相关必要的检查, 避免漏诊或误诊。

目前认为在呼吸道免疫受损的患者中, 烟曲霉孢子的定植及菌丝的生长会导致抗原及蛋白酶的释放, 产生大量炎症介质及抗原提呈细胞, 引起 I 型及 IV 型变态反应, 导致 IgE、嗜酸性粒细胞等增加; 在这过程中, 白介素 10 (IL-10)、白介素 4 受体  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) 等细胞因子, 以及其他趋化因子和生长因子等均参与了炎症<sup>[6]</sup>。因此, 目前对哮喘等患者检测血清 tIgE、烟曲霉 sIgE 及过敏原皮试速发反应, 并结合其嗜酸性粒细胞数值及影像学检查变化, 可提高 ABPA 的诊断率。但对其疾病的发生机制和相关炎症反应等有待进一步研究, 这些研究将有利于发现更及时、快速、准确的方法, 提高 ABPA 的诊治水平。

ABPA 的治疗主要以激素联用抗真菌药物为主, 注意定期检测肝功能, 减少药物不良反应。随访以复查患者影像学检查与血清学检查为主, 包括 tIgE、sIgE 及嗜酸性粒细胞计数, 以评估患者治疗后 ABPA 病情, 及时调整药物。本研究尚存在一些局限性, 如病例数较少, 存在随访脱落, 疗程长导致患者用药依从性较差, 治疗的疗程不一等; 希望通过更多的 ABPA 病例研究和跟踪, 为进一步运用和完善《专家共识》提供帮助。



## 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] 徐凌, 蔡柏嵩, 徐凯峰, 等. 变态反应性支气管肺曲霉病 23 例分析[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 208-212.
- [3] 高卫卫, 苏欣, 施毅. 16 例 ABPA 临床特征及误诊分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(10): 1798-1799.
- [4] 李然, 胥杰, 孙永昌, 等. 变态反应性支气管肺曲霉病 11 例临床分析[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2011, 5(6): 423-428.
- [5] 胡红, 张丽, 余丹阳, 等. 变应性支气管肺曲霉病七例临床特点分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 25(1): 37-41.
- [6] Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7(3): 237-244.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(34): 2650-2656.
- [8] Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergiuosis[J]. Chest, 2009, 135(3): 805-826.
- [9] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Ann Intern Med, 1977, 86(4): 405-414.
- [10] Patterson R, Greenberger PA, Halwig M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: nature history and classification of early diagnosis by serologic and roentgenographic studies[J]. Arch Inter Med, 1986, 146(5): 916-918.
- [11] Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk[J]. Lab Clin Med, 1991, 117(2): 138-142.
- [12] 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): 821-834.
- [13] 马艳良, 张为兵, 余兵, 等. 支气管哮喘患者中变应性支气管肺曲霉病的检出及临床特点初步调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(12): 909-913.
- [14] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(6): 703-08.
- [15] Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Respir Med, 2010, 104(2): 204-210.
- [16] 王大伟, 甘新莲. 肺真菌感染的 CT 征象分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(3): 350-352.
- [17] Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, et al. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients[J]. J Thorac Imaging, 2007, 22(2): 160-165.
- [18] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(1): 27-34.
- [19] Park SY, Lee SO, Choi SH, et al. Aspergillus galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis[J]. J Infect, 2010, 61(6): 492-498.
- [20] 李玉华, 张冬青. 侵袭性曲霉病生物标志物应用进展[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35 (18): 1431-1434.
- [21] Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)[J]. Intern Med, 2011, 50(8): 855-860.
- [22] 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.
- [23] Chishimba L, Niven RM, Cooley J, et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization[J]. J Asthma, 2012, 49(4): 423-433.

[收稿日期] 2018-06-12

[本文编辑] 瞿麟平