

## • 综述 •

## 肺移植术后的气管支气管曲霉病

刘 青, 李 培, 施 毅

关键词: 肺移植; 曲霉; 气管支气管曲霉病

中图分类号: R379.6 文献标志码: A 文章编号: 1009-7708(2012)03-0226-04

## Tracheobronchial aspergillosis after lung transplantation

LIU Qing, LI Pei, SHI Yi. (Department of Respiratory Medicine, Clinical School of Nanjing University Medical College, Nanjing 210002, China)

目前肺移植是终末期肺疾病的唯一选择。侵袭性曲霉病仍然是肺移植术后的重要并发症,早期诊断困难,抗真菌药物的毒性及与免疫抑制药物的相互作用,导致其病死率较高。最近越来越多的文献报道肺移植后并发气管支气管曲霉病(tracheobronchial aspergillosis, TBA),本病临床表现不典型,早期影像学很难识别,主要是依靠气管镜发现及诊断,因此加强临床医师对 TBA 的认识,有利于早期诊断,早期治疗,防止其进一步发展为肺或全身性侵袭性曲霉病,从而降低肺移植后的病死率。本文对有关文献进行总结,从流行病学、危险因素、临床表现、气管镜下表现、影像学改变、诊断、治疗及预防、预后方面作一综述。

## 一、流行病学及危险因素

曲霉是环境中常见的丝状真菌,广泛存在于灰尘、土壤、腐生物中。引起感染的曲霉以烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉为主。Mehrad 等<sup>[1]</sup>对 130 例肺移植患者进行回顾性分析,有 53 例患者气道中分离出曲霉,其中烟曲霉占 58%,黑曲霉占 28%。Singh 等<sup>[2]</sup>对 276 例曲霉定植的肺移植患者气道分泌物培养,显示各种曲霉的比率中 63%为烟曲霉,12%黑曲霉,9%变色曲霉,8%黄曲霉,4%构巢曲霉,3%灰绿曲霉,1%土曲霉;而 40 例曲霉感染患者的气道分泌物培养结果 91%为烟曲霉,2%黑曲霉,2%黄曲霉。不管是定植还是感染,烟曲霉都占据绝大多数,这与烟曲霉在环境中分布广泛、快速生长、

孢子直径小及侵袭力有关。因此,特殊的环境暴露(如农民、木工、建筑工人、吸毒以及接触建筑工地等)容易导致曲霉定植,对于肺移植患者,定植常会引起曲霉侵袭性病变<sup>[2-6]</sup>。肺囊性纤维化患者,移植前受体气道曲霉定植是气道曲霉感染或吻合口感染的危险因素<sup>[4, 7-8]</sup>。Weigt 等<sup>[9]</sup>对 201 例肺移植患者回顾性分析认为曲霉定植是阻塞性气管支气管炎的独立危险因素。

肺移植容易导致气道曲霉定植及感染,这与术后宿主局部防御功能损害有关(如黏膜清除能力、咳嗽反射下降,淋巴引流不畅,缺血性的气道损伤,肺泡吞噬功能改变等),过强的免疫抑制,巨细胞病毒感染,排斥反应也是肺移植后曲霉感染的危险因素<sup>[2-3, 6, 10-11]</sup>。Gordon 等<sup>[6]</sup>、Nathan 等<sup>[10]</sup>总结肺移植术后曲霉感染高于其他实体器官移植的原因,认为可能与持续环境暴露,移植后强烈的免疫反应导致局部防御功能改变,移植前受体气道曲霉定植,巨细胞病毒感染等因素有关。

文献报道单侧肺移植术后曲霉感染率最高<sup>[2, 6, 11-12]</sup>,Singh 等<sup>[2]</sup>对 66 例曲霉感染的肺移植后患者的移植术式分析发现单侧肺移植曲霉感染率为 51.5%,双肺移植 34.9%,心肺移植 13.6%;感染的中位时间分别为 5、3.9、0.7 个月;作者认为接受单侧肺移植患者的年龄一般比较大、有慢性阻塞性肺疾病(COPD),而且移植后侵袭性肺曲霉病发病率高于气管支气管感染,这是因为 COPD 患者更易存在气道曲霉定植;导致单侧肺移植感染率及病死率较其他术式高的可能的原因还包括未移植肺易为曲霉定植,导致移植后容易感染。Gordon 等<sup>[6]</sup>也同意未移植肺曲霉定植可能是单侧肺移植术后感染率高的原因。

作者单位:南京大学医学院临床学院(南京军区南京总医院)呼吸与危重症医学科, 210002。

作者简介:刘青(1986—),女,在读硕士研究生,主要从事呼吸内科疾病诊治工作。

通信作者:施毅, E-mail: shiyi56@126.com。

肺移植术后曲霉感染不同于其他器官移植的特殊表现是吻合口曲霉感染<sup>[13]</sup>。吻合口的愈合依靠移植肺的血供,在短暂的缺血间期吻合口仍容易发生缺血性损害、坏死,感染曲霉的危险增大。吻合口通常在移植后 1~6 个月内感染,且大部分在 3 个月内;即使使用口服或雾化抗真菌药物预防,感染率仍达 5%~13%。吻合口感染更常见于双肺移植或右肺移植,可能与气道防御反射、黏膜清除能力损害较严重导致曲霉容易定植有关<sup>[2-3]</sup>,也可能与双肺移植导致吻合口缺血时间长有关<sup>[2]</sup>。吻合口曲霉感染会导致一系列气道并发症,包括吻合口裂开,气道狭窄,支气管软化,支气管-肺动脉漏的形成<sup>[8, 14]</sup>。吻合口感染后并发症的发生率远大于未感染患者(是其 5 倍),其中支气管-肺动脉漏会导致致命性大出血<sup>[14]</sup>。

不同肺移植中心肺移植术后气道曲霉感染率差别较大,可能与手术方法、患者基础疾病情况、适应证、免疫抑制剂的使用、合并症、抗真菌药物预防等有关。Mehrad 等<sup>[1]</sup>和 Sole 等<sup>[7]</sup>报道术后 TBA 的发生率分别为 5%和 6%。且多在移植后 3 个月内发生<sup>[2, 7]</sup>,侵袭性肺和全身感染倾向于随后发生<sup>[1-2, 4, 11-12]</sup>。Singh 等<sup>[2]</sup>对 25 例早发曲霉感染及 23 例晚发曲霉感染患者的病死率比较发现:早发曲霉感染(小于 3 个月)的病死率为 28%;晚发感染(大于 3 个月)病死率为 57%,明显高于早发感染。因为早发感染通常为气管支气管感染,而晚发感染多为侵袭性肺或全身感染;对 28 例 3 个月内确诊曲霉感染患者的分析发现其中 21 例为气管支气管或吻合口感染。Singh 等<sup>[11]</sup>在有关肺移植后曲霉感染的综述中提到 TBA 的病死率通常在 23.7%~29%。而侵袭性肺曲霉病则高达 67%~82%。

## 二、临床症状、气管镜及影像学表现

肺移植术后 TBA 的临床症状不典型,免疫抑制的情况下患者很少发热,可以表现为咳嗽、呼吸困难、咯血、气短等,有的患者无症状,由气管镜随访发现。高分辨率 CT (high-resolution computerised tomography, HRCT) 可表现为气管、支气管壁增厚,近端支气管扩张,气道斑块,小叶中心片状结节,“出芽征”,曲霉阻塞支气管导致的肺叶或肺段不张。Karnak 等<sup>[15]</sup>根据内镜下组织病理不同将 TBA 分为侵袭性气管支气管炎,溃疡性支气管炎,假膜性气管支气管炎,阻塞性支气管炎;气管镜下表现为坏死的白色黏膜描述为侵袭性气管支气管炎,局部侵犯黏膜甚至软骨为溃疡性支气管炎,镜下见由菌丝、坏死物质等组成的假膜覆盖为假膜性气管支气管炎。

Monforte 等<sup>[16-17]</sup>将肺移植后曲霉感染分为定植、气管支气管炎、溃疡性气管炎、侵袭性肺曲霉病。首先确诊曲霉感染的必要条件是 2 次以上呼吸道标本检测曲霉阳性,气管镜下无明显气道损害视为“定植”;气管镜下见黏膜红肿、黏液栓,伴有临床症状(如咳嗽、脓性分泌物等),为“气管支气管炎”;气管镜镜下见吻合口或气管分支坏死性溃疡或假膜,则为“溃疡性气管炎”;有肺组织损害证据或放射学改变,为侵袭性肺曲霉病。

2008 年美国感染病学会(IDSA)制定关于曲霉病治疗的指南指出,TBA 的病谱包括单纯定植、支气管炎、阻塞性气管支气管炎、溃疡性支气管炎和假膜性气管支气管炎。由于这种曲霉病初期常无肺浸润,因而影像学检查无法识别感染;但支气管镜检查则很容易发现病变<sup>[18]</sup>。目前有关气管镜随访频次及时间间隔尚未统一,各移植中心有自己的随访习惯。Monforte 等<sup>[16]</sup>回顾分析的病例组对肺移植术后患者 4~6 周随访气管镜,Iversen 等<sup>[19]</sup>分析的患者则是术后 2、4、6、12 周,及 6、12、18、24 个月随访气管镜,两者都遵循一旦有放射学改变或肺功能减退时随时行气管镜检查。Weigt 等<sup>[20]</sup>认为过于频繁的气管镜检查更容易导致气道曲霉定植,但由于气管镜随访并未标准化,所以仍需进一步研究以达成共识。

指南并未确定 TBA 分类依据,即不同类型的临床特征、影像学及气管镜下的表现有何区别。目前大多数文献对 TBA 的定义都不包括曲霉定植,需符合曲霉阳性及气管镜下气道损害才确定为 TBA。

## 三、诊断

TBA 目前尚无统一的诊断标准,临床表现及影像学无特异性。2008 年 IDSA 曲霉病治疗指南指出,支气管镜检查为该病早期诊断所必需,CT 则对支气管镜不能达到的肺部进行检查<sup>[18]</sup>。McAdams 等<sup>[21]</sup>将螺旋 CT 与气管镜进行比较后认为螺旋 CT 对管腔外、远端支气管病变的发现较有优势,作为不能行气管镜的备选检查。

大部分文献对 TBA 的诊断依据为支气管肺泡灌洗液或支气管活检组织培养有曲霉生长,典型的气道损害的镜下表现,包括黏膜红肿、红斑、溃疡、假膜形成或不伴黑痂,无肺实质浸润的表现。气道组织培养出曲霉,若不能诊断气道曲霉感染和侵袭性肺曲霉病则可认为是曲霉定植<sup>[1-3, 7, 12]</sup>。

Casal 等<sup>[22]</sup>报道 1 例气管镜检查阴性的侵袭性气道曲霉病,由气管内超声引导下针吸活检确诊,该检查可以明确真菌侵袭深度及血管累及情况,有利

于避免致命性大出血;既往已有文献报道曲霉感染肺或其他器官后 PET/CT 表现氟脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高,作者首次展现出侵袭性气道曲霉病的 PET/CT 图像。因此当气管镜检查阴性,又高度怀疑气道曲霉感染时,此法不失为一种有效的选择。

#### 四、治疗及预后

2008 年 IDSA 关于曲霉病治疗指南提出关于 TBA 的治疗:在肺移植受者中,早期治疗 TBA 可预防吻合口破裂和移植肺失败,并能缓解肺移植患者中溃疡性气管支气管病变。推荐伏立康唑(负荷剂量 6 mg/kg,每 12 小时 1 次×2 次,继以 4 mg/kg,静脉给药,每 12 小时 1 次×7 d;此后 200 mg,每日 2 次)作为 TBA 的初始治疗(B-II)。有关卡泊芬净或其他棘白菌素类药物治疗此类感染的临床经验很少。由于两性霉素 B 脱氧胆酸盐(deoxycholate amphotericin B,D-AMB)可导致钙调磷酸酶抑制剂有关的肾毒性加剧,如果考虑予以多烯类抗真菌药治疗,则推荐使用两性霉素 B 含脂制剂(lipid formulations of amphotericin B,LFAB)(B-III)。免疫抑制程度的减轻是改善治疗结局的重要因素。D-AMB 或 LFAB 的雾化吸入治疗可能有助于高浓度多烯类抗真菌药达到感染部位(通常为吻合口);不过,此方法尚未标准化,仍处于研究阶段(C-III)<sup>[18]</sup>。Neoh 等<sup>[23]</sup>对 57 个肺移植中心的研究显示伏立康唑无论是单药还是联合治疗都作为优先选择,也是经验性预防的最多选择。

Marjani 等<sup>[12]</sup>报道 7 例确诊为 TBA 的肺移植后患者,分别予以口服伊曲康唑(200 mg 每日 2 次)、伏立康唑(首日 6 mg/kg,继以 4 mg/kg 每日 2 次)、或伏立康唑联合卡泊芬净(首日 70 mg,继以 50 mg 每日 1 次×14 d)治疗,均治愈,未发展成侵袭性肺曲霉病。Sole 等<sup>[7]</sup>分析 251 例肺移植患者,17 例(6%)确诊为 TBA,确诊后用雾化吸入两性霉素 B 联合口服伊曲康唑;溃疡严重时予以静脉应用两性霉素 B 脂质体(3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)或卡泊芬净,治疗 4 周后换为伊曲康唑或伏立康唑继续治疗,病死率为 14%。Mehrad 等<sup>[1]</sup>报道 6 例确诊为 TBA 的患者,予以口服伊曲康唑(200~800 mg/d),没有进展为肺曲霉病。Singh 等<sup>[11]</sup>在肺移植后真菌感染的综述中论及 TBA 常见的治疗(但尚未证实):全身抗真菌治疗(静脉注射两性霉素 B 或伊曲康唑)联合雾化吸入两性霉素 B。

#### 五、预防

肺移植术后曲霉的高感染率、高病死率使预防

显得更为重要。大约 50%移植中心不同程度地予以术后常规抗真菌预防治疗<sup>[24]</sup>。目前已有研究发现雾化吸入两性霉素 B 有利于防止 TBA,尤其对于肺移植后早期感染。曲霉定植时予以伊曲康唑预防也有成功报道,但并不是所有 TBA 事先都有曲霉定植。因此,一些临床医师建议术后常规予以伊曲康唑预防<sup>[6]</sup>。2008 年 IDSA 指南提出,吸入型两性霉素 B(两性霉素 B 脂质复合物)也被用于预防肺移植患者(TBA 对该人群尤为重要)的侵袭性曲霉病<sup>[18]</sup>。Eriksson 等<sup>[25]</sup>认为术后给予两性霉素 B 预防抗真菌治疗有一定的效果,耐受良好。76 例患者术后预防雾化吸入两性霉素 B 或脂质体直至气道吻合口愈合,有真菌感染高危因素(气道定植,外植体足分支菌病,坏死性气道曲霉病,囊性纤维化,及老年、肺纤维化、单肺移植患者),用卡泊芬净预防,因其不良反应少及与免疫抑制药相互作用小。Singh 等<sup>[2]</sup>总结得出气道曲霉病和吻合口感染常在 3 个月内发生,如果予以抗真菌预防,大部分患者 3 个月内停药,对 34 例患者随访发现可以防止 62%患者患气道曲霉病和吻合口感染。雾化吸入两性霉素 B 及口服伊曲康唑是主要的抗真菌预防用药。Monforte 等<sup>[16]</sup>报道了 104 例术后预防雾化吸入两性霉素 B 脂质体(nebulized liposomal amphotericin B,n-LAB)的患者(术后前 60 d 予 25 mg,3 次/周;术后 60~180 d 改为 25 mg,1 次/周;随后 1 年内 25 mg,1 次/2 周),8 例(7.7%)曲霉感染,其中 5 例为定植;并与雾化吸入两性霉素 B 脱氧胆酸盐(nebulized amphotericin B deoxycholate,n-ABD)相比,n-LAB 更有效、安全、方便、不良反应少。也有作者主张发现曲霉时予以治疗。Mehrad 等<sup>[1]</sup>分析气道分离出曲霉的患者,23 例于移植 1 年内,15 例移植 1 年后。移植 1 年内发现气道定植予以口服伊曲康唑(200 mg,每日 2 次),全部清除微生物,未发展成侵袭性曲霉病;移植后 1 年后发现曲霉定植未予处理,只有 1 例发展成侵袭性肺曲霉病。Nathan 等<sup>[10]</sup>也倾向气道分离出曲霉予以抗真菌治疗,主要为口服伊曲康唑或雾化两性霉素 B,疗程 3 个月。有文献报道气道曲霉定植时,单用咪唑类药物或雾化吸入两性霉素 B 或两者合用可以预防 TBA 及侵袭性肺曲霉病<sup>[1,26]</sup>。但是 Helmi 等<sup>[8]</sup>研究发现雾化吸入两性霉素 B 并不一定能预防 TBA,肺囊性纤维化患者肺移植术后确诊 TBA 时需全身应用两性霉素 B 方能清除感染。

关于术后预防,不同肺移植中心采取的预防时

机、药物种类、给药途径、药物疗程差别较大。临床上需根据患者实际情况选择预防或治疗时机及药物。另外,对危险因素进行及时预防、对症处理,在改善术后患者预后上起着重要作用。

目前许多学者认为肺移植术后的 TBA 极易进展成侵袭性肺曲霉病,因此术后应尽量避免或减少危险因素,必要时予以抗真菌预防,以降低 TBA 的发生率。由于其临床表现及影像学特征无特异性,术后随访气管镜对早期发现曲霉至关重要。目前虽无统一的诊断、分类标准,希望本文能给临床医师提供参考,加强对 TBA 早期诊断、早期治疗的重视,选择合适的治疗时机、药物种类等,进一步提高肺移植患者的生存率。

#### 参考文献:

- [1] Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, et al. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature[J]. Chest, 2001,119(1):169-175.
- [2] Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(3):258-266.
- [3] Singh N. Antifungal prophylaxis in solid-organ transplant recipients: considerations for clinical trial design[J]. Clin Infect Dis, 2004,39(Suppl 4):S200-S206.
- [4] Sole A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation[J]. Transplant Rev (Orlando), 2008,22(2):89-104.
- [5] Raviv Y, Kramer MR, Amital A, et al. Outbreak of aspergillosis infections among lung transplant recipients [J]. Transpl Int, 2007,20(2):135-140.
- [6] Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies[J]. Transpl Infect Dis, 2001,3(3):161-167.
- [7] Sole A, Morant P, Salavert M, et al. *Aspergillus* infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome[J]. Clin Microbiol Infect, 2005,11(5):359-365.
- [8] Helmi M, Love RB, Welter D, et al. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients [J]. Chest, 2003,123(3):800-808.
- [9] Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, et al. *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome[J]. Am J Transplant, 2009,9(8):1903-1911.
- [10] Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, et al. *Aspergillus* and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients[J]. Chest, 2000,118(2):403-407.
- [11] Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients[J]. Clin Microbiol Rev, 2005,18(1):44-69.
- [12] Marjani M, Tabarsi P, Najafizadeh K, et al. Pulmonary aspergillosis in solid organ transplant patients: a report from I-

- ran[J]. Transplant Proc, 2008,40(10):3663-3667.
- [13] Slatore CG, Yank V, Jewell KD, et al. Bronchial-pulmonary artery fistula with fatal massive hemoptysis caused by anastomotic bronchial *Aspergillus* infection in a lung transplant recipient[J]. Respir Care, 2007,52(11):1542-1545.
- [14] Nunley DR, Gal AA, Vega JD, et al. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation[J]. Chest, 2002,122(4):1185-1191.
- [15] Karnak D, Avery RK, Gildea TR, et al. Endobronchial fungal disease: an under-recognized entity [J]. Respiration, 2007,74(1):88-104.
- [16] Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2010,29(5):523-530.
- [17] Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors[J]. J Heart Lung Transplant, 2001,20(12):1274-1281.
- [18] 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.
- [19] Iversen M, Burton CM, Vand S, et al. *Aspergillus* infection in lung transplant patients: incidence and prognosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007,26(12):879-886.
- [20] Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, et al. *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome[J]. Am J Transplant, 2009,9(8):1903-1911.
- [21] McAdams HP, Palmer SM, Erasmus JJ, et al. Bronchial anastomotic complications in lung transplant recipients: virtual bronchoscopy for noninvasive assessment[J]. Radiology, 1998,209(3):689-695.
- [22] Casal RF, Adachi R, Jimenez CA, et al. Diagnosis of invasive aspergillus tracheobronchitis facilitated by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a case report[J]. J Med Case Reports, 2009,3:9290.
- [23] Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation—a world-wide survey[J]. Am J Transplant, 2011,11(2):361-366.
- [24] Dummer JS, Lazariashvili N, Barnes J, et al. A survey of anti-fungal management in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2004,23(12):1376-1381.
- [25] Eriksson M, Lemstrom K, Suojäranta-Ylinen R, et al. Control of early *Aspergillus* mortality after lung transplantation: outcome and risk factors[J]. Transplant Proc, 2010,42(10):4459-4464.
- [26] Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation[J]. Chest, 1997,112(5):1160-1164.