

DOI: 10.12235/E20200046

文章编号: 1007-1989 (2020) 10-0038-05

论 著

继发于肺癌的侵袭性气管支气管曲霉病临床分析 (附8例报告)*

王昌国, 曾大雄, 蒋军红, 黄建安

(苏州大学附属第一医院 呼吸与危重症医学科, 江苏 苏州 215006)

摘要: **目的** 探讨侵袭性气管支气管曲霉病(ITBA)的临床特点。**方法** 回顾性分析2016年11月—2018年11月苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科经病理确诊的8例继发于肺癌的ITBA患者的临床资料, 包括病因、临床表现、胸部CT表现、气管镜下表现、感染部位、血清和灌洗液半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验、治疗过程和预后。**结果** ①8例ITBA患者均接受过全身化疗, 7例接受过放疗(包括后装放疗及I¹²⁵粒子植入), 2例行气道内支架置入; ②ITBA主要症状: 咳嗽咳痰8例(100.0%)、胸闷5例(62.5%)、痰中带血2例(25.0%), 发热1例(12.5%); 胸部CT表现: 无明显变化4例(50.0%)、病变部位气管壁增厚或管腔狭窄2例(25.0%)、阻塞性肺不张2例(25.0%); 气管镜下表现: 伪膜型3例(37.5%)、阻塞型2例(25.0%)、溃疡型3例(37.5%); GM试验: 血清GM试验阳性率为28.6%(2/7), 平均值(0.37±0.21); 灌洗液GM试验阳性率为100.0%(7/7), 平均值(4.27±2.14), 灌洗液GM试验阳性率和平均值均高于血清($\chi^2=7.78$, $P=0.005$; $t=4.79$, $P=0.003$); ③经伏立康唑等抗曲霉菌治疗后, 1例痊愈, 7例死亡, 总生存时间为(4.07±3.31)个月。**结论** ①肺癌、化疗、放疗、气道支架置入均可能成为ITBA的高危因素; ②ITBA临床及影像学表现缺乏特异性、诊断困难、预后差, 纤维支气管镜在ITBA的诊断及治疗过程中仍具有不可替代的作用; ③灌洗液GM试验在诊断ITBA方面较血清具有更高的敏感性, 值得进一步研究。

关键词: 侵袭性气管支气管曲霉病; 气管镜; 半乳甘露聚糖试验; 肺癌; 放疗; 化疗; 气道支架

中图分类号: R562

Clinical analysis of invasive tracheobronchial aspergillosis secondary to lung cancer (8 cases)*

Chang-guo Wang, Da-xiong Zeng, Jun-hong Jiang, Jian-an Huang

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical characteristics of invasive tracheobronchial aspergillosis (ITBA). **Methods** The clinical data of 8 ITBA patients secondary to lung cancer, who were pathologically diagnosed from November 2016 to November 2018 were studied retrospectively, the etiologies, clinical manifestations, CT imagings, bronchoscopic findings, serum and BALF GM tests, treatments and prognosis were included. **Results** All the 8 ITBA patients received systemic chemotherapy, 7 patients received radiotherapy (including brachytherapy and I¹²⁵ implantation), and 2 patients received airway stent implantation; Main symptoms of ITBA: cough and sputum in 8 cases (100.0%), chest tightness in 5 cases (62.5%), hemoptysis in 2 cases (25.0%), fever in 1 case (12.5%); CT

收稿日期: 2020-02-19

*基金项目: 苏州市科技计划项目 (No: SLT201917)

[通信作者] 黄建安, E-mail: huang_jian_an@163.com

imaging: 4 cases (50.0%) had no significant change, 2 cases (25.0%) had thickened airway wall or stenosis, and 2 cases (25.0%) had obstructive atelectasis. Bronchoscopic finding: 3 cases (37.5%) were pseudomembranous forms, 2 cases (25.0%) were obstructive forms, and 3 cases (37.5%) were ulcerative forms; GM test: the positive rate of serum GM test was 28.6% (2/7), with an average value of (0.37 ± 0.21) , The positive rate of BALF GM test was 100.0% (7/7), with an average value of (4.27 ± 2.14) , which was higher than that of serum ($\chi^2 = 7.78, P = 0.005; t = 4.79, P = 0.003$); After anti-aspergillosis treatment such as voriconazole, 1 patient recovered and 7 died, with an average total survival time of (4.07 ± 3.31) months. **Conclusion** Lung cancer, chemotherapy, radiotherapy and airway stent implantation may be the high risk factors for ITBA; There is no specificity in clinical and imaging manifestations of ITBA. So it is quite difficult to diagnosis and it has a poor prognosis. Bronchoscopy still plays an irreplaceable role in the diagnosis and treatment of ITBA; The BALF GM test is more sensitive than serum in the diagnosis of ITBA, which is worthy of further study.

Keywords: invasive tracheobronchial aspergillosis; bronchoscope; Galactomannan test; lung cancer; radiotherapy; chemotherapy; airway stent

侵袭性气管支气管曲霉病(invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA)是侵袭性肺曲霉菌病的特殊类型,主要局限于大气道,较少累及肺部,发病率在侵袭性肺曲霉菌病中 $<10\%$ ^[1],临床上通常分为阻塞型、溃疡型和伪膜型^[2]。本病多发生于免疫缺陷患者,预后差,死亡率为50.0%,而在需要机械通气的重症患者中死亡率高达90.0%^[3]。本文回顾性分析2016年11月—2018年11月8例在苏州大学附属第一医院经病理确诊的继发于肺癌的ITBA患者的临床资料,旨在提高对本病的认识,减少误诊和漏诊。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年11月—2018年11月在我科确诊为肺癌并在治疗过程中经胸部CT及气管镜活检证实合并ITBA的8例患者的临床资料。其中,男5例,女3例,年龄57~74岁,平均 (65.13 ± 6.20) 岁。8例肺癌患者在确诊ITBA前的治疗措施:手术2例(25.0%)、化疗8例(100.0%)、放疗(其中5例常规放疗,1例后装放疗,1例后装放疗及放射性粒子植入)7例(87.5%)、支架置入2例(25.0%)。

1.2 观察指标

包括病因、临床表现、胸部CT表现、气管镜下表现、感染部位、血清和灌洗液半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验、治疗过程和预后。

1.3 ITBA诊断标准

所有病例均行胸部CT及气管镜检查,经气管镜活检组织病理学证实为ITBA,且胸部CT及气管镜明

确病变局限于段支气管及段支气管以上气道患者。

1.4 预后评估

根据患者的临床症状和镜下表现,将预后分为:

- ①治愈:临床症状消失,镜下气道黏膜恢复光整;
- ②改善:临床症状较前好转,且气管镜下气道内病变较前改善;
- ③稳定:临床症状及镜下表现较前相仿;
- ④进展:临床症状和镜下表现较前加重。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件统计数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理类型

鳞癌6例(75.0%)、腺癌2例(25.0%)。

2.2 感染部位

8例患者均经气管镜检查明确感染部位。其中,左主支气管1例(12.5%),左上叶支气管3例(37.5%),右主支气管1例(12.5%),右下叶支气管1例(12.5%),隆突部位1例(12.5%),右中间支气管1例(12.5%)。其中7例感染部位与原发肿瘤部位一致(87.5%)。

2.3 临床表现

咳嗽咳痰8例(100.0%),胸闷5例(62.5%),痰中带血2例(25.0%),发热1例(12.5%)。

2.4 胸部CT表现

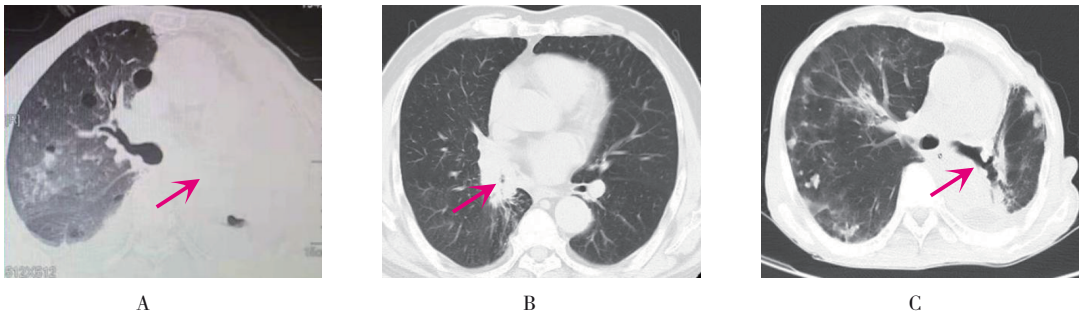
8例患者均有ITBA诊断前及诊断后的胸部CT检

查资料。其中，ITBA 诊断后胸部 CT 表现较前无明显变化 4 例（50.0%），阻塞性肺不张 2 例（25.0%），病变部位气道壁较前增厚或管腔狭窄 2 例（25.0%）见图 1。

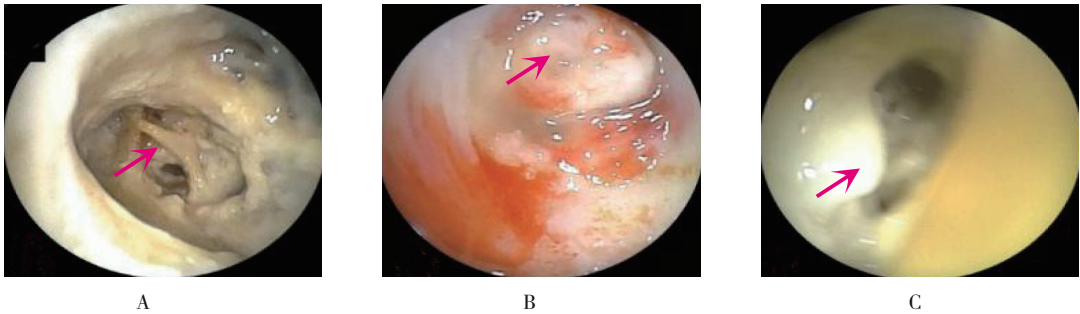
2.5 气管镜下表现

8 例患者均行气管镜检查，取病变部位组织行活检、刷检及灌洗，气道狭窄明显患者行活检钳清理、

热消融（电圈套和氩气刀）或冷冻治疗等气管镜下介入治疗。镜下表现：溃疡型 3 例（37.5%），表现为气道黏膜溃疡，溃疡表面附着白色或灰褐色坏死物，严重者可见气道软骨破坏；阻塞型 2 例（25.0%），表现为坏死物团块堵塞管腔；伪膜型 3 例（37.5%），表现为白色或灰褐色坏死物覆盖管腔，坏死物质地硬，与管壁附着紧密，活检钳难以清理。见图 2。



A:阻塞性肺不张;B:管腔狭窄;C:管壁增厚
图1 ITBA胸部CT表现(箭头所示)
Fig.1 Chest CT findings of ITBA (Arrow)



A:溃疡型;B:阻塞型;C:伪膜型
图2 ITBA气管镜下表现(箭头所示)
Fig.2 Bronchoscopic manifestations of ITBA (Arrow)

2.6 血清和灌洗液 GM 试验

8 例患者中，7 例行外周血清和灌洗液 GM 试验检查，外周血清 GM 试验阳性率 28.6%（2/7），平均值（0.37±0.21）；灌洗液 GM 试验阳性率 100.0%（7/7），平均值（4.27±2.14）。灌洗液 GM 试验值明显高于外周血清（ $t=4.79$ ， $P=0.003$ ），两者比较，差异有统计学意义；灌洗液 GM 阳性率明显高于外周血清（ $\chi^2=7.78$ ， $P=0.005$ ），两者比较，差异有统计学意义。见附表。

附表 外周血清与灌洗液 GM 试验比较（ $n=7$ ）
Attached table Comparison of GM test between
peripheral blood and lavage fluid（ $n=7$ ）

类别	阳性率/%	平均值
灌洗液	100.0	4.27±2.14
外周血清	28.6	0.37±0.21
t/χ^2 值	7.78	4.79 [†]
P 值	0.005	0.003

注：[†]为 t 值

2.7 治疗及预后

所有患者确诊后均予以伏立康唑静脉序贯口服抗霉菌治疗,4例联合气管镜下氩气刀、冷冻和活检钳清理等介入治疗清理病灶,保持管腔通畅;3例患者局部予以两性霉素B稀释溶液灌洗。8例ITBA患者中仅1例治愈,目前仍在随访中;2例患者经治疗后改善(1例仅抗霉菌治疗,1例抗霉菌治疗联合气管镜介入及两性霉素B局部冲洗),但分别于9.0和8.5个月后因呼吸衰竭死亡;1例患者病变广泛、累及隆突,抗霉菌后自动出院,1个月后死亡;经治疗后病情仍进展的有4例(抗霉菌治疗1例,抗霉菌联合气管镜介入治疗2例,抗霉菌联合气管镜介入及两性霉素B局部冲洗1例),均于1.5~3.5个月内死亡。7例患者的总生存时间为 (4.07 ± 3.31) 个月。

3 讨论

ITBA主要与实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、粒细胞减少和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等有关,大部分ITBA患者有糖皮质激素使用史和化疗史^[2, 4]。近年来,也有免疫功能正常者患ITBA的报道,此类患者曲霉菌感染的发生多与气道黏膜正常结构遭到破坏有关,而不一定存在系统性免疫缺陷^[5]。本文8例患者中6例继发于肺鳞癌、2例继发于肺腺癌,在确诊ITBA前,8例患者均接受过静脉化疗,2例接受过手术治疗,7例接受放疗(其中5例常规放疗,1例后装放疗,1例后装放疗及放射性粒子植入),2例行气道内支架置入。这些因素的存在,不仅影响患者的全身免疫状态,且放疗(包括后装放疗及粒子植入)和支架置入破坏了患者气道局部黏膜结构及防御功能,最终导致了ITBA的发生。笔者注意到,在接受气道支架或局部放疗的患者中,ITBA的发生部位与支架置入位置或放射野存在高度重合。因此,局部黏膜结构的破坏可能是ITBA的重要因素。此外,放射性粒子和后装放疗作为恶性气道狭窄的有效治疗手段,在临床上应用逐渐增多,但值得注意的是,放射性粒子和后装放疗均属于腔内近距离治疗,对气道局部黏膜结构的破坏不容忽视。本文2例接受后装放疗,其中1例联合局部放射性粒子植入。静脉化疗的肺癌患者,若同时接受放射野包含气道的局部放疗(包括后装放疗和放

射性粒子植入)或气道支架置入,应警惕ITBA的发生可能。

ITBA临床表现缺乏特异性,主要表现为顽固性咳嗽、呼吸困难、咯血和发热等,难以与肺癌本身或其他病原体感染所致的临床症状相鉴别。ITBA的影像学表现也缺乏特异性,本文4例影像学无明显变化,其余4例主要表现为受累部位管壁的增厚和阻塞型肺不张,与既往文献^[6]报道类似。ITBA的影像学改变与基础病肺癌进展也难以区分。所以,继发于肺癌的ITBA临床诊断非常困难。

目前,气管镜检查仍是ITBA诊断必不可少的方法。ITBA气管镜下主要表现为:气管支气管壁正常黏膜结构消失,大量灰白色坏死物附着于气管、支气管壁,且坏死物与管壁附着紧密,难以清理,严重者可见气道壁结构的破坏(包括气道软骨),或成团块状坏死物堵塞管腔。根据镜下表现,ITBA通常可分为伪膜型、溃疡型和阻塞型,三种类型可混合存在。本文3例溃疡型、3例伪膜型、2例阻塞型,与既往文献^[7]报道相似。此外,通过气管镜检查,笔者发现8例患者中7例ITBA的发生部位与肺癌发生部位一致,而这7位患者除全身化疗外均接受过局部放疗或气道支架置入。这说明:局部放疗和气道内支架置入可能是较化疗更为重要的ITBA危险因素。

血清GM试验是目前诊断侵袭性肺曲霉病的重要手段。FERNÁNDEZ-RUIZ等^[5]检索既往文献发现,10例ITBA患者中血清GM试验阳性6例,阳性率为60.0%。LI等^[8]报道了10例ITBA,其中3例行灌洗液GM试验检查,均为阳性,阳性率100.0%,且GM试验值明显高于血清。本文7例患者行血清及灌洗液GM试验检查,结果灌洗液GM试验值和阳性率均明显高于血清。本研究中,血清GM试验仅2例阳性,阳性率28.6%,说明灌洗液GM试验在ITBA的诊断中具有更高的敏感性。

ITBA的推荐治疗为全身+局部使用抗真菌药物,包括伏立康唑、两性霉素B和卡泊芬净等;气道内介入治疗是ITBA治疗的重要补充,包括钳夹清理、氩气刀、冷冻和支架等方法,能够有效清除腔内分泌物、伪膜和曲霉菌团,快速解除腔内堵塞,改善患者通气^[6-7]。本研究除1例继发于I_b期腺癌患者经治疗后痊愈外,其余7例均死亡,死亡率87.5%。死亡的7例患者均继发于晚期肿瘤,致死原因除了ITBA外,

还与肺癌进展有关,但早期诊断和治疗 ITBA 能改善患者的预后。

综上所述,ITBA 虽属于罕见疾病,但随着肺癌发病率的增加,化疗、放疗、气道支架和其他气道介入治疗的发展和普及,继发于肺癌的 ITBA 可能逐渐增多。本病临床和影像学表现缺乏特异性,极易漏诊和误诊。因此,临床上对具有 ITBA 高危因素的肺癌患者,若怀疑 ITBA 存在,应尽早行气管镜检查明确诊断,早期治疗,以期改善患者预后。

参 考 文 献 :

- [1] SATO S, TAMAI Y, SUGIMOTO H, et al. Invasive tracheobronchial aspergillosis developed during radioimmunotherapy for malignant lymphoma[J]. Clin Case Rep, 2018, 6(4): 745-749.
- [2] PATTERSON K C, STREK M E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes[J]. Chest, 2014, 146(5): 1358-1368.
- [3] MEERSSEMAN W, VANDECASTEELE S J, WILMER A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(6): 621-625.
- [4] DHILLON S S, SAOUD M, HARRIS K. Complex multimodality central airway management of aspergillus pseudomembranous tracheobronchitis[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(4): 915-919.
- [5] FERNÁNDEZ-RUIZ M, SILVA J T, SAN-JUAN R, et al. Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(5): 261-273.
- [6] HUANG H D, LI Q, HUANG Y, et al. Pseudomembranous necrotizing tracheobronchial aspergillosis: an analysis of 16 cases[J]. Chinese Medical Journal, 2012, 125(7): 1236-1241.
- [7] 王继旺, 查王健, 黄茂, 等. 经可弯曲气管镜治疗阻塞型气道侵袭性曲霉病并呼吸衰竭二例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9): 702-704.
- [7] WANG J W, ZHA W J, HUANG M, et al. Obstructive airway invasive aspergillosis complicated with respiratory failure treated by flexible tracheoscope: 2 cases[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease, 2013, 36(9): 702-704. Chinese
- [8] LI Y, YU F, PARSONS C, et al. Pseudomembranous aspergillus tracheobronchitis: a potential for high mortality in low-risk patients[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(5): 366-370.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

王昌国, 曾大雄, 蒋军红, 等. 继发于肺癌的侵袭性气管支气管曲霉病临床分析 (附 8 例报告) [J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(10): 38-42.
WANG C G, ZENG D X, JIANG J H, et al. Clinical analysis of invasive tracheobronchial aspergillosis secondary to lung cancer (8 cases)[J]. China Journal of Endoscopy, 2020, 26(10): 38-42. Chinese