

DOI: 10.12235/E20250317

文章编号: 1007-1989 (2025) 09-0081-10

侵袭性肺真菌病的支气管镜表现及介入治疗效果

姜懋, 邹丽君, 刘逸帆, 杨阳, 孟婕

(中南大学湘雅三医院 呼吸与危重症医学科, 湖南 长沙 410013)

摘要: **目的** 探讨侵袭性肺真菌病 (IPFD) 的支气管镜表现, 并评估介入治疗的安全性和疗效。**方法** 回顾性分析2018年5月12日—2025年5月12日于该院行支气管镜检查的35例IPFD患者的临床资料, 观察IPFD的支气管镜表现及介入治疗效果。**结果** 共收集35例患者临床资料。其中, 男22例, 女13例, 患者年龄(53±14)岁。基础疾病包括: 血液系统恶性肿瘤10例, 长期应用糖皮质激素者5例, 2型糖尿病患者4例, 肺部恶性肿瘤2例, 器官移植1例。胸部CT显示: 肺部病变累及单肺叶者19例, 累及多肺叶者16例。支气管镜下表现主要为: 黏膜充血水肿29例(82.9%)、坏死物堵塞管腔22例(62.9%)、大量黏稠脓性分泌物17例(48.6%)、支气管部分狭窄或闭塞16例(45.7%)、黏膜坏死9例(25.7%)、黏膜出血5例(14.3%)、真菌球3例(8.6%)。其中, 32例(91.4%)接受全身性抗真菌治疗, 17例(48.6%)接受支气管镜局部两性霉素B灌注治疗, 10例(28.6%)采用活检钳钳除病灶, 6例(17.1%)采用冷冻探头冻取病灶, 4例(11.4%)接受氩气刀治疗。28例(80.0%)临床症状明显改善, 肺部影像学病灶缩小或消退; 4例(11.4%)病灶稳定; 3例(8.6%)未完成治疗。**结论** IPFD多见于免疫抑制宿主, 支气管镜常表现为: 坏死物堵塞管腔、伴脓性分泌物、支气管管腔狭窄和局部黏膜充血水肿或坏死。全身抗真菌药物联合支气管镜下介入治疗, 安全性高, 且疗效好。

关键词: 侵袭性肺真菌病 (IPFD); 支气管镜; 介入治疗

中图分类号: R563

Bronchoscopic manifestations and interventional treatment effect of invasive pulmonary fungal disease

Jiang Mao, Zou Lijun, Liu Yifan, Yang Yang, Meng Jie

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

Abstract: Objective To explore the bronchoscopic manifestations of invasive pulmonary fungal disease (IPFD) and evaluate the safety and efficacy of interventional therapy effect. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 35 patients with IPFD who underwent bronchoscopy from May 12, 2018 to May 12, 2025 to observe the bronchoscopic manifestations and interventional therapy of IPFD. **Results** 35 patients' clinical data were collected, including 22 males and 13 females, with an age of (53±14) years. The underlying diseases included: 10 cases of hematological malignancies, 5 cases of long-term use of glucocorticoids, 4 cases of type 2 diabetes, 2 cases of lung malignancies, and 1 case of organ transplant patient. Chest CT showed that there were 19 cases of lung lesions involving a single lobe and 16 cases involving multiple lobes. The main manifestations under bronchoscopy were 29 cases with mucosal hyperemia and edema (82.9%), 22 cases with necrotic substances blocking the lumen (62.9%), 17 cases with a large amount of viscous purulent secretions (48.6%), 16 cases with partial bronchial stenosis or occlusion (45.7%), 9 cases with mucosal necrosis (25.7%), 5 cases with mucosal

收稿日期: 2025-05-31

[通信作者] 孟婕, E-mail: mengjie@csu.edu.cn

hemorrhage (14.3%), and 3 cases with fungal globules (8.6%). Among them, 32 cases (91.4%) received systemic antifungal treatment, 17 cases (48.6%) received local amphotericin B perfusion treatment by bronchoscopy, 10 cases (28.6%) had the lesion removed by biopsy forceps, 6 cases (17.1%) had the lesion frozen by cryoprobe, and 4 cases (11.4%) received argon plasma coagulation treatment. The clinical symptoms of 28 cases (80.0%) improved significantly, and the lung imaging lesions shrank or regressed. Four cases (11.4%) had stable lesions. Three cases (8.6%) did not complete the treatment. **Conclusion** IPFD is more common in immunosuppressed hosts, bronchoscopy often presents with necrotic substances blocking the lumen, accompanied by purulent secretions, bronchial lumen stenosis, local mucosal hyperemia, edema or necrosis. Systemic antifungal drugs combined with interventional therapy under bronchoscopy have high safety and good therapeutic effects.

Keywords: invasive pulmonary fungal disease (IPFD); interventional therapy

近年来,侵袭性肺真菌病(invasive pulmonary fungal disease, IPFD)的发病率呈上升趋势。该病以侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)和肺毛霉病为主^[1]。IPFD常见于血液系统恶性肿瘤、器官移植和长期应用糖皮质激素等患者^[2],其病情进展迅速,病死率高。IPFD的临床症状呈非特异性,传统影像学检查和血清学检测的敏感度有限,常导致诊断延误。目前,IPFD诊疗指南^[3]推荐经验性使用两性霉素B及其脂质体、伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净等系统性抗真菌治疗,但疗效有限,且系统用药常带来肝肾毒性和耐药性。有研究^[4]报道,支气管镜不仅可通过支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)和活体组织检查提高病原学检出率,还可直接观察气道内病变、行局部给药或机械清除等介入治疗。有文献^[5-6]报道,支气管镜下滴注两性霉素B,可安全有效地改善IPFD,但多为个案或样本量较小的研究。本研究通过回顾性分析35例IPFD患者的临床资料,探讨该病支气管镜下典型表现,并系统地评估局部给药的安全性和有效性,以期为临床提供参考依据。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年5月12日—2025年5月12日在本院行支气管镜检查并确诊的35例IPFD患者的临床资料。其中,男22例(62.9%),女13例(37.1%);年龄18~72岁,平均(53±14)岁;有血液系统恶性肿瘤者10例(28.6%),长期应用糖皮质激素者5例(14.3%),2型糖尿病患者4例(11.4%),肺部恶性肿瘤者2例(5.7%),器官移植者1例

(2.9%),其余13例(37.1%)无明显免疫抑制因素。在这13例患者中,5例合并间质性肺炎,2例合并支气管扩张,1例合并慢性阻塞性肺疾病,这提示:结构性肺病可能增加真菌感染风险。

纳入标准:符合IPFD的诊断标准^[3];确诊前未接受伏立康唑和两性霉素B等药物治疗≥72 h;为急性或亚急性发病,无胸部外科手术史;临床资料和随访资料完整。排除标准:合并其他严重感染(脓毒症和/或活动性肺结核)者;临床资料不全者。本研究经中南大学湘雅三医院伦理委员会审核通过,伦理批件号:23785。

1.2 方法

1.2.1 检查设备 支气管镜操作系统(生产厂家:日本Olympus公司,型号:290系统)、电子支气管镜(生产厂家:日本Olympus公司,型号:BF-260)、超声支气管镜操作系统(生产厂家:日本Olympus公司,型号:EU-ME1)、超声小探头(生产厂家:日本Olympus公司,规格:外径1.7 mm,频率:20 MHz)、冷冻治疗仪(生产厂家:爱尔博,型号:ERBECRYO 2)和氩气刀(生产厂家:爱尔博,型号:VIO200S)。

1.2.2 术前准备 检查前给予局部麻醉或轻度镇静,吸氧并监测生命体征。

1.2.3 支气管镜检查方法 电子支气管镜经鼻腔插入至气管,自健侧开始,依次检查左右两侧1级至4级支气管,根据患者胸部CT,对病变部位进行重点观察,并记录气道及黏膜情况。

1.2.4 治疗方法 1) 32例(91.4%)接受全身性抗真菌药物治疗:16例IPA患者接受伏立康唑治疗,若出现肝功能损害,可调整为艾沙康唑;6例肺毛霉

病患者接受两性霉素B脂质体治疗, 若出现肾功能损害, 可调整为两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物; 4例肺孢子菌肺炎患者接受复方磺胺甲噁唑治疗; 4例念珠菌病患者中, 2例接受氟康唑治疗, 2例接受氟康唑联合卡泊芬净治疗; 1例马尔尼菲青霉菌患者接受两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗; 1例隐球菌病患者接受两性霉素B脂质体联合氟康唑治疗; 根据病情和耐受性调整用药; 2) 17例(48.6%)实施支气管镜介入局部治疗: 将两性霉素B去氧胆酸盐5~15 mg溶解于5~15 mL注射用水中, 根据病灶范围和患者体重进行调整, 接着通过支气管镜直接或超声支气管镜辅助明确病灶部位, 然后地塞米松静脉滴注以减轻气道反应, 再将两性霉素B溶液滴注于病变肺段, 每周1至2次, 共2~6次, 根据病灶改善程度来调整, 最后清除阻塞性坏死组织; 3) 10例(28.6%)采用活检钳以钳除病灶: 使用活检钳分次钳夹坏死物并随镜取出, 若有少量渗血, 使用镜下灌注稀释肾上腺素止血治疗, 镜下未见残留及活动性出血即可; 4) 6例(17.1%)采用冷冻探头冻取病灶: 把冷冻探头前端贴近病灶, 启动冷冻功能(维持数秒至病灶与探头冻连), 缓慢回撤探头, 将冻取的病灶组织取出, 若病灶较大可分次冻取; 5) 4例(11.4%)接受氩气刀治疗: 选择适配支气管镜的氩气刀导管, 调整导管前端距病灶3~5 mm, 启动氩气刀消融病灶, 若有出血, 同步止血治疗。

1.2.5 术后处理 术后继续行全身性抗真菌药物治疗巩固疗效, 具体方法见1.2.4。

1.2.6 随访 所有患者随访至治疗结束或死亡, 中位随访时间为3.2个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床表现 包括: 发热、咳嗽咳痰、呼吸困难、咯血和乏力。

1.3.2 支气管镜所见 包括: 黏膜充血水肿、坏死性病变堵塞管腔、黏稠脓性分泌物、支气管部分狭窄或闭塞、黏膜坏死、黏膜出血和真菌球。

1.3.3 影像学表现 所有患者均在支气管镜检查前的1周内完善了胸部薄层CT检查, 观察肺部病灶的分布范围, 评估病情严重程度。平扫与增强CT均适用。

1.3.4 病原学检查结果 完善支气管镜检查后, 所有患者采集支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar

lavage fluid, BALF)样本, 在2 h内立即送检真菌培养、曲霉菌半乳甘露聚糖检测(galactomannan, GM)或宏基因组测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)等病原学检测, 追踪病原学结果。真菌培养每天观察有无菌落生长。GM值超过阳性阈值, 提示真菌感染可能。mNGS关注特异序列数。

1.3.5 临床疗效 规律进行随访, 若无特殊, 每2周观察临床疗效。有效为: 临床症状明显改善(发热消退、咳嗽咳痰减轻 $\geq 50\%$), 肺部影像学病灶明显缩小(病灶最大径缩小 $\geq 30\%$); 稳定为: 临床症状稍改善(发热消退、咳嗽咳痰减轻, 但不足50%), 肺部影像学病灶稍缩小(病灶最大径缩小, 但不足30%); 无效为: 临床症状无改善, 肺部影像学病灶无缩小。

1.3.6 病理结果 对支气管镜下可疑病变行活体组织检查, 取材后于24 h内送至病理科, 进行HE染色、PAS染色、六胺银染色及真菌荧光染色, 于显微镜下观察有无真菌孢子、菌丝和真菌细胞壁等结构。

1.3.7 并发症 包括: 轻度咳嗽和一过性血氧下降。

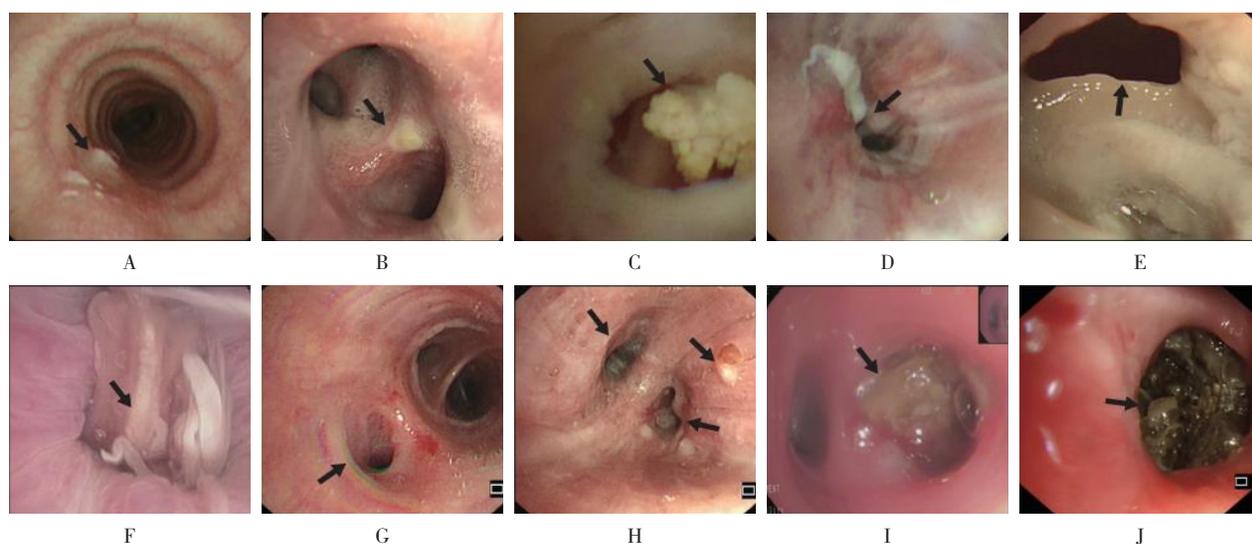
2 结果

2.1 临床表现

临床表现以发热和呼吸道症状为主。8例(22.9%)出现发热(37.8~39.6℃), 18例(51.4%)咳嗽咳痰, 10例(28.6%)呼吸困难, 4例(11.4%)咯血, 3例(8.6%)乏力。其中, 发热的占比不高, 可能是部分患者长期使用激素, 掩盖了发热症状。血常规方面, 18例(51.4%)可见中性粒细胞百分比升高, C反应蛋白和降钙素原等炎症指标普遍升高, 分别为23例(65.7%)和20例(57.1%)。

2.2 支气管镜所见

29例(82.9%)出现黏膜充血水肿; 22例(62.9%)观察到黏膜覆盖灰白色假膜样组织, 提示: 坏死性病变, 堵塞管腔; 17例(48.6%)可见气道内大量黏稠脓性分泌物; 16例(45.7%)发现支气管部分狭窄或闭塞; 9例(25.7%)见明显黏膜坏死; 5例(14.3%)可见黏膜出血; 3例(8.6%)见真菌球。见图1。



A: 气管下段膜部黏膜坏死; B: 左上叶支气管黏膜坏死; C: 左下叶内前基底段支气管坏死物堵塞; D: 右下叶基底干支气管坏死物堵塞; E: 右中叶气管内可见坏死腔; F: 右下叶支气管大量坏死物及黏膜脓性分泌物堵塞; G: 右中叶内侧段管腔狭窄; H: 右下叶外基底段黏膜肿胀坏死伴管腔狭窄; I: 右上叶后段亚支坏死物并出血; J: 右上叶尖段真菌球 (以上支气管镜病灶黑色箭头示意)。

图1 支气管镜下观察

Fig.1 Observation under bronchoscopy

2.3 影像学表现

胸部 CT 显示, 肺部病变累及单肺叶 19 例 (54.3%), 累及多肺叶 16 例 (45.7%)。其中, 14 例 (40.0%) 见空洞形成; 5 例 (14.3%) 出现新月征, 提示典型侵袭性真菌感染; 16 例 (45.7%) 表现为片状实变或网格状阴影。见图 2。

2.4 病原学检查结果

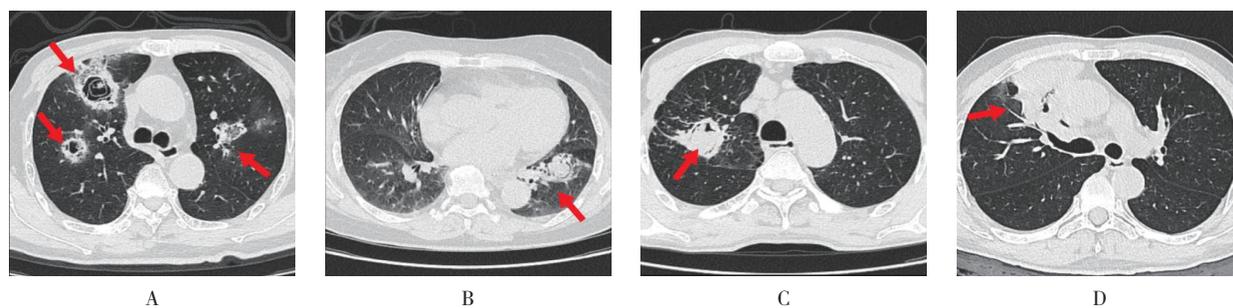
所有患者均进行真菌学检测或病理检查。18 例 (51.4%) 患者病理学检查可见真菌菌丝及孢子 (图 3)。其中, 11 例曲霉菌, 3 例毛霉菌, 1 例念珠菌, 1 例肺孢子菌, 1 例马尔尼菲青霉菌, 1 例隐球菌。真菌培养阳性 6 例 (17.1%), 4 例为曲霉菌, 2 例为念珠菌。共有 25 例患者接受血清 GM 检测, 5 例 (20.0%, 15/25) GM 异常。所有患者均接受 BALF GM 检测, 共 15 例 (42.9%, 15/35) GM 异常。23 例患者进行了 BALF mNGS 检测, 分别检出: 8 例曲霉菌, 7 例毛霉菌, 2 例念珠菌, 4 例肺孢子菌, 1 例隐球菌, 1 例马尔尼菲青霉菌。17 例 IPA 患者中, 12 例仅接受 1 种病原学检查, 4 例接受 2 种检查, 1 例接受 3 种检查。8 例肺毛霉菌病患者中, 6 例仅接受 1 种检查, 2 例接受 2 种检查。4 例念珠菌病患者中, 3 例仅

接受 1 种检查, 1 例接受 2 种检查。4 例肺孢子菌肺炎患者中, 3 例仅接受 1 种检查, 1 例接受 2 种检查。另有 1 例马尔尼菲青霉菌病患者和 1 例隐球菌病患者, 均接受了 2 种病原学检查。

不同真菌感染的支气管镜下特征见表 1。肺孢子菌、马尔尼菲青霉菌和隐球菌感染者表现为 100.0% 的充血水肿, 曲霉菌和毛霉菌感染者的充血水肿发生率亦较高, 分别为 82.4% 和 75.0%。坏死物主要见于毛霉菌感染 (87.5%) 和曲霉菌感染 (58.8%), 而在其他真菌感染中比例较低或未见。黏稠分泌物在念珠菌 (100.0%) 和马尔尼菲青霉菌 (100.0%) 感染中最为常见。支气管狭窄或闭塞在曲霉菌和毛霉菌感染中相对常见 (52.9% 和 50.0%), 肺孢子菌亦有一定比例 (50.0%)。黏膜坏死多见于毛霉菌感染 (100.0%)。真菌球则主要见于曲霉菌感染 (11.8%) 和毛霉菌感染 (12.5%)。

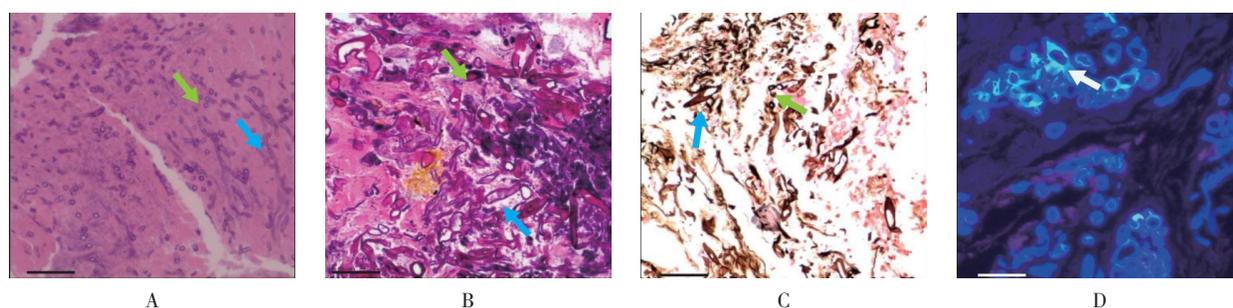
2.5 治疗情况

2.5.1 抗真菌治疗 32 例 (32/35, 91.4%) 患者接受系统性抗真菌治疗, 2 例肺毛霉菌病患者和 1 例 IPA 患者未完成治疗。16 例 (16/17, 94.1%) IPA 患者使用伏立康唑治疗, 首剂量为 6 mg/kg, 后续剂量为 5 mg/kg, 每 12 h, 根据血药浓度进行调整。其中, 4



A: 双肺上叶多发空洞影; B: 左肺下叶前内基底段团片状高密度病灶, 伴空气新月征; C: 右肺上叶尖后段圆形肿块样病灶, 伴空气新月征; D: 右肺上叶前段大片状高密度影, 远端支气管闭塞 (以上CT病灶红色箭头示意)。

图2 影像学表现
Fig.2 Image findings



A: 左主支气管活检组织HE染色 (×200) 显示大片变性坏死, 坏死区域可见真菌菌丝及孢子; B: PAS染色阳性 (×400); C: 六胺银染色阳性 (×200); D: 真菌荧光染色显示菌丝与孢子 (×400) (病理图绿色箭头示孢子, 蓝色箭头示菌丝, 白色箭头示真菌体)。

图3 病理学检查所见
Fig.3 Pathological examination findings

表1 不同真菌的支气管镜下表现 例(%)
Table 1 Bronchoscopic manifestations across different fungal species n (%)

类别	充血水肿	坏死物	黏稠分泌物	支气管狭窄或闭塞	黏膜坏死	黏膜出血	真菌球
曲霉菌(n=17)	14(82.4)	10(58.8)	8(47.1)	9(52.9)	0(0.0)	2(11.8)	2(11.8)
毛霉菌(n=8)	6(75.0)	7(87.5)	3(37.5)	4(50.0)	8(100.0)	1(12.5)	1(12.5)
念珠菌(n=4)	3(75.0)	2(50.0)	4(100.0)	1(25.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)
肺孢子菌(n=4)	4(100.0)	3(75.0)	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0.0)
马尔尼菲青霉菌(n=1)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
隐球菌(n=1)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

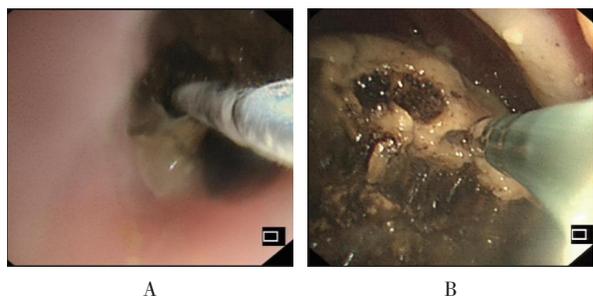
例IPA患者因肝功能损害调整为艾沙康唑治疗: 第1至2天, 每次200 mg, 每天3次, 第3天起, 每天200 mg。6例(6/8, 75.0%)肺毛霉病患者使用两性霉素B脂质体5~10 mg/(kg·d)治疗; 其中, 3例因肾功能损害调整为两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗, 剂

量为3至4 mg/(kg·d), 重症者加量至6 mg/(kg·d)。4例肺孢子菌肺炎患者接受复方磺胺甲噁唑治疗。4例念珠菌病患者中, 2例接受氟康唑治疗, 2例接受氟康唑联合卡泊芬净治疗。1例马尔尼菲青霉病患者接受两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗。1例隐球

菌病患者接受两性霉素B脂质体联合氟康唑治疗。

2.5.2 气管镜下局部介入治疗 17例(48.6%)接受支气管镜下局部两性霉素B灌注治疗。

2.5.3 机械清除 10例患者的阻塞性坏死组织行机械清除。其中,10例(28.6%)采用活检钳钳除病灶,6例(17.1%)采用冷冻探头冻取病灶,4例(11.4%)接受了氩气刀治疗。见图4和表2。



A: 右上叶尖段坏死物接受冷冻治疗; B: 右上叶尖段真菌球接受氩气刀治疗。

图4 机械治疗

Fig.4 Mechanical therapy

2.6 疗效评估

28例(80.0%)患者临床症状明显改善,肺部影像学病灶缩小或消退,疗效评定为有效;4例(11.4%)病灶稳定;3例(8.6%)未完成治疗。完成支气管镜局部治疗的17例中,16例(94.1%,16/17)明显改善。15例仅系统治疗的患者中,12例(80.0%,12/15)改善。在17例IPA患者中,1例未完成治疗;7例接受局部治疗,有6例(85.7%,6/7)

获得好转;9例仅接受系统治疗,7例(77.8%,7/9)有效。在8例肺毛霉病患者中,2例未完成治疗,5例接受局部治疗者均获得好转,1例仅接受系统治疗,疗效评估为稳定。全身治疗联合支气管镜下局部治疗,IPA和肺毛霉病的成功率分别为85.7%和100.0%。

2.7 并发症

局部给药期间,仅见短暂轻度咳嗽和一过性血氧下降,无重度出血或感染播散等严重并发症。

2.8 典型病例

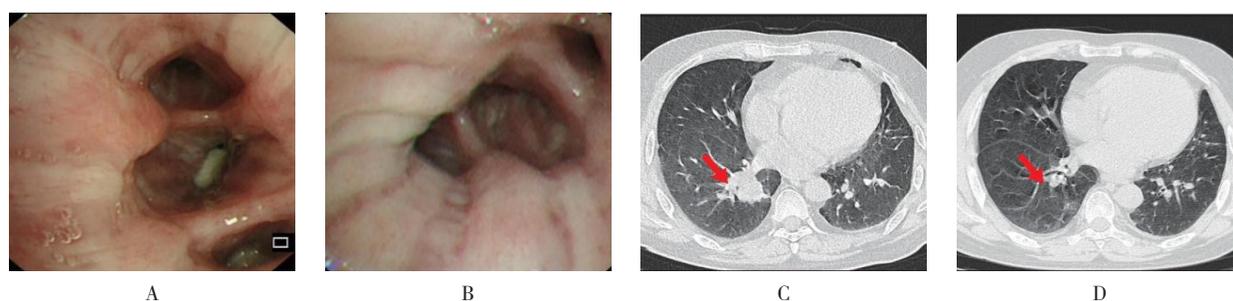
2.8.1 典型病例1 患者朱某(53岁男性),因“咳嗽、咳脓痰1周”入院,行支气管镜检查 and 胸部CT检查。支气管镜可见右下叶外后基底段大量坏死及脓性分泌物堵塞管腔,胸部CT可见右肺下叶斑片状密度增高影,呈团块状改变,行系统性抗真菌治疗和支气管镜下介入治疗后16周,复查支气管镜和胸部CT,支气管镜可见右下叶外后基底段管腔通畅,胸部CT可见右肺下叶团片状高密度影较前明显缩小。见图5。

2.8.2 典型病例2 患者吴某(19岁男性),因“发热、气促20余天”入院,行支气管镜检查 and 胸部CT检查。支气管镜可见右下叶后基底段真菌球堵塞管腔,胸部CT可见右肺下叶大片状实变灶,行系统性抗真菌治疗和支气管镜下介入治疗后4周,复查支气管镜和胸部CT,支气管镜可见右下叶后基底段真菌球消失,残留空腔,胸部CT可见右肺下叶囊腔影。见图6。

表2 不同真菌的支气管镜下治疗 例(%)

Table 2 Bronchoscopic treatment of different fungi n (%)

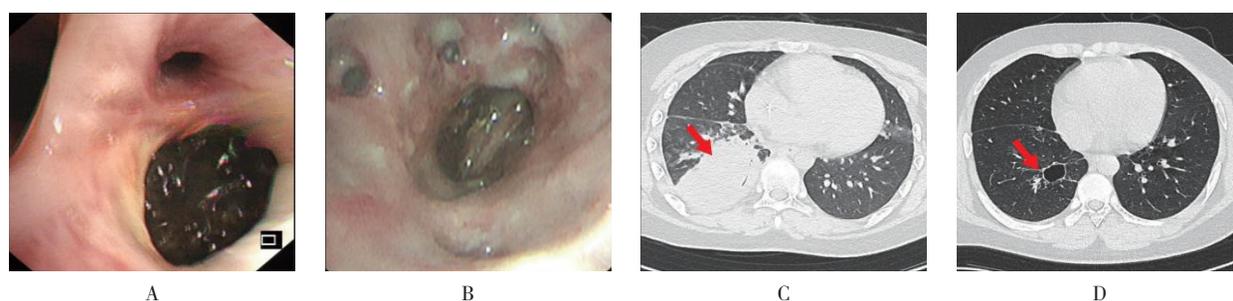
类别	局部灌注真菌药物	钳夹	冷冻	氩气刀
曲霉菌(n=17)	7(41.2)	6(35.3)	4(23.5)	2(11.8)
毛霉菌(n=8)	5(62.5)	3(37.5)	0(0.0)	2(25.0)
念珠菌(n=4)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺孢子菌(n=4)	2(50.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)
马尔尼菲青霉菌(n=1)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
隐球菌(n=1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)



A: 治疗前, 支气管镜示右下叶后基底段管腔堵塞, 大量坏死及脓性分泌物; B: 治疗后, 支气管镜示右下叶后基底段管腔通畅; C: 治疗前, 胸部CT示右肺下叶团块状高密度病灶; D: 治疗后, 胸部CT显示病灶明显缩小。

图5 患者1治疗前后支气管镜及肺部CT对比

Fig. 5 Pre- and post-treatment bronchoscopic and chest CT comparison in patient 1



A: 治疗前, 支气管镜示右下叶后基底段真菌球堵塞管腔; B: 治疗后, 支气管镜示真菌球消失, 残留空腔; C: 治疗前, 胸部CT示右肺下叶大片状实变病灶; D: 治疗后, 胸部CT显示右肺下叶囊腔影。

图6 患者2治疗前后支气管镜及肺部CT对比

Fig. 6 Pre- and post-treatment bronchoscopic and chest CT comparison in patient 2

3 讨论

3.1 支气管镜在IPFD的诊断与治疗中的作用

支气管镜在IPFD诊治中具有重要价值, 可直视气道内病变, 为早期诊断提供依据。本研究在IPA患者中, 可见黏膜充血、水肿、出血和黏液分泌物; 在肺毛霉病患者中, 常见黏膜大范围坏死或白斑。此外, 本研究中, BALF GM检测阳性率高于血清GM, 这提示: BALF标本检测在早期诊断IPA中, 具有更高的敏感度。这些发现表明, 除传统痰培养外, 支气管镜下BAL和病理检查, 可明显提高真菌病诊断率。

3.2 支气管镜检查在IPFD的诊断与治疗中的优势

3.2.1 在诊断方面 有指南^[7]推荐, 对疑似IPA的患者, 可行BAL以明确诊断; 我国专家共识^[8]亦提出, 对IPFD患者行支气管镜采样(刷检、活检和灌洗等), 可提高病原学检出率。通过支气管镜, 可直视病灶(气道假膜、坏死组织或黏液栓塞), 并采集

痰液、BALF、病灶冲洗液和经支气管活检组织等多种标本, 以供镜检、培养、抗原和分子检测, 这对确诊病原菌和指导治疗方案, 至关重要^[9]。

3.2.2 在治疗方面 1) 保持气道通畅: 清除气道内真菌团块、坏死组织和分泌物, 解除机械性梗阻, 改善肺不张等通气障碍^[10]; 2) 实现冲洗引流: 对真菌性空洞或脓腔实施内镜下冲洗或引流, 冲洗炎症病灶周围支气管, 可移除病灶组织, 帮助抑菌物质; 3) 局部给药: 通过在靶病灶处直接注药等方式, 将抗真菌药物滴注至病灶, 以提高局部药物浓度, 减少系统毒性。

3.3 支气管镜下局部给药的优势

本研究结果显示, 支气管镜介入局部给药安全且有效。既往研究^[11]显示, 支气管镜下局部灌注两性霉素B, 能将药物直接输送到肺部病灶部位, 发挥接触杀菌的作用。药代动力学研究^[12-13]表明, 经口鼻雾化或经支气管镜注药后, 支气管分泌物和BALF中的两性霉素B的浓度明显升高, 且保持时间延长, 而其在

血浆中的浓度极低。有研究^[14]报道, 6 mL (1 mg/mL) 两性霉素B雾化吸入后4 h, 支气管吸引物和BALF中的药浓度分别为1.46和15.75 mg/L; 48 h后BALF浓度仍达10.58 mg/L, 但血浆中检测不到。这说明: 局部给药可在病灶处维持高药物浓度, 从而提高杀菌效果, 同时, 明显减少系统性毒副作用。有文献^[15]报道, 支气管镜下灌注两性霉素B, 具有较好的疗效和安全性。2023年一项80例肺部真菌病的病例研究^[11]显示, 在全身治疗基础上, 使用支气管镜局部灌注两性霉素B后, 约95.0%的患者出现影像学或局部感染控制改善, 曲霉感染组和毛霉感染组的治疗成功率分别高达81.0%和73.0%。本研究中, 全身治疗联合支气管镜下局部治疗肺毛霉病和IPA的成功率分别为100.0%和85.7%, 这提示: 毛霉菌的治疗成功率高于曲霉菌, 这可能与毛霉菌坏死更明显, 更能从局部清除和给药中获益有关。局部给药的不良反应相对可控, 仅出现短暂发热、支气管痉挛或咳嗽等轻度反应^[16-17]。还有研究^[18-19]表明, 预防性雾化或局部给药, 可明显降低高危人群中IPA的发生率。由此可见, 支气管镜局部给药, 具有病灶浓度高和血药浓度低等优势, 治疗效果好, 是IPFD治疗的重要辅助手段。

3.4 支气管镜机械清除的优势

对于因真菌感染导致的气道梗阻、纤维化病灶或分泌物潴留, 支气管镜介入技术可直接去除病灶, 恢复通气, 改善临床症状。使用活检钳或冷冻探头等, 可取出支气管内的真菌球、坏死组织和黏性分泌物; 还可利用球囊扩张等技术, 解除管腔狭窄, 恢复气道通畅。上述干预有助于治疗因气道阻塞而难以消散的局部病灶, 也为局部灌注药物创造了条件^[10]。曾璞等^[6]对10例危重型肺毛霉病患者行支气管镜介入治疗, 8例采用冷冻探头冻取病灶, 7例使用活检钳夹取病灶, 2例行圈套器圈套治疗病灶, 并结合两性霉素B局部灌注治疗, 所有患者均实现临床治愈, 无死亡发生, 术中和术后出血都在可控范围内。另有病例报道^[20]显示, 采用支气管镜冷冻切除阻塞性真菌性病灶后, 肺不张明显缓解, 影像学证实肺组织逐渐复张。由此可见, 支气管镜介入清除技术, 通过恢复气道通畅和减轻真菌菌体负荷, 可加速改善患者呼吸功能, 辅助抗真菌治疗。

3.5 支气管镜局部给药联合全身治疗的优势

IPFD的治疗以系统抗真菌药物为基础, 但单纯的全身用药, 常难以迅速达到病灶部位的有效浓度, 尤其是对于病灶大、坏死明显或伴有支气管痿的患者。因此, 将支气管镜局部给药与全身治疗相结合, 可发挥协同作用。局部给药能在病灶区维持较高的药物浓度, 弥补血流不良部位的穿透不足, 全身给药则覆盖了可能的感染播散。有报道^[21-22]显示, 这种联合策略的疗效优于单纯全身治疗。SAFDAR等^[21]研究显示, 接受吸入两性霉素B联用系统抗真菌治疗的患者中, 有50.0%的患者真菌性肺病部分或完全缓解。另有研究^[22]指出, 接受系统治疗加吸入两性霉素B的IPFD患者, 其短期结局相对更好, 12个月死亡率明显降低。在肺毛霉病治疗中, 有文献^[6]将支气管镜局部灌注两性霉素B与静脉使用两性霉素B或注射用伏立康唑联合应用, 同时辅以支气管镜清除阻塞灶, 多数病例临床缓解, 死亡率明显下降, 且未发生严重不良事件。因此, 在IPFD, 尤其是难治性肺毛霉病患者中, 全身及局部联合治疗, 既符合病理生理需要, 又能提高临床疗效和安全性。

3.6 本研究的局限性

本研究存在以下局限: 1) 为回顾性分析, 样本量较小, 且为单中心研究, 病例来源相对单一, 可能存在选择性偏倚; 2) 未充分控制关键混杂因素, 包括: 基础疾病严重程度、全身抗真菌方案及疗程、激素与抗菌药物暴露、影像学 and 生理学严重度指标, 以及支持治疗的差异等, 可能导致疗效估计偏倚; 3) 鉴于样本量有限, 未实施倾向评分匹配以平衡潜在混杂因素; 4) 局部给药方案缺乏标准化, 药物剂量/浓度、给药频次, 以及冷冻/氩气刀等能量参数多由术者裁量, 增加了治疗异质性, 并削弱了可比性; 5) 随访时间有限, 未能全面评估患者长期预后和远期复发率。下一步将行多中心和大样本量的前瞻性研究, 进一步验证支气管镜局部治疗的长期疗效及其对患者生存质量的影响。

综上所述, 支气管镜局部灌注两性霉素B和介入治疗在控制气道阻塞、改善病灶和提高治疗效果方面, 具有明显优势。支气管镜下局部治疗, 作为全身治疗的有效补充, 能够更好地控制病灶进展, 改善临床症状。

参 考 文 献 :

- [1] 施毅. 非粒缺患者侵袭性肺真菌病诊疗思路[J]. 中国临床研究, 2023, 36(4): 481-486.
- [2] HEUNG L J, WIESNER D L, WANG K, et al. Immunity to fungi in the lung[J]. *Semin Immunol*, 2023, 66: 101728.
- [3] 张静, 何礼贤. 侵袭性肺真菌病诊治指南解读[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(5): 261-265.
- [3] ZHANG J, HE L X. Interpretation of guidelines for invasive pulmonary fungal disease[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2011, 8(5): 261-265. Chinese
- [4] MONDONI M, RINALDO R F, CARLUCCI P, et al. Bronchoscopic sampling techniques in the era of technological bronchoscopy[J]. *Pulmonology*, 2022, 28(6): 461-471.
- [5] 徐娜, 曹洁, 张云云, 等. 经电子支气管镜局部灌注两性霉素B治愈肺毛霉病1例[J]. 中国真菌学杂志, 2025, 20(2): 188-191.
- [5] XU N, CAO J, ZHANG Y Y, et al. A case of pulmonary mucormycosis cured by local infusion of amphotericin B through electronic bronchoscope[J]. *Chinese Journal of Mycology*, 2025, 20(2): 188-191. Chinese
- [6] 曾璞, 牟向东, 王莉洁, 等. 肺毛霉病的支气管镜表现及介入治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(2): 151-157.
- [6] ZENG P, MOU X D, WANG L J, et al. Bronchoscopic manifestations and interventional treatment of pulmonary mucormycosis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2023, 46(2): 151-157. Chinese
- [7] PATTERSON T F, THOMPSON G R, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [8] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京大学第一医院), 国家血液疾病临床医学研究中心(北京大学人民医院). 侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2): 134-141.
- [8] Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association, National Clinical Research Center for Skin and Immune Disease (Peking University First Hospital), National Clinical Research Center for Hematologic Disease (Peking University People's Hospital). Expert consensus on clinical application of laboratory diagnostic methods for invasive mycosis[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2022, 61(2): 134-141. Chinese
- [9] DENNING D W, CADRANEL J, BEIGELMAN-AUBRY C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 45-68.
- [10] 季东翔, 沈斌, 施雪霏. 肺曲霉球的非手术局部治疗研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(6): 602-608.
- [10] JI D X, SHEN B, SHI X F. Non-surgical local treatment for pulmonary aspergilloma[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2022, 45(6): 602-608. Chinese
- [11] YANG L, YANG C, WAN N, et al. Bronchoscopic instillation of amphotericin B is a safe and effective measure to treat pulmonary mycosis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1167475.
- [12] CUI N, ZHAO J. Application and evaluation of topical amphotericin B for the treatment of respiratory fungal infections[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 439.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 322-339.
- [13] Pulmonary Infection Assembly, Chinese Thoracic Society. Topical application of antimicrobial agents for lower airway infection in adults: a Chinese expert consensus[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2021, 44(4): 322-339. Chinese
- [14] MONFORTE V, ROMAN A, GAVALDÁ J, et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung-transplanted patients[J]. *Transplantation*, 2003, 75(9): 1571-1574.
- [15] BASSETTI M, VENA A, RUSSO A, et al. Inhaled liposomal antimicrobial delivery in lung infections[J]. *Drugs*, 2020, 80(13): 1309-1318.
- [16] 张会娟, 牟向东, 尹洪芳, 等. 经导航支气管镜局部灌注两性霉素B治愈肺毛霉病一例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(8): 733-735.
- [16] ZHANG H J, MOU X D, YIN H F, et al. Navigational bronchoscopy-guided local instillation of amphotericin B for pulmonary mucormycosis: a case report[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2021, 44(8): 733-735. Chinese.
- [17] 牟向东, 蔡存良, 赵景全, 等. 虚拟支气管镜导航下经支气管镜局部灌注两性霉素B治疗肺曲霉病一例[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(30): 2391-2392.
- [17] MOU X D, CAI C L, ZHAO J Q, et al. Virtual bronchoscopic navigation-guided bronchoscopic local instillation of amphotericin B for pulmonary aspergillosis: a case report[J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(30): 2391-2392. Chinese
- [18] KUIPER L, RUIJGROK E J. A review on the clinical use of inhaled amphotericin B[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2009, 22(3): 213-227.
- [19] 卢鑫, 孙文逵, 高伟, 等. 雾化吸入两性霉素B对侵袭性肺曲霉病预防效果的Meta分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 28-36.
- [19] LU X, SUN W K, GAO W, et al. Efficacy and safety of inhaled amphotericin B in prophylaxis of invasive pulmonary aspergillosis: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Respiratory*

- and Critical Care Medicine, 2012, 11(1): 28-36. Chinese
- [20] CHAWLA R K, CHAWLA A K, CHAUDHARY G, et al. Opaque hemithorax- an interesting case[J]. Indian J Tuberc, 2021, 68(3): 420-424.
- [21] SAFDAR A, RODRIGUEZ G H. Aerosolized amphotericin B lipid complex as adjunctive treatment for fungal lung infection in patients with cancer-related immunosuppression and recipients of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(10): 1035-1043.
- [22] VUONG N N, HAMMOND D, KONTOYIANNIS D P. Clinical uses of inhaled antifungals for invasive pulmonary fungal disease:

promises and challenges[J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(4): 464.

(曾文军 编辑)

本文引用格式:

姜懋, 邹丽君, 刘逸帆, 等. 侵袭性肺真菌病的支气管镜表现及介入治疗效果[J]. 中国内镜杂志, 2025, 31(9): 81-90.

JIANG M, ZOU L J, LIU Y F, et al. Bronchoscopic manifestations and interventional treatment effect of invasive pulmonary fungal disease[J]. China Journal of Endoscopy, 2025, 31(9): 81-90. Chinese