

非结核分枝杆菌肺病合并侵袭性肺曲霉菌病的临床分析

陈希尔 邱园华 吴晓虹

非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)是除人结核分枝杆菌、牛分枝杆菌及麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌的总称,由NTM引起的肺部病变称为NTM肺病。侵袭性肺曲霉菌病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是NTM肺病合并肺真菌病中最常见的类型^[1],对肺组织破坏十分显著,早期诊治对患者的预后至关重要。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2018年12月浙江大学医学院附属邵逸夫医院诊断为NTM肺病合并IPA的患者4例,其中男性2例、女性2例;年龄35~78岁,平均年龄(52.50±20.07)岁,病程1周~30年,平均病程(13.25±14.21)年。NTM肺病的诊断依据为2016年《NTM病诊断与治疗专家共识解读》^[2];IPA的诊断依据为我国2007年《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[3]。

1.2 方法 回顾性分析4例NTM肺病合并IPA患者的一般情况,包括性别、年龄及基础疾病等,症状、体征、影像学资料、药物治疗及预后,并结合国内外文献回顾。

2 结果

2.1 临床表现 4例均有咳嗽、咳痰(灰痰、黑痰)、发热,1例咯血,1例呼吸困难。2例肺部听诊闻及干湿性啰音。2例有3种以上抗生素使用史。2例有长期(>3个月)激素使用史。

2.2 实验室及胸部影像学表现 4例胸部CT均表现为两肺广泛斑片、结节样改变,部分实变,伴空洞形成。3例伴支气管扩张。2例伴胸腔积液。1例合并典型曲菌球形成。1例合并间质性改变。1例有

巨大肺大泡。4例支气管镜检查肺泡灌洗液培养结果:1例鸟分支杆菌,1例脓肿分支杆菌,2例胞内分支杆菌。4例支气管镜检查肺泡灌洗液培养结果均为烟曲霉。

2.3 治疗及预后 1例先给予两性霉素B、氟胞嘧啶联合克拉霉素治疗,70 d后出现肾功能损伤(中度),改为卡泊芬净、莫西沙星联合克拉霉素治疗,15 d后患者咳嗽、咳痰、气急、咯血、发热症状均加重,遂改为伏立康唑联合两性霉素B序贯加量治疗,症状逐渐改善,目前仍在治疗中。1例予伏立康唑治疗,13 d后咳嗽咳痰症状好转,因出现肝损停用伏立康唑,停药3 d后出现发热,改予卡泊芬净治疗,10 d后影像学表现进展,予以加强护肝,再次调整为伏立康唑治疗,20 d后影像学表现明显好转,症状及肝功能均好转出院,目前继续伏立康唑片治疗中。2例予伏立康唑治疗,10 d后咳嗽咳痰症状消失,影像学表现好转出院,目前继续伏立康唑片治疗中。

3 讨论

NTM和曲霉菌均为条件致病菌,可在健康人呼吸道内定植而不致病,当出现局部或全身性感染、机体免疫防御机制受损时,均可致病。NTM肺病患者多存在结构性肺病基础,在长期抗生素、激素的治疗中,机体微生态平衡被打破,免疫功能受损,尤其是空洞型NTM肺病,此型肺结构的改变为曲霉菌的定植和生长提供了有利的环境^[4],容易继发IPA。

NTM肺病和IPA均无特征性临床表现及影像学特征。多数NTM肺病患者临床表现较轻,20%~50%的病人无明显临床表现和体征^[5]。IPA临床表现普遍较为严重,当NTM肺病患者在合理的抗生素治疗过程中出现咳嗽、咳痰、气急、咯血等症状加重,尤其出现灰痰、黑痰时,需高度警惕NTM肺病继发IPA。两者单独发病时在影像学表现上均可呈现两肺多发的斑片渗出影,结节影,树芽征,单发或多

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.07.025

作者单位:315000 浙江宁波,浙江中医药大学附属宁波市中医院呼吸内科(陈希尔);浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸与危重症科(邱园华、吴晓虹)

发的空洞。但NTM影像学进展缓慢,病灶以两肺上叶多见,薄壁空洞为主,伴胸膜增厚,不同程度的支气管扩张,胸腔积液少见^[6];而IPA影像学进展快速,病灶以胸膜下为主,实变多见,空洞多在渗出或实变基础上出现,一般累及多个肺段或肺叶,胸腔积液多见,典型表现有晕轮征、曲菌球、空气新月征、位于胸膜的楔形阴影^[7]。当NTM肺病患者影像学表现在短时期内出现两肺渗出影增多增浓,近胸膜的结节增多,空洞壁增厚,胸腔积液增多时,要及时考虑到合并IPA的可能。

NTM与结核杆菌在菌体成分和抗原性上多具共同性,但其毒力较结核杆菌为弱,临床症状较肺结核轻,进展缓慢。而IPA在免疫缺陷宿主中是高度致命的,因此,需重视伴有免疫系统疾病、恶性肿瘤、血液病的患者,在NTM肺病的基础上合并IPA。一旦确诊,抗真菌治疗须放在首位,单一的抗NTM治疗势必错过IPA的最佳治疗时机,延误病情。对于高度疑似的重症患者,必要时需在明确微生物或者病理的情况下就开始治疗^[8]。目前,国内外尚无NTM肺病合并IPA的相关文献报道,缺乏大样本临床研究数据。有关NTM肺病合并慢性肺曲霉菌病的临床研究表明在两病并存的治疗中,抗真菌药物的应用在67%的病例中有效。特别是在有明显影像学进展的情况下,抗真菌药物治疗在83%的患者中是有效的^[9]。IPA和慢性肺曲霉菌病均为肺部曲菌感染所致,后者进展较缓慢,但两者药物治疗手段相同。经验性抗真菌治疗推荐选用两性霉素B及其脂质体、伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净。IPA患者的首选初治治疗推荐静脉或口服伏立康唑,病情严重者推荐使用静脉制剂,至好转后口服伏立康唑或伊曲康唑^[10]。本次研究的4例患者中仅1例患者在治疗真菌的同时予抗NTM的治疗,余3例患者仅给予抗真菌的治疗,在临床及影像学表

现上均取得了良好的效果,也证实了NTM肺病合并肺曲霉菌病的治疗中,以抗真菌治疗为主,可以带来获益。

参考文献

- 1 伍燕兵,童朝晖.侵袭性肺真菌病[J].中国医刊,2009,44(11):2-5.
- 2 唐神结.非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[S].中国医刊,2016,51(3):21-24.
- 3 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[S].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-834.
- 4 Takeda K,Imamura Y, Takazono T, et al.The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria [J].Med Mycol,2016,54(2):120-127.
- 5 张忠顺,肖和平.非结核分枝杆菌肺病与肺结核[J].中国临床医生,2004,32(8):7-9.
- 6 Kwak N, Lee CH, Lee HJ, et al.Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest[J].Eur Radiol, 2016, 26 (12) : 4449-4456.
- 7 周嘉璇,曾庆思,陈淮,等.不同免疫状态下侵袭性肺曲霉菌病的CT表现[J].中国医学影像技术,2016,32(1):63-66.
- 8 Stevens DA,Kan VL, Judson MA, et al.Practice guidelines for diseases caused by aspergillus[J].Clin Infect Dis,2000,3(4):696-709.
- 9 Ishikawa S, Yano S, Kadowaki T.Clinical analysis of non-tuberculous mycobacteriosis cases complicated with pulmonary aspergillosis[J].Kekkaku,2011,86(9):781-785.
- 10 张静,何礼贤.侵袭性肺真菌病诊治指南解读[S].中国药物应用与监测,2011,8(5):261-265.

(收稿日期 2019-02-24)

(本文编辑 蔡华波)