

## · 临床论著 ·

# 肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因素 和胸部影像特征分析

刘景院 徐云良 魏丽荣 王慧珠 宋丽红

**【摘要】** 目的 探讨肝衰竭患者合并侵袭性曲霉菌病的临床特征、危险因素及胸部影像特征。方法 对20例肝衰竭合并肺侵袭性曲霉菌病(IPA)的临床特征、实验室指标以及胸部CT进行回顾性分析。结果 463例肝衰竭患者中发生侵袭性曲霉菌病20例(4.3%),其中药物性肝病7例、自身免疫性肝病6例、代谢性肝病2例、乙型肝炎5例。肝衰竭合并IPA的危险因素包括:70%患者长期使用2种以上抗生素,60%患者有糖皮质激素暴露史,55%患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数 $\leq$ 400/mm<sup>3</sup>。胸部平片缺乏特征性改变,而肺部CT改变以双肺多发结节和近胸膜楔形实变最为常见,晕轮征和新月形空气征较少。5例IPA患者经伏立康唑治愈,其余死亡或自动出院。结论 肝衰竭患者易发侵袭性肺曲霉菌病,多数患者具有深部真菌感染的危险因素,胸部CT特征对于肝衰竭合并IPA具有重要的提示价值。

**【关键词】** 肝衰竭;侵袭性肺曲霉菌病;宿主因素;胸部CT

## Imaging features and risk factors of invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure

LIU Jing-yuan\*, XU Yun-liang, WEI Li-rong, WANG Hui-zhu, SONG Li-hong. \*Department of Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: LIU Jing-yuan, Email: dtyyicu@outlook.com

**【Abstract】** **Objective** To explore clinical characteristic, diagnosis and risk factors and chest imagine features of invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure. **Methods** The clinical data of 20 cases with IPA in patients with liver failure from January 2008 to November 2012 in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** Total of 463 cases with liver failure, 20 cases was diagnosed with invasive pulmonary aspergillosis, and all case were "probable" cases, incidence rate of IPA in liver failure was 4.3 percent. Among these cases, 7 case with drug induced liver injury, 6 cases with autoimmune hepatitis, 2 cases with metabolic liver disease, 5 cases with viral hepatitis B. The risk factors of IPA in these cases include that 70% cases received long term broad spectrum antibiotic treatment, 60% cases had glucocorticoids exposure, 55% cases presented CD4<sup>+</sup> T cell count below 400/mm<sup>3</sup>. Chest CT scan show that multiple nodules or masses and wedge consolidation near pleura is common change in bilateral lung, but typical halo sign and air-crescent sign is seen rarely. In those IPA patients, 5 cases recovered with voriconazole treatment, others died or discharged voluntarily during therapy. **Conclusions** Patients with liver failure is susceptible to invasive pulmonary aspergillosis, most IPA cases presents host risk factors, chest CT scan have an important value to discover IPA early in those patients.

**【Key words】** Liver failure; Invasive pulmonary aspergillosis; Chest X ray imaging; Host risk factor

侵袭性肺曲霉菌(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是免疫抑制人群的一种致命性

的疾病,主要见于长期中性粒细胞减少、艾滋病晚期、先天性免疫缺陷、长期使用免疫抑制剂,以及接受造血干细胞移植和肺移植的患者<sup>[1]</sup>。肝衰竭是临床常见的危重疾病,免疫功能低下,易继发性肺部、腹腔以及血流的细菌感染,肝衰竭也是真菌感染的高发人群,而肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病较为少见,但预后极差<sup>[2-4]</sup>。典型侵袭性肺曲霉菌病的影像特征描述多来自造血干细胞移植人群,许多研

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.004

基金项目:北京市科委应急项目(Z101107052310001)

作者单位:100015北京,首都医科大学附属北京地坛医院内科ICU(刘景院);首都医科大学附属北京地坛医院医学影像科(徐云良);首都医科大学附属北京地坛医院肝病科(魏丽荣);首都医科大学附属北京地坛医院检验科(王慧珠);首都医科大学附属北京地坛医院感染科(宋丽红)

通讯作者:刘景院,Email: dtyyicu@outlook.com

究提示在其他人群中胸部影像改变与此并不一致。因此,对本院收治的肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因子和胸部影像特征进行分析,以期有助于提高此病的重视和认识。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2008年1月~2012年12月间本院收治的各类肝衰竭患者463例,疾病符合《肝衰竭诊疗指南(2012版)》的诊断标准<sup>[5]</sup>。侵袭性肺部曲霉菌病20例,其中男性11例,女性9例,所有病例具有肺炎影像改变,两次以上合格痰培养出烟曲霉,或者1次培养出烟曲霉和血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM试验)阳性,均未进行组织活检,符合EORTC/MSG制定的侵袭性肺曲霉菌病的可能诊断(Probable)标准<sup>[6,7]</sup>。

### 二、方法

1. 病原学检查:通过自主排痰或者经支气管镜深部取痰,经过镜检为合格标本,痰液接种于沙保罗琼脂培养基。半乳甘露聚糖抗原检测(GM试验)采用ELISA法。

2. 胸部CT扫描和阅片:应用GE64排螺旋CT机进行扫描,条件120 kV、5 mA,层厚1.25 mm。由放射科高年资医师进行阅片。

3. 回顾性分析资料:采集人口学特征、症状、体征、肝衰竭病因、肝脏功能、血象、抗菌药物使用、免疫抑制使用、抗真菌治疗和预后情况。

4. 统计方法:应用SPSS 16.0 建立数据库和统计分析,计数资料以发生率或构成比描述,计量资料用中位数和范围表示。

## 结果

一、肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的基本情况  
463例肝衰竭患者中符合IPA可能诊断标准者20例,发生率为4.3%。其中男11例,女9例,年龄中位数为47.5岁(25~78岁)。其中药物性肝病7例(占35%),自身免疫性肝病6例(占30%),乙型肝炎5例(占25%)代谢性肝病2例(占10%)。肝衰竭类型包括慢加急性肝衰竭12例(占60%),亚急性肝衰竭7例(占35%),急性肝衰竭仅1例(占5%)。其中5例患者经过伏立康唑治疗后治愈,10例死亡,5例自动出院。

表1 20例肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的症状和危险因素

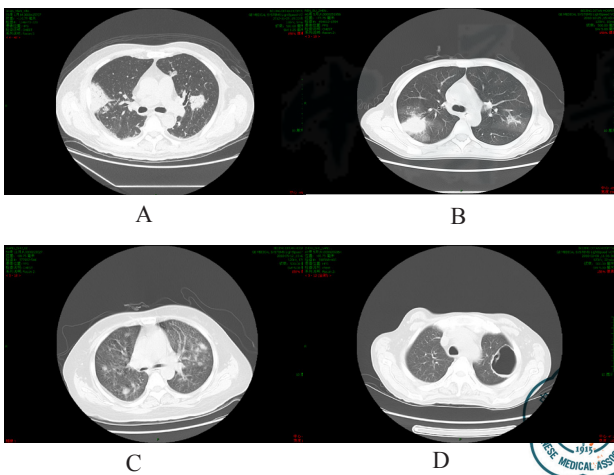
特征	数值(计量资料:中位数,范围)
临床表现	
发热[例(%)]	20(100)
最高体温(℃)	38.5(37.5~39.6)
诊断IPA前发热时间[天(%)]	15(2~30)
咳嗽[例(%)]	15(75)
咯痰[例(%)]	13(65)
灰褐色粘痰[例(%)]	7(35)
血性痰[例(%)]	4(20)
呼吸困难[例(%)]	11(55)
胸痛[例(%)]	2(10)
外周白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	10.3(5.4~26.2)
中性粒细胞百分比(%)	85.5(38.4~93.3)
其他细菌感染[例(%)]	14(70)
肝性脑病[例(%)]	17(85)
肝肾综合征[例(%)]	10(50)
上消化道出血[例(%)]	9(45)
自发性腹膜炎[例(%)]	17(85)
总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	443.0(170.1~804.4)
INR	1.85(1.75~5.29)
MELD评分	28(24~39)
危险因素	
抗菌药物	
使用时间(天)	22(15~62)
$\geq 2$ 种抗菌药物[例(%)]	14(70)
免疫抑制	
糖皮质激素暴露[例(%)]	12(60)
其他免疫抑制剂[例(%)]	2(10)
$CD4^+T \leq 400/mm^3$ 例数[例(%)]	11(55)
粒细胞减少[例(%)]	1(5)
其他因素	
气管插管[例(%)]	5(25)
血液净化[例(%)]	7(35)
静脉营养[例(%)]	6(30)
深静脉导管[例(%)]	7(35)
糖尿病[例(%)]	6(30)

## 二、肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的临床特征和危险因素

所有患者入院前均存在发热,发热时间较长(中位数15天)。75%患者具有咳嗽,60%具有咯痰,痰量不多但黏稠,咯灰褐色黏痰或血性痰比较常见。肝衰竭病情危重,85%以上的患者具有2种以上的并发症,肝性脑病发生率高(85%),发生误吸的风险较大。多数患者诊断IPA以前具有反复细菌感染并发症,主要为自发性腹膜炎和肺部感染,70%的患者具有细菌感染证据。本组病例普遍存在真菌感染的危险因素,70%的患者使用2种以上的抗菌药物,抗菌药物使用时间中位数为22 d(15~62 d);60%的患者使用糖皮质激素2周以上,其中2例因为自身免疫性疾病长期使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂;有1例患者存在粒细胞减少;55%的患者存在显著的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞减少。其他感染易感因素包括糖尿病、气管插管、深静脉导管、静脉营养和血液净化等,见表1。

## 三、肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的肺部CT改变

本组病例肺部CT改变以双肺病变多见,尤其以中下肺多见,主要表现为双肺多发的大小不等的结节或肿块影12例,周围可见晕轮征者5例,出现空气新月征者3例,近胸膜楔形实变影者4例,多发不规则实变和磨玻璃阴影2例,单发或多发薄壁空洞者2例,见表3、图1。2例患者治疗后1周结节和肿块中出现空洞,2周后结节缩小,12周后治愈,见图2。

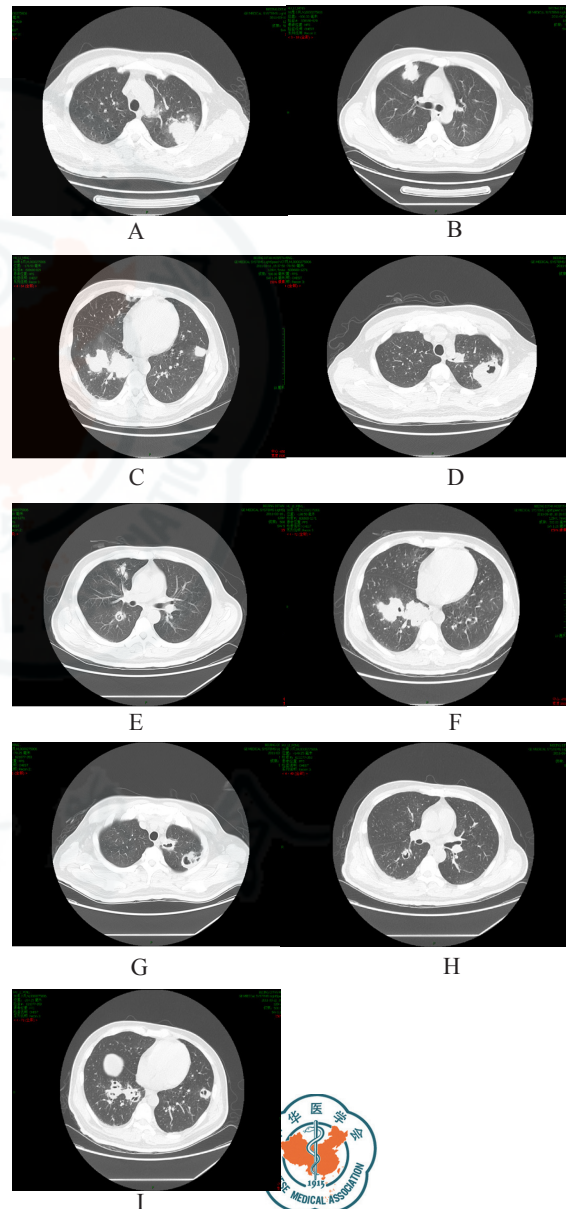


注: A: 患者男性,55岁,HBV慢加急性肝衰竭,右肺近胸膜楔形实变,左下肺实变结节; B: 患者女性,46岁,药物性亚急性肝衰竭,右下叶可见结节实变和晕轮征; C: 患者女性,53岁,肝豆状核变性,慢加急性肝衰竭,双肺多发小结节实变; D: 患者男性,47岁,自身免疫性肝炎,亚急性肝衰竭,左肺楔形实变区形成的薄壁空洞

图1 肝衰竭合并肺侵袭性曲霉菌病的胸部CT改变

## 讨 论

IPA是一种严重的致命性感染,既往认为IPA主要见于严重白细胞减少的血液恶性疾病,近年来发现在COPD、糖尿病和其他危重患者中也有较高的发生率<sup>[8]</sup>。肝衰竭患者肝细胞大量坏死,机体免疫机能也受到严重破坏,反复发生细菌感染,导致较长时间使用抗生素,容易发生二重感染,真菌感染的发生率较高,但大多为念珠菌感染,侵袭性曲霉



注: 患者男性,38岁。扫描条件(120 kv, 5 mA, 层厚1.25 mm)。A~C为入院时胸部CT,可见双肺多发结节状实变影,可见结节周围的晕轮征; D~F为入院后1周时胸部CT,可见结节状中出现空洞,部分表现为空气半月征; G~I为入院后3周时胸部CT,病灶范围明显缩小。经过伏立康唑治疗12周后痊愈

图2 乙型病毒性肝炎、慢加急性肝衰竭合并肺侵袭性曲霉菌病的胸部CT演变

菌感染比例较低<sup>[2,9-10]</sup>。由于侵袭性肺部真菌感染的诊断有较大难度,诊断标准不同会导致发病率较大差异<sup>[11-12]</sup>。本研究严格按照EORTC/MSG侵袭性真菌感染的诊断标准,符合IPA可能诊断标准的发生率为4.3%,因严重出血倾向均未进行肺组织活检,因此无确诊病例。文献报道<sup>[13]</sup>,急性白血病患者中IPA的发生率为5%~25%,异基因骨髓移植受者中IPA的发生率为3%~11%。相比较而言,肝衰竭患者中IPA的发生率较高,应该给予高度重视。

存在宿主危险因素是深部真菌感染患者的一个特点<sup>[6-7,14]</sup>。本组病例多数存在1种以上的危险因素,其中最主要的3个危险因素是长期使用广谱抗生素、使用糖皮质激素和CD4<sup>+</sup> T细胞减少。我国引起肝衰竭的病因中乙型病毒性肝炎占多数<sup>[5]</sup>,而本组病例中肝衰竭的病因中以药物性肝损害和自身免疫性肝病最常见,这可能与这两类患者本身存在不同程度的免疫异常和经常使用糖皮质激素治疗有关,而目前在HBV相关肝衰竭中已经很少使用糖皮质激素。从肝衰竭类型来看,急性肝衰竭患者仅1例发生IPA,并且发生在后期继发重症胰腺炎的情况下,这可能与急性肝衰竭病程时间较短有关;其余均为亚急性和慢加急性肝衰竭,这些患者大多数反复出现肝性脑病,容易造成误吸而导致肺炎,反复出现腹腔感染而使用抗生素治疗,增加二重感染的机会。临床特征上主要是轻度咳嗽,咯少量黏痰,其中灰褐色痰和血痰具有提示意义。糖皮质激素在肝衰竭中的应用仅限于自身免疫性肝炎,不建议应用于药物性肝损害、病毒性肝衰竭以及伴随的肝内胆淤积症,应严格限制其使用范围<sup>[15-17]</sup>。因此,亚急性和慢加急性肝衰竭患者中使用广谱抗生素超过2周、长期或反复使用糖皮质激素和肝性脑病者,应加强对IPA的关注。

侵袭性肺曲霉病的肺部CT特征的描述大多来自血液系统恶性肿瘤病例,而不同疾患者群的IPA的肺部CT特征不尽相同<sup>[18-20]</sup>。典型的IPA多发生在血液系恶性肿瘤开始化疗后的2~3周(骨髓抑制期),肺部CT上表现为具有晕轮征(Halo sign)的1个或多个团块影,在2~3周后团块增大并出现空气半月征(Air-crescent)或空洞(大约在骨髓恢复期)。有效的抗真菌治疗能够改变IPA的自然过程,出现半月征但团块影不增大,病变数量和大小稳定,直至形成空腔和愈合。许多专家认为,肺真菌病的胸部影像学表现多种多样,特异性差,非血液恶性肿瘤患者大部分表现为实变和渗出,典型表现只见于少数肺曲霉病患者。肝衰竭合并IPA的胸

部CT改变的文献报道较少<sup>[2-3]</sup>,有报道认为缺乏特征性改变。本组病例的肺部CT显示,双肺多发结节和近胸膜楔形实变最为常见,而这种改变在肝衰竭合并其他肺部感染中少见,可以作为肝衰竭合并IPA的早期征象,晕轮征出现相对较少,而空气半月征出现较晚。肝衰竭患者合并IPA的治疗困难且预后极差,对于广谱抗生素治疗过程中出现上述肺部CT表现者,给予抗曲霉菌治疗是合理的选择。

总之,IPA是肝衰竭患者的少见感染并发症,多数患者具有深部真菌感染的危险因素,早期呼吸道症状轻、肺部体征不明显,要重视对痰的观察,口腔念珠菌病、灰褐色粘痰和血性粘痰具有警示意义。对于抗生素治疗2周以上仍有发热的患者,应进行胸部CT检测和真菌抗原的筛查,胸部平片的意义有限。对于具有双肺多发结节和近胸膜楔形实变的患者,应考虑IPA的诊断并尽早进行抗曲霉菌治疗。

#### 参考文献

- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3): 327-360.
- Prodanovic H, Cracco C, Massard J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol*, 2007, 7(5): 2.
- Li D, Chen L, Ding X, et al. Hospital-acquired invasive pulmonary aspergillosis in patients with hepatic failure. *BMC Gastroenterol*, 2008, 8(4): 32.
- 苏海滨, 王慧芬, 闫涛, 等. 肝衰竭合并曲霉菌感染的临床特征分析. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(7): 520-522.
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(9): 643-646.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821.
- 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. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11): 821-834.
- 施毅. 侵袭性肺真菌病诊治的再认识. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(2): 83-85.
- 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 等. 肝衰竭合并真菌感染的调查分析. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(13): 1664-1667.
- Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol*, 1991, 12(1): 1-9.
- 刘又宁. 肺念珠菌感染真的很少见吗. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(2): 81-82.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines

- for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*,2009,48(5):503-535.
- 13 Nicolle MC, Benet T, Thiebaut A, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica*,2011,96(11):1685-1691.
- 14 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007). *中华内科杂志*,2007,46(11):960-966.
- 15 O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J*,2005,81(953):148-154.
- 16 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*,2005,41(5):1179-1197.
- 17 Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*,2012,55(3):965-967.
- 18 Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, et al. Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother*,2004,10(3):138-145.
- 19 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国1998年至2007年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查. *中华结核和呼吸杂志*,2011,34(2):86-90.
- 20 Grech R. Images in clinical medicine. Aspergilloma. *N Engl J Med*,2010,362(11):1030.

(收稿日期: 2013-07-19)

(本文编辑: 李卓)

刘景院, 徐云良, 魏丽荣, 等. 肝衰竭合并侵袭性肺曲霉菌病的危险因素和胸部影像特征分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7(5): 645-649.

