

·哮喘及相关疾病·

变应性支气管肺曲霉病的临床特征及漏诊原因分析

邹敏芳¹ 李硕² 杨燕³ 曹丽丽² 潘云² 孙恩华⁴ 董亮²

¹山东大学齐鲁医院全科医学科, 济南 250012; ²山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科, 济南 250012; ³山东大学齐鲁医院耳鼻喉科, 济南 250012; ⁴山东大学齐鲁医院检验科细菌室, 济南 250012

通信作者: 董亮, Email: dl5506@126.com

【摘要】 **目的** 总结变应性支气管肺曲霉病(ABPA)的临床特征, 分析其漏诊原因。**方法** 回顾性分析 2014年 10月至 2017年 11月就诊于山东大学齐鲁医院并确诊 ABPA 的患者临床资料, 包括一般资料及外周血嗜酸粒细胞计数、血清总 IgE、烟曲霉特异性抗体(sIgE、sIgG 及 sIgM)、肺功能以及胸部 CT 等指标, 对血清总 IgE、sIgE 与第一秒用力呼气量(FEV₁)占预计值的百分比(FEV₁ 预计值%)及 FEV₁ 与用力肺活量(FVC)的比值(FEV₁/FVC)的相关性进行分析。总结患者的临床特征, 分析其漏诊原因。**结果** ABPA 患者共计 46 例, 其中男 21 例, 女 25 例, 年龄(48.3±13.2)岁。首次出现症状后就诊即确诊者仅 2 例(4.3%), 其余 44 例(95.7%)确诊前反复治疗多年, 最长达 40 年。确诊前被误诊为支气管哮喘(简称哮喘) 26 例(56.5%), 支气管扩张(支扩) 13 例(28.3%), 肺炎 4 例(8.7%), 肺结核 3 例(6.5%), 肺癌 4 例(8.7%); ABPA 患者常见的症状包括咳嗽、咳痰、喘息、胸闷、发热、体重减轻、胸痛等; 37 例(80.4%)外周血嗜酸粒细胞计数增高; 37 例(80.4%)血清总 IgE > 1 000 U/ml, 9 例(19.6%)总 IgE < 1 000 U/ml; sIgE、sIgG 及 sIgM 的阳性率分别为 100.0%、89.1% 及 54.3%; 46 例均行肺功能检查, 35 例(58.7%)伴阻塞性通气功能障碍, 5 例(10.9%)伴混合性通气功能障碍; 5 例(10.9%)肺通气功能正常, 1 例(2.2%)伴限制性通气功能障碍。患者均行胸部 CT 检查, 其中支扩 28 例(60.9%), 黏液栓 8 例(76.1%) (其中 4 例为高密度黏液栓), 其他非典型影像学 10 例(21.7%)。血清总 IgE、sIgE 与 FEV₁ 预计值% 及 FEV₁/FVC 均无相关性。**结论** ABPA 的主要特征为反复发作的喘息, 游走性的肺部阴影和支扩。漏诊原因主要为: 症状不典型性、诱发疾病的多样性、早期不典型的影像学改变、筛查指标使用的限制及误区、肿瘤标志物的干扰及混合类型的曲霉菌病的存在。真菌致敏的程度与哮喘发作的严重程度无关。

【关键词】 曲霉菌病; 变应性支气管肺; 哮喘; 疾病特征; 诊断

基金项目: 国家自然科学基金(81770029); 山东省重点研发计划(2017GSF218056); 济南市科技计划(201821056)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.006

Clinical features and reasons for missed diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis

Zou Minfang¹, Li Shuo², Yang Yan³, Cao Lili², Pan Yun², Sun Enhua⁴, Dong Liang²

¹Department of General Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; ³Department of Otolaryngology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; ⁴Department of Bacterial Culture Clinical Laboratory, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Dong Liang, Email: dl5506@126.com

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical features of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and analyze the common causes of missed diagnosis. **Methods** The clinical data of patients with ABPA who were admitted into Qilu Hospital of Shandong University from October 2014 to November 2017 were retrospectively analyzed, including baseline data, eosinophil count in peripheral blood,

serum total IgE, *A. fumigates*-specific antibody (sIgE, sIgG and sIgM), pulmonary function tests and chest CT, etc. Then the correlations between serum total IgE, sIgE and forced expiratory volume in one second (FEV₁) as percentage of predicted value (FEV₁%pred) was conducted, as well as that between serum total IgE, sIgE and FEV₁/forced vital capacity (FEV₁/FVC). The clinical features of the patients were summarized and the causes of missed diagnosis were analyzed. **Results** There were 46 patients with ABPA (21 males and 25 females, 48.3±13.2 years old) in total. Only 2 cases (4.3%) were diagnosed after the first symptom onset, and 44 cases (95.7%) were treated repeatedly for many years before being diagnosed. The misdiagnoses were asthma (26 cases, 56.5%), bronchiectasis (13 cases, 28.3%), pneumonia (4 cases, 8.7%), pulmonary tuberculosis (3 cases, 6.5%), and lung cancer (4 cases, 8.7%). Common symptoms of ABPA included cough, expectoration, wheezing, chest tightness, fever, weight loss, chest pain, etc. Peripheral blood eosinophil count increased in 37 patients (80.4%). Serum total IgE in 37 patients (80.4%) were higher than 1 000 U/ml, and 9 cases (19.6%) were less than 1 000 U/ml. The positive rate of sIgE, sIgG and sIgM was 100.0%, 89.1% and 54.3%, respectively. All patients underwent pulmonary function tests and 35 cases (76.1%) had obstructive ventilation dysfunction, 5 cases (10.9%) with mixed ventilation dysfunction, 5 cases (10.9%) were normal and 1 case (2.2%) with restrictive ventilation dysfunction. All patients underwent Chest CT examination, 28 cases (60.9%) showed bronchiectasis, 8 cases (17.4%) manifested mucus plugs (among them, 4 cases with high-attenuation mucus) and 10 cases (21.7%) had other atypical imaging. Serum total IgE and sIgE had no correlations with FEV₁%pred and FEV₁/FVC. **Conclusions** ABPA is characterized by recurrent episodes of wheezing, fleeting pulmonary opacities and bronchiectasis. The main reasons of misdiagnosis in ABPA patients were: atypical symptoms, variety of predisposing diseases, early atypical imaging changes, limitations and misunderstandings of screening indicators, interference with tumor markers, and the presence of pulmonary aspergillus overlap syndrome. The severity of asthma attacks is not related to the degree of fungal sensitization.

【Key words】 Aspergillosis, allergic bronchopulmonary; Asthma; Disease attributes; Diagnosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81770029); Key Research Project of Shandong Province (2017GSF218056); Scientific Research Project of Jinan (201821056)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.006

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以慢性气道炎症为特点的异质性疾病,主要特点包括多变的呼吸道症状(如喘息、气促、胸闷及咳嗽)和可变的呼气气流受限^[1-2]。哮喘是一种严重的全球健康问题,影响着各个年龄段的人群,在发展中国家其患病率逐渐增加,增加了社会及全球的负担。当哮喘患者出现肺部异常阴影或难治性哮喘时应引起临床医师的高度重视,考虑患者是否并发其他疾病。

变应性支气管肺曲霉病(ABPA)是烟曲霉致敏引起的一种变应性肺部疾病,常发生在哮喘和肺囊性纤维化患者中,在我国囊性肺纤维化罕见^[3]。其他较少见于慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)以及支气管扩张(支扩)^[4-5]。ABPA最常见的表现为游走性或反复发作的肺部浸润影。ABPA的早期诊断十分重要,一旦错过最佳的治疗时间将会导致气道破坏、支扩甚至肺纤维化等严重后果。本研究总结 46 例 ABPA 患者的临床特征并分析其漏诊原因。

对象与方法

一、对象

1. 对象:回顾性分析 2014 年 10 月至 2017 年 11 月

就诊于山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科门诊及住院患者并诊断为 ABPA 的 46 例患者的病例资料。

2. 入选标准:本研究中烟曲霉特异性抗体包括 sIgE、sIgG 及 sIgM。患者符合 2017 年中国专家共识中的诊断标准^[6]:(1)相关疾病:哮喘、慢阻肺等;(2)必需标准(具备 2 条):①sIgE>0.35 kUA/L;②血清总 IgE>1 000 U/ml;(3)其他条件(至少符合 2 条):①激素治疗前外周血嗜酸粒细胞(EOS)>0.5×10⁹/L;②与 ABPA 一致的肺部影像学改变;③血清 sIgG 阳性(注:血清总 IgE<1 000 U/ml 满足所有标准亦可诊断)。

二、方法

1. 资料收集:收集 46 例 ABPA 患者的资料,包括人口学资料、临床表现、实验室结果、肺功能、胸部 HRCT 及随诊复查等资料。患者均为首次在山东大学齐鲁医院就诊,之前均未接受过规范治疗。在登记前至少 24 h 未使用哮喘相关药物(口服或吸入糖皮质激素、长效或短效支扩剂或抗组胺剂)。

2. 胸部 HRCT 扫描:采用 64 排螺旋 CT(荷兰飞利浦公司),结果由 3 名副主任医师以上人员共同阅片。

3. 血清总 IgE、sIgE 测定:采用 Phadia 100 全自动体外免疫诊断仪(瑞典 Phadia AB 公司)进行测定。

4. sIgG、sIgM 测定:采用酶联免疫法(中国丹娜天津生物技术有限公司),其中 ≥ 120 AU/ml 为阳性; < 80 AU/ml 为阴性; $80 \sim 120$ AU/ml 为可疑阳性(AU:自定单位)。

5. 外周血嗜酸粒细胞计数测定:采用全自动模块式血液体液分析仪 XN-10[B4](希森美康株式会社)。

6. 有关指标相关性分析:采用 Spearman 秩相关分析对真菌致敏程度指标(血清总 IgE、sIgE)与肺功能受损程度指标[第一秒用力呼气量(FEV_1)占预计值的百分比(FEV_1 预计值%)及 FEV_1 与用力肺活量(FVC)的比值(FEV_1/FVC)]的相关性进行分析。

三、统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,分类变量以频数(百分比)表示;变量之间的相关性采用 Spearman 秩相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料:46 例患者中男 21 例、女 25 例,年龄(48.3 ± 13.2)岁(范围:12~77 岁),体质指数(BMI)(23.3 ± 3.9) kg/m^2 。首次出现症状就诊后确诊仅 2 例(4.3%),44 例(95.7%)患者确诊前均反复治疗多年,最长达 40 年,确诊前被误诊为哮喘 26 例(56.5%),支扩 13 例(28.3%),肺炎 4 例(8.7%),肺结核 3 例(6.5%),并行抗结核治疗;误诊为肺癌 4 例(8.7%),行手术切除治疗 3 例,1 例行化学治疗。

2. 临床表现:46 例患者的临床表现按发生比例依次为咳嗽、咳痰(3 例咳棕色痰栓)、喘息、胸闷、发热、体重减轻、胸痛、咯血(表 1)。患者均为急性加重时就诊,出现咳嗽、喘息、咯血、咳大量黄黏痰等,缓解期上述症状可消失或明显减轻。

3. 血液学检查:(1)外周血 EOS 计数为 $1.16 (0.60, 1.65) \times 10^9/L$;(2)血清总 IgE 为 $3\ 220 (1\ 190, 7\ 030)$ U/ml;(3) sIgE 为 11.9 kUA/L(2.00, 39.73) kUA/L;(4)血 EOS 计数、血清总 IgE、sIgE、sIgG 及 sIgM 阳性比例见表 1。

4. 胸部 HRCT 表现:46 例患者均行胸部 HRCT 检查,影像学表现为支扩(其中中央型支扩为 15 例)、

黏液栓(高密度黏液栓 4 例)及其他非典型影像学(包括肺部浸润影、实变影或肿块影、肺纤维化及气胸)(表 1)。

表 1 46 例 ABPA 患者的基本资料

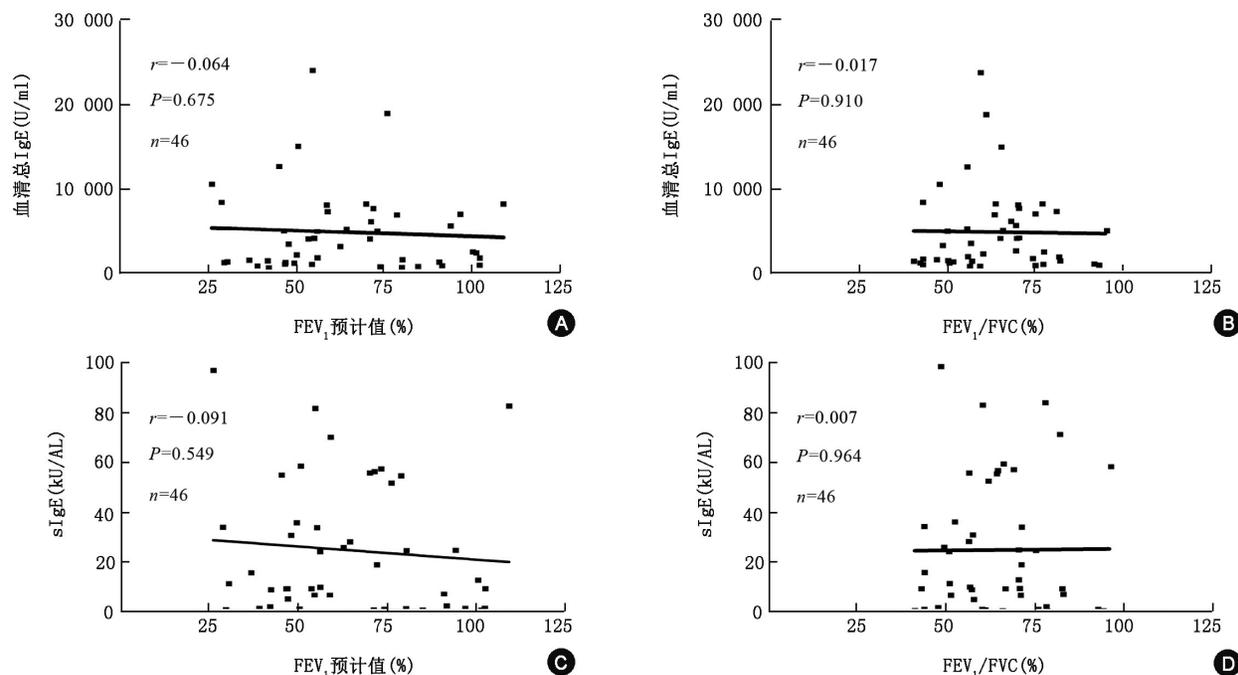
临床特征	结果
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.3 \pm 13.2
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.3 \pm 3.9
临床表现[例(%)]	
咳嗽	44(95.6)
咳痰	41(89.1)
喘息	38(82.6)
胸闷	21(45.7)
发热	15(32.6)
体重下降	8(17.4)
咯血	7(15.2)
肺功能检查[例(%)]	
阻塞性通气功能障碍	35(76.1)
混合性通气功能障碍	5(10.9)
正常	5(10.9)
限制性通气功能障碍	1(2.2)
免疫学指标[例(%)]	
EOS $> 0.5 \times 10^9/L$	37(80.4)
sIgE > 0.35 kUA/L	46(100)
总 IgE $> 1\ 000$ U/ml	37(80.4)
总 IgE $< 1\ 000$ U/ml	9(19.6)
sIgG ≥ 120 AU/ml	41(89.1)
sIgM ≥ 120 AU/ml	25(54.3)
影像学改变[例(%)]	
支气管扩张	28(60.9)
高密度痰栓	4(8.7)
其他	10(21.7)

注:ABPA:变应性支气管肺曲霉病; FEV_1 :第一秒用力呼气量;FVC:用力肺活量;BMI:体质指数;EOS:外周血嗜酸粒细胞;sIgE、sIgG、sIgM 分别为烟曲霉特异性抗体 IgE、IgG、IgM;AU:自定单位

5. 肺功能:46 例患者行肺功能检查主要表现为阻塞性通气功能障碍、混合性通气功能障碍、肺通气功能正常及限制性通气功能障碍(表 1);阻塞性通气功能障碍比例最高,其中 28 例为可逆性气流受限,7 例为不可逆性气流受限。

6. 真菌致敏程度与哮喘发作程度的相关性:真菌致敏程度的相关指标(血清总 IgE、sIgE)与肺功能受损程度的相关指标(FEV_1 预计值%、 FEV_1/FVC)均无相关性(图 1)。

7. 诊断情况:46 例患者均诊断为 ABPA,诱发疾病包括:哮喘 42 例(其中哮喘未控制 35 例)、变应性鼻炎 2 例、支气管扩 1 例、慢阻肺 1 例。其中 23 例满足 2 条必需+3 条其他;9 例血清总 IgE $< 1\ 000$ U/ml



注:FEV₁:第一秒用力呼气量;FVC:用力肺活量;FEV₁ 预计值%:FEV₁占预计值的百分比;FEV₁/FVC:FEV₁与FVC的比值;sIgE:烟曲霉特异性抗体IgE

图1 变应性支气管肺曲霉病患者血清总IgE及烟曲霉特异性IgE与肺功能受损程度相关性

者满足1条必需+3条其他;9例EOS计数正常者,满足2条必需+2条其他;5例sIgG未达阳性者满足2条必需+2条其他。

8. 治疗情况:28例ABPA伴支扩者治疗后遗留不可逆的气道改变(图2A、B);18例不伴支扩者治疗后异常影像学可恢复正常(图2C、D)。

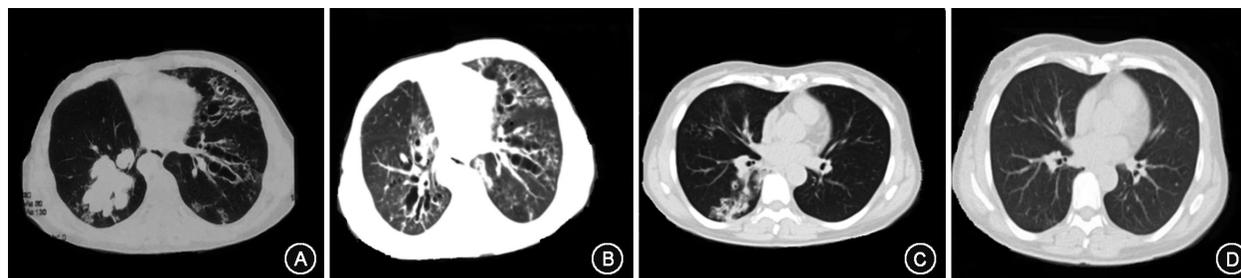
讨论

ABPA在哮喘中的发生率为1.0%~3.5%^[7-8],在呼吸专科就诊哮喘患者中,ABPA比例可达12.9%^[8-9]。支扩被认为是ABPA最严重的并发症,它不仅提示永久的肺部损伤,还预示着反复急性发作的风险^[9-10]。对不伴支扩的患者早期治疗,随访2~

6年发现,均未进展为支扩型ABPA^[10]。因此,对ABPA的早期诊断十分重要^[11]。本研究从诱发疾病、症状、影像学等方面分析其漏诊及误诊原因,便于临床医师更好地了解ABPA,尽早诊断出隐藏在哮喘中的这种疾病。

ABPA主要好发于哮喘及囊性纤维化的患者,尤其是未控制的哮喘患者。本研究中少见的发病因素包括:控制良好的哮喘、变应性鼻炎、支扩及慢阻肺。发生于少见发病因素的患者为常见的漏诊人群。

哮喘的典型症状包括喘息、气促、胸闷、咳嗽。本研究中ABPA常见的症状为咳嗽、咳痰、喘息、胸闷,少数出现发热、体重减轻等症状。ABPA典型症状为咳棕黑色痰栓^[12]。本研究仅3例咳痰栓患



注:伴有支气管扩张(支扩)患者,治疗前右肺下叶指套状阴影,左肺多发支扩(A),治疗后右肺下叶指套状阴影消失,遗留双肺多发支扩(B);不伴有支扩患者,治疗前右肺中下叶散在多发小片状、结节样及条索样高密度影(C),治疗后条索样高密度影完全吸收,未见支扩(D)

图2 变应性支气管肺曲霉病患者治疗前后胸部影像学表现

者,余患者症状与哮喘无明显差异,单纯依赖典型症状将漏诊93.5%的患者。

ABPA典型影像学表现为中央型支扩及高密度痰栓^[12]。临床上极易以支扩作为筛查的标准。本研究中58.7%患者伴不典型的影像学改变(结节影、实变影、浸润影等),被误诊为肺炎、肺结核及肺癌等,不典型的影像学改变是漏诊的常见原因。

sIgE是ABPA特征性的诊断检测指标。sIgE的检测方法有多种,推荐使用瑞典Phadia AB公司的ImmunoCAP过敏原检测系统同时检测血清总IgE和sIgE^[6-7]。在我国,EOS计数及血清总IgE由于价格低廉及操作简单的优势被大部分医师作为ABPA筛查指标,sIgE并未普及。本研究中以EOS>0.5×10⁹/L及血清总IgE>1 000 U/ml为筛查指标分别遗漏19.57%的患者。免疫指标检测的缺乏是漏诊的常见原因。

研究显示,部分伴有实变及黏液栓的ABPA患者血清癌胚抗原明显升高^[13]。在不能顺利取得组织病理学时,结合影像学及肿瘤标志物易误诊为肿瘤。因此当出现肺部异常占位伴有肿瘤标志物增高的哮喘患者,要警惕ABPA的发生,同时行气管镜、肺穿刺等检查获得病理进一步排除肿瘤。肿瘤标志物增高是导致误诊的少见原因。

曲霉菌可引起多种肺部疾病,包括侵袭性肺曲霉病(IPA)、慢性曲霉病(CPA)以及ABPA。2014年我国首次报道了ABPA合并IPA及CPA混合类型的曲霉病^[14]。sIgG增高对CPA的诊断亦有意义^[15]。对CPA患者的分析发现,22%的患者符合ABPA诊断标准中的必须诊断条件,5%的患者符合ABPA诊断中所有的免疫条件^[6]。当患者诊断IPA或者CPA时忽略存在ABPA是漏诊原因之一。

单从临床表现及影像学等方面,无法及早发现ABPA。本研究显示曲霉致敏程度与肺功能严重程度指标无相关性,因此哮喘发作的急性程度及病程长短均与是否发生ABPA无相关性,所有哮喘患者均有发生ABPA的可能性。建议临床医师应提高警惕,对哮喘及存在变应性疾病者进行ABPA的筛查。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 1-24.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007.

- [2] 林江涛,邢斌,唐华平,等. 我国城区支气管哮喘急性发作住院患者死亡及危险因素情况调查分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(34): 2760-2763. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2018.34.016.
- [3] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(6): 703-708. DOI: 10.1016/j. jaip.2014.08.007.
- [4] 刘晓芳,孙永昌,金建敏,等. 慢性阻塞性肺疾病合并变应性支气管肺曲霉病三例临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 741-745. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1001. 0939.2013.10.009.
- [5] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 (4 Pt 1): 1277-1284. DOI: 10.1164/ajrcm.162.4.9906120.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(34): 2650-2656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.34.003.
- [7] Agawal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria[J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(8): 850-873. DOI: 10.1111/cea.12141.
- [8] Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Prevalence of Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13 (8): 936-944.
- [9] Agarwal R, Khan A, Gupta D, et al. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15346. DOI: 10.1371/journal.pone.0015346.
- [10] Agarwal R, Garg M, Agarwal AN, et al. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): Long-term outcomes[J]. Respir Med, 2012, 106: 942-947. DOI: 10.1016/j. rmed.2012.03.001.
- [11] Zou MF, Yang Y, Liu L, et al. Clinical Characteristics of Fifty Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(9): 1108-1109. DOI: 10.4103/ 0366-6999.230734.
- [12] Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(12): 1317-1334. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249853.
- [13] 邹敏芳,刘琳,柳亚慧,等. 变应性支气管肺曲霉病伴癌胚抗原增高七例分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 146-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.015.
- [14] 牟向东,余进,聂立功,等. 混合型. 肺曲霉病三例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(9): 677-681. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.09.011.
- [15] Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN, et al. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature[J]. Mycoses, 2013, 56(5): 559-570. DOI: 10.1111/myc.12075.
- [16] Sehgal IS, Choudhary H, Dhooria S, et al. Is there an overlap in immune response between allergic bronchopulmonary 2 and chronic pulmonary aspergillosis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, pii: S2213-2198(18)30571-3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j. jaip.2018.08.034.

(收稿日期:2019-01-23)

(本文编辑:宋国营)