

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.44.020 [http://www.crter.org]

董莘, 李海斌. 实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的CT表现[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(44):7777-7784.

实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的CT表现

董莘, 李海斌(解放军第309医院放射科, 北京市 100091)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 实体器官移植后侵袭性肺曲霉病典型的胸部CT表现包括结节、肿块、实变以及磨玻璃影。随感染时间依次出现晕征、反晕征、空洞和空气半月征。

2 文章的增加信息: 出现晕征、反晕征、空洞和空气半月征, 这些征象的发生率的不同可能与CT检查时间和早期抗真菌治疗已经真菌预防性治疗有关。用CT肺血管造影诊断侵袭性真菌性肺炎是有前景的诊断手段, 其敏感性和特异性与血清曲菌半乳糖聚糖试验近似。

3 提供临床借鉴的价值: 实体器官移植是治疗实体器官功能衰竭的有效治疗手段, 而侵袭性肺曲霉病已成为导致移植失败和死亡的主要原因之一, 掌握实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的影像特点, 早期、快速、准确地诊断侵袭性肺曲霉病并及时治疗对提高移植患者生存率有着重要的意义。

关键词:

器官移植; 器官移植综述; 实体器官移植; CT测量; 侵袭性真菌性肺炎; 体层摄影术, X线计算机; 肾脏替代治疗; 肿块

主题词:

器官移植; 肺曲霉病; 血管造影术; 细菌感染; 体层摄影术, X线计算机

摘要

背景: 实体器官移植后肺部感染的发病率和死亡率居高不下, 尤其是作为机会感染的曲菌, 早期诊断侵袭性肺曲霉病是困难的。

目的: 总结实体器官移植后侵袭性曲菌性肺炎的CT表现。

方法: 以“实体器官移植/肾移植/肝移植/肺移植/心脏移植, 曲菌, 真菌, 霉菌, 肺, 侵袭性, 体层摄影术, X线计算机”为中文检索词, 以“solid organ transplantation/renal transplantation/liver transplantation/lung transplantation/heart transplantation, aspergillosis, fungus, mold, pulmonary invasive, tomography computerized”为英文检索词, 检索维普和中国知网(CNKI)期刊全文数据库、Medline, highwire 和外文生物医学期刊全文数据库(Foreign Journals Integration System)2001年1月至2012年10月有关肺曲霉感染和真菌或霉菌肺感染报告中主要涉及曲菌的侵袭性曲菌肺炎CT表现的临床报道。然后二次人工检索实体器官移植后, 纳入有关实体器官移植后侵袭性曲菌肺炎CT表现的文献, 排除重复性研究和不典型报道。

结果与结论: 实体器官移植后侵袭性肺曲霉病典型的胸部CT表现包括结节、肿块、实变以及磨玻璃影。随感染时间依次出现晕征、反晕征、空洞和空气半月征。这些征象的发生率的不同可能与CT检查时间和早期抗真菌治疗已经真菌预防性治疗有关。有意义的结果是侵袭性肺曲霉病征象与患者预后的关系。无实变或肿块和小腔空洞存在可能与更好预后相关。大结节、多发梗死性实变、肾脏替代治疗和持久性的血清半乳糖聚糖阳性是90d的死亡率独立的预测因子。而代表出血的晕征与90d的死亡率无关。尽管报告较少, 用CT肺血管造影诊断侵袭性真菌性肺炎是有前景的诊断手段, 可以早期发现反映侵袭性血管受累的血管闭塞征, 其敏感性和特异性优于晕征, 与血清曲菌半乳糖聚糖试验近似。

CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation

Dong Xin, Li Hai-bin (Department of Radiology, the 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

Abstract

BACKGROUND: The morbidity and mortality of lung infection after solid organ transplantation remains high, especially the opportunistic aspergillosis infection. The early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis is difficult.

OBJECTIVE: To summarize the CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation.

METHODS: The VIP database, CNKI database, Medline database, Highwire database and Foreign Journals Integration System were retrieved with the key words of “solid organ transplantation/renal transplantation/liver transplantation/lung transplantation/heart transplantation, aspergillosis, fungus, mold, pulmonary invasive, tomography computerized” in Chinese and English for the articles published from January 2001 to October 2012. The clinical reports related with the CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis among the reports of

董莘, 男, 1963年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 1986年解放军第四军医大学毕业, 主任医师, 主要从事CT、MR影像诊断方面的研究。

dongxin1963@sina.com

通讯作者: 董莘, 主任医师, 解放军第309医院放射科, 北京市 100091
dongxin1963@sina.com

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344
(2013)44-07777-08

收稿日期: 2013-03-05

修回日期: 2013-03-30
(201303059/D·C)

Dong Xin, Chief physician,
Department of Radiology, the
309th Hospital of PLA, Beijing
100091, China
dongxin1963@sina.com

Corresponding author: Dong
Xin, Chief physician,
Department of Radiology, the
309th Hospital of PLA, Beijing
100091, China
dongxin1963@sina.com

Received: 2013-03-05
Accepted: 2013-03-30

pulmonary aspergillosis infections and the fungus or mold lung infections were selected. Secondary manual retrieval of solid organ transplantation was performed, and the literatures on the CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation were included. Reproductive research and atypical report were excluded.

RESULTS AND CONCLUSION: The typical chest CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation included nodules, masses, consolidations and ground-glass opacities. With infection time prolonged, the halo sign, reversed halo sign, cavitis and air crescent sign appeared successively. Different incidences of these signs may be associated with the time interval between onset to a CT examination, fungus preventive treatment time and early antifungal treatment. Meaningful results are the relationship between invasive pulmonary aspergillosis signs and the prognosis of patients. No consolidations or masses and presence of small cavitis may be related with a better prognosis. Greater nodules, multi-infarct consolidation, renal replacement therapy and persistent positive serum galactomannan is a 90-day independent predictor for mortality. Halo sign on behalf of bleeding has nothing to do with the 90-day mortality. Although the report is less, the CT pulmonary angiography is a promising diagnostic tool for the diagnosis of invasive fungal pneumonia, which can early detect the vascular occlusion used to reflect the invasive vascular involvement, and its sensitivity and specificity are better than the halo sign, and approximate to serum galactomannan test.

Subject headings: organ transplantation; pulmonary aspergillosis; angiography; bacterial infections; tomography, X-ray computed

Dong X, Li HB. CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(44):7777-7784.

0 引言 Introduction

实体器官移植后肺部感染的发病率和死亡率居高不下,尤其是作为机会感染的曲霉^[1-4]。影像在肺部感染的诊断中起着关键作用。虽然CT并不被推荐患者的初步评估,但是它比X射线平片更敏感、更特异^[3]。当临床强烈怀疑肺炎,而胸片是正常的或不确定的或非特异性的,必须实施CT检查。CT可以确定是否存在伴随异常,如淋巴结肿大,胸腔积液和/或脓胸,以及是否有空洞形成。此外,CT扫描可以引导支气管肺泡灌洗或经皮或经支气管肺活检。它还可以发现潜在病变,尤其是在吸收不全的肺炎内肿瘤导致的支气管阻塞。在一个特定的临床背景下,CT表现可以影响临床治疗或指示临床怀疑方向^[1]。

引起实体器官移植受者肺部感染的微生物谱是相似的。发病率从高到低排序是肺移植、心脏移植、肝移植和肾移植^[2]。按发病时间,实体器官移植接受者肺部感染存在所谓的“感染时间表”^[2],即3个阶段。第1阶段为移植后第1个月,主要易发生移植前潜伏的感染,主要与外科手术的操作及未经处理的供者潜伏感染有关,或发生医院内传播的细菌及真菌感染,院内细菌感染占主导地位,类似的普通外科人口,而机会感染则较少见。第2阶段为移植后最初6个月,这期间患者处于最高持续的免疫抑制状态,主要为机会性感染,主要为各种病毒及真菌感染。第3阶段为移植6个月以后,大多数患者由于移植器官相对稳定,而减少免疫抑制剂的用量,感染与一般人群相似,多为社区获得性肺炎,机会性感染的发生不常见,但在需要增强免疫抑制以治疗慢性或排斥反应和急性排斥反应反

复发作的患者仍然很普遍。

引起原发性真菌性肺炎的大多是皮炎芽生菌,荚膜组织胞浆菌或粗球孢子菌,其次是申克孢子丝菌,隐球菌,曲菌或毛霉菌等菌属。发生于严重免疫妥协者的真菌感染包括曲霉菌、新型隐球菌、念珠菌以及毛霉菌病。

曲菌广泛存在于室外环境(土壤,植物残体)和室内环境,包括医院。引起肺疾病的曲菌主要是烟曲霉,感染途径是吸入。正常宿主吸入曲菌芽孢,并不导致疾病;已有空洞性肺疾病者,在空洞内形成曲菌球;哮喘和囊性纤维化患者,引起变应性支气管肺曲霉菌病;轻度免疫缺陷和慢性肺病患者,引起慢性病坏死性霉菌病;最后,也是最严重的,在严重免疫妥协患者,引起侵袭性肺曲霉菌病^[5-6]。侵袭性肺曲霉菌病也见于危重患者和慢性阻塞性肺疾病患者^[5]。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间: 2002年1月至2012年9月。

检索词:

中文检索词: 实体器官移植/肾移植/肝移植/肺移植/心脏移植, 曲菌, 真菌, 霉菌, 肺, 侵袭性, 体层摄影术, X线计算机。

英文检索词: solid organ transplantation/renal transplantation/liver transplantation/lung transplantation/ heart transplantation, aspergillosis, fungus, mold, pulmonary invasive, tomography computerized.

检索数据库: 维普, CNKI, Medline, highwire,

Foreign Journals Integration System.

检索文献量: 检索文献数量总计 107 篇。

1.2 检索方法

纳入标准: ①关于肺曲菌感染和真菌或霉菌肺感染中主要涉及曲菌的侵袭性曲菌肺炎CT表现的临床报道。②二次人工检索实体器官移植后。研究对象限定为人类。发表类型限定为临床研究。

排除标准: ①重复性研究。②病例数<5例, ③不典型报道。④综述和讲座。

1.3 质量评估 每项研究分别提出以下信息: 第一作者; 文献发病时间; 样本量; CT描述侵袭性曲菌肺炎特点。

2 结果 Results

2.1 纳入文献基本情况 初检得到107篇文章, 全部为英文。阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关11篇, 内容重复性的研究41篇, 共保存55篇文章做进一步的分析。其中重点研究实体器官移植后侵袭性肺曲霉病CT表现的文献26篇。文献全部为临床研究, 其中3篇研究对象来源于同一单位同一时间范围的病例, 排除2篇, 保留1篇, 其余27篇作为对照。

文献[1-8]研究了侵袭性肺曲霉病的临床和影像表现, 文献[9-12]研究了实体器官移植后侵袭性肺曲霉病CT表现, 文献[14-18]研究了CT晕征的诊断意义, 文献[22-30]研究了CT反晕征的诊断意义, 文献[31-33]研究了CT半月征的诊断意义, 文献[34-39]研究了实变、磨玻璃影等其他征象的诊断意义, 文献[49-55]研究了CT血管造影的诊断意义。

2.2 结果描述

2.2.1 侵袭性肺曲霉病的易感因素和诊断 侵袭性肺曲霉病的发病率逐年增高。尸检报告侵袭性肺曲霉病占全部真菌感染的60%。在中性白细胞减少症者, 死亡率超过50%, 而在造血干细胞移植接受者, 死亡率高达90%^[7-8]。肺曲霉病的易感因素包括, 长期嗜中性白血球减少症(< 500细胞/mm³, >10 d)、移植(风险最高的是肺移植和造血干细胞移植)、长期(>3周)和大剂量的皮质激素治疗、血液系统恶性肿瘤、化疗、AIDS晚期和慢性肉芽肿病^[5]。

侵袭性肺曲霉病诊断依然严峻。在严重免疫妥协患者, 早期诊断侵袭性肺曲霉病是困难的。诊断的金标准是通过胸腔镜或开胸肺活检获得的肺组织病理检查^[5]。痰标本中分离出曲菌的意义取决于宿主的免疫状态。在免疫功能正常者, 它几乎总是代表定植, 无临床意义。然而, 免疫妥协患者痰标本中分离出曲菌高度预示侵袭性肺曲霉病, 反之, 阴性的痰

标本不能排侵袭性肺曲霉病。在已证实侵袭性肺曲霉病, 血培养罕有阳性结果^[5-6]。

在疾病的早期阶段, 病变多为非特异性改变, 胸片用处不大。常见的表现包括圆形密度, 代表肺梗死的以胸膜为基底的楔形肺浸润和空洞。胸腔积液少见。CT, 尤其是薄层CT, 是非常有用的检查方法^[7]。常规使用薄层CT导致更早地发现病变, 改善治疗结果。它还有助于进一步引导发现病原体, 如支气管镜和开胸肺活检^[7]。侵袭性肺曲霉病典型的胸部CT表现包括结节、肿块、实变以及磨玻璃影, 见表1。

表1 实体器官移植后侵袭性肺曲霉病典型的胸部CT表现

作者	发表时间	发病时间(d)	大结节	肿块	实变	多发微结节	晕征
Park等 ^[9]	2008	32	12	12	1		4
Qin等 ^[10]	2012	31	16	9	5		20
Park等 ^[11]	2011	54	29		28	12	13
Lim等 ^[12]	2012	48	27		33		13
总计			84		67		50

作者	发表时间	发病时间(d)	反晕征	空洞	磨玻璃影	小叶中央性	病例数
Park等 ^[9]	2008	32	8	5		3	13
Qin等 ^[10]	2012	31	17	17			25
Park等 ^[11]	2011	54	21	13	16	3	50
Lim等 ^[12]	2012	48	22	13	23	3	46
总计			68	48	39	9	134

2.2.2 结节和肿块 结节和肿块是侵袭性肺曲霉病最常见的CT表现, 结节是指一个局灶性, 圆形的密度增高影, 至少是中等程度边缘清楚, 直径≤3 cm, 大结节通常是指>1 cm的结节。肿块是指表现为直径>3 cm的致密影(不管其轮廓、边缘或密度特征)。Greene^[13]报告235例侵袭性肺曲霉病, 发现94%的患者至少存在一个结节; Park等^[9]报告13例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 12例表现为结节和肿块; Qin等^[10]报告25例肝移植后侵袭性肺曲霉病, 64%的病例表现为结节, 36%的病例表现为肿块; Lim等^[12]报告46例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 其中59%的病例表现为结节; Park等^[11]报告50例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 56%的病例表现为大结节, 26%表现为微结节(<1 cm)。

结节或肿块周围通常出现磨玻璃密度区, 称CT晕征^[14-16]。病理学检查发现结节代表局灶性梗死, 而晕征代表肺泡出血。结节中央坏死可以出现空洞。最初作为诊断侵袭性肺曲霉病的特异征象。然而随后发现这个征象既不敏感也不特异。晕征还可见

于转移瘤、支气管泡癌、隐源性间质性肺炎和嗜酸细胞性肺炎或其他真菌感染^[5]。晕征通常为侵袭性肺曲霉病的早期表现,随着疾病的进展,晕征倾向于逐渐消失^[14-16]。Caillot等^[17]的报告显示侵袭性肺曲霉病在发病的0, 3, 7, 14 d晕征的发生率分别为96%、68%、22%和19%,他们的结论是晕征是侵袭性肺曲霉病最早的放射学表现,但是短暂的,在感染发生3 d后,其发生率快速下降。Brodoefel等^[18]的报告显示侵袭性肺曲霉病在发病的1, 4, 8, 16 d,晕征的发生率分别为88%、63%、37%和18%,Lim等^[12]报告晕征在发病的2周减少1半,在4周内完全消失。所以在如此狭窄的时间窗内,尽早对高危患者实施CT检查,以探测晕征的存在是非常重要的。早期系统抗真菌治疗可能影响晕征的发生率。尽管存在争议,基于CT早期征象的抗真菌治疗与基于曲菌半乳甘露聚糖试验的抗真菌治疗可能更可靠,因为曲菌半乳甘露聚糖不大可能在肺部出现病灶前就呈阳性^[19-20]。尽管普遍认为在一定的临床背景下,在早期侵袭性肺曲霉病的患者经常可以观察到晕征。并非所有的作者均报告同样高的发生率。事实上,报告的晕征发生率差异很大,范围从25%-95%^[9-15-17,21],这些差异是否与观察者之间定义的不同还是与CT扫描时间窗选择的不同有关尚不清楚。

与晕征的表现相反,在高分辨胸部CT肺窗上观察,还可见病灶中心密度低呈磨玻璃状,周围是新月形或环形高密度,厚度至少2 mm。称反晕征^[22-23]。这种表现是由于中心为低密度由肺泡间隔浸润和细胞碎片,周围环形或新月形高密度是肺泡管机化性肺炎或致密、均匀肺泡间细胞浸润所导致的致密气腔实变。Wahba等^[24]报告189例侵袭性真菌性肺炎,37例侵袭性毛霉菌性肺炎中7例(19%)可见反晕征;132例侵袭性肺曲霉病仅1例(< 1%)可见反晕征。似乎侵袭性肺曲霉病不常表现为反晕征。但是随后Marchiori等^[25]的报告发现在79例各类表现为反晕征的病例中,有7例(8.86%)是侵袭性肺曲霉病。而最近的两个实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的报告,反晕征发生率分别高达68%和47.83%^[11,12]。反晕征亦代表肺梗死的表现,随时间可演变为空洞。除真菌感染以外,反晕征最常见于隐源性机化性肺炎,还见于肺结核、肺梗死以及结节病等^[26-29]。Marchiori等^[25]讨论了侵袭性肺曲霉病反晕征,Lim等^[10]的报告描述为梗死性实变的形态学特征,发现内部呈网状结构,外部实变环厚度> 1 cm并有胸腔积液,强烈地提示侵袭性真菌性肺炎。

尽管大部分文献都强调晕征的诊断意义,但实际在严重免疫妥协的患者,发现肺内直径> 1 cm的结节,无论是否并有晕征,更可能代表侵袭性肺曲霉

菌病,而不是其他非真菌感染^[30]。这些侵袭性肺曲霉病患者,在病变的不同阶段,还可见结节和肿块内的空洞以及空气半月征^[31-32]。特别是空气半月征是一个较晚的侵袭性肺曲霉病征象。为一个半月形空气积聚,半月形空气影将空洞壁与洞内肿块分开^[33]。该征象通常被认为是曲菌移植到已有的空洞内或在血管侵袭性曲菌病中梗死的肺收缩的结果^[10,12,17-18,31,32]。Caillot等^[17]的报告显示侵袭性肺曲霉病在发病的3, 7, 14 d,空气半月征的发生率分别为8%、28%和63%,气腔实变的发生率分别为31%、50%和18%。因此,空气半月征对侵袭性肺曲霉病诊断非常有用,但对于指导治疗的意义不大,因为此时患者已经渡过了中性粒细胞减少阶段。空气半月征同样也见于其他疾病,包括结核病、Wegener肉芽肿、空洞内出血和肺癌^[26-27,28,31-32]。Qin等^[10]报告25例肝移植后侵袭性肺曲霉病,20%的病例表现为空气半月征。Lim等^[12]报告46例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病,仅1例(2%)表现为空气半月征。Park等^[11]报告50例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病,仅2例(4%)表现为空气半月征。空气半月征发生率如此之大,最大的可能是选择的病例处于不同的病变阶段。

2.2.3 实变 实变也是侵袭性肺曲霉病常见的CT表现,通常位于近胸膜的边缘,边界可以清楚或模糊,典型的呈基底紧贴胸膜的三角形高密度影。这种实变代表曲霉菌引起出血性肺梗死,中央为坏死的肺组织(反晕征),周围的晕圈代表坏死周围出血区(晕征)。邻近胸膜面实变病灶可引起胸膜凹陷,但其程度较肺癌为重并伴有邻近胸膜增厚^[22-24]。另外报告逐渐增多的是非血管侵袭性模式的实变,CT表现为单侧或双侧肺段或肺叶性实变,病变内有时见支气管充气征。在病理上为渗出或化脓性肺炎。病变初期边缘模糊,进入亚急性期,病灶边缘趋于清楚,较大病变常伴有纤维索条影。肺部病灶吸收较一般肺炎炎症较慢时,CT征象呈浸润状态是其特征之一。免疫功能抑制者,肺泡实变可更为广泛。CT征象缺乏特异,主要与非特异性肺炎鉴别^[34-36]。Park等^[9]报告13例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病,1例表现为实变。Qin等^[10]报告25例肝移植后侵袭性肺曲霉病,20%的病例表现为实变,Lim等^[12]报告46例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病,72%的病例表现为肿块和实变,其中48%可见梗死性实变(反晕征)。Park等^[11]报告50例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病,72%的病例表现为肿块和实变,其中42%可见梗死性实变(反晕征)。然而,Xu等^[34]回顾性分析了23例非血行感染的侵袭性肺曲霉病的早期CT表现,发现12例(52%)表现为实变,大部分实变沿支气管走行和胸膜下发布,此外,磨玻璃影外,其他征象少见。他们的结论是非血行感

染的侵袭性肺曲霉病的早期CT表现与急性支气管炎近似, Althoff Souza等^[36]比较了32例免疫妥协宿主肺侵袭性肺曲霉病和22例肺念珠菌感染的CT表现, 结果显示肺侵袭性肺曲霉病84%(27/32)的病例表现为实变, 肺念珠菌感染50%(11/22)的病例表现为实变, 二者比较差异有显著性意义($P=0.01$)。提示实变可能更多地发生在肺侵袭性肺曲霉病。

2.2.4 磨玻璃影 磨玻璃影是指CT图像上表现为肺密度轻度增加, 但仍可显示血管影和支气管的区域, 此征象常为早期肺部疾患的表现, 缺乏特异性, 可见于各种炎症、水肿、纤维化及肿瘤等病变, 这种特征表现是由气腔不完全充盈、间质轻度增厚、肺泡部分萎陷、正常呼气末或肺血容量增加造成, 由于其密度浅淡, 仍可见血管影, 可与肺实变鉴别^[37-38]。Park等^[9]报告13例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 无1例表现为磨玻璃影。Lim等^[10]报告46例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 50%的病例表现为磨玻璃影。Park等^[11]报告50例实体器官移植后肺侵袭性肺曲霉病, 31%的病例表现为磨玻璃影。Xu等^[34]回顾性分析了23例非血行感染的侵袭性肺曲霉病的早期CT表现, 发现14例(61%)表现为磨玻璃影, 其中双侧10例, 单侧4例。主要累及两肺中野和下野。此外, 除气腔实变外, 其他征象少见。提示在非血行感染的侵袭性肺曲霉病, 磨玻璃影可能是其早期CT表现。Freitas等^[35]报告6例血液肿瘤和骨髓干细胞移植后白细胞减少症以及免疫妥协宿主的肺侵袭性肺曲霉病, 发现最常见的CT表现是结节(5/6)和实变(2/6), 亦有3个病例表现为磨玻璃影, 然而, 这种磨玻璃影均无一例外地伴随着结节和实变。他们的结论是在肺侵袭性肺曲霉病出现磨玻璃影, 均为伴随征象, 无特异性诊断意义。Althoff Souza等^[36]比较了32例免疫妥协宿主肺侵袭性肺曲霉病和22例肺念珠菌感染的CT表现, 结果显示肺侵袭性肺曲霉病44%(14/32)的病例表现为磨玻璃影, 肺念珠菌感染64%(14/22)的病例表现为磨玻璃影, 二者比较无显著性意义($P>0.1$)。提示磨玻璃影可以发生在不同的真菌性肺炎。

2.2.5 其他征象 实体器官移植后侵袭性肺曲霉病其他征象包括, 支气管周围浸润、树芽征、胸腔积液等, 这些征象既不常见, 也不特异^[4]。

2.2.6 预测出血 Horger等^[31]的45例回顾性研究显示, 没有早期HRCT征象(结节, 实变, 支气管周围浸润)能够预测患者的结果或进展为肺出血。然而, 发生存在大的空洞病变或实变靠近较大的肺血管容易导致肺出血。

2.2.7 实体器官移植后与白细胞减少症侵袭性肺曲霉病的放射学模式 侵袭性肺曲霉病放射学模式被分为血管侵袭型或气道侵袭型^[39], 前者应满足以下3个

表现中至少2个: ①晕征。②梗死形实变。③内部低密度、空洞或空气新月征。后者应满足以下3个表现中至少2个: ①小气道病变。②支气管周围实变。③支气管扩张。当CT表现同时满足血管侵袭型或气道侵袭型时, 被认为是组合型。当CT表现不能满足上述的任何标准时, 则称不确定型。简化以上模式为两种, 血管侵袭性和非血管侵袭性模式。前者被定义为血管侵袭型或组合型, 而后者被定义为气道侵袭型或不确定型。Park等^[11]报告50例实体器官移植后无白细胞减少症和60例白细胞减少症的侵袭性肺曲霉病, 发现前者实变或肿块和晕征的发生率低于后者(分别为56%, 26%和78%, 55%)。作者认为实体器官移植后与白细胞减少症侵袭性肺曲霉病的放射学模式有所不同, 前者倾向于非血管侵袭性模式, 而后者更倾向于血管侵袭性模式。然而, 同期有关实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的文献并未进一步证实这一特点^[9,10,12]。

2.2.8 侵袭性肺曲霉病征象与患者预后的关系 Lim等^[12]报告46例实体器官移植后证实或高度可能的侵袭性肺曲霉病。发现生存者的实变或肿块发生率明显低于死亡者(62%:93%)。生存者比死亡者更常见出现空洞(43%:13%), 并且明显为较小的空洞(7.5 cm^3 : 19 cm^3)。随访CT显示生存者的晕征在4个星期内迅速吸收, 其实变、梗死性实变及其内部低密度区的范围随着时间推移逐渐减小, 在2周内减小一半大小。大结节持续存在7 d(84%), 随后缓慢吸收。他们的结论是实变或肿块是实体器官移植接受者侵袭性肺曲霉病最常见的CT表现。无实变或肿块和小腔空洞存在可能与更好预后相关。治疗后每个模式吸收的时间各不相同。Park等^[11]报告50例实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 多变量分析显示大结节、多发梗死性实变、肾脏替代治疗和持久性的血清曲菌半乳糖甘露聚糖阳性是90 d的死亡率独立的预测因子。而代表出血的晕征与90 d的死亡率无关。

2.2.9 CT肺动脉造影诊断侵袭性肺曲霉病的价值 Sonnet等^[40]用增强CT肺动脉造影研究诊断侵袭性真菌性肺炎, 主要是侵袭性肺曲霉病和侵袭性毛霉菌肺炎。他们定义肺部病变边缘的肺动脉中断而无血管内和血管周围病变的征象为血管闭塞征。在CT肺血管造影上, 5例组织病理学侵袭性真菌性肺炎, 4例被发现存在血管闭塞征。这其中只有2例病变存在CT晕征。表明血管闭塞征在诊断侵袭性真菌性肺炎优于晕征。在另外9例病变, CT肺血管造影显示未闭塞的肺部血管而除外了侵袭性真菌性肺炎的诊断。这9个例最终诊断为瘢痕、血肿、淋巴瘤、非典型分枝杆菌感染和弥漫性肺泡损伤。最近Stanzani等^[41]的研究进一步证实了CT肺血管造影在诊断侵袭性真菌性肺炎的优势。他们的21例侵袭性真菌性肺炎中, 19例(90%)

表现为肺血管闭塞征阳性; 15例非侵袭性真菌性肺炎中, 仅1例表现为肺血管闭塞征阳性, 为金黄色葡萄球菌脓毒栓塞。CT肺血管造影肺血管闭塞征诊断侵袭性真菌性肺炎的敏感性和特异性分别是83%和93%。优于晕征的敏感性和特异性。与Sonnet等^[40]的研究结果相似, 敏感性和特异性分别是80%和100%。

既往的回顾性研究肺侵袭性肺曲霉病主要为免疫妥协的白细胞减少症、骨髓干细胞移植后宿主, 见表2。

表2 非实体器官移植后侵袭性肺曲霉病典型的胸部CT表现

作者	发表时间	研究内容	病例数
Li等 ^[6]	2011	CT征象	52
Yoon等 ^[14]	2011	CT征象	7
Caillot等 ^[17]	2001	晕征和半月征的演变	25
Brodoefel等 ^[18]	2006	病变大小的演变	40
Weisser等 ^[19]	2005	结合CT征象的血清曲菌半乳糖甘露聚糖的诊断价值	52
Ji等 ^[20]	2011	CT征象与血清曲菌半乳糖甘露聚糖水平的相关性	124
Wahba等 ^[24]	2008	反晕征的鉴别诊断	132
Marchiori等 ^[25]	2012	反晕征的鉴别诊断	7
Millito等 ^[30]	2010	CT征象	66
Hogger等 ^[31]	2005	CT征象	45
Kim ^[32]	2001	半月征的诊断价值	21
Xu等 ^[34]	2012	CT征象	23
Freitas等 ^[35]	2009	CT征象	6
Althoff Souza等 ^[36]	2006	CT征象	32
Girmenia等 ^[39]	2012	CT征象	109
Sonnet等 ^[40]	2005	血管闭塞征的诊断价值	10
Stanzani等 ^[41]	2012	血管闭塞征的诊断价值	4
Kami等 ^[42]	2002	CT征象	48
Hachem等 ^[43]	2006	临床表现与CT征象的关系	47
Hauggaard等 ^[44]	2002	临床表现与CT征象的关系	21
Brook等 ^[45]	2009	侵袭性肺曲霉病早期CT表现	22
Greene等 ^[46]	2007	晕征的诊断意义	235
Horge等 ^[47]	2005	反晕征的诊断意义	43
Brodoefel等 ^[48]	2006	病变影像的动态演变	40
Caillot等 ^[49]	2010	白细胞减少症背景下病变影像的动态演变	30
Kawel等 ^[50]	2011	侵袭性肺曲霉病与淋巴瘤的CT鉴别诊断	35
Bruno等 ^[51]	2007	侵袭性肺曲霉病与细菌性肺炎的CT鉴别	68
Hidalgo等 ^[52]	2009	结合CT征象的血清曲菌半乳糖甘露聚糖的诊断价值	28

3 讨论 Discussion

CT表现主要是结节、肿块、实变以及磨玻璃影^[8,14,30,31,34-36,39,42-45]。随感染时间依次出现晕征^[17,46]、反晕征^[24-25,47]、空洞和空气半月征^[17,33]、动态演变^[17,18,48-49]、与其他疾病的鉴别诊断^[24-25,50-51]、结合CT征象的血清曲菌半乳糖甘露聚糖的诊断价值以及血管

闭塞征的诊断价值^[19-20,40-41,52]。而实体器官移植后肺侵袭性肺曲霉病研究较少^[9-12], 今后需对照以往研究进行征象、病变演变, 特别是CT血管造影方面的研究, 以便早期快速地诊断肺侵袭性肺曲霉病。

侵袭性肺曲霉病的发病率逐年增高, 尸检报告侵袭性肺曲霉病占全部真菌感染的60%以上, 主要发生在白细胞减少症、骨髓干细胞移植以及实体器官移植的病人。随着实体器官移植的增加和免疫抑制剂的应用, 产生大量免疫妥协患者。所以, 早期、快速、准确地诊断侵袭性肺曲霉病并及时治疗对提高移植患者生存率有着重要的意义。CT, 尤其是薄层CT和CT肺血管造影无疑对侵袭性肺曲霉病的诊断起着关键作用。

有关白细胞减少症、骨髓干细胞移植患者患侵袭性肺曲霉病的CT表现报告较多, 而实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的CT报告相对较少, 其CT特点是否与白细胞减少症、骨髓干细胞移植后侵袭性肺曲霉病有所不同尚不为临床熟知。

实体器官移植后侵袭性肺曲霉病典型的胸部CT表现包括结节、肿块、实变以及磨玻璃影。随感染时间依次出现晕征、反晕征、空洞和空气半月征。Park等^[11]比较了实体器官移植后无白细胞减少症和60例白细胞减少症的侵袭性肺曲霉病的CT特点, 发现前者实变或肿块和晕征的发生率低于后者。作者认为实体器官移植后的侵袭性肺曲霉病放射学模式倾向于发生非血管侵袭性模式, 而白细胞减少症侵袭性肺曲霉病更倾向于血管侵袭性模式。然而, 同期有关实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的文献并未进一步证实这一特点。这些征象的发生率的不同可能与CT检查时间和早期抗真菌治疗已经真菌预防性治疗有关。

有意义的观察是侵袭性肺曲霉病征象与患者预后的关系。Lim等^[12]发现实体器官移植后侵袭性肺曲霉病生存者的实变或肿块发生率明显低于死亡者。生存者比死亡者更常见出现空洞, 并且明显为较小的空洞。他们的结论是无实变或肿块和小腔空洞存在可能与更好预后相关。Park等^[11]的多变量分析显示实体器官移植后侵袭性肺曲霉病, 大结节、多发梗死性实变、肾脏替代治疗和持久性的血清曲菌半乳糖甘露聚糖阳性是90 d的死亡率独立的预测因子。而代表出血的晕征与90 d的死亡率无关。更多与预后相关的征象有待于进一步研究^[53-54]。

尽管报告较少, 用CT肺血管造影诊断侵袭性真菌性肺炎是有前景的诊断手段, 可以早期发现反映侵袭性血管受累的血管闭塞征, 其敏感性和特异性优于晕征, 与血清曲菌半乳糖甘露聚糖试验近似, 是非常有前景的诊断方法^[55]。

实体器官移植是治疗实体器官功能衰竭的有效

治疗手段, 而侵袭性肺曲霉病已成为导致移植失败和死亡的主要原因之一, 掌握实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的影像特点, 早期、快速、准确地诊断侵袭性肺曲霉病并及时治疗对提高移植患者生存率有着重要的意义。

作者贡献: 董莘进行文章设计, 文献检索为李海斌, 董莘成文并审校, 董莘对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 实体器官移植后侵袭性肺曲霉病典型的胸部 CT 表现包括结节、肿块、实变以及磨玻璃影。随感染时间依次出现晕征、反晕征、空洞和空气半月征。这些征象的发生率的不同可能与 CT 检查时间和早期抗真菌治疗已经真菌预防性治疗有关。侵袭性肺曲霉病已成为导致移植失败和死亡的主要原因之一, 掌握实体器官移植后侵袭性肺曲霉病的影像特点, 早期、快速、准确地诊断侵袭性肺曲霉病并及时治疗对提高移植患者生存率有着重要的意义。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Küpeli E, Eyüboğlu FÖ, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(3): 202-212.
- [2] Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(1):22-48.
- [3] Batista MV, Costa SF, Shikanai-Yasuda MA, et al. Current treatment options for invasive aspergillosis. *Drugs Today (Barc)*. 2013;49(3):213-226.
- [4] Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: The radiologist's perspective. *Diagn Interv Imaging*. 2012; 93(6):431-440.
- [5] Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156-1574.
- [6] Wichmann D, Kluge S. Invasive pulmonary aspergillosis in the ICU: an emerging disease? *Intensive Care Med*. 2013 Jan 22.
- [7] Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology*. 2012;17(6):913-926.
- [8] Li XS, Zhu HX, Fan HX, et al. Pulmonary fungal infections after bone marrow transplantation: the value of high-resolution computed tomography in predicting their etiology. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(20):3249-3254.
- [9] Park YS, Seo JB, Lee YK, et al. Radiological and clinical findings of pulmonary aspergillosis following solid organ transplant. *Clin Radiol*. 2008;63(6):673-680.
- [10] Qin J, Fang Y, Dong Y, et al. Radiological and clinical findings of 25 patients with invasive pulmonary aspergillosis: retrospective analysis of 2150 liver transplantation cases. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):e429-435.
- [11] Park SY, Lim C, Lee SO, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect*. 2011;63(6):447-456.
- [12] Lim C, Seo JB, Park SY, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clin Radiol* 2012;67(12): 1179-1186.
- [13] Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*. 2005;43 Suppl 1:S147-154.
- [14] Yoon SH, Park CM, Goo JM. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients without air-meniscus sign and underlying lung disease: CT findings and histopathologic features. *Acta Radiol*. 2011;52(7):756-761.
- [15] Parrón M, Torres I, Pardo M, et al. The halo sign in computed tomography images: differential diagnosis and correlation with pathology findings. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(7): 386-392.
- [16] Lee YR, Choi YW, Lee KJ, et al. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. *Br J Radiol*. 2005;78(933):862-865.
- [17] Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1): 253-259.
- [18] Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(2):404-413.
- [19] Weisser M, Rausch C, Droll A, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1143-1149.
- [20] Ji Y, Xu LP, Liu DH, et al. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(5): 759-764.
- [21] Park SY, Kim SH, Choi SH, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis*. 2010; 12(4):309-315.
- [22] Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, et al. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *Lung*. 2012;190(4):389-394.
- [23] Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, et al. The Diagnostic Value of Halo and Reversed Halo Signs for Invasive Mold Infections in Compromised Hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9): 1144-1155.
- [24] Wahba H, Truong MT, Lei X, et al. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(11):1733-1737.

- [25] Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest*. 2012;141(5):1260-1266.
- [26] Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, et al. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2012;85(1017):1226-1235.
- [27] Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, et al. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia. *Lung*. 2012;190(4):389-394.
- [28] Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):462-475.
- [29] Marchiori E, Zanetti G, Irion KL. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):1324-1327.
- [30] Milito MA, Kontoyiannis DP, Lewis RE, et al. Influence of host immunosuppression on CT findings in invasive pulmonary aspergillosis. 2010;48(6):817-823.
- [31] Horger M, Hebart H, Einsele H, et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? *Eur J Radiol*. 2005;55(3):437-44.
- [32] Fred HL, Gardiner CL. The air crescent sign: causes and characteristics. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(3):264-265.
- [33] Tonelli AR, Khalife WT, Cao M. Spherules, hyphae, and air-crescent sign. *Am J Med Sci*. 2008;335(6):504-506.
- [34] Xu SC, Qiu LH, Liu WY, et al. Initial computed tomography findings of invasive pulmonary aspergillosis in non-hematological patients. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(17): 2979-2985.
- [35] Freitas DB, Piovesan AC, Szarf G, et al. Outbreak of invasive pulmonary aspergillosis among patients hospitalized in a bone marrow transplant ward: tomographic findings. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):931-936.
- [36] Althoff Souza C, Müller NL, Marchiori E, et al. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients: a comparative study of the high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging*. 2006;21(3):184-189.
- [37] Battista G, Sassi C, Zompatori M, et al. Ground-glass opacity: interpretation of high resolution CT findings. *Radiol Med*. 2003; 106(5-6):425-444.
- [38] Diederich S. High resolution computed tomography of the lungs: ground glass opacity and its differential diagnosis. *Radiologe*. 2010;50(12):1141-1152.
- [39] 39. Girmenia C, Guerrisi P, Frustaci AM, et al. New category of probable invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(10):990-996.
- [40] Sonnet S, Buitrago-Tellez CH, Tamm M, et al. Direct detection of angioinvasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed patients: preliminary results with high-resolution 16-MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):746-751.
- [41] Stanzani M, Battista G, Sassi C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):610-616.
- [42] Kami M, Kishi Y, Hamaki T. The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An autopsy-based retrospective study of 48 patients. *Mycoses*. 2002;45(8):287-294.
- [43] Hachem R, Sumoza D, Hanna H. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer*. 2006;106(7):1581-1586.
- [44] Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol*. 2002;43(3):292-298.
- [45] Brook O, Guralnik L, Hardak E. Radiological findings of early invasive pulmonary aspergillosis in immune-compromised patients. *Hematol Oncol*. 2009;27(2):102-106.
- [46] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):373-379.
- [47] Horger M, Einsele H, Schumacher U. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT. *Br J Radiol*. 2005;78(932):697-703.
- [48] Brodoefel H, Vogel M, Hebart H. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(2):404-413.
- [49] Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol*. 2010;74(3): e172-175.
- [50] Kawel N, Schorer GM, Desbiolles. Discrimination between invasive pulmonary aspergillosis and pulmonary lymphoma using CT. *Eur J Radiol*. 2011;77(3):417-425.
- [51] Bruno C, Minniti S, Vassanelli A. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging*. 2007;22(2):160-165.
- [52] Hidalgo A, Parody R, Martino R. Correlation between high-resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis. *Eur J Radiol*. 2009;71(1):55-60.
- [53] Kwon JC, Kim SH, Park SH, et al. Prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;72(3):284-292.
- [54] Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2012;96(6):748-757.
- [55] Herbrecht R, Roedlich MN. Earlier diagnosis of angioinvasive pulmonary mold disease: is computed tomography pulmonary angiography a new step? *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):610-616.