

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.07.010
文章编号: 1005-8982 (2025) 07-0060-05

综述

肾移植术后侵袭性肺曲霉病的诊治进展*

彭悦, 周江桥

(武汉大学人民医院 器官移植科, 湖北 武汉 430060)

摘要: 侵袭性曲霉菌感染属于侵袭性真菌感染中的一类, 是一种机会性感染疾病。肾移植是终末期肾脏疾病的有效治疗手段, 侵袭性曲霉病严重影响肾移植术后患者的生存质量。曲霉菌病可发生于肺部、腹部、皮肤等部位, 以肺部感染最多见, 往往缺乏特异性的临床表现。随着临床诊断技术的发展, 除肺部 CT 外, 还可以通过纤维支气管镜、二代测序、聚合酶链式反应、基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱、半乳甘露聚糖和 β -D-葡聚糖试验、T2 磁共振成像进行识别诊断。伏立康唑是目前临床治疗侵袭性肺曲霉病的首选药物。近年来, 免疫治疗的尝试也有望成为侵袭性肺曲霉病治疗的新方案。该文对肾移植术后侵袭性肺曲霉病的诊断和治疗作一综述, 整理了临床对侵袭性肺曲霉病诊治的最新策略和存在的问题, 为肾移植术后侵袭性曲霉菌肺炎的诊治提供理论参考。

关键词: 侵袭性肺曲霉病; 肺部感染; 肾移植; 半乳甘露聚糖

中图分类号: R519

文献标识码: A

Progress in the diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis after kidney transplantation*

Peng Yue, Zhou Jiang-qiao

(Department of Organ Transplantation, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China)

Abstract: Invasive aspergillosis, a subset of invasive fungal infections, represents a critical opportunistic complication in immunocompromised renal transplant recipients. Despite renal transplantation being a definitive therapy for end-stage renal disease, invasive pulmonary aspergillosis profoundly compromises post-transplant survival and quality of life. Clinically, IPA frequently manifests with nonspecific symptoms such as cough, dyspnea, and fever, often delaying definitive diagnosis. Advances in diagnostic modalities have revolutionized IPA detection, extending beyond conventional thoracic computed tomography to multimodal strategies including fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage, next-generation sequencing, polymerase chain reaction, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, galactomannan antigen assays, β -D-glucan testing, and T2-weighted magnetic resonance imaging. Voriconazole continues to serve as the cornerstone of antifungal therapy, while emerging immunomodulatory strategies aimed at recalibrating host immunity show transformative potential. This review systematically evaluates contemporary diagnostic paradigms, evidence-based therapeutic algorithms, and persistent challenges in IPA management, offering actionable insights to refine clinical decision-making for transplant-associated aspergillosis.

Keywords: invasive pulmonary aspergillosis; pulmonary infection; renal transplantation; galactomannan

曲霉菌是一个繁多的真菌属, 常继发于免疫缺陷患者, 如实体器官移植术后、严重粒细胞缺乏、

收稿日期: 2024-11-11

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82170664)

血液系统恶性肿瘤等。目前对人类健康造成危害最重要的是烟曲霉菌,其次是黄曲霉菌、黑曲霉菌、土曲霉菌等^[1],其孢子可存在于空气中,由呼吸道进入肺部,在健康人群中可被免疫系统清除掉。器官移植技术在近代医学发展中迅速崛起,我国每年器官捐献数>5 000例,位居世界第二。肾移植手术已经成为治疗终末期肾病的有效手段^[2]。但肾移植受者术后需终身服用免疫抑制剂,抗排斥的同时会导致受者的免疫力降低,机会性感染特别是真菌感染的发生率升高。侵袭性曲霉菌是肾移植受者常见的致病菌之一,感染部位以肺部最多见。侵袭性肺曲霉病发病较隐蔽,早期诊断困难,因此病情难以控制。侵袭性曲霉菌肺炎也是影响移植物和受者长期存活的重要因素。故而早期诊断和有效的治疗方案不仅对控制肺部感染至关重要,也可改善移植物的存活率和受者的远期生存。本文从肾移植术后侵袭性肺曲霉病的诊断和治疗方面新进展作一综述。

1 流行病学及危险因素

曲霉菌在自然环境中无处不在,在免疫功能低下的宿主中可引起潜在的致命感染。呼吸道感染是曲霉菌最常见的感染途径,其中73%的致病株为烟曲霉菌,74%~78%的侵袭性曲霉病局限于肺部^[3],而肾移植受者侵袭性肺曲霉病的发病率为0.7%~4.0%。一项多中心病例对照研究结果显示,早期侵袭性肺曲霉病的总体病死率为61%,移植物丢失的发生率为25%,移植前诊断慢性阻塞性肺疾病、过去的3个月内发生急性排斥反应、移植失败、长期大剂量使用皮质类固醇、使用血管活性药物、长期在重症监护室住院、移植后需要血液透析、细菌血流感染、老年等均是移植后3个月内发生侵袭性肺曲霉病的危险因素^[4],而因免疫抑制过度引起的移植后并发症如肺炎、结核病、巨细胞病毒感染、移植后淋巴细胞增生性疾病等是肾移植后晚期发生侵袭性肺曲霉病的独立危险因素^[5]。

2 临床表现

侵袭性肺曲霉病患者无特异性的临床表现,可出现发热、咳嗽,部分患者可伴有胸痛、咯血等症状。也正因为侵袭性肺曲霉病缺乏特异性的临

床表现,所以早期诊断非常困难,且容易被误诊。有报道称,侵袭性肺曲霉病的误诊率高达78%^[6],这也是侵袭性肺曲霉病患者病死率升高的重要因素之一^[7]。

3 诊断

肾移植术后患者侵袭性肺曲霉病早期诊断困难是导致治疗失败、移植物丢失及患者病死率上升的重要原因^[8]。侵袭性肺曲霉病患者病程不同,肺部CT也可呈不同表现,早期可呈边界清楚的致密病灶,伴或不伴晕轮征,或呈楔形、节段、肺叶实变^[9];晚期病灶坏死吸收形成空洞,典型的病灶在CT影像下呈新月征^[10]。当肾移植术后患者出现发热、咳嗽等呼吸道症状时,应首先完善肺部CT。

3.1 血清学检查

半乳甘露聚糖(Galactomannan, GM)和 β -D-葡聚糖是真菌细胞壁的一种多糖组成成分,当机体感染侵袭性曲霉菌时,GM经菌丝释放进入人体血液和体液中,在肾移植受者中,血清GM的敏感性为58%^[11]。曲霉特异性IgG是机体在感染曲霉菌后产生的特异性免疫抗体,可在感染者的血清中被检测到,研究表明,GM联合曲霉特异性IgG检测对侵袭性肺曲霉病的诊断价值明显提高,且敏感性和特异性也较高^[12]。

3.2 肺泡灌洗液

血清标本中G试验受许多因素影响,这直接影响到检测方法的灵敏性^[13]。感染早期血液(1, 3)- β -D葡聚糖水平较低^[14],因此,在侵袭性肺曲霉病早期,血清中G试验的假阳性率较高^[15]。有文献报道,支气管肺泡灌洗液GM试验的准确率、敏感性、特异性分别为85.0%、86.7%和83.3%,血液GM试验的准确率、敏感性、特异性均为80%,表明肺泡灌洗液GM试验检测对侵袭性肺曲霉病的诊断价值更高^[16]。国外有研究显示,血清GM敏感性为61%~79%,肺泡灌洗液GM敏感性为58%~90%^[17],因此,肺泡灌液和血清GM检测一同被推荐为诊断侵袭性肺曲霉病的标记^[18]。

3.3 聚合酶链反应

聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术是分子生物学检测方法,其能够直接检测曲霉菌的种属^[19],同时鉴定与三唑类药物耐药性相关的

基因突变^[20]。PCR可直接检测血清、肺泡灌洗液样本中的曲霉菌DNA。相关文献报道,血清样本PCR检测的敏感性为79.2%,特异性为79.6%,肺泡灌洗液PCR检测的敏感性和特异性分别为77%和94%^[21]。但PCR技术同时可检测到死亡孢子和菌丝的DNA,因此,不适合用来监测抗真菌治疗的疗效评估^[22],但其为临床高度怀疑但与影像学结果不一致的患者提供了早期诊断的机会。

3.4 二代测序

二代测序(next-generation sequencing, NGS)是一种新型的诊断技术,也称高通量测序,可对微生物的核酸序列进行识别^[23]。从获取的血液、肺泡灌洗液样本中提取DNA,将测序的结果与数据库中现有的核苷酸序列进行比对,还可鉴定临床少见的病原菌及耐药基因^[24-25]。随着数据库的扩大,NGS可常规作为禁忌进行侵入性活检的辅助检查。

3.5 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)可用于阳性培养物中霉菌种属的鉴定,为抗真菌药物选择提供指导^[26]。多项研究报道了丝状真菌的鉴定率为15%~97%^[27],已被广泛用于真菌分离株。但缺乏标准化处理和完整的数据库限制了该技术的临床应用。此外,如病理活检、曲霉菌GM侧流试验、T2磁共振成像等辅助检查手段均可有助于疾病诊断。

4 治疗和预防

早期规范的抗真菌用药是治疗的关键,肾移植术后发生严重侵袭性肺曲霉病时,原则上需要减少或停止免疫抑制剂使用。抗真菌药物的选择需结合患者个体情况,充分考虑药物本身毒副作用如肝毒性、肾毒性等对肾移植受者带来的影响。

临床治疗侵袭性肺曲霉病的抗真菌药物主要包括棘白菌素类、多烯类、三唑类。据国内外研究报道,伏立康唑是目前侵袭性肺曲霉病治疗和预防的首选药物,用药期间监测药物浓度^[28-29]。艾沙康唑、两性霉素B为二线用药方案^[30]。三唑类药物主要通过抑制羊毛甾醇14 α -脱甲基酶来阻断麦角甾醇的合成,进而影响细胞膜的形成;棘白菌素类药物通过阻断1,3- β -葡聚糖合酶,从而抑制细胞

壁的形成;多烯类药物与含麦角甾醇的真菌膜相互作用,达到破坏菌膜的效果,但也可与含胆固醇的细胞膜作用,造成对宿主细胞的损害。伏立康唑是肾移植受者感染侵袭性肺曲霉病一线治疗方案,根据相关药理学文献显示,伏立康唑经肝脏P450同工酶代谢,耐受性良好,常见的不良反应为视觉障碍、发热、皮疹、呕吐、腹泻等,药物浓度建议控制在0.5~5.0 $\mu\text{g/mL}$,过高可导致肝功能受损,推荐使用剂量4 mg/(kg·12 h)静脉滴注(用药第1天),负荷剂量6 mg/kg静脉滴注,或200 mg/12 h口服,负荷剂量400 mg/12 h(用药24 h后)口服^[31-32]。棘白菌素类药物和多烯类药物可在发生药物不耐受或治疗失败时作为二线药物,若单药治疗效果欠佳或病情严重,可酌情联合用药。两性霉素B脂质体不通过肝脏CYP450酶代谢,10%以原型经尿液和粪便排出,耐受性良好,常见不良反应为寒颤、高热、严重头痛、肾功能损害等,推荐3 mg/(kg·d)作为初始治疗,维持剂量为3~5 mg/(kg·d),从小剂量开始逐渐增量。卡泊芬净主要在肝脏内被代谢为非活性产物,蛋白结合率约为97%,耐受性良好,常见的不良反应为皮疹、皮肤潮红、瘙痒感、发热等,推荐首次剂量为70 mg/d,后减量为50 mg/d。伏立康唑口服生物利用度高(>83%),成本相对静脉给药低,便于给药,可作预防侵袭性肺曲霉病时的首选给药途径。

肾移植受者在接受侵袭性肺曲霉病治疗时必须仔细考虑药物的相互作用。三唑类是CYP3A4同工酶的抑制剂,会大幅提高钙调磷酸酶(Calcineurin, CNI)类和西罗莫司等药物的血药浓度^[33]。接受伏立康唑治疗时,建议将CNI剂量减少50%~60%,西罗莫司减少75%~90%。若与艾沙康唑同时使用,则需将他克莫司剂量减少70%,用药期间,需检测药物浓度。

器官移植医师在临床应优化手术和免疫抑制治疗方案,尽量避免使用大剂量免疫抑制剂,缩短使用广谱抗生素的时间,严格掌握各种侵入性操作的适应证,减少不必要的侵入性操作,尽早拔除留置导管,缩短静脉通道保留时间,从而预防真菌感染的发生^[34]。肾移植受者术后应避免暴露在可能被曲霉孢子污染的环境中,如园林落叶、污水土壤、植物根茎等,应避免直接接触。如无法避免,

应做好个人防护,穿靴子和长裤,尤其是戴好手套和口罩,推荐佩戴N95口罩避免粉尘吸入^[35],接触土壤和灰尘后洗手。对于存在感染因素的患者,伏立康唑口服剂型是目前较为推荐用预防侵袭性肺曲霉病的药物,生物利用度可达74%~94%。

5 总结

随着器官移植技术和免疫抑制剂的进步,肾移植术后侵袭性肺曲霉病的发病率在不断升高,但其发病隐匿、临床症状不典型的特点易造成误诊和治疗延误,从而导致患者预后不佳甚至死亡。多种检测手段的联合使用有助于疾病的诊断,新的标志物及检测技术正在提高对侵袭性肺曲霉病的及时诊断。肾移植受者免疫抑制剂和抗真菌药物方案的优化,免疫抑制剂的减量或停药的决策在治疗过程中起重要作用。用药期间需检测药物浓度,严密观测药物副作用,在出现耐药性、严重药物副反应时,应及时调整用药方案。总之,做好肾移植受者的术后预防,早诊断、早治疗,才能提高患者生活质量和生存期。

参考文献:

- [1] CHEN Y C, KUO S F, WANG H C, et al. Azole resistance in *Aspergillus* species in Southern Taiwan: an epidemiological surveillance study[J]. *Mycoses*, 2019, 62(12): 1174-1181.
- [2] NANAYAKKARA D D, SCHAENMAN J. Screening of donors and recipients for infections prior to solid organ transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2019, 24(4): 456-464.
- [3] CAMARGO J F, HUSAIN S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(4): 569-577.
- [4] GAVALDA J, LEN O, SAN JUAN R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(1): 52-59.
- [5] PANACKAL A A, DAHLMAN A, KEIL K T, et al. Outbreak of invasive aspergillosis among renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 75(7): 1050-1053.
- [6] ZHANG R R, WANG S F, LU H W, et al. Misdiagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a clinical analysis of 26 immunocompetent patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5075-5082.
- [7] RUSSO A, FALCONE M, VENA A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients: analysis of a 14-month prospective clinical experience[J]. *J Chemother*, 2011, 23(5): 290-294.
- [8] 邓斐文. 实体器官移植术后真菌感染的防治[J]. *器官移植*, 2022, 13(4): 448-454.
- [9] 张静. 慢性阻塞性肺疾病患者肺曲霉病诊断和评估中的几个问题[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(7): 601-603.
- [10] LIM C, SEO J B, PARK S Y, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation[J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(12): 1179-1186.
- [11] 张蕾, 赵钊, 沈彦, 等. 半乳甘露聚糖化学发光法与酶联免疫法检测对侵袭性肺曲霉病诊断价值的比较[J]. *中国真菌学杂志*, 2024, 19(3): 268-272.
- [12] 谷雨, 赵滢, 李婕, 等. 血清半乳甘露聚糖联合曲霉特异性免疫球蛋白G检测在肺曲霉病诊断中的价值[J]. *牡丹江医学院学报*, 2023, 44(5): 40-43.
- [13] ORASCH T, PRATTES J, FASERL K, et al. Bronchoalveolar lavage triacetylfusarinine C (TAFC) determination for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies[J]. *J Infect*, 2017, 75(4): 370-373.
- [14] TETSUKA N, YAGUCHI T, MACHIDA H, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to azole-resistant *Aspergillus lentulus*[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(3): 362-363.
- [15] 赵万富. G试验联合白介素-6、白介素-10和半乳甘露聚糖检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发侵袭性肺部真菌感染的早期诊断价值[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(14): 2670-2672.
- [16] 刘欣, 李艳红, 宋婵婵. 支气管肺泡灌洗液G试验、GM试验及血清半乳甘露聚糖检测对肺侵袭性曲霉菌感染的早期诊断价值[J]. *实验与检验医学*, 2023, 41(3): 277-279.
- [17] FREEMAN WEISS Z, LEON A, KOO S. The evolving landscape of fungal diagnostics, current and emerging microbiological approaches[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(2): 127.
- [18] PATTERSON T F, THOMPSON G R 3rd, DENNING D W, et al. Executive summary: 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): 433-442.
- [19] WHITE P L, WINGARD J R, BRETAGNE S, et al. *Aspergillus* polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(8): 1293-1303.
- [20] SCHAUWVLIEGHE A F A D, VONK A G, BUDDINGH E P, et al. Detection of azole-susceptible and azole-resistant *Aspergillus* coinfection by cyp51A PCR amplicon melting curve analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(11): 3047-3050.
- [21] CRUCIANI M, MENGOLI C, BARNES R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD009551.
- [22] HAIDAR G, FALCONE B A, NGUYEN M H. Diagnostic modalities for invasive mould infections among hematopoietic stem cell transplant and solid organ recipients: performance characteristics and practical roles in the clinic[J]. *J Fungi (Basel)*, 2015, 1(2): 252-276.

- [23] 郭凌云, 李勤静, 刘钢, 等. 二代测序技术在临床微生物领域中的应用进展[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 396-399.
- [24] 张蕾, 闫智慧, 王玉超. 儿童全身播散性隐球菌病 1 例报道并文献复习[J]. 中华全科医学, 2021, 19(3): 520-522.
- [25] 王美玉, 王文博, 李翠娟. 二代基因测序技术联合半乳甘露聚糖检测对重症肺炎合并真菌感染的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(6): 25-30.
- [26] 李振, 钱增堃, 刘福荣, 等. MALDI-TOF MS 技术在真菌鉴定中的应用[J]. 安徽医学, 2022, 43(4): 479-481.
- [27] NORMAND A C, CASSAGNE C, GAUTIER M, et al. Decision criteria for MALDI-TOF MS-based identification of filamentous fungi using commercial and in-house reference databases[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 25.
- [28] HUSAIN S, CAMARGO J F. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases community of practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13544.
- [29] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.
- [30] 徐贝雪. 抗真菌药物临床应用及研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2435-2440.
- [31] 潘胜辉, 孙江波, 徐剑. 肝移植术后侵袭性曲霉菌病的诊疗进展[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(15): 1194-1200.
- [32] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南(2016 年版)[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(5): 300-305.
- [33] GROLL A H, TOWNSEND R, DESAI A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4[J]. Transplant Infectious Disease, 2017, 19(5): e12751.
- [34] 彭雪松. 侵袭性真菌感染的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9): 975-977.
- [35] HUSAIN S, CAMARGO J F. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases community of practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13544.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 彭悦, 周江桥. 肾移植术后侵袭性肺曲霉病的诊治进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(7): 60-64.

Cite this article as: PENG Y, ZHOU J Q. Progress in the diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis after kidney transplantation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(7): 60-64.