



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.002

· 综述与讲座 ·

变应性支气管肺曲霉病的诊治进展

施静 刘先胜

【摘要】 变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 是机体对烟曲霉过敏引起的变态反应性炎症性疾病。外周血及肺组织内嗜酸粒细胞增多是其特征之一。烟曲霉特异性免疫球蛋白 E (IgE) 是目前 ABPA 的最佳筛查指标。口服糖皮质激素是 ABPA 的基础药物, 抗真菌药物能减少气道内真菌负荷。血清总 IgE 可用于监测 ABPA 对治疗的反应。

【关键词】 变应性支气管肺曲霉病; 哮喘

【中图分类号】 R562.2

【文献标识码】 A

变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 在我国多发生于支气管哮喘 (简称哮喘) 患者, 作为一种嗜酸粒细胞增多相关肺疾病 (EPD), 其外周血及肺组织内嗜酸粒细胞常显著增多, 临床表现包括哮喘、反复出现的肺部阴

影, 可伴有支气管扩张^[1]。在欧美国家, 肺囊性纤维化并发 ABPA 更为多见。ABPA 还可发生于其他肺部疾病患者, 包括支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等。由于缺乏社区数据, ABPA 在普通人群中患病率仍不确定。在哮喘患者中 ABPA 患病率为 0.8% ~ 41.4%^[2]。在我国该病并非罕见, 国内研究结果显示, ABPA 在哮喘中比例为 2.50% ~ 4.86%^[3,4]。由于临床医师对该病普遍认识不足, 常导致误诊或漏诊。而早期诊断和治疗,

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科

通讯作者: 刘先胜, E-mail: doctorliu69@126.com

EPD 在不同阶段表现不一, 在某一阶段未发现继发性病因的依据并不能完全排除继发性 EPD。当初步诊断为特发性 EPD 后, 还需要密切随访, 结合患者治疗反应来论证或随时调整诊断^[1,3]。

六、总结

EPD 是一组涉及多个学科的异质性疾病, 临床医生对其认知普遍不足, 其病因繁多, 目前任何单一指标都无法对 EPD 患者进行准确诊断, 其诊断思路主要遵循以下原则: 先排查继发病因, 再考虑特发因素; 先覆盖常见病因, 再考虑少见疾病; 综合患者特征进行个体化病因筛查。从寻找 EPD 病因角度出发, 根据可利用的医疗资源, 制定全面合理的诊疗策略, 从而提高 EPD 诊断效率, 必要时可予诊断性治疗, 形成“全面评估-治疗-随访再评估-调整诊断-治疗”的诊疗流程。

参 考 文 献

- [1] 广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(1): 21-35.
- [2] Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2023, 43(2): 289-322.
- [3] 张筱娟, 赖宁, 张清玲. 《嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识》解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(9): 731-734.

- [4] Grisar-Tal S, Itan M, Klion AD, et al. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(10): 594-607.
- [5] Sibille A, Corhay JL, Louis R, et al. Eosinophils and Lung Cancer: From Bench to Bedside [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5066.
- [6] Bernheim A, McLoud T. A Review of Clinical and Imaging Findings in Eosinophilic Lung Diseases [J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208(5): 1002-1010.
- [7] Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 649-660.
- [8] Rosenberg CE, Khoury P. Approach to Eosinophilia Presenting With Pulmonary Symptoms [J]. Chest, 2021, 159(2): 507-516.
- [9] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(7): 514-521.
- [10] 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 (2022 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(12): 1169-1179.
- [11] Barry J, Gadre A, Akuthota P. Hypersensitivity pneumonitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis and other eosinophilic lung diseases [J]. Curr Opin Immunol, 2020, 66: 129-135.
- [12] Allen J, Wert M. Eosinophilic Pneumonias [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(5): 1455-1461.
- [13] Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2022, 97(1): 129-148.
- [14] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3): 607-612. e9.
- [15] Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients [J]. Radiology, 2000, 216(3): 773-780.
- [16] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7): 561-565.

(收稿日期: 2023-07-01)

(本文编辑: 余晓曼)

可控制病情,防止患者出现不可逆的支气管肺损伤。本文对 ABPA 的发病机制、诊断和治疗进行综述,以供临床参考。

一、发病机制

ABPA 的发病机制尚未完全阐明。遗传易感性是 ABPA 的重要发病因素。曲霉定植具有很强的遗传基础,气道中存在生长活跃的真菌是导致 ABPA 的先决条件。基因突变 rs35699176 导致转录因子 ZNF77 在支气管上皮中表达受损,从而导致支气管上皮细胞完整性受损和促进分生孢子黏附、发芽和生长的细胞外基质蛋白上调^[5-6]。ABPA 患者的 IL-4 受体和 IL-13 细胞因子途径中也发现了遗传缺陷^[5]。人类白细胞抗原(HLA)DR2 和 DR5 也与 ABPA 发病相关^[5]。烟曲霉在气道中的持续存在和 2 型适应性免疫反应是 ABPA 的两项关键致病机制^[5]。烟曲霉的分生孢子具有免疫惰性,疏水性的 RodA 蛋白组成分生孢子的疏水表面棒层^[5]。分生孢子在气道黏液中发芽成菌丝,并脱落棒层。在脱落棒层时,真菌产物激活肺上皮细胞,释放 IL-33、IL-25 和胸腺基质淋巴细胞生成素^[5]。通过肺 2 型免疫淋巴细胞(ILC2s)产生大量的 2 型细胞因子^[5]。与侵袭性曲霉菌病不同,真菌菌丝不穿透 ABPA 的肺组织,而是滞留在支气管黏液栓中^[5]。真菌生长导致几种真菌蛋白和蛋白酶的释放,使肺上皮细胞的损伤永久存在^[5]。ILC2s 还与 CD4⁺T 淋巴细胞相互作用,促进适应性免疫反应^[5]。最近的研究探索了 Th2 型免疫转移的途径,包括烟曲霉通过 JAK-STAT1 途径诱导的干扰素信号传导,或蛋白酶活化受体 2 和酪氨酸蛋白磷酸非受体 11 的激活,这两种途径均导致促进 Th1 的趋化因子(CXCL10)水平降低^[7-8]。先天和适应性免疫反应导致以嗜酸粒细胞为主的气道炎症、气道高反应性、IgE 合成增加和黏液产生^[5]。

二、病理

ABPA 的病理学特征为支气管腔内黏液嵌塞、嗜酸粒细胞性肺炎、富含嗜酸粒细胞的非干酪性肉芽肿和支气管扩张。支气管黏液嵌塞和嗜酸粒细胞性肺炎几乎在所有病例中均可看到。ABPA 中的过敏性黏蛋白由嗜酸粒细胞等炎症细胞组成,偶尔还有夏科-莱登晶体。富含嗜酸粒细胞的非干酪性肉芽肿由淋巴细胞、浆细胞和嗜酸粒细胞包围的组织细胞组成,有或没有真菌菌丝^[5]。

三、临床表现

ABPA 常表现为哮喘控制不佳,其他临床特点包

括发热、咯血、疲劳等,约 1/3 的患者咳褐色黏液栓。少数患者无症状。听诊正常或可闻及哮鸣音,当黏液堵塞时,局部呼吸音降低。杵状指并不常见,在疾病晚期,可见肺动脉高压和呼吸衰竭的相应表现^[5]。

四、辅助检查

1. 外周血嗜酸粒细胞计数:大部分 ABPA 患者外周血嗜酸粒细胞数量增多,76% 的患者外周血嗜酸粒细胞计数 > 500 个/ μ l,41% 的患者 > 1 000 个/ μ l^[9]。然而,外周血嗜酸粒细胞数量与 ABPA 肺嗜酸粒细胞炎症并不平行^[5]。即使外周血嗜酸粒细胞计数正常,诱导痰或支气管肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞数量仍可升高^[5,10-11]。为避免激素使用对外周血嗜酸粒细胞计数的影响,专家共识将未使用糖皮质激素时外周血嗜酸粒细胞计数 > 500 个/ μ l 作为诊断 ABPA 的一项标准,该阈值诊断 ABPA 的敏感度接近 75%^[5,12]。

2. 血清总 IgE:血清总 IgE 是诊断和监测 ABPA 治疗的重要指标。一旦怀疑 ABPA,应尽早进行治疗前完成总 IgE 测定,因激素治疗可导致血清总 IgE 的快速下降。关于诊断 ABPA 的血清总 IgE 阈值,目前大多学者建议为 > 1 000 IU/ml,其敏感度和特异度分别为 91% 和 73%,也有学术组织提出 > 500 IU/ml 作为诊断界值,其特异度和敏感度分别为 98% 和 50%^[5,12-13]。我国《变应性支气管肺曲霉病专家共识(2022 年修订版)》建议,如满足其他诊断条件,总 IgE < 1 000 IU/ml 也可考虑诊断。作为 ABPA 的筛选指标,血清总 IgE 的敏感度和特异度均低于烟曲霉特异性 IgE^[13]。总 IgE 有助于 ABPA 的治疗效果监测,随着临床改善其水平持续下降^[5]。尽管临床和影像学缓解,但总 IgE 水平多不会降至正常^[5]。因此,需要多次随访为每个患者确定基线值,有助于识别病情是否加重^[5]。

3. 烟曲霉特异性 IgE:烟曲霉特异性 IgE 是筛查哮喘患者中 ABPA 的首选,以 > 0.35 kUA/L 为临界值,其敏感度和特异度分别为 100% 和 72%^[9]。烟曲霉特异性 IgE 对于监测 ABPA 治疗效果及识别 ABPA 是否加重方面没有明显价值^[5]。

4. 曲霉皮肤试验:皮肤试验可皮内进行,也可使用皮肤点刺法。阳性结果提示存在针对烟曲霉的特异性 IgE 抗体,其诊断 ABPA 的敏感度为 88% ~ 94%^[9]。皮肤试验的敏感度低于烟曲霉特异性 IgE,因而仅作为筛查 ABPA 的次优工具^[5]。

5. 烟曲霉特异性 IgG:烟曲霉特异性 IgG 可通过免疫沉淀法(双凝胶扩散和反免疫测定技术)或酶免疫测定法检测。在一项系统综述中,免疫沉淀法和酶免疫测定法的合并敏感度分别为 69% 和 85%,故应优先

使用酶免疫测定法,而不是传统的免疫沉淀法^[9]。

6. 胸部影像学:ABPA 影像学表现有中心性支气管扩张、黏液嵌塞、小叶中心性结节、实变、马赛克衰减等^[9]。中心性支气管扩张是 ABPA 的特征性异常,通常发生在上叶,约 1/3 的患者会延伸到外周^[5]。另一个典型的异常是支气管的黏液嵌塞^[5]。这种 CT 影像上高高衰减黏液栓(比棘旁骨骼肌密度高)是 ABPA 的特异性表现^[5]。高衰减黏液栓的存在表明疾病严重和未来加重的风险^[5]。在病程后期可能出现胸膜纤维化^[5]。部分 ABPA 患者无影像学异常称为血清型 ABPA (ABPA-S)^[5]。

7. 痰液检查:ABPA 患者痰液显微镜检查结果常见嗜酸粒细胞及曲霉菌丝。痰烟曲霉培养阳性率为 34%~60%^[9]。然而,烟曲霉由于其普遍存在,可在除 ABPA 外的各种肺部疾病中检出,其培养阳性并非为 ABPA 诊断所必需^[9]。在治疗前进行痰培养及药敏试验可指导抗真菌药物的使用,以及排除或治疗其他微生物感染。

8. 肺功能检查:肺功能检查有助于评估 ABPA 患者肺功能受损程度,但不能用于 ABPA 诊断。第一秒用力呼气容积 (FEV₁) 连续测量可作为评估 ABPA 治疗反应的客观标准^[9]。应避免进行支气管激发试验,否则可能会导致严重的支气管痉挛^[5]。

9. 其他检查:目前用于诊断 ABPA 的曲霉抗原为粗抗原,常与其他真菌发生交叉反应^[5,9]。重组抗原 rAsp f1、rAsp f2 和 rAsp f4 对烟曲霉具有特异性,rAsp f3 和 f6 与其他真菌存在交叉反应^[5]。最近一项研究显示,在 4.47kUA/L 的临界值下,rAsp f1 IgE 诊断 ABPA 的敏感度和特异度分别为 89% 和 100%^[14]。rAsp f1 IgE 检测在未来可能被广泛用于 ABPA 的诊断。

五、诊断和鉴别诊断

1. 诊断:1977 年 Patterson 等首次提出 ABPA 的诊断标准,但该标准中各诊断项目具有相同的权重,不能体现各项目在诊断中的价值^[15]。2013 年国际人类和动物真菌学会 (ISHAM) 专家组提出了新的诊断标准,并于 2021 年进行了修订:(1)满足以下所有标准:①哮喘;②曲霉特异性 IgE > 0.35 kUA/L;③血清总 IgE > 500 IU/ml;(2)并满足以下至少两条:①烟曲霉特异性 IgG > 27 mgA/L;②胸部 CT 检查结果示支气管扩张;③外周血嗜酸粒细胞 > 500 个细胞/ μ l^[13]。但 2021 年 ISHAM 修订版诊断所需的检查项目费用高,且普通医疗机构并不具备相应的检查条件。2017 年我国变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识及 2022 年修订版在 2013 年 ISHAM 诊断标准的基础上,结合我国的疾病

分布特点和临床实际情况,提出了以下诊断标准[须具备第(1)项及第(2)项中的全部条目和第(3)项中的至少 2 条]:(1)相关疾病:①哮喘,特别是难治性哮喘或重症哮喘;②其他疾病:支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病、肺囊性纤维化等。(2)必需条件:同时具备:①血清烟曲霉特异性 IgE 水平升高 (>0.35 kUA/L)或烟曲霉皮肤试验速发反应阳性;②血清总 IgE 水平升高,通常 >1 000 U/ml,如满足其他条件,≤1 000 U/ml 也可考虑诊断。(3)其他条件:①外周血嗜酸粒细胞 > 0.5×10^9 /L;使用糖皮质激素者可正常,以往的检查结果可作为诊断条件;②影像学检查结果为与 ABPA 一致的肺部阴影:一过性病变包括实变、结节、“牙膏征”或“指套征”、游走性阴影,早期轻度的支气管扩张经治疗后可恢复;持久性病变包括支气管扩张、胸膜肺纤维化等;③血清烟曲霉特异性 IgG 抗体水平升高^[1]。

2. 鉴别诊断

(1) ABPA 需与其他 EPD 相鉴别,如嗜酸粒细胞性哮喘、嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)、IgG4 相关性疾病、感染相关嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病、特发性嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病等。

①嗜酸粒细胞性哮喘是哮喘的常见表型,外周血中的嗜酸粒细胞增多,但很少超过 10%。诱导痰中嗜酸粒细胞升高,支气管黏膜、黏膜下及肺组织中可见嗜酸粒细胞浸润^[16]。对烟曲霉致敏患者烟曲霉特异性 IgE 水平升高或烟曲霉皮肤试验速发反应阳性,但血清总 IgE < 1 000 U/ml,血清真菌 IgG 阴性,可与 ABPA 相鉴别。

②EGPA 是一种罕见的多系统炎症性疾病,属于抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎,其特征是哮喘样表现、嗜酸粒细胞增多和血管炎^[17]。EGPA 可累及全身多个系统,部分患者 ANCA 阳性,而 ABPA 不累及肺外器官(不包括上呼吸道),烟曲霉特异性 IgE 水平升高,烟曲霉皮肤试验速发反应阳性,血清烟曲霉特异性 IgG 抗体升高,胸部 CT 检查结果常见中心性支气管扩张等可与 EGPA 相鉴别。

③IgG4 相关性疾病为多器官受累的自身免疫疾病,呼吸系统受累患者可无症状,或出现鼻塞、失嗅、咳嗽、喘息等,影像学表现为肺门或纵隔淋巴结肿大、支气管壁或支气管血管影增厚、肺小叶间隔增厚、结节影、浸润性阴影、胸膜增厚和(或)胸腔积液、血清 IgG4 水平 > 1 350 mg/L、IgG4/IgG 升高伴低补体血症^[16]。而血清烟曲霉特异性 IgE 水平、血清烟曲霉特异性 IgG 抗体正常,烟曲霉皮肤试验速发反应阴性,可与 ABPA 相鉴别。

④感染相关嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病,包括

寄生虫、真菌等引起的嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病。详细的病史采集、感染相关检查、烟曲霉特异性 IgE、烟曲霉特异性 IgG 抗体、烟曲霉皮肤试验等检查有助于感染相关嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病与 ABPA 相鉴别。

⑤特发性嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病为起因不明的 EPD,常出现呼吸困难等呼吸系统症状,肺泡灌洗液伴或不伴血中嗜血性粒细胞计数随增高。血清烟曲霉特异性 IgE 水平、血清烟曲霉特异性 IgG 抗体水平均正常,烟曲霉皮肤试验速发反应阴性,可与 ABPA 相鉴别。

(2)ABPA 需与具有相似影像学表现的肺疾病相鉴别,如肺结核、肺部肿瘤等。ABPA 常表现为上肺病变,约有 30% 患者被误诊为肺结核,肺结核患者常有低热、盗汗、消瘦等症状,痰液或肺泡灌洗液检查结果找到结核分枝杆菌可与 ABPA 相鉴别。ABPA 黏液栓在影像学上类似于团块或团块样阴影,常被误诊为肺部肿瘤,ABPA 患者常有哮喘样症状,可咳出黏液栓,胸部 CT 检查结果表现为“牙膏征”或“指套征”,烟曲霉特异性 IgE 水平升高,可与肺部肿瘤相鉴别。

六、治疗

ABPA 的早期诊断治疗对于预防支气管扩张不可逆损伤至关重要。ABPA 的最佳治疗方案应实现症状的早期控制,防止支气管扩张的进展,并以最少可能的不良事件降低未来加重的风险。

1. 糖皮质激素:糖皮质激素是目前治疗 ABPA 的主要药物,相关文献中报道的口服糖皮质激素治疗主要有两种剂量:中剂量和高剂量。中等剂量方案:泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 1~2 周,然后隔日 0.5 mg/kg 治疗 6~8 周,最后每 2 周减 5~10 mg,直至停药^[18]。高剂量方案:泼尼松 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 6 周,然后 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 6 周,最后每 6 周减 5 mg,直至停药疗程为 6~12 个月^[19]。一项随机对照研究比较了以上两种剂量方案的疗效和药物不良反应,结果显示中等剂量方案和高剂量方案治疗效果相当,而中等剂量方案不良反应明显低于高剂量方案^[20]。虽然吸入糖皮质激素(ICS)不良反应较少,但 ABPA 患者单用高剂量 ICS 并无获益,不应作为一线治疗^[12]。当口服糖皮质激素(泼尼松)减量至 10 mg/d 时,加用 ICS 可用于控制哮喘症状^[12]。

2. 抗真菌治疗:尽管口服糖皮质激素在 ABPA 的治疗中有效,仍有约 50% 患者在激素减量过程中复发,20%~45% 患者对糖皮质激素依赖^[12,19],且在长期使用糖皮质激素后,许多患者出现激素相关不良反

应。在 ABPA 治疗中使用抗真菌药物可通过减少真菌负荷以减少抗原刺激来降低机体免疫反应,从而消除或减少患者对糖皮质激素的需求^[12]。目前临床上用于 ABPA 治疗较多的抗真菌药物为伊曲康唑。一项随机对照研究表明,口服伊曲康唑(200 mg 每次、每日两次)使糖皮质激素依赖型 ABPA 患者显著获益,可减少激素使用剂量达 50% 以上^[21]。伊曲康唑可降低痰液炎症标志物、血清总 IgE 水平和 ABPA 加重频率^[22]。伊曲康唑治疗急性期 ABPA 疗效虽不如泼尼松,但伊曲康唑不良反应比泼尼松少,在减少 ABPA 急性加重方面同样有效^[23]。且伊曲康唑联合泼尼松治疗 ABPA 疗效优于泼尼松单药治疗^[24]。伊曲康唑治疗失败或不耐受的 ABPA 患者,选用伏立康唑或泊沙康唑仍可获益,70% 以上的患者在 3 个月内出现临床改善,75% 的患者能够停止口服糖皮质激素^[25]。相较伏立康唑,泊沙康唑的生物利用度更高,不良反应更低^[25-26]。雾化吸入两性霉素因局部抗真菌作用好,没有全身不良反应而常用于抗真菌治疗。然而,一项多中心单盲随机对照研究显示,两性霉素 B 脂质体雾化并不能降低 ABPA 患者临床加重的风险^[27]。

3. 生物制剂

(1)奥马珠单抗是一种针对 IgE 的人源化单克隆 IgG 抗体。其通过与游离血清 IgE 结合,并下调嗜碱性粒细胞和肥大细胞上 IgE 的细胞表面高亲和力受体进而发挥作用。近年的研究表明奥马珠单抗可减少 ABPA 的加重频率和口服糖皮质激素的剂量,改善肺功能,且耐受性良好^[28]。由于缺乏大样本临床数据,奥马珠单抗治疗 ABPA 的疗效及使用剂量仍需进一步研究。

(2)美泊利单抗是一种针对 IL-5 的人源化单克隆抗体。IL-5 是嗜酸粒细胞分化、激活、迁移和存活的关键介质。有病例报道显示,ABPA 患者予美泊利单抗治疗,临床症状改善、嗜酸粒细胞数量显著下降,FEV₁ 和影像学(如黏液栓)有所改善、无不良反应发生^[29]。贝那利珠单抗是一种 IL-5 α 受体介导细胞溶解的单克隆抗体,能够直接结合嗜酸粒细胞上的 IL-5 受体的 α 亚基。有研究显示,抗 IL-5/5R(美泊利单抗或贝那利珠单抗)可减少 ABPA 患者急性加重频率^[30]。由于样本量较小,仍需大型随机对照研究来明确抗 IL-5/5R 对 ABPA 的疗效^[30]。

(3)度普利尤单抗是一种结合 IL-4R α 并抑制 IL-4 和 IL-13 信号传导的全人源单克隆抗体。1 例 ABPA 患者在先后使用口服糖皮质激素、贝那利珠单抗、伊曲康唑及奥马珠单抗治疗失败后,改用度普利尤单抗治疗,4 个月后其症状完全缓解,口服糖皮质激素能完全

停用,肺功能显著改善,IgE 显著降低^[31]。目前度普利尤单抗治疗哮喘合并 ABPA 的Ⅲ期随机对照研究正在进行(NCT04442269)。

七、总结

ABPA 在临床中并非罕见,临床医师应在哮喘患者中积极筛查,早期诊断和治疗,防止出现支气管扩张及黏液栓形成。作为一种 EPD,应把握其主要临床特点,与其他 EPD 相鉴别。烟曲霉特异性 IgE 是目前 ABPA 最佳筛查指标。血清总 IgE 可用于监测 ABPA 对治疗的反应。ABPA 的治疗方法包括使用糖皮质激素来控制机体免疫反应和使用抗真菌药物减少气道内真菌负荷。生物制剂未来在 ABPA 的治疗中有一定应用前景,尚需大型前瞻随机对照研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 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(2022 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(12): 1169-1179.
- [2] Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with bronchial asthma: a systematic review of global data[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023, 11(6): 1734-1751. e3.
- [3] 马艳良, 张为兵, 余兵, 等. 支气管哮喘患者中变应性支气管肺曲霉病的检出及临床特点初步调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(12): 909-913.
- [4] Lou B, Xu Z, Yang G, et al. Role of Aspergillus fumigatus-Specific IgE in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2019, 178(4): 338-344.
- [5] Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis[J]. Clin Chest Med, 2022, 43(1): 99-125.
- [6] Gago S, Overton NLD, Ben-Ghazzi N, et al. Lung colonization by Aspergillus fumigatus is controlled by ZNF77[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3835.
- [7] Bhushan B, Homma T, Norton JE, et al. Suppression of epithelial signal transducer and activator of transcription 1 activation by extracts of Aspergillus fumigatus[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(1): 87-95.
- [8] Homma T, Kato A, Bhushan B, et al. Role of Aspergillus fumigatus in Triggering protease-activated receptor-2 in airway epithelial cells and skewing the cells toward a T-helper 2 bias[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(1): 60-70.
- [9] Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in India[J]. Clin Exp Allergy, 2023, 53(7): 751-764.
- [10] Wark PA, Saltos N, Simpson J, et al. Induced sputum eosinophils and neutrophils and bronchiectasis severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Eur Respir J, 2000, 16(6): 1095-1101.
- [11] Wang WY, Wan SH, Zheng YL, et al. Value of eosinophil count in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case report[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(27): 8142-8146.
- [12] Agarwal 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.
- [13] Saxena P, Choudhary H, Muthu V, et al. Which are the optimal criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis? A latent class Analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(1): 328-335. e1.
- [14] Muthu V, Singh P, Choudhary H, et al. Diagnostic cutoffs and clinical utility of recombinant Aspergillus fumigatus antigens in the diagnosis of Allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2): 579-587.
- [15] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Ann Intern Med, 1977, 86(4): 405-414.
- [16] 广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(1): 21-35.
- [17] White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(1): 103219.
- [18] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(5): 685-692.
- [19] Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India[J]. Chest, 2006, 130(2): 442-448.
- [20] Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma[J]. Eur Respir J, 2016, 47(2): 490-498.
- [21] Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2000, 342(11): 756-762.
- [22] Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(5): 952-957.
- [23] Agarwal R, Dhooria S, Singh I, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma[J]. Chest, 2018, 153(3): 656-664.
- [24] Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. A randomised trial of prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma[J]. Eur Respir J, 2021, 59(4): 2101787.
- [25] Chishimba L, Niven RM, Cooley J, et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization[J]. J Asthma, 2012, 49(4): 423-433.
- [26] Periselneris J, Nwankwo L, Schelenz S, et al. Posaconazole for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(6): 1701-1703.
- [27] Godet C, Couturaud F, Marchand-Adam S, et al. Nebulised liposomal amphotericin-B as maintenance therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomised, multicentre trial[J]. Eur Respir J, 2022, 59(6): 2102218.
- [28] Jin M, Douglass JA, Elborn JS, et al. Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023, 11(3): 896-905.
- [29] Tolebeyan A, Mohammadi O, Vaezi Z, et al. Mepolizumab as Possible Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review of Eight Cases[J]. Cureus, 2020, 12(8): e9684.
- [30] Dhariwal J, Hearn AP, Kavanagh JE, et al. Real-World Effectiveness of Anti-IL-5/5R Therapy in Severe Atopic Eosinophilic Asthma with Fungal Sensitization[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(6): 2315-2320. e1.
- [31] Mümmeler C, Kemmerich B, Behr J, et al. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2020, 16: 55.

(收稿日期: 2023-07-11)

(本文编辑: 余晓曼)