

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00391

兔肺白念珠菌病 CT 表现与病理变化的关系

谢丽璇,刘士远*,陈友三,刘 镨,薛 峰,张 建

第二军医大学长征医院影像科,上海 200003

[摘要] **目的:**通过动物实验探讨急性期肺白念珠菌病 CT 表现与病理学改变的关系。**方法:**24 只新西兰大白兔随机分为实验组($n=21$)及对照组($n=3$),实验组通过经皮气管穿刺法建立兔肺念珠菌病模型,对照组用同样方法注入生理盐水。于接种后每隔 1 d 行胸部 CT 扫描,观察 CT 表现,并与病理改变进行对照。**结果:**成功建立 13 例兔肺念珠菌病模型,首次 CT 阳性表现出现于接种后 2~10 d,包括实变影 10 例;其中小叶性分布 6 例,病理表现为肺泡炎性渗出;叶段性分布 4 例,病理表现为肺组织坏死或出血性渗出。磨玻璃影 6 例,多与其他征象并发,病理表现为出血或炎性渗出;结节影 3 例,聚集于支气管血管束周围,病理表现为肉芽肿性炎症。**结论:**原发性肺白念珠菌病急性期 CT 表现以实变影最多见,其次为磨玻璃影和结节影,各种征象可并发,不具特征性。

[关键词] 白念珠菌;肺念珠菌病;X 线计算机;体层摄影术;病理学

[中图分类号] R 519.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0391-04

CT appearances and pathology of pulmonary candidiasis: a case control study

XIE Li-xuan, LIU Shi-yuan*, CHEN You-san, LIU Kai, XUE Feng, ZHANG Jian

Department of Diagnosis Imaging, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To analyze the correlation between CT appearances and pathological findings at acute stage pulmonary candidiasis in rabbits. **Methods:** Twenty-four New Zealand rabbits were randomly divided into experimental group and control group. Rabbits in the experimental group were inoculated with *Candida albicans* via percutaneous trachea puncture and those in the control groups were injected with normal saline via the same way. Chest CT scans were performed every other day from the day the inoculations were completed. The scan results were controlled with the pathological findings. **Results:** Pulmonary candidiasis model were confirmed in 13 rabbits. The early CT appearance of pulmonary candidiasis was found from the second day to the tenth day after inoculation. We found consolidation in 10 cases, including 6 sublobe consolidation (intra-alveolar exudates) and 4 lobe or section consolidation (pulmonary infarct or hemorrhage). Ground-glass attenuation (hemorrhage or exudates) was found in 6 cases and often coincided with other CT signs. Nodules were found in 3 cases and often found surrounding the bronchovascular bundle (granulomatous inflammation). **Conclusion:** Consolidation is the major CT findings of primary pulmonary candidiasis at acute stage, followed by ground-glass attenuation and nodules. Various signs can occur simultaneously with no specificity.

[KEY WORDS] *Candida albicans*; pulmonary candidiasis; X-ray computed; tomography; pathology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4): 391-394]

念珠菌为条件致病菌,广泛存在于自然界和正常人的口腔、消化道、阴道和皮肤上,可与机体处于共生状态,一般情况下并不致病。近年来,随着广谱抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛应用,念珠菌和机体之间的平衡被打破,念珠菌已成为侵袭性真菌感染最常见的病原体^[1]。作为人体的正常菌群之一,从呼吸道采集的标本(包括痰、气道吸取物、甚

至支气管肺泡灌洗液等)中分离出念珠菌并不能作为侵袭性感染的证据,患者往往无法明确诊断。由于确诊病例较少,目前该病的影像学描述还很缺乏。因此,本研究通过建立白念珠菌肺部感染动物模型,观察其 CT 表现并与病理改变进行对照,以提高该病的影像学诊断水平。

[收稿日期] 2008-10-13 **[接受日期]** 2008-11-30

[基金项目] 军队“十一五”计划(06MB225)。Supported by the “11th Five-Year Plan” of PLA(06MB225).

[作者简介] 谢丽璇,博士生。E-mail: xielixuan1110@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81886011, E-mail: cjr.liushiyuan@vip.163.com

1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 白念珠菌 ATCC10235 标准株及 SDA 培养基、米粉吐温琼脂培养基等由第二军医大学长征医院真菌实验室提供;所需药物有氯胺酮(0.1 g/支)、阿糖胞苷(50 mg/支)、万古霉素(0.5 g/支)、头孢他啶(1.5 g/支)、庆大霉素(80 mg/支);所有实验操作在上海市公共卫生中心动物中心 P2 实验室内完成。

1.2 动物分组及处理 新西兰大白兔 24 只,雌雄不限,体质量 1.5~2.5 kg,编为 1~24 号并随机分为实验组($n=21$)和对照组($n=3$),于上海市公共卫生中心动物中心 P2 实验室动物房内分笼饲养。免疫抑制及预防细菌感染:实验第 1~5 天,所有兔每日耳缘静脉注射阿糖胞苷 440 mg/m²,6 d 后隔日注射维持低免疫状态;于实验第 1、6 天分别做血常规比较。第 4 天起两组均给予万古霉素 15 mg/kg、头孢他啶 150 mg/kg 静脉注射,每天 1 次;庆大霉素 5 mg/kg 静脉注射,隔日 1 次。菌悬液准备:将白念珠菌转种于 SDA 培养基于 37℃ 温箱培养 3 d 复苏,于接种当天挑取菌落至生理盐水中配成菌悬液,调整浓度为 5.0×10^8 cfu/ml 备用。接种:实验组用 1 ml 一次性无菌注射器吸取菌悬液 0.2 ml,采用经皮气管穿刺法接种,对照组用同样方法注入 0.2 ml 生理盐水。CT 扫描:接种当天于接种前对所有兔行胸部 CT 扫描排除有病变兔,接种后隔日 1 次观察病变进展。标本处理:接种后第 1 天起,观察期为 14 d,于第 14 天处死所有兔,所有死亡兔(自行死亡及处死)取肺标本行真菌培养及病理检查(H-E 染色及 PAS 染色)。

1.3 结果分析及判断标准 CT 图像由 2 位胸部放射诊断专业医师共同阅片,评价内容包括病变的范

围、分布、形态、密度等,真菌培养结果由真菌实验室皮肤科医师鉴定,病理标本由 2 位病理科医师评价。判断标准:(1)真菌培养后镜下鉴定为白念珠菌;(2)观察期内兔胸部 CT 扫描发现病灶;(3)病理标本 H-E 染色镜下发现肺组织炎性病变。满足(1)者视为接种成功,以上 3 条皆成立者视为兔肺白念珠菌病模型建立成功,(1)成立而(2)和(3)不同时成立者视为白念珠菌肺部定植状态(潜伏感染)。

2 结果

2.1 模型建立结果 注射免疫抑制剂第 6 天即接种当天,所有兔(包括对照组)静脉血粒细胞计数较免疫抑制状态诱导前有明显下降,其中粒细胞计数降至 $0.5 \times 10^9/L$ 以下者 17 例,降至 $0.5 \times 10^9 \sim 1 \times 10^9/L$ 者 7 例;接种前所有兔行薄层螺旋 CT 胸部扫描,均未发现异常病灶。21 只实验组兔中 2 只在接种前因麻醉意外死亡,余 19 只按计划接种;对照组 3 只接种等量生理盐水。按照判断标准,实验组 13 只兔肺白念珠菌病模型建立成功,6 例为白念珠菌肺部定植或潜伏感染状态;对照组在观察期内胸部 CT 扫描均未发现异常,真菌培养阴性。所有兔除 2 只在接种后第 14 天处死,其余兔均在观察期内自行死亡。

2.2 CT 表现 13 只建模成功兔首次出现 CT 阳性表现距接种 2~10 d 不等。白念珠菌肺部感染 CT 表现最常见的是实变影(10 例),分布情况见表 1;其次为磨玻璃影 6 例,均为多发,随机分布,双侧不对称分布 5 例,单侧 1 例;结节影 3 例,均为多发、双肺分布,直径均小于 1 cm,2 例周围可见晕征,1 例边界清楚,均无空洞形成;其中 2 例结节聚集成簇分布于支气管血管束末端周围,1 例主要分布于胸膜下,其他少见征象有左侧气胸 1 例,未合并胸腔积液。

表 1 兔白念珠菌肺部感染 CT 表现实变影的分布情况

Tab 1 Distribution of CT consolidations in rabbit pulmonary candidiasis

Rabbit No.	Single	Multiple	Distribution in sublobe	Distribution in lobe or section
2	-	Right lung	Under pleura	-
3	-	Bilateral	Under pleura	-
7	-	Bilateral	Under pleura	-
11	Left lung	-	-	Upper lobe
12	-	Right lung	Under pleura	-
13	-	Bilateral	Random	-
14	Right lung	-	-	Upper lobe
16	-	Bilateral	Random	-
22	-	Bilateral	-	Middle and upper lobe
23	-	Bilateral	-	Middle and upper lobe

2.3 病理学与 CT 对照结果 对照组 3 例肺组织

呈粉红色,柔软,无硬节;H-E 染色肺泡清亮,无充

血、淤血及细胞浸润。实验组胸部 CT 扫描无异常的 6 例大体观与对照组类似, 2 例 H-E 染色肺间质轻度充血、淤血。实验组 13 例 CT 扫描发现异常者, 12 例肺组织表面可见片状灰白色病灶或暗红色出血性梗死灶, 3 例肺组织可见大小不一的圆形、灰黑色病灶, 触之呈结节状, 质硬; 12 例实变影或磨玻璃影(图 1A、1C、1E、1F) H-E 染色表现为渗出性或增殖性弥漫性肺泡损伤(图 1B、1D), 其中 4 例肺组

织内见片状坏死灶, 界限较清晰, 3 例肺泡结构尚存, 腔内为坏死物及白念珠菌孢子和菌丝, 1 例肺泡结构消失, 呈大片红染无定型坏死组织, 2 例肺小动脉内见血栓形成(图 1G、1H)。3 例结节影(图 1I、1J)中 2 例发现边界清楚的肉芽肿(图 1K、1L)。此 13 例经 PAS 染色后, 11 例镜下肺泡腔和(或)肺泡壁内可见圆形或杆状白念珠菌菌丝及孢子。

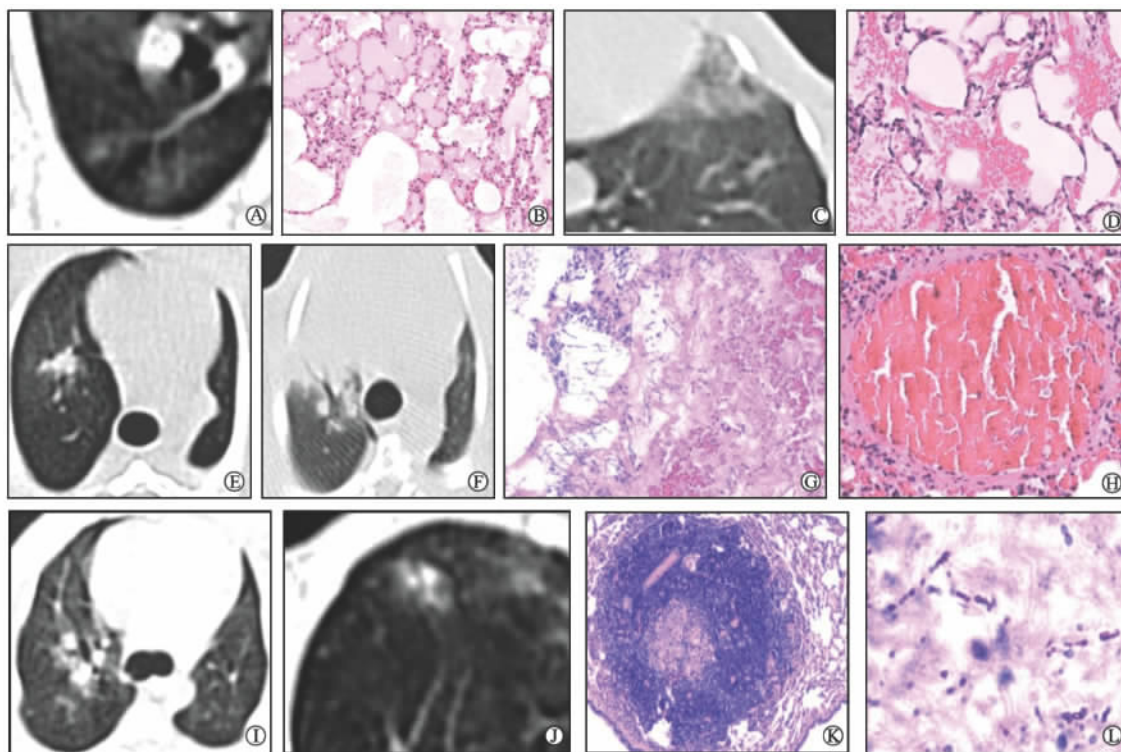


图 1 兔白念珠菌肺部感染 CT 表现与病理学 H-E 染色对照结果

Fig 1 Controlling results between CT appearances and pathological H-E staining in pulmonary candidiasis of rabbits

A, B (No. 2 rabbit): Sublobe consolidations under pleural membrane were detected by CT scan on the second day after inoculation (A); photomicrograph showed intra-alveolar exudates (B). C, D (No. 22 rabbit): Left upper lobe consolidation was detected by CT scan on the second day after inoculation (C); photomicrograph showed intra-alveolar hemorrhage and destruction of some alveolar wall (D). E-H (No. 23 rabbit): CT scan showed multiple and concentrated nodules of different sizes surrounding bronchovascular bundle of the right upper lung on the eighth day after inoculation (E), and on the twelfth day it developed into lobe consolidation (F). Photomicrograph showed alveolar necrosis in which a number of pseudohypha and blood cells were found (G). In addition, thrombogenesis was found in lung arteriole (H). I, J, K, and L (No. 4 rabbit): CT scan showed multiple, well-defined and concentrated nodules of different sizes surrounding bronchovascular bundle of the right upper lung on the fourth day after inoculation (I), and on the eighth day similar sign was found at the end of bronchus of the same lobe (J). Photomicrograph showed granulomatous inflammation and fibrosis surrounding a central area of necrosis, which containing a number of pseudohypha (K, L). Original magnification (B, D, G, H, K, L): $\times 100$

3 讨论

肺部真菌病以吸入为主要途径, 危重患者的机械通气可损伤呼吸道屏障功能, 口咽部的微生物经气管插管的管壁直接向下蔓延至支气管、肺部^[2], 也可由肺外感染灶或寄生部位经血液循环播散至肺部。Haron 等^[3]提出原发性肺念珠菌病是局限于肺

部的侵袭性念珠菌感染, 而继发性肺念珠菌病是指由念珠菌血源性播散引起的肺部病变。国内已有通过经皮气管穿刺法成功建立家兔白念珠菌肺炎动物模型的报道^[4], 本研究参照该方法建立模型, 19 只实验组兔全部接种成功, 其中有 13 只成功建立经呼吸道途径感染的肺念珠菌病模型, 另外 6 只肺内存在白念珠菌定植, 但未导致肉眼可见的病变, 对照组气管

内注入 0.2 ml 生理盐水后,CT 及病理检查均未发现异常,说明 0.2 ml 液体注入气管一般不会造成吸入性肺炎,排除实验组 CT 表现为吸入性肺炎的可能。

胸部 CT 扫描是检出肺部感染最快捷有效的手段^[5]。肺念珠菌病最常见的 CT 表现为多发结节,其次为实变,常分布于支气管血管周围^[5-6]。本组 13 例兔肺白念珠菌病模型中,最常见的 CT 征象为实变影,常多发,累及双肺,分布方式主要有 2 种:(1)小叶性分布,多发,小片状,主要分布于胸膜下,病理主要表现为肺泡内蛋白样物及炎细胞渗出及肺泡壁增厚,间质成纤维细胞和淋巴细胞浸润,此型可能与侵入小支气管内的白念珠菌导致的局部肺小叶非特异性炎症有关。(2)叶或亚段性分布,均以胸膜为基底分布于上叶或中上叶低垂部位(兔站立体位),病理主要表现为肺组织坏死或出血性渗出,坏死物内可见白念珠菌孢子和菌丝,部分肺小血管内见血栓形成,可能与肺小动脉栓塞而引起相应供血区肺组织的出血性梗死有关。磨玻璃影也较常见,但多与其他征象并发,与结节并发时表现为结节影周围的“晕征”,病理上显示为坏死组织周围的水肿及出血。2 例单纯磨玻璃影呈双侧不对称分部,病理上主要表现为肺泡及肺泡壁的炎细胞浸润。结节影较少见,本组仅 3 例,且有 1 例最终进展成叶段的实变,结节均为多发、双肺分布,直径均小于 1 cm,可见晕征,均无空洞形成,2 例分布上有聚集或簇分布于支气管血管束周围的特征。结节影病理上主要表现为肉芽肿或出血性坏死灶,可能是白念珠菌吸入呼吸道远端后菌丝阻塞细小支气管或累及周围血管并在该处形成坏死灶,继而形成的肉芽肿性炎症。

Kassner 等^[7]通过对尸检明确的 15 例婴儿系统性念珠菌病或肺念珠菌病的肺标本组织病理学分析,最早提出肺念珠菌病的 3 种组织学类型,即栓子型(动脉侵袭型)、播散型(毛细血管侵袭型)、支气管肺型(气道侵袭型),前 2 种属血行感染方式,而对于经呼吸道途径感染的支气管肺型,Kassner 等认为念珠菌孢子和菌丝可在各级气道产生病变,假菌丝可穿透终末气道及肺泡并侵入肺毛细血管,但不累及肺小动脉或细动脉。本研究 13 例中有 2 例出现了叶段分布的肺梗死,肺动脉内还可发现血栓形成,因此可以认为,终末气道或肺泡内的假菌丝进入肺间质后,同样可侵犯小动脉或细动脉,虽然不至于形成菌团直接导致栓塞,但血管内的菌丝可损伤局部血管内皮细胞,改变血流状态,足以促进血栓形成而导致相应供血区域的肺梗死,易发生于肺低垂部可能与此区域肺血管更丰富,更易受到念珠菌侵入有关。

由于经病理证实的肺念珠菌病例难以获得,其影像学报道少见,且均为小样本研究。Buff 等^[8]和 Kassner 等^[7]分别报道 20 例和 15 例经尸检证实肺念珠菌病的 X 线胸片表现以肺气腔实变为主,而 Franquet 等^[9]报道 17 例经活检或尸检证实的造血干细胞移植后肺念珠菌病患者胸部 CT 主要表现为双肺多发结节影,常伴有肺气腔实变。本研究通过建立肺念珠菌病动物模型的方法进行影像学及病理的对照分析,观察到的肺念珠菌病 CT 表现以小叶或叶段分布的实变影为主,其次为双肺多发结节影。各种报道存在差异,排除检查方式(X 线及 CT 检查)及感染对象(人与兔)的影响外,可能还与患者不同感染途径所导致的肺念珠菌病类型差异有关,如造血干细胞移植者中,念珠菌主要通过胃肠道或留置导管侵入机体^[10],一般首先发生菌血症再继发肺部感染,组织学类型为栓子型或播散型,而本组为原发型肺念珠菌病模型,组织学属支气管肺型。不同感染途径导致的肺念珠菌病影像学表现上的差异仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Castón-Osorio J J, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32 (Suppl 2): S103-S109.
- [2] 李新华, 张玉珍, 高秀华. 医院真菌感染高危因素调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2005, 15: 280-281.
- [3] Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmejian R, Bodey G P. Primary Candida pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1993, 72: 137-142.
- [4] 李军, 庞龙滨, 李哲, 杨艳平. 经皮气管穿刺法建立家兔白色念珠菌肺炎动物模型[J]. *山东医药*, 2005, 45: 24-25.
- [5] Althoff Souza C, Müller N L, Marchiori E, Escuissato D L, Franquet T. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients: a comparative study of the high-resolution CT findings[J]. *J Thorac Imaging*, 2006, 21: 184-189.
- [6] Demirkazik F B, Akin A, Uzun O, Akpınar M G, Ariyürek M O. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2008, 14: 75-82.
- [7] Kassner E G, Kauffman S L, Yoon J J, Semiglia M, Kozinn P J, Goldberg P L. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features[J]. *Am J Roentgenol*, 1981, 137: 707-716.
- [8] Buff S J, McLelland R, Gallis H A, Matthey R, Putman C E. Candida albicans pneumonia: radiographic appearance[J]. *Am J Roentgenol*, 1982, 138: 645-648.
- [9] Franquet T, Müller N L, Lee K S, Oikonomou A, Flint J D. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings[J]. *Radiology*, 2005, 236: 332-337.
- [10] Kontoyiannis D P, Reddy B T, Torres H A, Luna M, Lewis R E, Tarrand J, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 400-403.