论　著

肺隐球菌病在有无症状时的临床及CT影像学特征分析*

刘文娟[1,*]　穆乃外尔·萨比尔[1]　贾　鹏[2]　汪　诚[1]

1.南京医科大学附属明基医院呼吸科

2.南京医科大学附属明基医院放射科

(江苏 南京 210000)

【摘要】**目的** 分析肺隐球菌病(PC)患者在有无症状时的临床及CT影像学特征，以减少漏诊和误诊的发生 。**方法** 收集2019年1月至2023年9月我院诊治的20例PC患者的临床资料，按是否有症状分组，对其临床及CT影像学特征进行分析。**结果** 20例PC患者中，男性11例，女性9例，年龄(48±13)岁。20例患者7例未出现明显临床症状(无症状组)，在健康体检时发现；其余13例有临床症状(有症状组)，临床表现较轻，主要为咳嗽、咳痰、发热、胸痛。有症状组中肺部CT病变显示病变类型多发病变为多，斑片影及实变影较无症状组多见，差异有统计学意义(*P*<0.05)。有症状组 C-反应蛋白(CRP)、中性粒细胞百分比(Neu%)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)均高于无症状组，淋巴细胞计数(LY)、淋巴细胞百分比(LY%)均低于无症状组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)。**结论** PC患者的CT表现存在一定的特征性，有症状PC患者CT影像学主要以多发、实变影、斑片影为主，单发结节肿块型病例通常无症状，多因体检发现就诊。PC病变常伴有晕征、支气管充气征及蘑菇兄弟征，大多结节肿块位于胸膜下，单发结节或肿块容易误诊为肺癌，多发结节呈聚集生长，形似“蘑菇兄弟征”。

【关键词】肺隐球菌病；临床特征；CT征象

【中图分类号】R519.4

【文献标识码】A

【基金项目】江苏省卫生健康委医学科研立项项目(ZDXKA2021229)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.025

Analysis of Clinical and CT Imaging Features of Patients with Pulmonary Cryptococcosis with or without Symptoms*

LIU Wen-juan[1,*], MUNAIWAIER·Sabier[1], JIA Peng[2], WANG Cheng[1].

1.Department of Respiratory, Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the clinical and CT imaging features of patients with pulmonary cryptococcosis (PC) with or without symptoms,and reduce the occurrence of missed diagnosis and misdiagnosis. ***Methods*** The clinical data of 20 patients diagnosed and treated with PC in our hospital from January 2019 to September 2023 were collected.The patients were grouped according to whether they had symptoms,and their clinical and CT imaging features were analyzed. ***Results*** Among the 20 PC patients,11 were male and 9 were female,with an average age of (48±13) years.7 of the 20 patients had no obvious clinical symptoms (asymptomatic group) and were found during physical examination.The remaining 13 patients had clinical symptoms (symptomatic group), and the clinical manifestations were mild, mainly cough, sputum, fever, and chest pain.The lung CT lesions in the symptomatic group showed that the types of lesions were more frequent,and the patchy shadows and consolidation shadows were more common than those in the asymptomatic group,and the difference was statistically significant (*P*<0.05).The C-reactive protein (CRP),neutrophil percentage (Neu%) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in the symptomatic group were higher than those in the asymptomatic group, and the lymphocyte count (LY) and lymphocyte percentage (LY%) were lower than those in the asymptomatic group,the differences were statistically significant (*P*<0.05).***Conclusion*** The CT manifestations of PC patients have certain characteristics.The CT imaging of symptomatic PC patients is mainly multiple,consolidation and patchy shadows. Single nodular mass cases are usually asymptomatic, and most of them are found by physical examination. PC lesions are often accompanied by halo sign, bronchial inflation sign and mushroom brother sign.Most of the nodular masses are located under the pleura. Single nodules or masses are easily misdiagnosed as lung cancer. Multiple nodules show aggregated growth and are similar to ' mushroom brother sign '.

Keywords: Pulmonary Cryptococcosis;Clinical Features;CT Signs

隐球菌在环境中无处不在，常存在于土壤、尘土、腐烂的木材(或有机物)、果皮及鸟类排泄物(尤其是鸽粪)中[1]。通过呼吸道吸入肺隐球菌病(PC)的最主要传播途径，隐球菌孢子经呼吸道吸入后可在荚膜的保护下长期沉积在肺泡巨噬细胞中[2]。而当机体免疫功能低下时，入侵的隐球菌孢子首先侵入肺部，引起肺部感染，进而通过血液蔓延至全身器官，尤其是中枢神经系统[3]。近年来PC发病率呈逐年上升趋势，已成为严峻的公共卫生问题[4]。PC患者在临床症状、体征或影像学方面多无特异性，不易与肺炎、肺结核或其他肺部真菌病相鉴别，容易造成误诊、漏诊[5]。本研究分析PC患者在有无症状时的临床及CT影像学特征，以减少漏诊和误诊的发生。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2019年1月至2023年9月我院诊治的20例PC患者的临床资料。患者符合PC诊断标准[6]：确诊病例依靠组织病理和(或)无菌标本的病原学涂片、培养阳性；临床疑似诊断病例则依据痰、咽拭子、支气管肺泡灌洗液的标本涂片和(或)培养阳性及血清隐球菌荚膜抗原试验阳性。

1.2 研究方法 运用回顾性病例研究方法，收集所纳入研究的病例基本资料，临床表现，诊疗经过，实验室检查[C-反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(Neu%)、中性粒细胞计数(ANC)、淋巴细胞计数(LY)、 淋巴细胞百分比(LY%)及中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)]，mNGS结果，影像学表现，肺组织活检组织病理结果，详细抗感染诊疗经过以及疾病转归等方面进行分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行分析，采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示，组间连续数值变量的比较采用独立样本t检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(P_{25}，P_{75})表示，采用Mann-Whitney U秩和检验；计数资料以百分比(%)表示，组间比较使用卡方检验或精确概率检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 两组临床资料及影像学资料比较 20例患者7例未出现明显临床症状(无症状组)，在健康体检时发现；其余13例有临床症状(有症状组)，临床表现较轻，主要为咳嗽、咳

【第一作者】刘文娟，女，住院医师，主要研究方向：肺隐球菌病诊治。E-mail：juancj852@126.com

【通讯作者】刘文娟

痰、发热、胸痛。有症状组中肺部CT病变显示病变类型多发病变为多，斑片影及实变影较无症状组多见(*P*<0.05)。两组性别、年龄、有无基础疾病、病变位置、有无结节、磨玻璃影、支气管充气征均无差异(*P*>0.05)。见表1。典型病例肺部CT影像学及肺组织病理结果见图1。

典型病例1，男，49岁，既往体健，体检发现CT横轴面肺窗示右肺上叶后段见一大小约26mm×27mm结节影，边缘光滑，边界清，与胸膜宽基底相连(图1A)。“右上肺穿刺活检组织”(图1B)结合特染检查结果，考虑为少量肺组织内隐球菌感染伴肉芽肿形成。特染PAS局灶见隐球菌孢子体弱阳性。典型病例2，女，55岁，因体检发现右肺下叶结节入院，既往体健，胸部CT示右下肺背段结节(图2A)，病理示“右肺下叶”肺隐球菌感染伴上皮样肉芽肿形成(图2B)，特染PAS、PAM见较多隐球菌。典型病例3，男，46岁，既往体健，咳嗽1月，发热伴胸闷2天，CT横轴面肺窗示左肺下叶见多发结节样状高密度影，局部有融合趋势(图3A、图3B)。典型病例4，男，39岁，既往体健，咳嗽伴发热半月余，CT横轴面肺窗示两肺散在多发斑片影，内见支气管充气征(图4A)。典型病例5，男，54岁，既往体健，咳嗽、发热10天，CT横轴面肺窗示右肺上叶为著，其内可见支气管充气征，周围伴有晕症(图4B)。

表1 两组临床资料及影像学资料比较[n(%)]

组别	n	性别		年龄(岁)	基础疾病		病变类型		病变位置		结节		斑片影	磨玻璃影	实变影	支气管充气征
		男	女		有	无	多发	单发	双侧	单侧	有	无				
有症状组	13	7(53.85)	6(46.15)	49±15	4(30.77)	9(69.23)	12(92.31)	1(7.69)	7(53.85)	6(46.15)	11(84.62)	2(15.38)	8(61.54)	2(15.38)	9(69.23)	5(38.46)
无症状组	7	4(57.14)	3(42.86)	46±8	3(42.86)	4(57.14)	2(28.57)	5(71.43)	1(14.29)	6(85.71)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(28.57)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2/t		-		0.489	-		-		-		-		-	-	-	-
P		0.888		0.631	0.651		0.007		0.158		0.521		0.015	0.587	0.005	0.114

注：-表示采用精确概率检验。

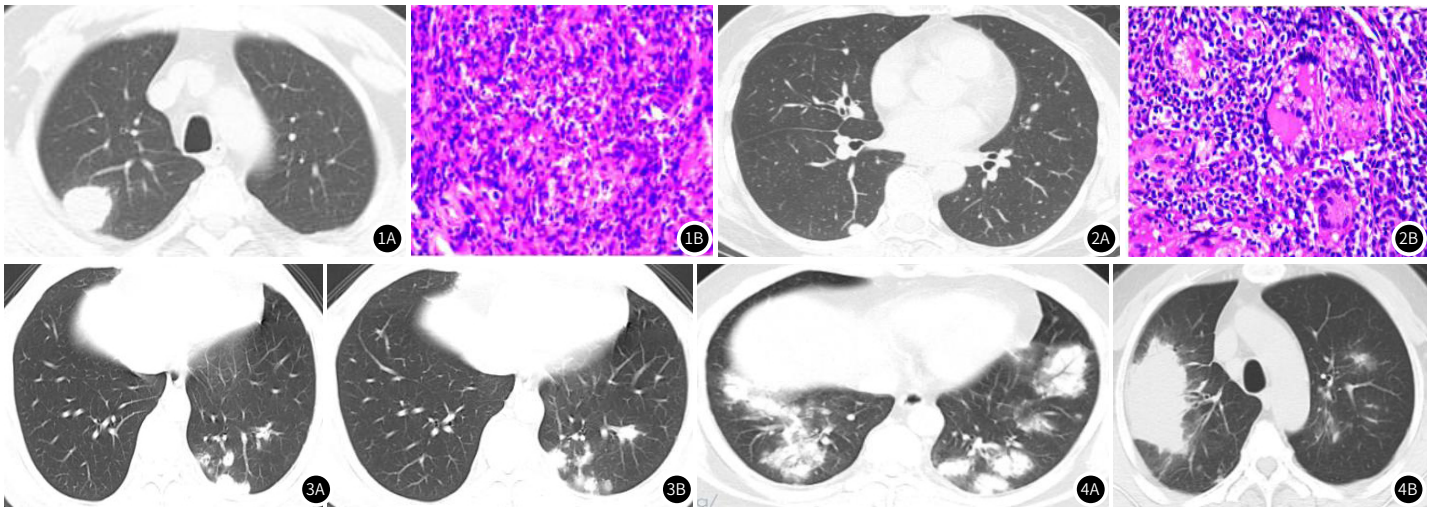

图1A-图4B 典型病例肺部CT影像学及肺组织病理结果。

2.2 两组实验室指标比较 有症状组CRP、Neu%、NLR均高于无症状组，LY、LY%均低于无症状组(*P*<0.05)，而两组WBC、ANC均无差异(*P*>0.05)。见表2。

表2 两组实验室指标比较

组别	n	CRP(mg/L)	WBC(109/L)	Neu%	ANC(109/L)	LY%	LY(109/L)	NLR
有症状组	13	21.50(10.03，79.225)	9.35(5.62，12.82)	71.30(63.01，81.71)	6.92(3.38，10.17)	19.65(11.60，26.70)	1.54(1.22，1.97)	3.57(2.50，7.04)
无症状组	7	1.00(0.70，2.50)	6.86(5.64，8.88)	61.10(42.75，68.25)	4.25(2.52，5.90)	33.90(24.60，46.20)	2.22(1.93，2.97)	1.79(0.92，2.83)
Z		2.748	1.163	2.097	1.635	2.387	2.097	2.024
P		0.006	0.245	0.036	0.102	0.017	0.036	0.043

3 讨　论

隐球菌为环境腐生菌之一[7]，土壤是隐球菌寄居的重要场所；鸽子是隐球菌的天然宿主，但并不引起发病，仅在其传播中扮演重要角色；家庭宠物(如猫、狗)也可携带隐球菌，通过直接接触传播[8-9]。此病主要的感染途径为吸入隐球菌孢子[10]。在我国，1993至2013年对16个省市2914份鸟类分泌物进行了新生隐球菌的生态学研究，共分离出283株隐球菌菌株，不同地区分离阳性率不同，东南部地区分离阳性率相对较高[11]，可能与东南部地区气候相对潮湿适合隐球菌生长有关。在国外，PC好发于免疫功能受损人群，而在中国，则好发于免疫功能正常人群，这可能与汉族人群甘露糖结合凝集素(MBL)和 Fc-γ 受体 2B(FCGR2B)基因的多态性有关[11]。本研究中免疫功能低下人群共6例，其中2例患有糖尿病，1例患有银屑病性关节炎口服甲氨蝶呤治疗，1例患有自身免疫性肝炎口服吗替麦考酚酯治疗，1例患有自身慢性乙型肝炎，1例患有卵巢恶性肿瘤；免疫功能正常人群患者共14例，占70%，符合文献报道[11]的关于我国肺隐球菌病患者免疫功能正常宿主更多见的特点。提示免疫抑制宿主非隐球菌感染的集中人群，临床医师需提高对免疫功能正常人群罹患肺隐球菌病的警觉性，减少误诊和漏诊。

肺隐球菌感染可在各年龄阶段及各性别发生，一般认为男性发病率略高于女性，中青年发病略高于幼儿和老年人[12-13]。有文献对113例PC患者统计发现，患者男性多于女性，且以中青年男性患者居多[14]，本组病例中男性11例，女性9例，发病年龄(48±13)岁，本文结果与之类似。PC好发于青壮年男性，可能与青壮年男性的不良生活习惯密切相关，青壮年男性吸烟、酗酒、熬夜等频率远高于女性，易从事体力类劳动，易通过土壤、粉尘等接触环境中隐球菌从而导致感染几率升高[15]。

在日本一项研究发现，绝大多数非人类免疫缺陷病毒(HIV)隐球菌病患者无基础疾病且不具有症状性而被偶然发现[16]。本组20例PC患者7例未出现明显临床症状，在健康体检时发现；其余13例临床表现较轻，主要为咳嗽、咳痰、发热、胸痛。 本研究中，有症状组CRP、Neu%、NLR均高于无症状组，LY、LY%均低于无症状组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。这与患者机体对病原菌入侵后正常免疫自我保护功能有关，机体通过启动自身免疫功能，从而导致血液中非特异性炎症标记物偏高[17]。本研究中有症状PC患者CT影像学主要以多发、实变影、斑片影为主，单发结节肿块型病例通常无症状表现。大多结节肿块位于胸膜下，单发结节或肿块容易误诊为肺癌[18]。多发结节呈聚集生长，类似蘑菇兄弟征，指多发形态一致的结节，聚集在一起，后期可融合，如同兄弟一般。又常聚集在胸膜下成堆生长，如喜欢潮湿环境聚集生长的蘑菇一般，故命名“蘑菇兄弟征”，该征象在隐球菌中多见，在多发结块型隐球菌中，有文献报道出现率为80%[19]。结节后期可融合，可能与隐球菌孢子体积较小(1-2μm)，容易沿支气管播散或吸入终末支气管，被肺泡巨噬细胞吞噬并在胸膜下形成病灶有关，形成其特殊性的空间分布，该影像特征具有一定特异性，对PC的诊断及鉴别诊断起到重要作用。近端支气管充气征在本研究中常见，表现为支气管在病灶中穿行或深入病灶后闭塞，管壁光滑，走行顺畅，肺癌支气管常表现为扭曲、扩张、僵直等侵蚀征象，对PC于肺癌的鉴别诊断提供一定帮助[20-21]。因此，当肺隐球菌患者症状较显著时，若血常规及炎症因子偏高，一定程度上反映肺部CT影像学病变严重程度，需要临床医生提高警惕。

本组病例中有7例气管镜检查行NGS检查找到肺隐球菌，mNGS技术为肺隐球菌病提供了一个全新的快速诊断方法；但mNGS也存在一些弊端，真菌细胞壁较厚，对实验室的破壁技术要求相对较高，诊断的敏感性需要进一步提高。此外，鉴别出的病原体无药敏结果不能判断耐药情况，如出现抗感染治疗效果不佳，后续调整药物方面不如传统的微生物培养和药敏技术[22]。在随访过程中，经氟康唑治疗斑片影及实变影明显吸收，但有部分结节长时间存在，考虑感染后机化。

综上所述，PC患者的胸部CT表现存在一定的特征性，有症状PC患者CT影像学主要以多发、实变影、斑片影为主，单发结节肿块型病例通常无症状表现。PC病变常伴有晕征、支气管充气征及蘑菇兄弟症，大多结节肿块位于胸膜下，单发结节或肿块容易误诊为肺癌，多发结节呈聚集生长，类似蘑菇兄弟征。故PC患者若出现上述CT表现，再结合其免疫状态及微生物学检查特别是血清隐球菌荚膜抗原试阳性可提高临床诊断的可靠性和有效诊断率，避免因误诊与漏诊造成感染加重发生呼吸衰竭，避免因未及时干预治疗导致病原体进一步播散导致脑膜炎等风险。然而，由于纳入年限不长，导致样本量较少，且为单中心研究，可能存在选择偏倚，今后需要进行大规模的前瞻性流行病学调查来研究PC患者的患病情况、地域分布、常见易感因素、治疗疗程、疗效评价及转归等，为PC患者的诊治提供新思路。

参考文献

[1]潘文,徐振锋,许健恩,等.肺隐球菌病的CT表现及误诊原因分析[J].罕少疾病杂志,2012,19(5):37-39.

[2]Howard-Jones AR,Sparks R,Pham D,et al.Pulmonary cryptococcosis[J].J Fungi (Basel),2022,8(11):1156.

[3]唐辛,万天意,何玉麟.肺隐球菌病累及中枢神经系统1例[J].中国介入影像与治疗学,2021,18(9):573-574.

[4]邓佳敏,石汨鑫,熊彬.川南地区某医院2014-2021年病理确诊肺真菌病77例回顾性分析[J].中国热带医学,2023,23(8):875-880.

[5]曹玲,刘海冰,郑礼杰,等.1例肺隐球菌病误诊为涂阴肺结核的病例报告[J].国际检验医学杂志,2023,44(3):380-382.

[6]《中国真菌学杂志》编辑委员会.隐球菌感染诊治专家共识[J].中国真菌学杂志,2010,5(2):65-68,86.

[7]Gushiken AC,Saharia KK,Baddley JW.Cryptococcosis[J].Infect Dis Clin North Am,2021,35(2):493-514.

[8]彭薪元,孔庆涛,桑红.基因编辑技术在新生隐球菌研究中的进展[J].中国真菌学杂志,2023,18(2):167-171.

[9]Francisco EC,de Jong AW,Hagen F.Cryptococcosis and cryptococcus[J].Mycopathologia.2021,186(5):729-731.

[10]吴显伟,陈佳骏,胡转楠,等.新型隐球菌泰坦细胞形成机制与功能研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(4):508-512.

[11]Fang W,Fa Z,Liao W.Epidemiology of cryptococcus and cryptococcosis in China[J].Fungal Genet Biol,2015,78:7-15.

[12]郑乐贵,卢瑶,张协,等.48例肺隐球菌感染的临床特征及预后[J].中华医院感染学杂志,2021,31(8):1183-1186.

[13]Markman DL,Oliveira PPB,Takano DM,et al.Cutaneous and pulmonary cryptococcosis[J].An Bras Dermatol,2020,95(3):395-397.

[14]卢晓雨.肺隐球菌病113例临床病例分析[D].浙江:浙江大学,2019.

[15]李雅丽,薛敏君,韩福.38例肺隐球菌患者CT及临床特征分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2023,16(2):236-238.

[16]Kohno S,Kakeya H,Izumikawa K,et al.Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan[J].J Infect Chemother,2015,21(1):23-30.

[17]Friend SF,Nachnani R,Powell SB,et al.C-reactive protein: marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery[J].Eur J Neurosci,2022,5(9-10):2297-2310.

[18]石锋,杨维伟,金威.结节型肺隐球菌病CT影像学特征及鉴别价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(9):54-56,74.

[19]吴婧,潘军平,郝国华,等.肺隐球菌病CT征象的临床分析[J].医学影像学杂志,2018,28(11):1844-1848.

[20]易黎,陶雅红,陈智勇,等.免疫功能正常者肺隐球菌病临床表现及CT特征分析[J].临床放射学杂志,2023,42(1):51-55.

[21]陈倩,胡恩德,刘凯丽,等.孤立结节型肺隐球菌病与实性肺腺癌的CT鉴别诊断[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1):53-55.

[22]于恪,武莉莉,黄河,等.宏基因组二代测序诊断肺隐球菌病2例[J].中国真菌学杂志,2023,18(3):241-245.

(收稿日期：2024-01-25)
(校对编辑：姚丽娜)