

阴性患者隐球菌病的诊断具有高度敏感性^[14]。

隐球菌为非呼吸道正常定植菌,故呼吸道分泌物直接镜检或病原菌培养阳性,均对临床诊断有重要价值。但呼吸道取材分泌物或 BALF 标本病原学培养阳性率低^[15]。通过经皮肺穿刺活检或手术切除等方法获取病理组织标本可提高检出率。典型病例在 HE 常规染色切片中可显示清晰的荚膜。通过六胺银等特殊染色可提高隐球菌的检出率。组织病理学检查仍是确诊 PC 的“金标准”。

近年来,通过 BALF 或肺穿刺物进行高通量二代测序 (NGS) 等分子生物学检测越来越多,对临床常用方法难以确诊或经验性治疗无效的病例具有一定优势。在培养物不生长或患者已接受大剂量抗真菌治疗的情况下,仍可发挥较好的作用。通过 DNA 测序法可获得核酸序列来鉴定菌种^[16],区分隐球菌不同血清型和分子型,是近年来最有发展潜质的隐球菌感染鉴定方法。

4 PC 的影像学表现

在无症状患者中,胸部影像检查异常可能是感染的第一个指征,提示影像学检查在发现 PC 感染中的关键作用。PC 的影像表现多种多样,与其病程及机体的免疫状况相关,同样缺乏特异性,易与其他病原体引起的肺部感染及肺部肿瘤混淆。

4.1 PC 的 CT 表现 既往文献总结 PC 的影像学表现大致可分为以下 4 种类型^[17]: 结节/肿块型、浸润实变型、混合型以及弥漫粟粒型。其中,结节/肿块型最多见,占 57%~82%,可为单发或多发。免疫力正常患者在感染早期即可形成肉芽肿,病灶较局限,多表现为此种类型。由于隐球菌孢子直径较小,被巨噬细胞吞噬后常移行至肺循环末梢血流缓慢或停滞处,产生脏层胸膜下炎性反应。因此,典型的病灶大多分布于肺外周带或胸膜下 2 cm 以内,且病灶长轴常与胸膜平行,累及右肺、下叶居多。隐球菌随空气流动沿支气管分布传播,病变可呈簇状聚集,形成特征性的“蘑菇兄弟征”。其他伴随征象以空洞、晕征和空气支气管征较为常见。晕征在影像上表现为病灶边缘较中央结节密度低的环状影,通常与病变演变阶段、肺泡出血及炎性渗出物填充有关,对提示结节肿块型 PC 具有重要意义。由于肉芽肿性病变中

纤维组织的不均匀收缩,部分也可伴随分叶、毛刺,临近胸膜者可出现胸膜凹陷征。

免疫功能低下患者由于对病原体监控识别能力下降,不易形成肉芽肿,病理上多表现为渗出性和坏死性病变,病原体易在肺内播散,肺部病灶复杂多发,多可见实变影和磨玻璃影,并可与结节肿块影并存。有研究报道免疫功能低下患者空洞和晕征的发生率与免疫正常患者并无明显区别^[7]。

PC 可伴发胸腔积液,但以单纯性胸腔积液为表现,较为罕见。Jia 等^[18]报道了一例胸腺瘤合并重症肌无力患者在长期糖皮质激素和抗生素治疗后出现不明原因的胸腔积液,经胸膜活检证实以胸腔积液为唯一表现的孤立性胸膜隐球菌病。当免疫功能低下或恶性肿瘤患者反复出现胸腔积液时,即使未发现肺部病灶也应高度警惕隐球菌感染的可能性,必要时可通过胸膜活检明确诊断。

4.2 PC 的鉴别诊断 结节/肿块型 PC 可有分叶、毛刺改变及空气支气管征、胸膜凹陷征,易误诊为肺癌或肺转移瘤^[19-20]。但 PC 常表现为浅分叶,毛刺较长而柔软,且病灶内支气管走形自然。肺癌或转移瘤多呈深分叶、细短毛刺及支气管走形僵硬甚至截断,可伴有纵隔或肺门淋巴结肿大。PC 结节与肺结核球鉴别可关注病灶分布,前者多分布于下叶外周带,而后者多位于上叶尖后段和下叶背段,且肺结核球多伴钙化及周围卫星灶。

浸润实变型 PC 需与细菌性肺炎鉴别,在影像上两者均可表现为楔形实变影,前者常密度更不均匀,可伴坏死和周围磨玻璃影。混合型及弥漫粟粒型 PC 均需与肺结核鉴别,可结合病变分布区域、临床和实验室检查综合判断。肺结核患者多有低热盗汗等症状,结核菌素试验可呈阳性。

4.3 PC 的其他影像表现 有关 PC 磁共振表现的文献较少,张允^[21]报道的 20 例免疫功能正常患者磁共振表现多为结节肿块病灶,胸膜增厚多见,增强扫描不均匀强化。

¹⁸F-FDG PET/CT 是功能显像与解剖显像的有机结合,经过 PET 代谢显像,可作为 CT 的补充手段用于鉴别肺结节的良恶性。PC 是肉芽肿性病变,在 PET-CT 上可显示为高代谢^[22],结节 SUV_{max} 与直径呈正相关。PC 的类肿瘤征象以及 ¹⁸F-FDG 高摄取使

得 PET/CT 显像鉴别较困难。

4.4 人工智能的应用 近年来,人工智能(AI)在呼吸系统疾病的临床应用中进展迅速,尤其在肺肿瘤、肺炎和间质性肺病等方面。而真正以 AI 技术来辅助诊治肺真菌病的文献有限。

有研究基于两个中心共 240 例患者(81 例 PC 和 159 例肺腺癌),使用线性判别分析计算影像组学评分,并结合临床特征建立一个联合模型。结果显示联合模型在训练集和测试集中的受试者工作特性曲线下面积分别为 0.943、0.869,优于临床及单纯影像组学模型^[23]。另一项研究构建了包括临床特征、CT 影像学表征和影像组学评分的放射组学诺模图模型,对孤立性肺实性结节患者的 PC 和肺腺癌进行分类,其最终纳入三个影像学表征:最大直径、分叶和胸膜凹陷。所得诺模图模型的准确率为 82%,显示出良好的分类能力^[24]。Li 等^[25]的研究将三维深度学习模型应用于肿瘤分割和三维放射学特征的提取,并提出了深度学习局部-全局模型(包括结节和整个肺的信息),用于术前区分结节型 PC 与孤立性肺癌。其分类性能优于深度学习局部模型(仅包括孤立肺结节的信息)和影像组学模型。另一项研究建立了基于 CT 的艾滋病合并 PC 与其他感染或肿瘤疾病的鉴别诊断模型,结果显示相较于放射科医师的诊断,两种机器学习模型均表现出更高的性能^[26]。

目前,PC 相关的 AI 研究多针对孤立结节型病灶,还有其他难以鉴别的复杂类型有待进一步研究。

5 小结与展望

PC 是常见的肺部真菌病之一,由于其隐匿性病、临床表现缺乏特异性及影像学表现多样,临床上常较难鉴别,易误诊和漏诊。CrAg 检测为重要辅助检查手段,但在免疫功能正常人群中敏感性不足,最终确诊仍需依靠组织病理学检查。当肺部影像出现下肺外周带分布、宽基底紧贴胸膜、簇状聚集及病灶周边见晕征等征象时,需要考虑 PC。基于 AI 的影像学研究已在肺部疾病中广泛应用,未来的研究可以进一步探索其在 PC 影像学诊断、治疗反应监测和预后评估方面的应用,以及开发更特异和敏感的影像学技术和标志物来提高诊断的准确性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] YAMAMURA D, XU J P. Update on pulmonary cryptococcosis[J]. *Mycopathologia*, 2021, 186(5): 717-728.
- [2] MAY R C, STONE N R, WIESNER D L, et al. Cryptococcus: From environmental saprophyte to global pathogen[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(2): 106-117.
- [3] ZHAO Y, YE L, ZHAO F, et al. Cryptococcus neoformans, a global threat to human health[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 20.
- [4] LI Z, LI Y, CHEN Y, et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: An AI-based real-world observational study in Guangzhou, China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 450-460.
- [5] 张娟,余宏辉,彭德昌,等.肺隐球菌病影像分型及 CT 表现[J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(1): 46-49.
- [6] AKAIHE C L, NWEZE E I. Epidemiology of Cryptococcus and cryptococcosis in western Africa[J]. *Mycoses*, 2021, 64(1): 4-17.
- [7] 陈良安,余丹阳,梁志欣,等.中国 HIV 阴性宿主肺隐球菌病前瞻性多中心临床研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(1): 14-27.
- [8] CHEN M, XU Y, HONG N, et al. Epidemiology of fungal infections in China[J]. *Front Med*, 2018, 12(1): 58-75.
- [9] LI Z T, WANG M D, ZENG P Y, et al. Examination of a Chinese-made cryptococcal glucuronoxylomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(2): 307-313.
- [10] 何炳灵,邵世锋,肖洪,等.非免疫缺陷患者肺隐球菌病的临床特征及疗效分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2021, 14(4): 436-441.
- [11] 高健,徐小峰,丁以艳,等.隐球菌荚膜多糖抗原检测对不同免疫功能状态的肺隐球菌病诊断价值研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2021, 27(4): 418-421.
- [12] MAZIARZ E K, PERFECT J R. Cryptococcosis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1): 179-206.
- [13] 严群锋,孙正林,高银,等.支气管肺泡灌洗液隐球菌涂片及培养联合抗原检测对肺隐球菌病的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(8): 711-716.
- [14] VIDAL J E, OLIVEIRA F G, VIEIRA M, et al. Finger-prick whole blood cryptococcal antigen lateral flow assay for the diagnosis of cryptococcosis in HIV-negative patients: a case series study in two tertiary centers in Sao Paulo, Brazil[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(12): 1140.
- [15] 谷雷,文文,赖国祥.肺隐球菌病诊治进展[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4): 317-320.
- [16] 李艳冰,鲁炳怀.隐球菌病的实验室检测与临床研究进展[J]. *华西医学*, 2020, 35(8): 894-900.
- [17] WANG D X, ZHANG Q, WEN Q T, et al. Comparison of CT findings and histopathological characteristics of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5712.
- [18] JIA H, LIU H, TU M, et al. Pleural cryptococcosis diagnosed by pleural biopsy in an immunocompromised patient: A case report[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1258021.
- [19] LEE S Y, SONG Y J, LEE G, et al. Pulmonary cryptococcosis

- masquerading as lung metastasis in gynecologic cancers: Two case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(47): e36274.
- [20] WANG H, CHEN X, WANG Y, et al. Pulmonary cryptococcosis coexisting with lung adenocarcinoma: A case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(2): 47.
- [21] 张允.免疫功能正常者肺隐球菌病磁共振诊断探析[J].*临床合理用药杂志*,2014,7(31):151.
- [22] 李生棚,唐明灯,林端瑜,等.22例结节型肺隐球菌病¹⁸F-FDG PET/CT显像的回顾性分析[J].*国际放射医学核医学杂志*,2020,44(1):37-44.
- [23] ZHANG Y, CHU Z, YU J, et al. Computed tomography-based radiomics for identifying pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer[J]. *Med Phys*, 2022, 49(9): 5943-5952.
- [24] ZHAO J, SUN L, SUN K, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for differentiating pulmonary cryptococcosis and lung adenocarcinoma in solitary pulmonary solid nodule[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 759840.
- [25] LI S, ZHANG G, YIN Y, et al. One deep learning local-global model based on CT imaging to differentiate between nodular cryptococcosis and lung cancer which are hard to be diagnosed[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2021, 94: 102009.
- [26] ZHANG Z X, MU X Y, YU J, et al. Establishment and evaluation of a CT-based radiomic model for AIDS-associated pulmonary cryptococcosis[J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22(1): 185.

收稿日期:2024-01-16

(本文编辑:陈志翔)

冠状动脉非阻塞性心肌梗死的研究现状及进展

朱登,罗一派,沈艳,陈晓敏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.040

【中图分类号】 R542.22 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0696-05

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的诊断和治疗在过去五十年中取得了长足进步,这归功于冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)评估的创新,包括冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)的广泛使用。然而约6%的AMI患者CAG结果未见明显的狭窄性病变^[1],即狭窄<50%,定义为冠状动脉非阻塞性心肌梗死(myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA),于2013年首次提出。2016,欧洲心脏病学会(ESC)工作组发布了首个关于MINOCA的立场文件,次年ESC更新的STEMI指南也新增了MINOCA的诊断标准^[2]。随后,在心肌梗死(MI)的第四个通用定义中^[3],强调了心肌损伤(血浆肌钙蛋白水平升高)和MI(缺血引起的心肌损伤)之间的界限。因此,疑似MINOCA患者的工作诊断方法是首先排除非缺血性疾病,然后确定“真正MINOCA患者”心肌缺血的根本原因。

张群英等^[4]在2021年研究提示,女性AMI患者

年龄大于男性,合并高血压、糖尿病比例高于男性,且女性可能与AMI预后不良呈显著相关性。MINOCA作为AMI患者中一类不可忽视的分型,多发于年轻的女性患者^[1]。合并高血压、糖尿病、血脂异常等传统危险因素的比例明显较低^[5],但同样具有较高的心律失常、心力衰竭等心血管事件风险^[1,6]。目前关于MINOCA患者危险因素及预后是否存在性别差异的研究较少,且关于MINOCA患者不良预后的预测因素尚不清楚。

本文综述了MINOCA的流行病学、病理生理机制、临床特征、诊断现状、治疗及预后的新进展,并特别关注其性别相关差异。

1 流行病学

据统计,MINOCA的患病率在AMI患者中占1%~14%(总体患病率为6%)^[1]。现有的研究一致显示,与冠状动脉阻塞性心肌梗死患者(myocardial infarction associated with obstructive coronary artery disease, MI-CAD)相比,MINOCA患者年龄更小(59岁 vs 61岁),而且更可能是女性(77% vs 50%)^[1]。针对年轻患者(<55岁)AMI的VIRGO研究报告指出^[6],

基金项目: 宁波市科技计划项目(2022Z149)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部

通信作者: 陈晓敏,Email: chxmin@hotmail.com