

第三部分

呼吸科病例

病例 1

双肺多发阴影的诊治

一、病例摘要

基本信息：患者，64 岁，男性，入院时间为 2020 年 6 月 3 日，出院时间为 2020 年 6 月 17 日，查房时间为 2020 年 8 月 5 日。

主诉：咳嗽、咳痰伴双肺多发阴影 15 个月，加重伴呼吸困难 1 个月。

现病史：患者 2019 年 3 月 23 日因咳嗽、咳痰就诊我院呼吸内科门诊，胸部 CT 示双肺（右上叶前段、右下叶前基底段、左上叶前段）多发结节影，较大者位于右上叶前段，周围散在树芽征。2019 年 5 月 17 日外院行 CT 引导下右上叶前段结节穿刺活检，组织病理示抗酸染色（+），诊断肺结核，予“异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺”三联抗结核治疗。2019 年 10 月 29 日至 11 月 5 日因糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis DKA）于我院普内科住院，其间查胸部 CT（2019 年 10 月 29 日）示右上叶结节略缩小，树芽征减少，余结节变化不明显，双肺纹理增多，双侧胸腔积液，心影增大，考虑合并心功能不全，对症治疗后好转出院。2019 年 11 月 13 日患者突发咯血，20 ~ 30 口鲜血，无发热、呼吸困难，收入呼吸内科，完善检查 WBC $3.09 \times 10^9/L$ ；CRP 9.86 mg/L；PCT 0.41 ng/mL；G/GM 试验（-）；Cr 197.3 mmol/L；HbA1c 9.3%；CEA 34.1 ng/mL（正常参考值 0 ~ 5 ng/mL）。胸部 CT（2019 年 11 月 14 日）见新发左下叶内前基底段团片状高密度影，内有小的空洞，周边少量磨玻璃影，余肺部结节影基本同前，右中叶支气管轻度狭窄（图 3-1-1A、B）。入院后予左氧氟沙星经验性抗感染治疗，完善电子支气管镜检查（2019 年 11 月 21 日）左下叶 8b 可见血性分泌物，导航支气管镜引导至病变部位，小探头超声可显示病变（图 3-1-1C、D），在导航及小探头超声引导下行病变冷冻活检，组织病理示坏死组织中可见真菌菌丝，PAS（+）、银染色（+），考虑肺结核合并肺部真菌感染（图 3-1-1E、F），活检组织送检 NGS，结果回报米根霉。患者因肾功能不全，拒绝使用静脉两性霉素 B，我院泊沙康唑需临时采购。与患者沟通后，同意气管镜灌注两性霉素 B 治疗。2019 年 12 月 12 日在虚拟气管镜导航下在左下叶 8b 段灌入两性霉素 B 5 mg（5 mL）。2020 年 1 月 6 日复查胸部 CT 示左肺下叶内前基底段团片状高密度影，较前略减小，中叶支气管狭窄较前好转（图 3-1-1G、H）。2020 年 1 月 9 日再次行气管镜，镜下见左下叶支气管黏膜光滑、管腔通畅，于左下叶 8b 段灌入两性霉素 B 5 mg（5 mL）+ 5 mg（5 mL），患者病情

好转出院。2020年2月21日门诊复查胸部CT示左肺下叶团片状高密度影明显减少（图3-1-II、J），右中叶支气管狭窄，周围可见小叶间隔增厚（图3-1-II）。结合患者CEA较前升高，考虑不排除肿瘤，建议PET/CT或右肺下叶结节穿刺活检，2020年3月9日患者于中日友好医院行PET/CT检查：右肺下叶前段结节代谢较前增加，结合CEA增高，考虑不排除恶性病变，建议穿刺活检。其余结节不同程度地缩小，代谢减低。右肺中、下叶和左肺斑片影和树芽征，代谢增加，颈部淋巴结较前增大，新增胸腔积液及心包积液，结合病史考虑继发真菌感染所致可能，建议随诊观察除外转移。因疫情原因患者未进一步诊疗。2020年5月29日患者因呼吸困难加重门诊就诊，完善胸部CT提示原左肺下叶团片状高密度影基本消失；右肺门增大，右肺中叶、下叶支气管狭窄，远端阻塞性肺炎，病灶周围小叶间隔增厚，右侧胸腔积液，心包积液（图3-1-1K）。自发病以来，患者精神可，食欲欠佳，大小便正常，体重下降2 kg。

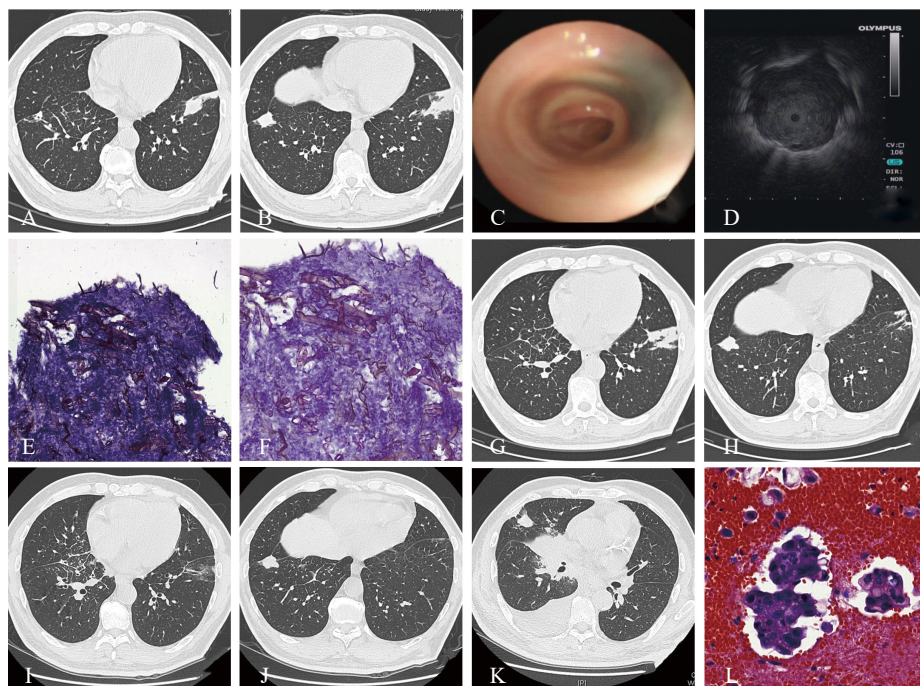


图3-1-1 本例患者胸部CT、气管镜图片及病理图片

A、B. 2019年11月14日（两性霉素B灌注治疗前）胸部CT示新发左肺下叶内前基底段斑片状高密度影，周边少量磨玻璃影；C、D. 支气管镜下左下叶B8分支显示色素沉着，虚拟支气管镜导航引导至病变部位，小探头超声显示病变；E、F. 冷冻病理组织中可见真菌菌丝，菌丝粗大，无分隔，分支不规则，部分呈90°成角，六胺银染色（+）（ $\times 200$ 和 $\times 400$ ）；G、H. 2020年1月6日（第1次两性霉素B灌注后4周）胸部CT示左肺下叶内前基底段团片状高密度影，较前略减小；I、J. 2020年2月21日（第2次两性霉素B灌注治疗后6周）胸部CT示左下肺病灶较前明显吸收；K. 2020年5月29日胸部CT示原左肺下叶团片状高密度影基本消失，右肺门增大，右肺中叶、下叶支气管狭窄，右侧胸腔积液，心包积液；L. 胸腔积液细胞学查到腺癌细胞（ $\times 400$ ）

既往、个人、家族史：高血压、2 型糖尿病、糖尿病肾病、痛风、陈旧性脑梗死、下肢动脉闭塞。吸烟史 40 年余，平均 10 ~ 20 支 / 天，未戒烟，少量饮酒史。否认家族遗传病史。

体格检查：体温 36.2℃，脉搏 98 次 / min，呼吸 20 次 / min，血压 118/63 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。意识清楚，精神可，浅表淋巴结未触及肿大，双肺呼吸音粗，右下肺呼吸音减低，右侧肩胛下角线第 8 肋以下叩诊浊音，心腹体格检查阴性，双下肢轻度水肿。

入院诊断：阻塞性肺炎、右侧胸腔积液、心包积液、肺结核、肺毛霉菌病、2 型糖尿病、高血压（3 级、极高危）、痛风、陈旧性脑梗死、下肢动脉闭塞。

检验检查：血 CEA 92 ng/mL。电子支气管镜下见左主支气管及各级支气管黏膜光滑，管腔通畅，右中叶支气管狭窄，黏膜肥厚充血，行右中叶支气管黏膜刷检，病理回报示炎性渗出物中见小灶状核大、深染的异型细胞。免疫组织化学染色示：TTF-1(+)、Napsin-A(+)、CK7(+)、Ki-67(80%+)，符合肺腺癌。患者行右侧胸腔穿刺引流，胸腔积液细胞学提示肺腺癌（图 3-1-1L）。基因检测回报示 EGFR 19 外显子缺失突变，TP53 基因突变。肿瘤全身评估示纵隔淋巴结转移、多处骨转移，加用埃克替尼 0.125 g tid 口服治疗。

二、病例讨论

王小辉医师（感染科）：患者中老年男性，病初胸部 CT 提示“右上叶前段、右下叶前基底段、左上叶前段多发结节影”，肿瘤标志物 CEA 轻度升高，较大的右上叶前段的结节穿刺活检，外院病理找到抗酸杆菌，给予四联抗结核治疗，因药物副作用有短暂停药，后减量至两联抗结核治疗，8 个月后复查胸部 CT 可见右肺上叶结节缩小，周围树芽征减少，余结节无显著变化，考虑右肺上叶结核感染明确，抗结核治疗有效。患者 2020 年 11 月发生 DKA 后 2 周，咳嗽、咳痰加重伴咯血，胸部 CT 可见新发左下肺空洞样病变及右中叶支气管狭窄。肺结核患者在糖尿病控制不佳后短期内（2 周）新发肺部空洞性病变，首先考虑为感染性病变，需重点鉴别以下情况。①肺结核感染加重：患者糖尿病控制不佳，口服抗结核药物疗程不足，首先需明确有无结核感染加重，但患者抗结核治疗后原有病灶好转，且左下肺空洞在 2 周内出现，不符合结核慢性感染的特点，以上为不支持点，需进一步鉴别其他机会性感染可能。②新发其他感染性疾病：患者长期糖尿病，血糖控制不佳，肺部空洞需警惕合并其他病原体如化脓菌感染或真菌感染可能。患者行左下肺气管镜灌洗及活检后，活检组织及灌洗液 NGS 证实为米根霉，且经过控制血糖及局部两性霉素 B 灌注治疗后左下肺病灶明显吸收，因此左下肺毛霉菌病诊断明确。同时，注意 2019 年 11 月患者肿瘤标志物较病程初期（2019 年 3 月）

有明显升高，且新发右中叶支气管狭窄，右肺下叶病灶在抗结核治疗后无好转，需除外有无合并恶性肿瘤可能。对于抗结核治疗后无好转，伴有肿瘤标志物明显升高的患者，再次穿刺或 PET/CT 检查是有必要的。患者因为疫情，未能及时再次活检取得病理，症状再发加重时就诊，已出现明显的阻塞性肺炎及恶性胸腔积液，回顾来看，该患者由多种客观原因导致肿瘤的诊断有所延迟。

尹洪芳医师（病理科）：患者于我院共有两次病理结果，第一次为 2020 年 11 月，左下肺阴影的冷冻活检，病理在炎性细胞中可见真菌菌丝，找到组织侵袭的菌丝可以确诊真菌感染。但鉴别是哪种类型的真菌感染对病理科医师具有一定的挑战。曲霉菌与毛霉菌菌丝镜下形态不同，曲霉菌丝细长，有分隔且分支成锐角，而毛霉菌特点为菌丝粗大，无分隔、分支不规则，部分呈 90° 成角，依据两者菌丝的不同可以做初步鉴别^[1]。本例患者组织中菌丝为相对较典型的毛霉菌菌丝特点，因此初步考虑为毛霉菌可能性大，而后续组织 NGS 及灌洗液 NGS 均证实为米根霉。第二次即 2020 年 6 月的病理结果有两个，胸腔积液的细胞学和支气管刷片的细胞学。中叶的支气管刷片中见到小灶状核大、深染的异型细胞，结合免疫组化考虑肺腺癌。同期的胸腔积液细胞学也找腺癌细胞。

蔡存良（呼吸与危重症医学科）：患者以“双肺多发阴影”为主要表现，病程较长，病史复杂，患者为多种病因导致的肺部阴影，为临床诊治带来极大困难。根据患者病史及诊治情况可分为三个阶段：第一阶段（2019 年 3 月至 2019 年 11 月）为肺结核诊治阶段；第二阶段（2019 年 11 月至 2020 年 2 月）为肺毛霉菌病诊治阶段；第三阶段（2020 年 2 月至 2020 年 10 月）为肺腺癌诊治阶段。患者虽为先后诊断的以上不同疾病，但回顾分析，不同疾病之间存在着交叉。患者在 2019 年 3 月第 1 次就诊时 CEA 轻度升高，右上肺结节穿刺病理找到抗酸杆菌，未提示肿瘤，按照规范结核治疗后右上肺结节缩小，右下肺结节未发生变化。2019 年 11 月新发左下肺病灶，组织病理 NGS 证实为米根霉菌，最终诊断肺毛霉菌病。

肺毛霉菌病是血管侵袭性真菌感染，死亡率高，毛霉菌病分为肺脏型、鼻脑型、胃肠型、皮肤型、混合型及播散型，最常见的类型为鼻眶脑型，其次为肺型^[2]。多项研究提示 DKA 为毛霉菌感染的重要危险因素，可能与游离铁离子升高、高糖、酸性环境相关，其他常见的宿主危险因素有实体器官或骨髓移植、使用糖皮质激素及细胞毒药物等^[3,4]。静脉两性霉素 B（脂质制剂）是初始治疗的首选药物。泊沙康唑可用作对两性霉素 B 有反应患者的降阶梯治疗，或是对两性霉素 B 无反应或不能耐受患者的补救性治疗^[1]。毛霉菌感染应积极手术切除病灶，但肺毛霉菌病常存在多肺叶受累，导致无法手术切除。该例患者就诊中请胸外科会诊，外科考虑患者基础疾病多，建议抗真菌治疗无效后手术治疗。患者同时合并肾功能不全，静脉使用两性霉素 B 治疗风险高，

且不能立即获得泊沙康唑。近年来国内外多项研究证实支气管镜下局部灌注两性霉素 B，在抗真菌治疗方面会起到重要的辅助作用^[4, 5]，最终该患者在积极血糖控制及支气管镜下局部灌注两性霉素 B 治疗后肺毛霉菌病得到有效控制，病灶基本消失。

该患者在第二阶段就诊中胸部 CT 提示右下肺结节无变化，新发右肺中叶支气管狭窄，在抗细菌治疗后支气管狭窄一过性好转，但监测患者 CEA 较前有明显升高，且在肺毛霉菌病治疗好转的情况下患者右肺中叶支气管狭窄再次加重，因此考虑恶性肿瘤不排除。虽经曲折，但患者最终确诊肺恶性肿瘤，回顾可见患者肿瘤起病隐匿，贯穿 15 个月的病史中，诊断困难。

三、病例诊断

肺腺癌（T₂N₂M_{1a} IV A 期）阻塞性肺炎 隆突下淋巴结转移 右侧胸膜转移
右侧胸腔积液
肺毛霉菌病
肺结核
2 型糖尿病高血压 3 级（极高危）

随访：患者口服靶向药物治疗 1 个月后复查胸部 CT（2020 年 7 月 23 日）右侧大量胸腔积液、大量心包积液，评估肿瘤进展，调整为奥希替尼口服，同时行胸腔穿刺及心包穿刺引流，心包积液找到腺癌细胞。后复查肿瘤仍持续进展，患者 PS 评分 3 ~ 4 分，无法耐受进一步化疗，予以最佳支持治疗。

科室专家牟向东教授点评：临床倾向于用“一元论”解释疾病，但部分情况下患者可能同时存在 2 种或多种疾病，如何在不过度检查的情况下避免遗漏诊断，要不断总结和提高。通过本例患者认识到：①疾病的变化常具有很强的迷惑性。患者在肺结核诊治中新发肺部阴影，是结核加重还是其他原因，问题的解答需要临床医师有很好的综合判断能力及果断的决策能力。支气管镜活检最终结果确诊患者为肺毛霉菌病。患者还同时存在右肺中叶支气管狭窄，在经验性抗细菌治疗后好转，给临床诊断带来很强的迷惑性，但在随后短期复查时发现支气管狭窄再次加重。该例患者提示疾病的变化需要综合分析，认真判断，而且要有锲而不舍探究的精神。②重视重要的异常检验、检查结果并定期复查检测非常重要。患者第一次就诊时查 CEA 升高 2 倍，但此后 8 个月的时间未再进行复查，第二次我科就诊时查 CEA 升高超过正常上限 6 倍，若患者在此期间多次监测 CEA 有逐渐升高趋势，PET/CT 检查的时机可能提前，肿瘤诊断窗口可能提前。③临床中要避免“一叶障目”，严谨的临床思维是疾病准确诊断的前提。

（张会娟）

该文已发表。张会娟,牟向东,尹洪芳,等.经导航支气管镜局部灌注两性霉素B治愈肺毛霉病一例[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(8):733-735.

参考文献

- [1] CORNELLY O A, ALASTRUEY-IZQUIERDO A, ARENZ D, et.al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): e405-e421.
- [2] LIN E, MOUA T, LIMPER A H. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes[J]. Infection, 2017, 45(4): 443-448.
- [3] PRAKASH H, CHAKRABARTI A. Global epidemiology of mucormycosis[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1): 26.
- [4] 曾璞,牟向东,王莉洁,等.肺毛霉病的支气管镜表现及介入治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2023,46(2): 151-157.
- [5] 冯靖等.两性霉素B经支气管镜肺部局部注入的理论依据和操作流程[J].天津医药,2019,47(4): 365-367.

病例 2

白血病患者严重肺部感染的病死率极高， 真凶是谁？

一、病例摘要

基本信息：患者，52 岁，男性，入院时间为 2021 年 6 月 18 日，出院时间为 2021 年 8 月 20 日，查房时间为 2021 年 11 月 10 日。

主诉：反复发热 2 个月。

现病史：患者 2021 年 4 月开始无明显诱因出现反复发热，体温最高 39℃，伴有畏寒、乏力，无寒战，多为午后发热，体温多波动在 37.8 ~ 38.2℃，无明显咳嗽、咳痰，无胸闷、气短，无胸痛，无咯血。当地医院行胸部 CT 考虑“肺部感染”，多次痰培养无阳性发现，查真菌 G 试验、GM 试验阴性，结核杆菌特异性细胞免疫反应检测阴性。于外院共做 3 次电子气管镜检查，肺泡灌洗液培养无阳性发现，肺泡灌洗液宏基因组测序（mNGS）显示为轻链球菌、咽峡炎链球菌、人类疱疹病毒 5 型。先后静脉应用左氧氟沙星 + 亚胺培南西司他汀 + 注射用两性霉素 B + 卡泊芬净及口服泊沙康唑等抗感染治疗近 1 个月效果不佳，因肝功能异常调整为雾化吸入两性霉素 B + 口服泊沙康唑治疗 1 个月。患者仍有反复发热，体温波动于 37.5 ~ 38.6℃，复查胸部 CT 提示病灶较前进展，发病 2 个月来体重减轻约 3 kg。

既往史：2021 年 2 月确诊为急性髓系白血病，化疗 4 周期并于 2021 年 4 月 11 日行非血缘脐带血干细胞移植治疗，3 个月前有肺结核患者接触史，否认糖尿病病史。

个人史、婚育及家族史：无特殊。

体格检查：体温 37.8℃，脉搏 72 次/min，呼吸 18 次/min，血压 112/78 mmHg，意识清楚，精神差，慢性病容，右肺呼吸音稍低，右下肺闻及湿啰音，未闻及干啰音。

实验室检查：血常规提示 WBC $2.06 \times 10^9/L$ ，HGB 90.00 g/L，NE $0.69 \times 10^9/L$ ，CRP 28.81 mg/L，PCT 0.059 ng/mL。连续 3 天痰培养及痰涂片查真菌、抗酸杆菌均无异常发现。血结核杆菌特异性细胞免疫反应检测阴性，真菌 D- 葡聚糖检测、真菌 GM 试验阴性，呼吸道病原九项阴性，血肿瘤标志物筛查阴性，结核杆菌抗体试验 IgM 弱阳性、IgG 阴性。

辅助检查：胸部 CT 平扫显示右肺上叶和右肺下叶内基底段可见多发斑片和片状肺

内渗出实变(图3-2-1A、B)。患者入院后做气管镜检查显示右肺上叶前段支气管分支(3a段)脓性分泌物(图3-2-1C),应用冷冻治疗将其取出(图3-2-1D),管腔恢复通畅(图3-2-1E);右下叶内基底段(7段)脓栓完全阻塞管腔(图3-2-1F)。应用冷冻治疗及活检钳将其完全取出(图3-2-1G),为树突状气管管型,管腔恢复通畅(图3-2-1H)。支气管肺泡灌洗液培养阴性、GM试验阴性、结核PCR检测阴性、抗酸涂片阴性。气管镜下取出坏死物切片病理查及大量真菌菌丝,粗细不均,直径 $7 \sim 25 \mu\text{m}$,分支成直角形,宽大无分隔或很少分隔,壁薄,PAS染色(+) (图3-2-1I),组织病理显示血管内大量毛霉菌丝(图3-2-1J),符合毛霉菌特征性改变。肺组织mNGS显示为微小根毛菌,小孢根霉。

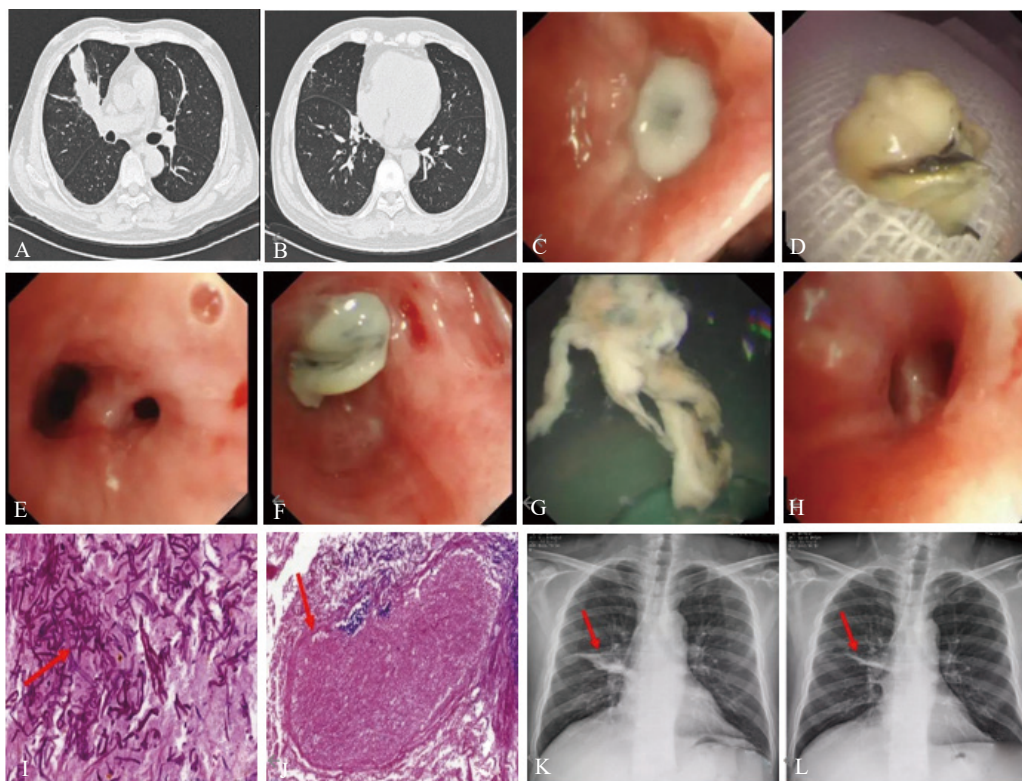


图3-2-1 胸部CT和X线片

A. 胸部CT显示右肺上叶条索状实变影及肺膨胀不全,支气管阻塞;B. 胸部CT显示肺下叶内基底段可见斑片状肺内渗出实变;C. 显示右肺上叶前段支气管分支(3a段)脓栓完全阻塞管腔;D. 应用活检钳取出胶状脓栓;E. 右肺上叶前段支气管分支恢复通畅;F. 显示右下叶内基底段(7段)脓栓完全阻塞管腔;G. 应用冷冻取出树枝状支气管管型;H. 右下叶内基底段恢复通畅;I. 组织病理显示炎性渗出背景中见大量真菌菌丝(红色箭头),毛霉菌的菌丝粗细不均,直径 $7 \sim 25 \mu\text{m}$,分支成直角形,宽大无分隔或很少分隔,壁薄,PAS染色(+),六胺银染色,高倍放大;J. 组织病理显示要标出来血管内大量毛霉菌丝(红色箭头)六胺银,高倍放大;K. 入院时胸部正位片;L. 治疗后复查胸X线片显示肺部病变较前明显吸收好转