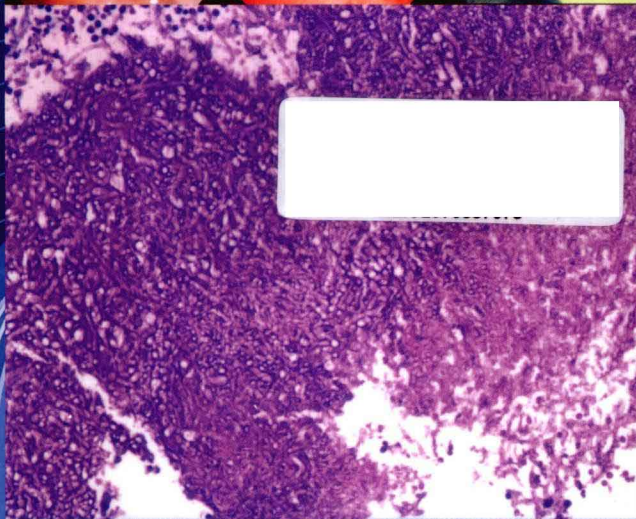
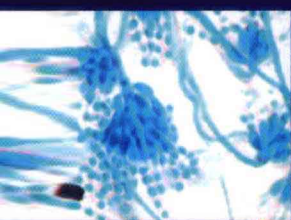


# 呼吸系统疑难病例解析

主编 钟小宁 柳广南



科学出版社

# 呼吸系统疑难病例解析

主 编 钟小宁 柳广南

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书主要精选作者近十年来在临床上亲自诊治的有代表性的疑难病例,分为八个章节对其分别进行论述讨论,其中不少病例是少见、罕见病例。本书所涉及的病例分析详细记载了患者的诊治经过,分析了诊治思维过程,提出了存在的具体问题,从不同角度剖析病情发生发展,理论联系实际。对一些区域性疾病,如马尔尼菲青霉菌病、类鼻疽等,本书系统论述了其诊治过程及目前进展。本书的每一病例都是从临床资料入手,并结合该病近几年的最新临床进展进行探讨分析,深入浅出,使读者对此类疾病的国内外诊治有系统深入的了解。本书适合呼吸内科医师、临床医学研究生、进修生及相关人员阅读参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

呼吸系统疑难病例解析 / 钟小宁,柳广南主编. —北京:科学出版社, 2013. 3

ISBN 978-7-03-036864-5

I. 呼… II. ①钟… ②柳… III. 呼吸系统疾病-疑难病-诊疗 IV. R56

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第040022号

责任编辑:向小峰 / 责任校对:包志虹

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2013年3月第一版 开本:787×1092 1/16

2013年3月第一次印刷 印张:22 插页:8

字数:523 000

定价:98.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



# 《呼吸系统疑难病例解析》编写人员

**主 编** 钟小宁 柳广南

**副主编** 邓静敏 张建全 何志义

**编 委** 钟小宁 柳广南 邓静敏 张建全 何志义 白 晶  
李梅华 唐海娟 杨美玲 梁 毅 雷 玲 李春燕  
韦康来 吕自力 韦 旋 黄斯明

**编 者** (按姓氏汉语拼音排序)

白 晶	宾雁飞	邓静敏	段敏超	何伊里	何志义
黄卷舒	黄斯明	雷 玲	黎 愉	李 宇	李春燕
李梅华	李文涛	梁 毅	廖海菲	刘积锋	柳广南
吕自力	莫碧文	邱 晔	宋晓晴	孙雪皎	唐海娟
韦 斌	韦 旋	韦康来	吴文慧	肖阳宝	杨美玲
曾 文	张 扬	张建全	赵 琳	郑 菲	钟小宁

**编者单位** 广西医科大学第一附属医院(莫碧文单位为桂林医学院附属医院)

# 前 言

临床医学是一门以实践为基础的科学。同一种疾病其临床表现既有共性亦具有个体差异,尤其是一些少见疑难病例,要从纷繁复杂的表象中寻找思路、线索,需要缜密的临床思路与扎实的基本功。临床病例分析与讨论之所以成为学术交流中最受关注的焦点,是因为它是鲜活的教材,是教科书及一些专著所不能比拟的。基于此,我们编写《呼吸系统疑难病例解析》。本书以临床病例为基础,探讨疾病的诊断思路、对疾病的最新认识及诊治手段,为呼吸科以及相关学科的医生在疾病诊治中尽微薄之力。

古语曰:“一日一钱,千日千钱,绳锯木断,水滴石穿。”本书提供的病例均来自广西医科大学第一附属医院呼吸团队近十年的临床积累。全书分十一章,共45例疑难病例,每节均描述病人的诊治经过,分析诊治思路,从不同角度剖析病情的发展并提出了具体问题,并结合相关学术动态进展进行联系归纳,且每章后均有章节述评,从更高的角度对此类疾病进行认识。与同类书籍相比,本书具有如下特点:

(1) 书中的一些疾病具有明显的地域特点:如马尔尼非青霉菌病、类鼻疽感染是常出现于东南亚热带地区的感染性疾病,近年来在我国不断有报道,已开始引起临床的关注,例如本书所报类鼻疽感染即为在我国亚热带地区的首报病例,此后亦陆续有病例发现,所以本书不单单是一个病例的论述而是多个病例的总结分析,并提出自己的观点。

(2) 书中的一些疾病为少见病与罕见病:例如本书涉及的支气管曼氏裂头蚴病为世界首例报道、透明血管型 Castleman 病、组织细胞吞噬性脂膜炎及原发性肥大性骨关节病等。

(3) 同一种疾病在人体不同状态下其临床特点亦有所不同,本书论述了原发性与继发性曲霉菌感染、HIV 阳性与 HIV 阴性患者马尔尼非青霉菌病、特发性与继发性嗜酸细胞增多症及不同类型的 Castleman 病的诊治特点,尝试比较其中的异同,相信会给读者在临床工作中以启迪。

(4) 对疾病认识在不断加深,因此对疾病的发病机制、治疗方法都在不断深入,本书从病例展开,结合该病最新进展进行分析,使读者对此种疾病有系统深入的了解,其中对一些疾病的治疗提出了新的见解。在肺部介入治疗中,作者有一些创新性的治疗方法,值得在临床工作中借鉴与推广。

(5) 本书的多个病例体现了多学科交叉与融合的特点,肺脏是全身性疾病较常累及的脏器,许多病因复杂、疑难及病情危重、涉及全身多系统受累的患者往往先出现于肺部,呼吸科医生面临挑战。因此,呼吸科医生要具有全面的知识与缜密的思维,才能应对困难,接受挑战。

本书编写历经两年时间,期间反复修改、磋商,最终达成此稿。虽如释重负,但仍惴惴不安,不足之处恳请同行、专家不吝赐教。

编 者

2013年1月

# 目 录

第一章 肺部真菌感染	(1)
第一节 重症肝炎、高热、肺部及头颅多发阴影——侵袭性曲霉菌病	(1)
第二节 咳嗽、咯血、胸痛、抗结核治疗无效——无肺内外基础病的原发性肺曲菌病	(7)
第三节 喘息、棕黄色痰栓、嗜酸粒细胞增多及中心支气管扩张——变态反应性支气管肺曲菌病	(14)
第四节 发热、消瘦、气促、皮疹；肝、脾、淋巴结大，肺弥漫性病变、白细胞低——HIV 阳性宿主播散性马尔尼菲青霉菌病	(24)
第五节 发热，肝、脾、淋巴结大，皮下脓肿、白细胞显著增高、溶骨破坏——健康宿主播散性马尔尼菲青霉菌病	(28)
第六节 轻微干咳、胸隐痛及肺内较大团块影——原发性肺隐球菌病	(39)
第七节 发热、干咳、气促、肺部弥漫性病变——肺组织胞浆菌病	(46)
章节述评 既要重视宿主因素，亦要关注原发性和地方性真菌病	(52)
第二章 肺部其他感染性疾病	(55)
第一节 反复发热、多发脓肿和高血糖——出现在亚热带地区的类鼻疽病的首次报道	(55)
第二节 反复发热及全身淋巴结肿大——非结核分枝杆菌病	(63)
第三节 咳嗽、活动后气促及肺部弥漫性病变——以肺间质受损为主的肺结核	(70)
第四节 反复咳嗽、间断咯血、偶咳出虫体——支气管曼氏裂头蚴病	(74)
章节述评 关注感染性疾病病原学的多样性	(82)
第三章 病原学检查结果阴性的重症肺炎	(84)
第一节 高热、多器官受累、进行性发展——拟诊军团菌肺炎	(84)
第二节 咳嗽、气促、两肺弥漫性病变——拟诊支原体感染	(90)
第三节 系统性红斑狼疮、呼吸困难、发热、肺弥漫性病变、有创通气、磺胺——拟诊肺孢子菌病	(95)
第四节 高热、高血象、肺内多发片状及球形阴影——难治性感染	(110)
章节述评 依靠全面分析客观面对病原学检查阴性的临床重症感染病例	(119)
第四章 特发性间质性肺炎	(121)
第一节 发热、咳嗽、气促、两肺大片磨砂玻璃影——特发性非特异性间质性肺炎	(121)
第二节 咳嗽，右下肺块状阴影——隐源性机化性肺炎	(133)
第三节 发热、咳嗽、进行性气促、迅速发展的弥漫性肺间质纤维化——急性间质性肺炎	(141)



章节述评 重视特发性间质性肺炎的常见性和复杂性·····	(151)
<b>第五章 表现为阻塞性通气功能障碍的肺部弥漫性病变·····</b>	<b>(155)</b>
第一节 活动后气促、间断喘息及肺部弥漫性结节——弥漫性泛细支气管炎·····	(155)
第二节 反复气胸、两肺多发囊泡影伴阻塞性通气功能障碍——原发性肺组织细胞增多症 X·····	(163)
第三节 咳嗽、气促和反复气胸 2 年，双肺多发囊样改变——肺淋巴管肌瘤病·····	(171)
第四节 发作性气促、阻塞性通气功能障碍、腹腔巨大淋巴结——透明血管型 Castleman 病·····	(177)
第五节 活动后气促、肺弥漫性病变、阻塞性通气功能障碍、全身淋巴结肿大——浆细胞多中心型 Castleman 病·····	(180)
第六节 反复呼吸困难、两肺弥漫性病变及支气管舒张试验阳性——外源性过敏性肺炎·····	(190)
章节述评 注重细节是诊断存在阻塞性通气功能障碍的肺间质疾病的关键·····	(198)
<b>第六章 其他弥漫性肺部病变·····</b>	<b>(200)</b>
第一节 发热、皮疹、气促、肺弥漫性病变、多浆膜腔积液——特发性嗜酸细胞增多症·····	(200)
第二节 反复咳嗽、喘息、大便虫卵阳性及肺部多发斑片状阴影——继发性嗜酸性肺炎·····	(214)
第三节 咳嗽咳痰、活动后气促、两肺弥漫性病变——肺泡蛋白沉积症·····	(222)
第四节 喷农药后气促，两肺弥漫性病变——百草枯中毒·····	(228)
章节述评 重视肺部弥漫病变病因的复杂性·····	(233)
<b>第七章 肺部受累的 ANCA 相关性血管炎·····</b>	<b>(235)</b>
第一节 乏力、血丝痰、呼吸困难及两肺弥漫性病变——ANCA 相关性血管炎肺受累·····	(235)
第二节 咳嗽、咯血伴活动后气促、解血尿——韦格纳肉芽肿·····	(241)
第三节 反复咳嗽、气喘及下肢肿痛——变应性肉芽肿性血管炎·····	(250)
章节述评 充分认识系统性血管炎肺部受累的特点及重要性·····	(256)
<b>第八章 胸部肿瘤性疾病·····</b>	<b>(257)</b>
第一节 刺激性干咳、反复阻塞性肺炎——具有神经内分泌形态学的肺肿瘤：肺类癌·····	(257)
第二节 胸痛半年、咳血丝痰 3 个月、左胸积液、抗结核无效——恶性胸膜间皮瘤·····	(265)
第三节 咳嗽、发热、消瘦及左上肺占位——硬化性血管瘤·····	(271)
第四节 进行性高热、肺部块状阴影及肝脾肿大——T 细胞淋巴瘤·····	(277)
章节述评 多源性和多样性的胸部肿瘤·····	(284)
<b>第九章 气管支气管病变·····</b>	<b>(286)</b>
第一节 抢救性短期置入气管支架治疗外压性、窒息性气管狭窄——1 例原发性巨大纵隔精原细胞瘤开胸术后的救治实录·····	(286)

第二节	气促5个月余、解痉平喘治疗无效、气管肿物——气管腺样囊性癌1例14年随访的体会·····	(291)
第三节	窒息性气管狭窄、体外循环辅助下气管球囊扩张和支架置入——1例支气管结核致超长气管狭窄患者的9小时跨学科救治·····	(295)
第四节	反复咳嗽、气喘和声嘶——原发性呼吸道淀粉样病变·····	(302)
章节述评	介入诊疗技术在气管支气管病变的应用——呼吸内科发展的“硬道理”·····	(306)
<b>第十章</b>	<b>肺动脉高压相关性疾病·····</b>	<b>(307)</b>
第一节	自幼反复劳力性气促及心悸——特发性肺动脉高压·····	(307)
第二节	反复活动后气促,不规则溶栓治疗后症状加重——慢性血栓栓塞性肺动脉高压·····	(313)
第三节	咳嗽、气促、两肺弥漫性病变及胸腔积液——肿瘤相关性肺动脉高压·····	(317)
章节述评	充分认识肺动脉高压病因的多源性以及在临床诊治中的重要性·····	(324)
<b>第十一章</b>	<b>多系统受累疾病·····</b>	<b>(326)</b>
第一节	高热、皮疹、脂肪肝及肝脾肿大——组织细胞吞噬性脂膜炎·····	(326)
第二节	自幼杵状指/趾及肢端肥大、皮疹、消化性溃疡——原发性肥大性骨关节病·····	(332)
第三节	发热、气促、鞍鼻、气管钙化——复发性多软骨炎呼吸道受累·····	(337)
章节述评	临床专科医生应克服在多系统受累疾病诊治中的局限性·····	(343)

彩图



# 第一章 肺部真菌感染

## 第一节 重症肝炎、高热、肺部及头颅多发阴影 ——侵袭性曲霉菌病

### 【病例摘要】

患者,男性,31岁,因乏力、纳差、全身黄染15天入院。2008年4月2日无明显诱因出现乏力,皮肤黄染,在当地住院,诊为慢性乙型肝炎重型、胆道感染、自发性腹膜炎,经护肝治疗症状无改善,逐渐出现发热、腹痛。PT 32秒,戊肝抗体(-),胸片未见异常。予护肝、血浆支持治疗及美罗培南、替硝唑抗感染治疗后体温恢复正常,腹痛减轻,但黄疸仍加深,PT延长,于4月12日转院治疗。患者有乙肝感染史7年,从2007年9月起反复出现肝功能异常,未系统治疗,2008年3月复查肝功能正常。

实验室及辅助检查:入院时,T 36.5℃,P 110次/分,R 22次/分,BP 120/80mmHg<sup>①</sup>;皮肤巩膜重度黄染,无肝掌及蜘蛛痣,心肺听诊无异常,腹稍饱满,无压痛,反跳痛轻,肝脾肋下未触及,有移动性浊音,双下肢无水肿。入院查肝功能:TBIL 609 $\mu$ mol/L,DBIL 382.3 $\mu$ mol/L,ALB 28.2g/L,ALT 117U/L,AST 121U/L,CHOL 1.45mmol/L,FBS 2.48mmol/L,PT 23.3秒,HBV-DNA定量 $4.5\times 10^5$ copies/ml,B超示肝实质弥漫性病变,胆囊继发性改变,大量腹水,双侧少量胸腔积液。入院诊断:慢乙肝重型;胆道感染。

入院后抗感染及护肝治疗,应用拉米夫定抗病毒治疗,输注血浆及行人工肝血浆置换,病情有所改善,精神及消化道症状均好转,胸腹腔积液消退,但黄疸仍加深。5月4日复查肝功能,TBIL 798.3 $\mu$ mol/L,DBIL 447.8 $\mu$ mol/L,ALB 35.4g/L,ALT 53U/L,AST 93U/L,CHOL 3.88mmol/L,PT 16秒,血常规示:WBC  $19.92\times 10^9$ /L,N 0.92。5月16日出现腹痛发热,查体双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,急查诊断性腹穿,腹水有核细胞计数 $580\times 10^6$ 个/L,N 0.76,考虑腹腔感染,予哌拉西林钠舒巴坦钠抗感染,症状无改善,仍高热并出现呼吸困难。5月19日出现右眼视野缺损,急查胸片见右中肺野及左中上肺野多发斑片影。肺部CT(5月20日)示两肺可见多个大小不等结节肿块影,肿块影边缘模糊,晕征明显(图1-1-1),考虑重症肺炎,加用注射用亚胺培南西司他丁钠(泰能)抗感染治疗。5月20日逐渐出现咳嗽,咳黄痰及血丝痰,右眼视力下降,视野缺损范围增大。5月21日右眼失明,眼科会诊见右眼球结膜水肿,球结膜下散在小片状出血,角膜水肿混浊,后弹力层皱褶,房水混浊,房角0.5mm,积脓,瞳孔见灰白渗出膜,对光反射消失,眼底不能见,眼压T-1,右眼明显充血及水肿,左眼正常,考虑感染致右眼葡萄膜炎。

<sup>①</sup>1mmHg=0.133kPa。

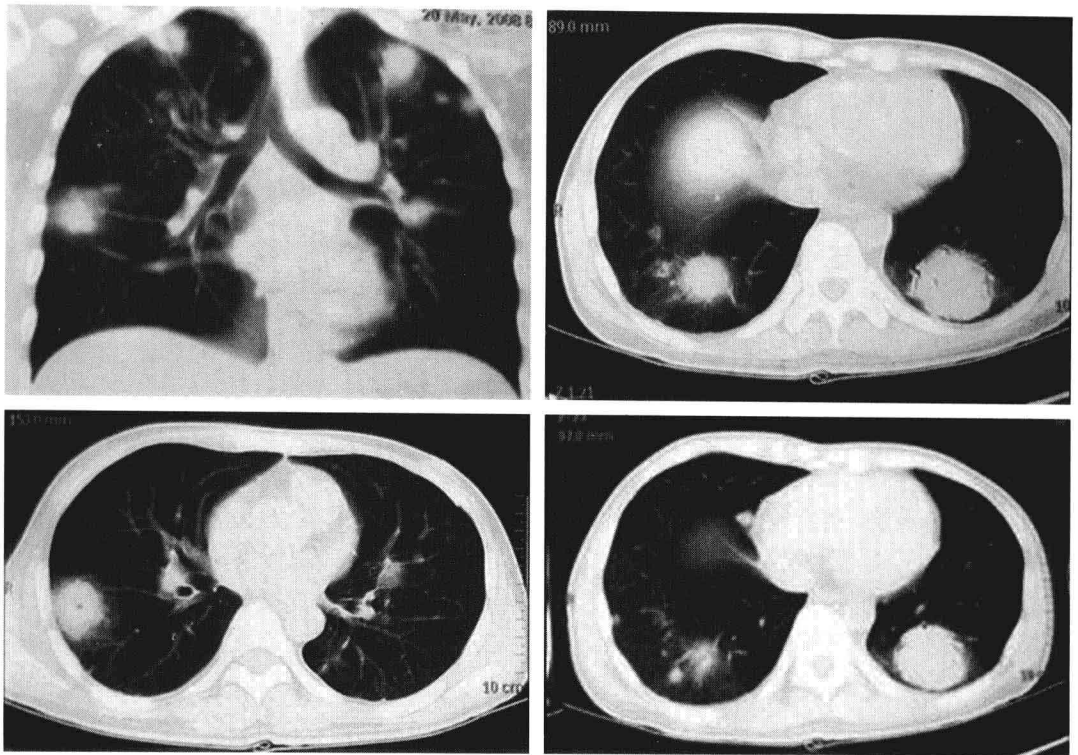


图 1-1-1 两肺可见多个大小不等结节肿块影, 肿块影边缘模糊、晕征明显

### 【病例特点归纳】

1. 患者为青年男性, 既往有慢乙肝病史。
2. 主要临床特征为肝功能损害, 血象显著增高。
3. 肺部影像学首先出现肺部浸润影、结节影空洞影, 继而肺部病灶出现新月征, 同时相继出现多个部位的损伤(眼、头颅、心包)。
4. 有近期糖皮质激素应用史, 抗菌治疗无效及病情进行性发展。

### 【诊断及诊断思路】

患者病情发展呈进行性发展, 有基础性疾病(重症肝炎)及糖皮质激素应用史, 相继出现多器官的损伤, 因此临床诊断重点还应考虑感染性疾病, 如细菌及真菌感染, 从临床症状上无法判断是细菌性还是真菌性肺炎, 结合影像学表现: 肺部表现为多发块状影像, 周围有明显的晕征, 这种改变不像细菌感染的特点而具有曲菌感染的特征性改变, 随后肺部影像学动态变化, 病灶出现坏死及新月征, 继而头颅、眼的感染性病变均支持这是一种典型的侵袭性真菌感染的特征。在鉴别诊断方面: 由于是出现全身性感染性病变, 需要鉴别金黄色葡萄球菌引起的严重脓毒血症所引起肺及脑部改变, 但其影像学特点为肺段及肺叶实变, 可形成空洞, 或呈小叶状浸润, 病变中常出现单个或多发的液气囊腔, 显然本患者并不支持金黄色葡萄球菌感染的影像学特点。

患者影像学改变,痰培养显示为曲霉菌,同时后续的抗曲菌治疗有效,进一步支持侵袭性曲霉菌的诊断。

### 【诊治经过】

患者5月22日、23日两次痰培养示曲霉菌生长(图1-1-2),加用两性霉素B脂质体静脉滴注,体温下降,但出现恶心、一过性高热且肾功能损害(BUN 6.8mmol/L, Cr 135 $\mu$ mol/L),因经济困难3天后改用伊曲康唑口服(200mg,2次/日)抗真菌治疗,体温逐渐恢复正常,咳嗽减轻,但出现神志改变,处于嗜睡状态,大小便失禁,双侧球结膜充血水肿明显,予甘露醇静脉滴注,6月9日神志转清,右侧肢体肌力2级,左侧肢体瘫痪。6月11日出现呼吸困难,心界向左扩大,双肺呼吸音粗,无干湿性啰音,6月16日复查肺部CT右下肺及左上肺空洞影见空气新月征,双肺散在小结节影,双侧胸腔少量积液,大量心包积液(图1-1-3)。6月18日行心包积液穿刺置管引流、胸腔穿刺术,共引出淡黄色清胸腔积液300ml和暗红色血性心包积液1490ml,胸腔及心包积液培养均阴性,此时多器官包括肺、眼、头颅及心包均考虑真菌感染。经针对曲霉菌治疗后,症状逐渐缓解。6月21日复查心脏彩超示少量心包积液,予拔除心包引流管后未再出现呼吸困难。6月26日查头颅CT见双侧大脑半球多发低密度影(图1-1-4),右侧肢体肌力正常,仍左侧肢体瘫痪。肝功能明显好转,血常规正常,治疗近3个月后,肺部CT(10月6日)显示小条索高密度阴影(图1-1-5),但右眼失明。

### 【问题与思考】

1. 侵袭性真菌感染(IFI)的早期诊断 侵袭性曲霉菌感染常见于严重免疫受损的宿主,常见的高危因素包括器官移植、HIV感染、糖尿病、恶性肿瘤、放疗、化疗、粒细胞减少、尿毒症及长期使用广谱抗生素、激素等。近来发现严重肝衰竭也是极其重要的危险因素,主要原因在于肝衰竭患者网状内皮细胞系统受损,其细胞免疫及体液免疫存在异常,巨噬细胞吞噬能力下降,容易受到真菌感染。

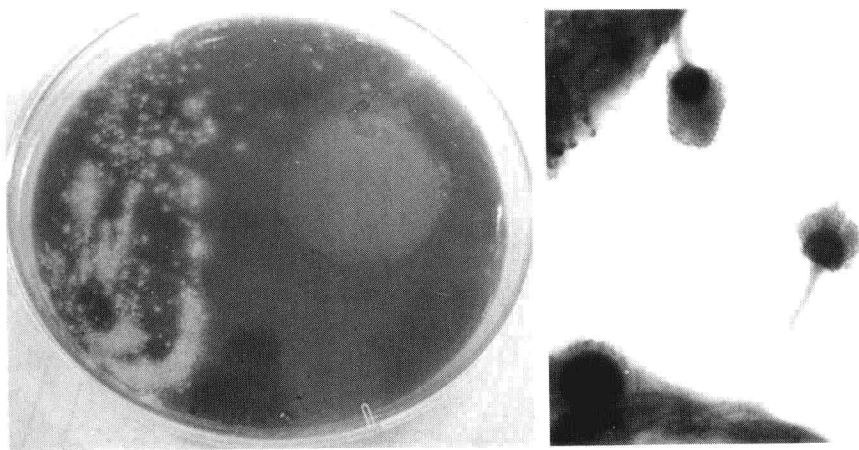


图1-1-2 痰培养显示曲霉菌

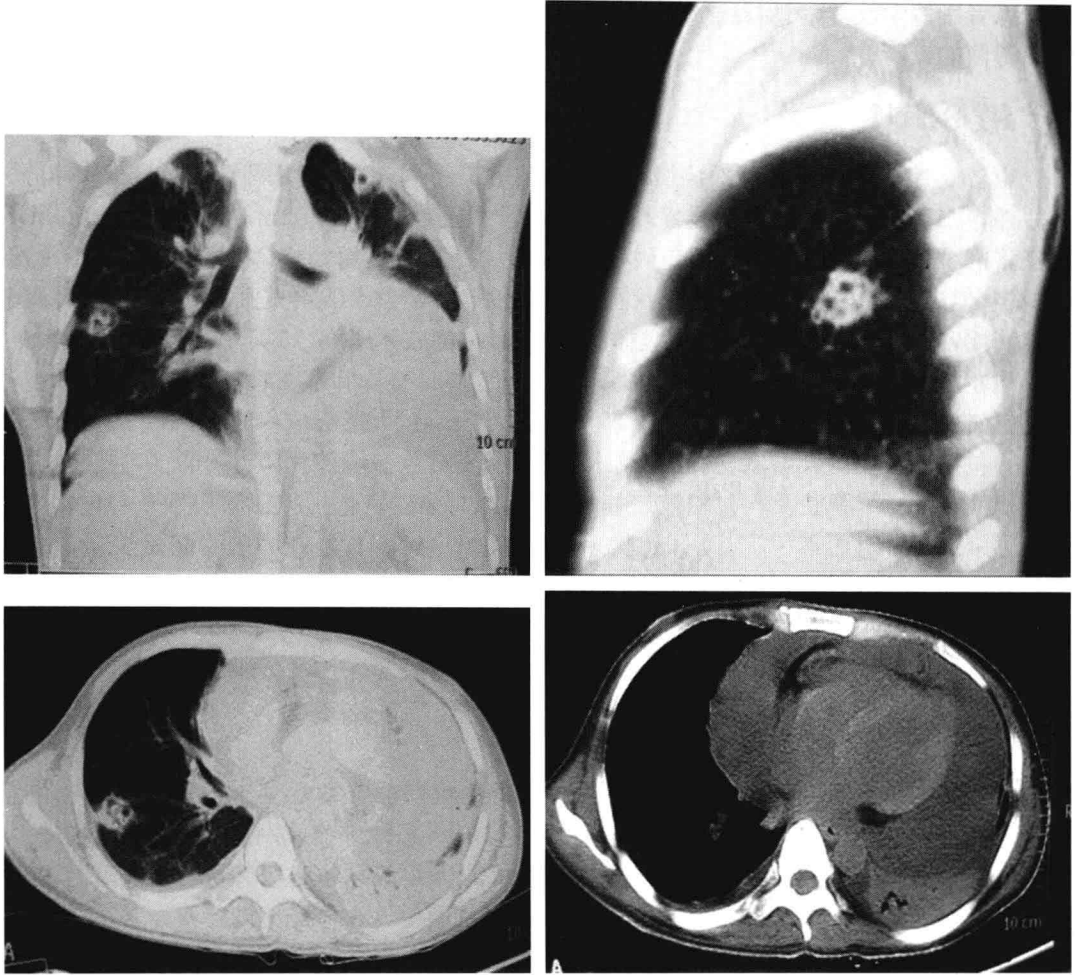


图 1-1-3 胸部 CT 显示肺部块状影较前缩小,块状影内见新月征、左侧胸腔积液及心包大量积液

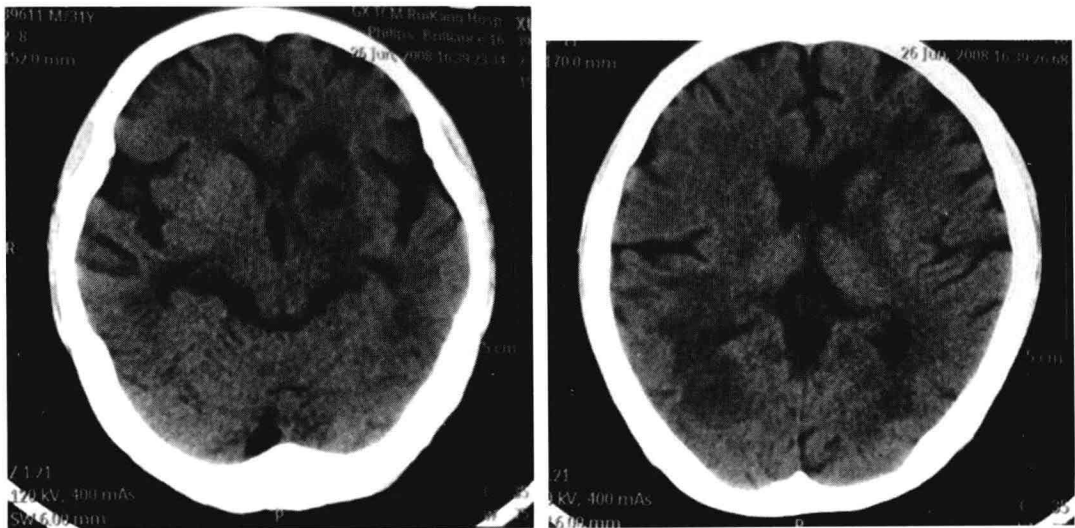


图 1-1-4 头颅 CT 显示多个低密度结节样改变



图 1-1-5 胸部 CT 病灶明显缩小,小仅留下纤维条索样改变

曲霉菌的早期诊断较为困难,国内外制定了癌症和造血干细胞移植的免疫缺陷者机会侵袭性真菌感染诊断标准、重症患者侵袭性真菌感染诊断标准以及肺真菌病的诊断共识,均将 IFI 分为确诊、临床诊断和拟诊。诊断标准中 IFI 的确诊需要有感染部位的组织或细胞病理学检测结果,重症患者因为病情较重而难以进行标本的采集。许多重症患者 IFI 难以确诊。

同时重症患者往往存在基础疾病,常发生于细菌或病毒感染的基础上,使 IFI 的临床表现缺乏特异性,易被基础疾病或已存在的细菌及病毒感染所覆盖,使得影像学缺乏特异性,另外病原学检查又缺乏特异性,使得 IFI 的早期诊断困难重重。

面对重症患者时,临床医生面临抉择,何时对患者进行抗真菌治疗?一种倾向是患者病情进展使得临床医生进行过度的经验性抗真菌治疗,产生抗真菌药物的毒副作用及真菌选择性耐药。另一种倾向在等待病原菌结果而导致起始治疗延迟,使病情恶化。事实上许多抢先或经验性治疗的 IFI 患者最终并非真正的深部真菌感染。完善 IFI 的诊断标准,是 IFI 早期诊断的重要原则。

在病原菌诊断方面可以分为传统检测方法和非培养诊断方法,传统真菌检测方法包括真菌显微镜检查、真菌培养和鉴定以及组织病理学方法,在目前侵袭性真菌感染诊断中仍占重要地位,但其敏感性差的缺陷使其难以满足临床早期诊断、早期治疗的需求。非培养诊断方法目前应用比较广泛的是血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)和真菌细胞壁成分(1,3) $\beta$ -D-葡聚糖(G 试验)检测,前者可以早期诊断侵袭性曲霉感染,后者是念珠菌、曲霉、肺孢子菌等感染的重要诊断指标,但 G 试验及 GM 试验均受多种因素影响,可产生假阳性和假阴性结果,尤其是抗真菌治疗后会导导致 GM 试验产生假阴性结果,有研究显示,对于诊断侵袭性真菌感染,GM 试验和 G 试验的敏感度分别为 54.5%和 63.6%,特异度分别为 77.9%和 69.2%,联合两试验,敏感度可以提高到 90.9%,而特异度为 52.9%,如果 G 试验和 GM 试验为阴性,则阴性预测值对于排除真菌感染的价值大于诊断的价值。

因此,重症患者的 IFI 早期诊断存在着多方面的困难,血清学和分子生物学的进展有望对 IFI 的早期诊断提供重要的指导价值。

2. 侵袭性肺部真菌感染的临床症状及典型的影像学表现 症状不具有特异性,但一些临床症状(咯血)及肺部影像学的诊断对诊断曲霉菌感染具有一定的诊断意义,包括:①胸膜



性胸痛(因侵犯血管形成小肺梗死所致);②咯血(可以是痰中带血或者是大咯血)。

根据侵袭性真菌感染的影像学表现,大致分为肺炎型、肿块型、曲霉球、胸膜炎型和粟粒型。侵袭性肺曲霉感染的病理基础是曲霉侵犯肺小血管,形成出血性肺梗死,即当肺小血管梗死后局部形成肺结节或实变病灶,常位于肺外周近胸膜处,呈单发或多发病灶,病灶周围出血,表现为实变和晕轮征;10~15天后肺结节病灶或肺实变区开始液化、坏死,出现空洞或新月征。本患者的高分辨率CT最初显示为胸膜下密度增高的结节实变影,病灶周围出现“晕轮征”(水肿或出血围绕缺血区形成),此后出现的“新月征”(肺结节边缘部分出现空腔阴影)上述表现在感染的急性期常见,而CT是发现肺部病变的有力武器,可作为诊断侵袭性肺曲霉感染的主要依据之一。这些典型的征象有助于我们判断,因此在对于临床的真菌感染找不到相关病原学证据时,影像学资料和临床经过及医生的经验对诊断有重要的意义。

3. 常见IFI的抗真菌治疗 IFI演变迅速,病死率高,需采取综合性防治措施,而不仅仅依赖抗真菌药物治疗。IFI的治疗原则:以预防为主;积极处理原发病,尽量去除危险因素;加强支持治疗,包括全身和局部的综合治疗;及时抗真菌治疗,合理选用抗真菌药物。IFI抗真菌治疗策略可分为4个阶段:①对未发生IFI的高危患者进行预防性治疗;②对可能发生IFI(拟诊)的患者进行经验性治疗;③对很可能发生IFI(临床诊断)的患者进行先行治疗(或称按临床诊断治疗);④对确诊患者进行目标治疗。

对于侵袭性肺曲霉菌病的治疗,2008年美国指南认为伏立康唑作为治疗的首选,其次为两性霉素B、卡泊芬净及伊曲康唑。必要时可联合2种不同类型的抗真菌药物治疗,治疗常需静脉给药,疗程一般为6~12周甚至以上。严重感染者应采用有协同作用的抗真菌药物联合治疗。

### 【小结】

本患者的特点:①在重症肝炎的基础上出现的全身多器官的曲霉菌感染,病情呈进行性发展。②患者肺部的影像学特点肺部浸润影晕症、结节影空洞影继而肺部病灶出现新月征,为典型的曲霉菌感染的影像特征。③伊曲康唑仍对患者治疗具有良好的效果。侵袭性真菌感染进展迅速,临床医生对于IFI的早期诊断及及时的抗真菌药物治疗,对患者的预后尤为重要。

### 【编者体会】

侵袭性真菌感染的发病率呈逐步上升趋势,其高危因素主要有白血病、艾滋病、骨髓干细胞及实体器官移植、糖尿病等,本病例提示重症肝炎患者亦是侵袭性曲霉菌感染的重要危险因素,其可能的主要原因考虑:肝衰竭患者网状内皮细胞系统受损,其细胞免疫及体液免疫存在异常,巨噬细胞吞噬能力下降,容易受到真菌感染。

侵袭性真菌感染最常见的部位是肺部,同时呼吸科医生常见的也是肺部的真菌感染,本病例不仅仅表现为肺部而且累及到多个器官,是一个多系统的侵袭性曲霉菌感染,显示曲霉菌具有明显的播散性,且起病急、病情重、进展快。

侵袭性真菌病死率目前仍高达50%以上,但目前仍缺乏特异性的早期诊断方法,其早期诊断和治疗存在多方面的困难,血清学和分子生物学的进展有望对IFI的早期诊断提供重要的指导价值,目前临床医生对重症患者IFI的认识和警觉性对提高IFI的早期诊断及改善IFI患者的预后将起着重要作用。

## 参考文献

- 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). 2006. 中华内科杂志, 45:697-700.
- 余进, 李若瑜, 高露娟等. 2010. 血清半乳甘露聚糖抗原检测和血浆(1,3) $\beta$ -D-葡聚糖检测诊断侵袭性真菌感染. 中华医学杂志, 90:371-376.
- 中华内科杂志编辑委员会. 2005. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). 中华内科杂志, 44:554-556.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. 2008. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 46:327-360.

(何志义 张 扬)

## 第二节 咳嗽、咯血、胸痛、抗结核治疗无效 ——无肺内外基础病的原发性肺曲菌病

### 【病例摘要】

患者, 女性, 40岁, 反复咳嗽、咯血、胸痛8个月而入院。既往身体健康, 无基础病史。自诉2008年11月初参与家中拆除旧房子劳累后出现干咳, 偶咳黄色脓痰或白色黏痰, 1ml/次, 2~3次/天, 胸痛呈阵发性隐痛, 咳嗽时加剧。2008年11月10日出现咯血, 1~2次/天, 1~2ml/次, 2009年1月19日来医院门诊, 查肺CT示右肺中叶病灶, 遂自行回当地服中草药(欠详)治疗及规则抗结核治疗(异烟肼、利福平、乙胺丁醇)1个月余, 症状无明显好转, 又间断在当地医院门诊反复抗感染治疗(头孢菌素类、左氧氟沙星等), 仍反复咳嗽、咯血, 2009年6月9日咯血、胸痛加重, 复查肺CT示病灶大致相同, 遂入广西医科大学第一附属医院。自病后体重下降约3.0kg, 余(-)。门诊考虑“咯血查因: 支气管扩张症? 肺癌?”而收入院(图1-2-1)。

入院时体格检查: 一般情况好, 生命体征正常, 无发绀, 呼吸频率16次/分, 两侧胸廓扩张度对称, 语音震颤无减弱, 两肺叩诊清音, 前胸及背部听诊均未闻及干湿性啰音, 语音共振无减弱, 未闻及胸膜摩擦音, 心律齐,  $P_2$ 不亢进, 心脏各瓣膜听诊区未闻及杂音, 腹部查体未见异常, 双下肢无水肿。

入院后实验室及器械检查: 血常规示 WBC  $6.6 \times 10^9/L$ , RBC  $3.98 \times 10^9/L$ , Hb 120g/L, PLT  $200 \times 10^9/L$ , N 0.594; ESR 14mm/1h; 肝肾功能、血糖及血 IgG、IgA、IgM 均正常; 自身抗体谱共24项(-); 肿瘤抗原(-); T细胞亚群: 总T细胞 78.4%,  $CD4^+$  46.5%,  $CD8^+$  26.0%,  $CD4^+/CD8^+$  1.79; HIV抗体、乙肝表面抗原、D-二聚体等均阴性。腹部B超、骨ECT、ECG未见异常。2次痰培养细菌、真菌(-), 多次痰涂片真菌、抗酸杆菌(-)。肺功能: 通气、弥散功能均正常,  $FEV_1/FVC$  82.53%, 激发试验(-)。肺CT: 入院前肺CT示右中叶病灶, 反复抗细菌治疗后无好转(图1-2-1)。纤维支气管镜检查: 镜下见右中叶支气管开口稍狭窄, 黏膜肥厚、充血, 可见活动性出血; 于右中叶行TBLB, 病理回报: 在肺组织中找到曲菌(图1-2-2)。

治疗经过: 确诊为肺曲菌病后, 患者因经济困难而要求出院, 予口服伏立康唑, 症状明显



改善,2周后改服伊曲康唑至6个月,电话随访患者症状全部消失,无咯血,2011年复查肺CT,示病灶吸收好转(图1-2-3)。



图1-2-1 2009-01-19肺CT示右中叶单发不规则密度增高影,可见空洞,周围伴显著的片状肺组织浸润影。2009-06-08复查的肺CT示在外院反复抗细菌治疗及1个月余的规则抗结核治疗后病灶无好转

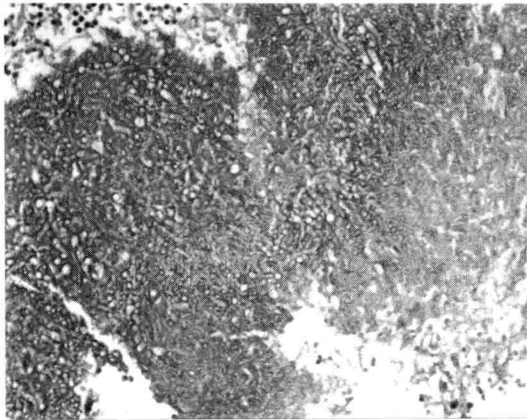


图1-2-2 右中叶纤维支气管镜TBLB病理:肺曲霉病。病灶组织中可见菌丝粗细均匀一致的曲霉,直径一般为 $5\sim 7\mu\text{m}$ ,其菌丝比念珠菌菌丝粗而比毛霉菌菌丝细,呈二叉型分支,向同一方向定向生长,分支呈锐角约 $45^\circ$ ,有隔,HE染色中呈紫蓝色,半透明状,D-PAS(+),有些孢子呈囊性扩张

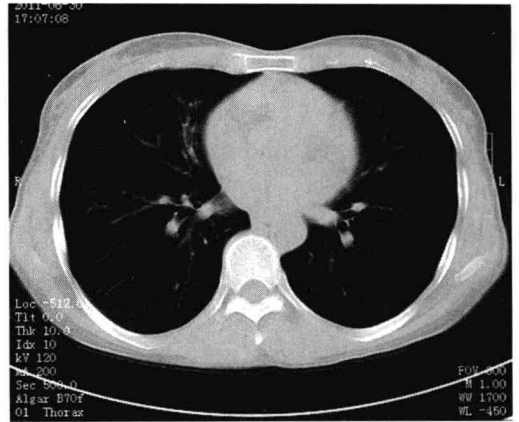


图1-2-3 经抗真菌治疗后,病灶吸收好转,仅遗留少许条索状影

### 【病例特点归纳】

1. 青年女性,慢性病程,发病前曾参与家中拆除旧房的劳动。
2. 既往无糖尿病等基础病史,也无肺部基础病史,HIV抗体及自身抗体谱均阴性,血白细胞计数、免疫球蛋白测定及T细胞亚群测定均正常,说明患者免疫功能正常。
3. 病变部位集中在肺部,未发现心、腹、脑、骨等其他部位受累。

4. 反复咳嗽、咯血、胸痛,但无发热,无呼吸困难,*D*-二聚体阴性。
5. 规则抗结核治疗及抗细菌治疗无好转。
6. 肺部CT示右中叶单发不规则密度增高影,可见小空洞,周围伴显著的片状肺组织浸润影。
7. 肺功能正常,激发试验阴性,外周血嗜酸粒细胞不高。
8. 纤维支气管镜下可见气道管腔受累,肺活检病灶组织中找到曲菌,而反复痰培养及涂片均阴性。
9. 抗曲菌治疗效果好,无需激素治疗。

### 【诊断及诊断思路】

本病例经纤维支气管镜行肺活检,在病变肺组织中找到曲菌而确诊,结合其病史以及实验室检查结果,患者病变集中在肺部,无其他脏器受损情况,无肺部基础疾病史(如肺结核、肺癌、支气管扩张症、先天性肺囊肿等)和其他肺外基础疾病史(如糖尿病、高血压、乙型肝炎等),免疫功能正常,由此诊断原发性肺曲菌病。

以下几点有助于原发性肺曲菌病的诊断和鉴别诊断:

1. 了解肺曲菌病的分类及相关概念有助于临床诊断 肺曲菌病(*pulmonary aspergillosis*)是由曲霉属真菌引起的一系列感染性或非感染性肺部疾病的总称。本节介绍的原发性肺曲菌病属于前者,而非后者。

从文献资料上看,曲菌所致的非感染性肺部疾病主要指曲菌所致的变态反应性肺部疾病,主要包括变应性支气管肺曲菌病(见第一章第三节)、曲菌所致外源性过敏性肺泡炎、曲菌性支气管哮喘反复发作。在此类疾病中,曲菌作为抗原致病,其致病机制为变态反应性,其治疗上是糖皮质激素为主。例如,在变态反应性支气管肺曲菌病患者中,肺活检或尸检的资料显示,虽然可在患者管腔中找到大量曲菌丝,但是经反复检查却未见侵入支气管壁,这与侵袭性的曲菌感染有显著不同;这类患者予以全身糖皮质激素合理治疗可使肺部病变吸收好转,而抗真菌药仅是辅助治疗,不能替代口服激素。

曲菌是双相菌,37℃时呈菌丝形式,室温下为孢子形式。曲菌的致病方式分为四种:原发侵袭型、继发侵袭型、变态反应型和寄生型。其中以继发侵袭型最为常见,即继发于肺部基础疾病(如肺结核、支气管扩张症、肺癌等)和(或)其他肺外基础疾病,即患者机体抵抗力下降或有慢性基础病(如免疫功能缺陷、糖尿病、血液病、恶性肿瘤等),或长期使用广谱抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素等。换句话说,有肺内外基础疾病的患者较易继发曲菌侵袭性感染。本书第一章第一节介绍的即是继发性的侵袭性肺曲菌病,读者可对比阅读。

临床上,原发性肺曲菌病较继发性肺曲菌病少见,近年来随着认识的提高,临床医生对继发性侵袭性肺曲菌病通常有足够的重视,较少漏、误诊,而原发性肺曲菌病由于少见,临床上容易混淆,特别是无肺部结构性病变的患者,更易误诊和漏诊。本章节介绍原发性肺曲菌病的重要目的之一即是提高对此病的认识。

2. 某些病史有利于诊断 曲霉菌广泛分布于自然界中,如空气、水、土壤、陈旧物品、有机碎屑等。引起肺曲菌病者最常见的是烟曲霉,其次是黄曲霉,此外,黑曲霉、土曲霉、构巢曲霉等亦有报道。由于曲菌耐热,可常年生存,因此可以说是无处不在,人体几乎不可避免地经常吸入曲菌孢子。肺曲菌感染的主要途径是经呼吸道吸入曲菌孢子,因此,吸入接触史