

北京协和医院

呼吸内科疑难病例析评

—— 协和医生临床思维例释

肖 毅 蔡柏蔷 主编



中国协和医科大学出版社

北京协和医院

呼吸内科疑难病例析评

——协和医生临床思维例释

肖毅 蔡柏蔷 主 编

许文兵 王孟昭 副主编

编 者 (按汉语拼音排序)

蔡柏蔷	曹欣欣	曹 彬	冯瑞娥	高金明	郭 军
郭潇潇	韩 冰	黄 慧	黄 蓉	江 伟	季颖群
李炳宗	李龙芸	刘鸿瑞	柳 涛	刘颖娴	陆慰萱
彭 敏	邵 池	施举红	斯晓燕	孙雪峰	田欣伦
王汉萍	王京岚	王孟昭	吴 东	吴 炜	肖毅
徐 凌	徐凯锋	许文兵	徐作军	杨 明	张 弘
张 力	赵 静	郑 可	钟 旭	朱晨雨	

学术秘书 王汉萍

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

呼吸内科疑难病例析评——协和医生临床思维例释 / 肖毅、蔡柏蔷主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2012. 8

ISBN 978 - 7 - 81136 - 729 - 4

I. ①呼… II. ①肖… ②蔡… III. ①呼吸系统疾病 - 病案 - 分析 IV. ①R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 149840 号

呼吸内科疑难病例析评——协和医生临床思维例释

主 编: 肖 毅 蔡柏蔷

责任编辑: 吴桂梅 姜淑惠

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开

印 张: 25

彩 插: 31 页

字 数: 600 千字

版 次: 2013 年 3 月第一版

2013 年 3 月第一次印刷

印 数: 1—5000

定 价: 75.00 元



ISBN 978 - 7 - 81136 - 729 - 4/R · 729

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

呼吸系统疾病是危害人民健康的常见病和多发病，进入 21 世纪后，其发病率仍呈不断上升的趋势，病死率甚高。据统计，城市中因呼吸系统疾病死亡者居总死亡率的第三位，农村中则高居第一位。加强对呼吸系统疾病的防治，提高对呼吸系统疾病的临床诊疗水平是当前呼吸内科医师的迫切任务。

近十年来，呼吸系统疾病的诊治技术发展迅速。从临床角度来看，既往呼吸系统疾病的病种较为单纯，临床上以感染性疾病（如细菌性肺炎、肺结核）占主要地位。现在由于新抗菌药物的不断问世，呼吸系统感染性疾病曾一度得到满意的疗效，但近来由于产酶耐药菌株不断增多，许多条件致病菌（如真菌、军团菌等）已成为临床上常见的致病病原体，使难治性支气管-肺感染的病例亦日益增加，肺结核的发病率亦有回升趋势。另一方面，由于环境污染、吸烟人群的不断增加以及其他的职业性因素等，慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺癌、间质性肺疾病、肺血管疾病、结节病、结缔组织疾病引起的肺损害以及免疫功能障碍导致的肺疾病亦日益增多。此外，通气功能调节障碍性疾病，如睡眠呼吸暂停综合征、全身性疾病引起肺部损害、弥漫性肺间质纤维化、急性呼吸窘迫综合征等重危和复杂疾病的诊断和治疗，仍然面临着重重困难。因此，必须提高对呼吸系统疾病的诊疗技术水平，才能使这些病因繁多、病程复杂、病情疑难的疾病得到合理的诊治。

从诊断角度来看，既往仅有一些简单的肺功能和普通的 X 线检查应用于呼吸系统疾病的临床诊断，而当今呼吸内科的发展突飞猛进，许多新的诊疗技术应运而生，如病理学、细胞学、血清学、生物化学、免疫学、分子生物学、肺功能测定、血气分析和酸碱度测定、睡眠呼吸监测、胸腔镜检查、纤维（电子）支气管镜检查、支气管肺泡灌洗液分析及经支气管肺活检、放射性核素检查、计算机体层扫描和磁共振技术已广泛地应用于呼吸内科领域疾病的诊断，并取得了划时代的进展。各种有效的抗菌药物、氧气疗法和介入治疗亦普遍地在呼吸内科临床上开展和使用，使呼吸系统疾病的诊疗技术日新月异，大幅度地提高了诊疗水平，收到了满意的效果。

北京协和医院呼吸内科在长期的临床实践中，积累了大量宝贵的临床疑难病例和罕见病例，同时也造就了一大批呼吸内科临床学者。为了适应呼吸内科诊疗水平的迅猛发展，总结经验，发扬光大，进一步提高从事本专业医师的诊疗技术水平，我们组织了呼吸内科全体医师，并且邀请了从事呼吸内科专业，特别是对诊疗技术具有丰富经验的临床医师，共同编写了《北京协和医院呼吸内科疑难病例析评》一书，试图将临床上有关呼吸系统疑难病例和呼吸病学临床进展等结合起来进行全面地阐述，尽量做到理论结合实践，力求达到实用的目的，以供同道们参阅借鉴。

本书中收集的大部分病例，病情复杂，治疗棘手，患者曾经转诊于全国多家医院。面

对这些疑难或罕见的病例，确实是“如履薄冰、如临深渊”，困难重重。实际工作中需要步步为营，查询资料，精确分析，进行去伪存真，最终揭露疾病的“庐山真面目”，达到明确诊断、实施治疗的目的。医疗实践证明，作为一个临床优秀医师，不仅要有渊博的医学知识和高度的责任心，还要有敏锐的临床思维、果敢的判断能力以及勇于探索的进取精神。

这些疑难或罕见的病例的诊治过程中，也充分说明多学科合作的优势。一个疑难病例的确诊如果单单依靠一个学科的努力，可能是难以解决问题的。现代医学的发展证明了多学科合作在医学进步中的优势作用，本书中收集的大部分疑难和罕见病例，都是在北京协和医院的多个学科大力协作的结果，实际上是集体的智慧结晶，共同的医疗成果。这里特别要提及北京协和医院大内科的各个兄弟科室的协作和帮助，胸外科、放射科和病理科等科室的大力配合和参与。

本书编写过程中，力求创新，避免重复其他医书的模式，努力以临床病例为核心，突出论述当今呼吸内科学的新进展、新理论和新学说，介绍并分析疑难病例诊断和治疗方面的临床思路，并且把呼吸内科的新技术、新治疗方法作为探讨的重点。各个疑难病例的写作主要结合主管医师的经验而定，文中论点尽量尊重作者的意见，一般不予更改，但在编写格式方面尽量做到统一。

限于编写者的学术水平和经验，书中不周、错漏之处在所难免，衷心希望呼吸内科的同道们不吝赐教，惠予纠正。对于书中存在的谬误和不当之处，敬请各位专家、学者和广大读者批评指正。在编写过程中得到各编者在百忙中辛勤撰著和中国协和医科大学出版社的大力支持，使本书能顺利地完稿和出版。在此，谨致以诚挚的感谢。

北京协和医院呼吸内科
肖 毅 蔡柏蔷

目 录

第一章 感染相关病例	1
病例 1 反复咳嗽 5 个月余, 发热伴血痰 2 个月——急性侵袭性肺曲霉病	1
病例 2 间断发热、咳嗽、咳痰、活动后气短——肺曲菌球病	9
病例 3 反复咽痛、咳嗽、咳痰半年, 加重伴气短——艾滋病合并肺孢子菌肺炎	15
病例 4 发热 2 周, 咳嗽、咯血 1 周——重症军团菌肺炎	22
病例 5 发热伴咳嗽、咳痰 2 周——奴卡菌肺炎	30
病例 6 乏力、呼吸困难、肺部阴影、冷凝集素综合征——巨细胞病毒血症	36
病例 7 反复发热、咳嗽、咳痰 8 个月——非结核性分枝杆菌肺炎	42
病例 8 发热、活动后气短——肺孢子菌肺炎	47
病例 9 发热、脓血痰和肺部空洞影——肺放线菌病	53
病例 10 发热、干咳、气短 1 个月——血行播散型结核病	58
病例 11 咳嗽、双肺多发浸润影和空洞形成——隐球菌肺炎	64
病例 12 发热、呼吸衰竭、全血细胞减少, 肺内多发阴影——艾滋病合并肺卡 波西肉瘤	69
第二章 气道疾病相关病例	73
病例 13 咳嗽十余年, 加重伴活动后气短 6 个月余——COPD 合并肺动脉高压	73
病例 14 反复咳嗽、喘息、肺阴影 13 年——变态反应性支气管肺曲霉病	79
病例 15 咳嗽、喘憋、咳痰 20 年, 加重 1 年——变态反应性支气管肺曲霉病	86
病例 16 咳嗽、咳痰, 支气管扩张——囊性纤维化	91
病例 17 胸闷、气短半年, 加重 2 个月——特发性肺纤维化合并肺气肿	97
第三章 肺部肿瘤相关疾病	101
病例 18 低热、咳嗽伴左侧胸痛, 气憋——淋巴管平滑肌瘤病	101
病例 19 咯血、胸痛、低热 9 个月, 呼吸困难 7 个月——原发性肺动脉肉瘤	108
病例 20 发现肺部阴影 1 个月——肺上皮样血管内皮瘤	115
病例 21 活动后心悸气短 1 年半, 加重伴咳嗽、咳血痰 4 周——良性转移性平 滑肌瘤病	119
病例 22 肺部多发结节、囊性病变——肺 MALT 淋巴瘤	124

病例 23	慢性咳嗽, 支气黏膜多发隆起——弥漫性肺淋巴管瘤病	129
病例 24	咯血、气短、肺部弥漫磨玻璃影——肺多发毛细血管瘤病	134
病例 25	反复发热、咳嗽、咳痰 3 个月, 胸闷、喘憋——骨髓移植术后第二肿瘤 ...	140
病例 26	活动后气短, 肺部阴影, 下肢肿物——肺黏膜相关淋巴组织 B 细胞淋巴瘤	143
病例 27	肺部多发空洞及片状阴影——肺部间变大细胞淋巴瘤	148
病例 28	发热、肺内多发结节伴空洞——弥漫性大 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤	153
病例 29	支气管哮喘、系统性血管炎和纵隔占位——胸腺神经内分泌癌	160
病例 30	乳腺癌术后喘憋——纵隔转移引起双侧膈肌麻痹	164
病例 31	阵发头晕、心悸、粉红色泡沫痰——肺水肿——巨大囊性嗜铬细胞瘤	168
病例 32	反复左下肢淤斑 2 年, 发现双肺内结节 1 个月——淋巴瘤样肉芽肿病	172
第四章 弥漫性肺实质疾病相关疾病		181
病例 33	发热、干咳半月, 胸闷、憋气 10 天——急性间质性肺炎	181
病例 34	间断咳嗽、咳痰、发热、肺部阴影——淋巴细胞性间质性肺炎	188
病例 35	反复咳嗽、咳痰伴气促 4 年余, 加重半年——弥漫性泛细支气管炎	194
病例 36	间断咳嗽, 胸痛、活动后气短——气道中心性间质纤维化	201
病例 37	咳嗽、咳痰、呼吸困难 2 个月, 加重 10 天——非特异性间质性肺炎	206
病例 38	间断痰中带血 8 个月——特发性肺含铁血黄素沉着症	213
病例 39	咳嗽 2 个半月, 活动后气短 1 个半月——隐源性机化性肺炎	220
病例 40	肺泡蛋白沉积症	228
病例 41	咳嗽、双肺多发结节空洞影——肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症	236
第五章 结缔组织疾病肺部表现相关病例		240
病例 42	双下肢肿伴反复流产 7 年, 呼吸困难 1 个月——系统性红斑狼疮合并弥漫性肺泡出血	240
病例 43	咳嗽 8 个月, 胸闷气短 7 个月——多发性肌炎合并肺间质纤维化	246
病例 44	咳嗽 2 年, 气促、多关节痛、鼻背塌陷 1 年余——复发性多软骨炎	253
病例 45	间断咯血 12 年, 加重 2 个月余——贝赫切特综合征合并肺动脉瘤形成	261
第六章 肺血管疾病和肺血管炎的相关病例		269
病例 46	咳嗽、气短、咯血、突眼——坏死性肉芽肿血管炎 (韦格纳肉芽肿病) ...	269
病例 47	咳嗽, 气短 3 年, 加重伴发热 3 个月——显微镜下多血管炎	282
病例 48	左下肢肿胀 3 天, 呼吸困难、喘憋 1 天——急性肺血栓栓塞	288
病例 49	气短、发热、肺部阴影——胰腺神经内分泌肿瘤、肺转移性腺癌、肺栓塞	299

病例 50 反复意识丧失伴胸痛 1 天——Klinefelter 综合征并发肺血栓栓塞症	304
第七章 其他少见病例	311
病例 51 肺淀粉样变、气管支气管淀粉样变、胸膜和肺间质淀粉样变 3 例	311
病例 52 不明原因低氧血症——肝肺综合征	325
病例 53 不明原因胸腔积液——原发性系统性淀粉样变	331
病例 54 发热、双肺多发团块、结节影——肺 Castleman 病	336
病例 55 锁骨骨折、胸腔积液——鬼怪骨病	344
病例 56 反复发热、皮疹、肺部阴影——坏疽性脓皮病的肺损害	348
病例 57 皮肤松弛 2 年余，气短 1 年余——获得性皮肤松弛症合并肺气肿	353
病例 58 活动后气短 6 年，反复头晕、意识丧失 3 年——遗传性毛细血管 扩张症	358
第八章 临床病理讨论	363
病例 59 咳嗽、气短、双肺大片实变影——隐源性机化性肺炎	363
病例 60 反复发热、肺部阴影 5 年余——肺泡蛋白沉积症	370
病例 61 双肺多发结节影——肺透明样变肉芽肿病	377
病例 62 咳嗽、低热、肺部阴影 9 个月余——结节病	383

第一章 感染相关病例

病例 1 反复咳嗽 5 个月余，发热伴血痰 2 个月 ——急性侵袭性肺曲霉病



病历摘要

患者男性，55 岁，因“反复咳嗽 5 个月余，发热伴血痰 2 个月，加重 1 个月”于 2008 年 6 月 28 日入院。

患者于 2008 年 2 月 2 日起咳嗽，咳白痰，伴左侧胸痛。胸部 X 线片提示左侧胸腔积液，胸腔穿刺抽出淡黄色胸腔积液 1400ml。胸腔积液检查：李凡他试验阳性，未找到抗酸杆菌及肿瘤细胞，腺苷脱氨酶（adenosine deaminase, ADA）增高，当地医院考虑结核可能性大，即给予异烟肼、利福平、吡嗪酰胺抗结核治疗，并加用泼尼松 30mg qd 口服。治疗后左侧胸部疼痛缓解，胸腔积液逐渐吸收。但于 4 月下旬无明显诱因再次出现咳嗽加重，痰中带血，伴发热，体温最高为 38.8℃。胸部 CT 提示左肺片状阴影，呈圆形，1 周后复查胸部 CT 提示圆形片状影较前明显增大，阴影周围呈现“晕轮征”（图 1-1）。同时血痰量逐渐增多，每日约 200ml 血痰，乏力明显，血红蛋白降至 90g/L。先后应用莫西沙星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、替考拉宁、头孢吡肟、头孢曲松等抗感染治疗，效果不明显，仍然发热，痰中持续带血，体重明显下降。患者 10 余年前确诊高血压病。入院查体：T 37.9℃，P 105 次/分，R 21 次/分，BP 120/80mmHg，消瘦，左下肺呼吸音减低，未闻及干湿啰音，心界不大，HR105 次/分，心律齐，未闻及杂音。腹软，无压痛，肝脾肋下未及，双下肢无水肿。

实验室检查：血常规：WBC $4.43 \times 10^9/L$ ，RBC $3.95 \times 10^{12}/L$ ，Hb 112g/L，N 74.7%，L 16.6%，PLT $507 \times 10^9/L$ ；ESR 97mm/1h；肝肾功能：ALT 46U/L，ALB 41g/L，GGT 75U/L，Cr $75\mu\text{mol}/L$ ，BUN 4.75mmol/L；凝血功能无异常，抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阴性。CRP 60.6mg/L；IgG 17.9g/L、IgM 0.39g/L、IgA 3.91g/L；补体：CH50 63.4U/ml、C3 168mg/dl、C4 38.0mg/dl；T 细胞亚群：CD4⁺淋巴细胞 220/ μl ，CD4⁺细胞第二信号受体（CD28）表达比例减低；血清 1,3- β -D-葡聚糖抗原检测（G 试验）连续 2 次

阳性；血清半乳甘露聚糖抗原检测（GM 试验）连续 2 次阳性。痰真菌涂片找到孢子及菌丝；痰真菌培养：烟曲霉 ×3 次均为阳性、痰找结核菌 ×5 次均为阴性；支气管镜检查：左下叶、左舌段支气管内可见黄色黏液性血性分泌物，经支气管镜毛刷涂片找到真菌孢子；经支气管镜吸取黏液性血性分泌物培养：烟曲霉；CT 引导下经皮肺穿：少许肺组织显慢性炎，过碘酸-雪夫反应（PAS）、六胺银染色均阴性。

诊疗过程：在发现 CT 有典型的“晕轮征”后，结合病史和临床表现，立即进行经验性抗真菌治疗，应用卡泊芬净静脉滴注（第一日，70 mg；第二日后，50mg/d）；同时合并应用伏立康唑静脉滴注（第一日，300mg，q12h；第二日后，200mg，q12h）。2 周后停用卡泊芬净，单用伏立康唑口服（200mg，q12h）。并同时抗结核治疗，逐渐停用泼尼松。治疗 1 周后，患者体温逐渐恢复正常，气短症状逐渐缓解，咳嗽减轻，咯血停止，一般情况恢复良好，体重增加。6 周后出院，继续服用伏立康唑和抗结核药物。3 个月后复查胸部 CT：左肺圆形阴影明显吸收，左肺纤维索条阴影，左下肺少许片状阴影（图 1-2）。一年后复查胸部 CT，左肺圆形阴影已经完全吸收，左肺仅有少许纤维索条阴影（图 1-3）。

最后诊断：急性侵袭性肺曲霉病（AIPA）左侧结核性胸膜炎



讨论与分析

本病例临床和实验室特点：①中年男性，发病初有咳嗽、左胸痛，合并左侧胸腔积液；②胸腔穿刺曾抽出黄色胸液，按结核性胸膜炎治疗有效；在抗结核治疗的同时，曾经服用泼尼松 2 个月余；③抗结核治疗过程中病情发生恶化，出现咳嗽加重，同时咳血痰，伴发热；④胸部 CT 示左肺圆形片状阴影，短期内肺部阴影明显增大；阴影周围有明显的晕轮征（halo sign），即磨玻璃样环状阴影环绕病灶周围；病程中先后应用多种抗生素治疗，均无效；⑤实验室检查发现患者细胞免疫功能低下，CD4⁺淋巴细胞减少；⑥G 试验和 GM 试验均 2 次阳性；⑦多次痰培养为烟曲菌，痰真菌涂片找到孢子以及菌丝，经支气管镜毛刷涂片发现真菌孢子，经支气管镜吸取分泌物培养为烟曲菌；⑧经过有效的抗真菌治疗，患者临床症状改善，出院时肺部阴影已部分吸收。

本例最后诊断为急性侵袭性肺曲霉病（AIPA），其临床表现和 AIPA 相符合。病程中有 AIPA 的危险因素存在，即患有结核性胸膜炎，而且在抗结核治疗中不恰当地使用了泼尼松，导致患者免疫功能下降，在免疫功能低下的情况下引起肺曲霉感染。AIPA 在疾病进展时可有咯血，常为少量咯血。AIPA 患者咯血，通常与曲霉丝在肺组织内增殖并侵入血管、导致坏死性血管炎、造成血栓和菌栓性出血有关。故咯血可以是肺曲霉病不同于一般细菌性肺炎的有诊断参考价值的症状。本例患者在病程中有咯血，支气管镜检查发现左下叶、左舌段支气管内可见黄色黏液性血性分泌物。患者在结核性胸膜炎治疗有效后又出现咳嗽、咯血，合并持续性发热，而且咳嗽、咯血和发热对抗生素治疗无效，也提示需要考虑肺真菌感染的可能性。因 AIPA 无特异性的临床表现，故 AIPA 早期诊断有时十分困难，最主要

的诊断在于临床标本中发现和分离出曲霉，并能证实分离出的曲霉并非腐生性，确实存在于组织中。

AIPA 患者的痰液、支气管肺泡灌洗液涂片进行直接显微镜检查。过碘酸雪夫染色 (PAS) 和银染等特殊染色可以更清楚地显示真菌细胞。如果从无菌部位，如血液、胸腔积液、支气管肺泡灌洗液以及活检组织块中分离出真菌常提示肯定的感染。但通常对痰液等标本则应谨慎解释结果，一次培养阳性往往不能确定感染的病原体，必要时应多次重复检查。因为曲霉是条件致病菌，曲菌孢子又无处不在，所以对真菌检查尤其是阳性的培养结果要慎重判断。通常取自无菌部位标本中分离出来的曲霉有临床意义，但必须排除操作时的污染。取之于其他部位，尤其是与外界相通部位的标本，如痰液、粪便等中分离出的曲霉多无病理意义，除非真菌直接镜检同时见大量菌丝或反复培养均为同一菌种或多处标本培养均为同一菌种。

本例痰涂片、支气管镜毛刷涂片均发现真菌孢子以及菌丝，多次痰培养均提示烟曲菌。侵袭性真菌感染的常用血清学诊断方法在本病例的诊断中起到一定作用。本例抗原及其代谢物质检测 (G 试验和 GM 试验) 2 次均阳性，高度提示肺部真菌感染的可能性 (表 1-1)。本病例在实验室检查方面没有获得组织病理学的证据，即在组织中证实真菌成分的存在，也就是缺乏真菌向组织内侵入、增殖的直接证据。

表 1-1 侵袭性真菌感染的常用血清学诊断方法的评价

血清学方法	G 试验 (1,3)-β-D 葡聚糖	GM 试验 半乳甘露聚糖	M 甘露聚糖	CCA 隐球菌荚膜多糖抗原
可能病原体				
念珠菌	+	-	+	
曲霉菌	+	+	-	
接合菌	-	-	-	
隐球菌				+
肺孢子菌 (PCP)	++	-	-	-
假阳性因素	内毒素，香菇多糖，白蛋白，免疫球蛋白，纤维膜等	青霉菌和隐球菌感染，β-内酰胺类抗生素等		类风湿因子
评价	(1,3)-β-D 葡聚糖升高为真菌感染的标志 肺孢子菌 (PCP) 肺炎明显升高	美国 FDA 已经批准 GM 作为侵袭性曲菌感染的诊断指标	对念珠菌感染诊断价值大	乳胶凝集试验诊断隐球菌感染最有价值

AIPA 的早期普通胸部 X 线片常无特殊改变，或者仅仅为片状浸润影或多发结节影。高分辨率 CT 对早期临床诊断尤为重要。AIPA 的胸部 CT 可发现特征性的改变，疾病早期（约 1 周内）CT 可见晕轮征，即磨玻璃样环状阴影环绕病灶周围，是病灶周围水肿或出血所致。认识肺曲霉病的影像学表现，可以为早期诊断提供重要线索，本病例就是因为首先发现肺部阴影有晕轮征样改变，即考虑到患者有肺曲霉病存在的可能性。

AIPA 的诊断标准包括宿主因素、临床标准、微生物标准及组织病理学。诊断分三个级别：确诊、临床诊断及拟诊。本病例属于临床诊断，因为具有宿主发病危险因素≥1 项、同时侵袭性肺真菌病的 1 项主要临床特征，即 CT 检查可见肺部密度增高的阴影，病灶周围具有典型晕轮征；以及多项微生物学检查依据，包括痰涂片、支气管镜毛刷涂片发现真菌孢子以及菌丝，多次痰培养提示烟曲菌。因本例支气管镜检查 and CT 引导下经皮肺穿后，没有获得真菌感染的肺组织病理学和微生物学证据，故未能到达“确诊”的诊断标准。此外，应该注意，诊断 AIPA 时需与肺部细菌感染、其他真菌感染及肺部肿瘤等疾病相鉴别。肺内发现圆形阴影时，需与结核球、良性和恶性肿瘤、韦格纳肉芽肿和肺脓肿等疾病相鉴别。

对于病情严重的侵袭性肺曲霉病，特别是急性侵袭性肺曲霉病，一旦怀疑即应开始积极抗真菌治疗，包括对拟诊患者的经验性治疗和临床诊断患者的早期积极治疗（先发治疗）。先发治疗也就是临床诊断治疗，与经验性治疗的区别在于临床上已经具有各微生物学〔分泌物或体液真菌培养和（或）血液真菌抗原及其他血清免疫学检测〕阳性证据，但尚无组织病理学确诊证据，即符合临床诊断，其抗真菌治疗已有较强的选择性用药指征。目前推荐对于临床诊断 AIPA 的患者积极进行先发治疗。目前临床上常用侵袭性肺曲霉感染抗真菌药物的选择及用法可参考表 1-2。

表 1-2 侵袭性肺曲霉感染抗真菌药物的选择及用法

治疗阶段	首选（静脉）	可选（静脉）	口服
初始治疗	VCZ: 6mg/kg, q12h, d1, 以后 4mg/kg, q12h	AmB: 1mg/(kg · d), 或 AmB 脂质体: 3 ~ 5mg/(kg · d), 或 ITZ: 200mg, q12h, d1、d2, 以后 200mg/d	VCZ 400mg/d 或 ITZ 口服液 400mg/d
补救治疗	CF 70mg, d1, 以后 50mg/d 或 VCZ（初始治疗未用者）: 剂量同前 或 AmB 脂质体: 剂量同前		VCZ: 剂量同前 或 ITZ: 剂量同前
危及生命或标准治疗失败后的联合治疗	CF + VCZ（VCZ 单药治疗失败时，仍可用于联合治疗） 或 CF + AmB 脂质体 或 VCZ + AmB 脂质体 或 AmB + 5-FC 或 AmB 脂质体 + 5-FC		病情稳定后改单药静脉应用或口服

注：VCZ：伏立康唑；AmB：两性霉素 B；CF：卡泊芬净；ITZ：伊曲康唑；5-FC：氟胞嘧啶

本病例在考虑到 AIPA 的可能诊断之后，立即进行有效的抗真菌治疗，治疗中采用抗真菌的联合用药，即同时应用两种抗真菌药物：伏立康唑和卡泊芬净静脉滴注。抗真菌治疗后患者体温下降、咯血停止、咳嗽减轻、气短缓解以及肺部阴影吸收。获得治疗效应后，即改为口服抗真菌药物治疗。

文献报道，侵袭性曲霉病（确诊或临床诊断）患者，如果采用伏立康唑 + 卡泊芬净联合治疗可以显著降低病死率。理论上，联合应用抗真菌药物可能具有的优越性：①由于不同药物的作用机制和作用靶位不同，联合用药可能产生协同或相加的抗真菌效应，或者可以更快地产生抑菌或杀菌效应；②由于不同药物的抗真菌谱并不完全相同，联合用药可能获得更广的抗真菌谱；③可以减少真菌发生继发耐药的机会；④可以减少毒性较大的药物的剂量，从而降低药物不良反应的发生率。

目前关于 AIPA 的治疗持续时间还不明确，取决于曲菌感染的范围和程度、对治疗的反应、患者的潜在疾病和免疫状态等因素，而不是单单依靠药物的总剂量。2008 年美国感染病学会临床实践关于曲霉病的治疗指南，推荐侵袭性肺曲霉病的疗程最短为 6 ~ 12 周，并且需依据临床情况及影像学的稳定，免疫功能缺陷患者需用药至免疫功能恢复并且直到病灶消除。所以，一个合理的抗真菌治疗过程应该是维持治疗到临床和影像学异常改变完全或基本消失、曲霉培养转阴性、潜在的疾病得到控制。当已经治愈的 IPA 患者免疫功能低下时，应该重新应用抗真菌治疗以预防真菌感染的复发。还应注意，抗真菌治疗时在中性粒细胞恢复的过程中，肺内病变暂时增多时不应该被误认为抗真菌治疗失败。

本例在治疗后临床症状明显改善，治疗一个月后胸部 CT 示左肺圆形阴影已经明显吸收，但是左肺仍然有纤维索条阴影，左下肺少许片状阴影。抗真菌治疗继续进行，直至肺部阴影完全或基本消失为止，才停止抗真菌药物的应用。

专家点评

侵袭性肺曲霉病（IPA）又称继发性肺曲霉病。多在原有肺部慢性病或严重基础疾病的基础上，特别是应用大量糖皮质激素或应用免疫抑制剂的情况时，因人体免疫功能低下而易引起曲霉感染。病理改变主要是呈急性广泛坏死性出血性肺炎、化脓、形成脓肿，或由上皮细胞和巨噬细胞组成的肉芽肿，曲霉菌在肺组织内增殖并侵入血管，导致坏死性血管炎，造成血栓和菌栓性出血，导致血行播散。IPA 的基本病理特征是化脓和梗死。

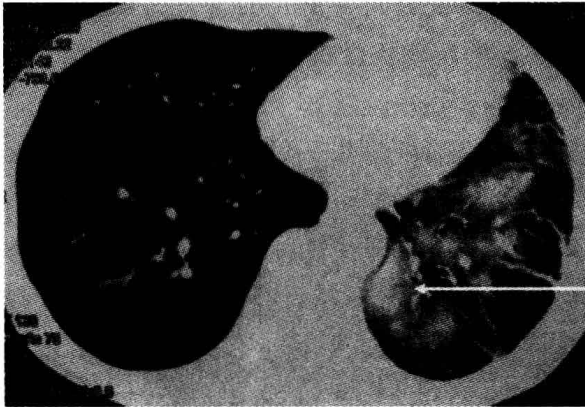
侵袭性肺曲霉病的分级诊断标准由危险因素、临床特征、微生物学检查和组织病理学四部分所组成，组织病理学仍是诊断的“金标准”。临床上诊断侵袭性肺曲霉病时要充分结合危险因素，除外其他病原体所致的肺部感染和类似临床表现的肺部疾病。侵袭性肺曲霉病早期诊断和治疗有赖于临床医师的警觉性及实验室

诊断技术的进步。目前建立在非培养基础上的微生物学方法处在最前沿。新的血清学诊断方法，包括半乳甘露聚糖（GM）检测、1,3-β-D-葡聚糖（G 试验）检测以及对于真菌特异 DNA 的 PCR 技术，与临床征象、微生物培养，尤其是 CT 扫描一起，为早期诊断、监测疾病的病程和评价治疗的反应提供了更多的参考价值。

本病例由于临床诊治医师依据临床经验及时发现胸部 CT 有典型的晕轮征，结合病史和临床表现，立即考虑到肺曲霉病的可能性，在获得实验室资料之前，就及时给予抗真菌药物治疗，临床上取得显著的疗效。在积极抗真菌治疗的同时，进行实验室检查，包括微生物学检查、血清学诊断方法、CT 引导下经皮肺穿和支气管镜检查等，以取得诊断真菌感染的证据。尽管临床上应用了各种检查方法，但是仍然没有获得真菌感染的肺组织病理学和微生物学证据，故未能到达“确诊”的诊断标准，本例为临床诊断（probable）。

对于危及生命或标准治疗失败的侵袭性曲霉病应该采用联合治疗，包括具有抗真菌活性的三唑类药物+棘白菌素类药物，两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质制剂+棘白菌素类药物，两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质制剂+具有抗真菌活性的三唑类药物。2008 年美国感染病学会临床实践关于曲霉病的治疗指南推荐侵袭性曲霉病首选伏立康唑，替代治疗药物为两性霉素 B 脂质体、卡泊芬净、米卡芬净；病情平稳后可改为伊曲康唑 400mg 口服，每日 2 次。联合治疗常规推荐伏立康唑+卡泊芬净。本病例发病急、病情凶险，故治疗一开始就应用伏立康唑+卡泊芬净联合抗真菌治疗，很快控制真菌感染，逆转病情进展，挽救了患者的生命，取得相当显著的临床疗效。此外，还需注意对于侵袭性肺曲霉病治疗成功至关重要的是逆转免疫缺陷状态（如减少和停用皮质激素的剂量），该病例在抗真菌治疗初，就逐渐停用泼尼松，为成功治疗奠定了基础。

（蔡柏蔷）



晕轮征

图 1-1 胸部 CT（2008 年 5 月 8 日）示左肺片状阴影，呈圆形，阴影周围呈现“晕轮征”

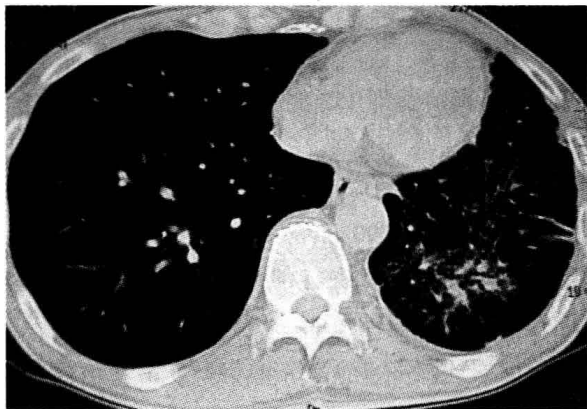


图 1-2 胸部 CT (2008 年 8 月 25 日) 示左肺圆形阴影明显吸收，左肺纤维索条阴影，左下肺少许片状阴影



图 1-3 胸部 CT (2009 年 4 月 21 日) 示左肺圆形阴影已经完全吸收，左肺仅有少许纤维索条阴影

参 考 文 献

- [1] 曹彬, 蔡柏蔷, 王辉, 等. 肺部真菌感染 152 例病原谱再评价. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30 : 279 - 283
- [2] 蔡柏蔷. 新型抗真菌药物及其在临床上的应用. 见: 蔡柏蔷, 肖毅主编. 当代呼吸病学进展. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007, 670 - 690
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 11 : 821 - 834
- [4] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案). 中华内科杂志, 2006, 45 : 697 - 700
- [5] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南 (2007). 中华内科杂志, 2007, 46 : 960 - 966
- [6] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2008, 46 : 327 - 360
- [7] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. Am J Respir Crit Care Med 2011, 183 : 96 - 128

病例 2 间断发热、咳嗽、咳痰、活动后气短 ——肺曲菌球病



病历摘要

患者男性，52 岁，因间断发热、咳嗽、咳痰、活动后气短 1 年半，加重半年入院。

患者于 1 年半前始间断午后发热，咳嗽，咳白黏痰，偶痰中带血丝，活动后气短，当地医院摄胸部 X 线片示双肺间质性改变，右侧胸腔积液，予抗感染治疗无效，后予抗结核治疗 2 个月仍低热，后加用泼尼松后症状改善，泼尼松渐减量至半年后停用。半年前再发上述症状，伴高热，先后予第三代头孢菌素及左氧氟沙星治疗无效。痰培养生长白色念珠菌。胸部 CT 示双肺弥漫性大片状高密度阴影，以两上肺为著，改用氟康唑（大扶康）抗真菌治疗，并予甲基泼尼松龙冲击治疗，症状改善，甲基泼尼松龙渐减量，后渐出现咯血、血糖升高及肝功能异常，我院胸部 CT 示双肺多发斑片状阴影，部分成结节团块影，部分结节内有空洞形成。既往史：2004 年诊断为糖尿病，吸烟 30 余年，1 盒/天，否认有机粉尘及发霉稻草接触史，个人史及家族史无特殊。入院查体：双肺呼吸音低，双下肺闻及少量湿性啰音。

实验室检查：痰真菌培养（×3 次）：烟曲菌。痰抗酸染色阴性。血培养：未生长致病菌。PPD 试验：红肿，大小为 11mm × 21mm。尿常规：白细胞大量，红细胞少量。空腹血糖：8.4mmol/L，三餐后 2 小时血糖分别为 9.3mmol/L、9.7mmol/L、14.5mmol/L。血清血管紧张素转换酶（ACE）：34.1U/L。抗核抗体（ANA）（+）H 1:160。抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阴性。抗双链 DNA 抗体阴性。

胸部 X 线片：双肺纹理明显增粗，右上肺圆形团块阴影，内有空腔（图 2-1）。胸部 CT：双肺间质纹理明显增粗，已进展呈双肺弥漫性多发性斑片状阴影，部分成结节状肿块，部分有空洞形成，壁增厚，无气液平（图 2-2）。支气管镜：各叶段支气管管腔通畅，未见新生物，管腔内见多量白色黏稠分泌物附着，不易吸出。

诊断：肺曲菌球

双肺弥漫性病变，性质待定

糖尿病

诊疗过程：患者由于一般情况差，有肺部基础疾病，双肺弥漫性病变，性质不明确，长期使用糖皮质激素治疗，手术风险较大故未行手术治疗，予伊曲康唑口服治疗。伊曲康唑的剂量一般为 200 ~ 400mg/d，本例予 100mg tid 口服，服用伊曲康唑治疗后体温渐降至正