

XIANDAI HUXI XITONG
WEIZHONGZHENG ZHENLIAO

现代呼吸系统 危重症诊疗

主 编 徐喜媛 杨敬平 卜宝英 闫明宇 李培英



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

XIANDAI HUXI XITONG
WEIZHONGZHENG ZHENLIAO

现代呼吸系统 危重症诊疗

主 编 徐喜媛 杨敬平 卜宝英 闫明宇 李培英



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

现代呼吸系统危重症诊疗 / 徐喜媛等主编. — 北京:科学技术文献出版社, 2018.5
ISBN 978-7-5189-4481-1

I. ①现… II. ①徐… III. ①呼吸系统疾病—险症—诊疗 IV. ①R56

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第104404号

现代呼吸系统危重症诊疗

策划编辑: 曹沧晔 责任编辑: 曹沧晔 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 济南大地图文快印有限公司

版 次 2018年5月第1版 2018年5月第1次印刷

开 本 787 × 1092 1/16

字 数 334千

印 张 13

书 号 ISBN 978-7-5189-4481-1

定 价 148.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

前 言

随着我国工业化、现代化进程的加速和生活方式的转型，空气污染、吸烟、人口老龄化等问题日趋严重，使呼吸系统疾病愈发成为影响我国人民健康和生命的重大、常见、多发疾病，所造成的疾病负担极为严重。近年的疫情说明，新发呼吸道传染病亦对人类健康构成重大威胁。呼吸学界在敏锐积极地运用新的办法、接受新的理念、实践新的模式应对。

本书主要介绍了呼吸系统的病理学检查、常用治疗技术与常见疾病的诊疗，包括药物和雾化吸入治疗、呼吸重症疾病的治疗、呼吸系统感染性疾病、肺循环疾病、肺部肿瘤等疾病的诊疗，最后介绍了呼吸系统常见疾病的护理。

鉴于医学的飞速发展，随着时间的推移，本书一定存在知识滞后需要更新的地方，望广大读者取其精华、弃其糟粕；由于参编人数较多，文笔不尽一致，加上编者时间和篇幅有限，书中不足之处在所难免，望广大读者提出宝贵意见和建议，以便以后修订。

编 者
2018年4月

目 录

第一章 呼吸系统病理学检查	1
第一节 细胞损伤的一般特征	1
第二节 急性肺损伤	3
第三节 以弥散性纤维化为主要表现的慢性肺损伤	4
第四节 以组织细胞增生为主要病变的肺损伤	7
第五节 肉芽肿性肺损伤	9
第六节 主要累及小气道的肺损伤	12
第七节 常见肺部血管性疾病	13
第二章 呼吸生理学诊断技术	17
第一节 运动心肺功能检查	17
第二节 气道反应性测定	34
第三章 呼吸重症疾病的治疗技术	42
第一节 呼吸危重症的营养支持	42
第二节 呼吸重症疾病抗菌药物的合理应用	46
第三节 支气管肺泡灌洗技术	49
第四节 体外膜肺氧合技术	52
第四章 支气管镜在呼吸系统急危重症诊疗中的应用	56
第一节 支气管镜在人工气道建立及管理中的应用	56
第二节 支气管镜在气道狭窄诊断上的应用	59
第三节 经支气管镜介入治疗气道狭窄及其他气道病变	60
第四节 支气管镜在大咯血治疗中的应用	81
第五节 支气管镜在气管支气管异物诊断及治疗中的应用	83
第六节 支气管镜在重症肺部感染病原学诊断中的应用	86
第五章 药物和雾化吸入治疗	89
第一节 抗感染治疗	89
第二节 平喘治疗	99
第三节 止咳、祛痰治疗	110
第四节 雾化吸入治疗	122

第六章 重症急性呼吸综合征	131
第一节 病原学	132
第二节 流行病学特征	136
第三节 发病机制与病理	138
第四节 临床表现	140
第五节 常规实验室检查及影像学检查	143
第六节 诊断和鉴别诊断	146
第七节 SARS 流行过后的预警和诊断	149
第八节 治疗	151
第九节 SARS 患者的预后和康复期患者的随诊	155
第十节 SARS 的预防与控制	157
第七章 肺血栓栓塞	161
第一节 概述	161
第二节 深静脉血栓形成	163
第三节 肺栓塞的病理、病理生理学和临床表现	173
第四节 肺栓塞的实验室检查和诊断	179
第五节 肺栓塞的治疗	189
第八章 重症肺结核患者的监护	202
第一节 重症肺结核 ICU 监测技术及相关概念	202
第二节 机械通气治疗的观察与护理	206
参考文献	214

第一章

呼吸系统病理学检查

病理学是一门基础医学与临床医学之间的桥梁学科，是研究疾病病因，发病机制，病变组织器官的大体及显微镜下改变及疾病的进展和转归等，现代病理学还包含了疾病的分子生物学和生化改变。呼吸系统疾病丰富多样，堪称浩瀚，其病理学分类多种多样，如有按照疾病的病因或损伤类型进行分类的，也有按病变解剖分布进行讨论的，不同的分类方式可以说各有利弊。随着纤维支气管镜及胸腔镜技术的广泛应用以及影像学技术的进展，除了常规的肺叶切除标本外，在日常诊疗工作中，面临大量的经纤维支气管镜肺活检、CT引导下经皮肺细针穿刺活检及胸腔镜肺活检标本，这些标本的特点是取材组织较少，提供的病理组织学表现有限，这是广大病理工作者面临的巨大挑战。与此同时，描述性病理诊断大量增加，呼吸科医师面对病理描述性诊断常倍感困惑，如何解读这些病理形态变化以及其含义变得非常重要。因此，本章试图按疾病的主要病理变化为基本框架对呼吸系统疾病的基本病理学进行分类讨论。

第一节 细胞损伤的一般特征

当内外因素的刺激作用超过了组织细胞的适应限度时，引起细胞损伤。根据损伤的程度可分为可逆性及不可逆性损伤两类。可逆性损伤细胞仍能存活，在去除损伤因子后，发生可逆损伤的细胞可以恢复或部分恢复其正常功能。不可逆性损伤细胞失去了维持其基本功能的能力，引起细胞死亡。细胞有两种死亡方式：凋亡（程序性细胞死亡）和坏死。本章简单介绍呼吸系统常见的细胞损伤的一般病理特征。

坏死（necrosis）是指活体内局部组织细胞的死亡，坏死后细胞内物质漏出，引起周围组织的炎症性反应。这是鉴别坏死和凋亡的重要形态学依据，坏死后细胞发生一系列的形态学改变，主要表现为核溶解、核固缩和核碎裂、细胞膜破裂及崩解。由于坏死过程中蛋白质酸变性，酶消化及坏死物中成分的差别，坏死在病理形态上可分为多种类型。不同类型的坏死提示不同的病因。在肺组织中常见三种类型坏死，即凝固性坏死、液化性坏死和干酪样坏死。细胞死亡之后发生细胞蛋白的变性，可引起凝固性坏死（coagulative necrosis），凝固性坏死灶大体上表现为灰白色，质实，早期阶段可有微小的肿胀，随时间延长而变得质软，黄色。镜下可见坏死区细胞及组织结构消失，但保留了细胞及组织外形轮廓。常见于肺栓塞引起的缺血性坏死。液化性坏死（liquefaction necrosis/colliquative necrosis）是由于坏死区细胞

内含水分较多或由于水解酶的溶解作用，坏死细胞被完全溶解液化。肺的化脓性感染时，由于大量中性粒细胞的产生，释放水解酶，溶解坏死组织形成肺脓肿，属于液化性坏死。大体病变质软，中心有坏死。显微镜下中心部位由坏死组织和中性粒细胞构成，随着病变愈合，成纤维细胞和肉芽组织围绕病变。干酪样坏死（caseous necrosis）常与分枝杆菌和真菌感染有关，因肉眼观微黄，质软，细腻，状似干酪而得名。干酪性坏死也可认为是一种特殊类型的凝固性坏死。镜下表现为无结构颗粒状物，看不到细胞及组织结构轮廓，是一种彻底的坏死。结核病的干酪样坏死周边可见上皮样细胞，多核巨细胞围绕，外周有纤维组织增生及淋巴细胞聚集。

凋亡（apoptosis）是在不同时相的单个细胞程序性死亡。凋亡作为一种生理机制，消除体内多余的、衰老的或损伤的细胞，因此，在健康成人的器官生长或修复阶段的组织重塑过程中，凋亡都起到非常重要的作用。病理学上，畸形、自身免疫性疾病、肿瘤可以引起凋亡减少，而缺血再灌注、多种感染、急性和慢性变质性疾病损伤可以引起凋亡增多。

在电子显微镜下，凋亡的细胞首先出现细胞连接和特定胞质膜结构的消失，然后出现细胞表面小泡的形成，而后 DNA 裂解，染色质聚集成不规则形、新月形、念珠状及凋亡小体形成。在凋亡过程中，巨噬细胞或邻近的细胞通过吞噬作用消除凋亡小体，而不是通过水解酶或反应性氧原子物质的释放，所以没有炎症反应的表现。早期通过特殊技术标记凋亡细胞中碎片的高度重复脱氧核糖核苷酸（DNA），可在光镜下辨认细胞凋亡。

萎缩（atrophy）是指发育正常的实质细胞体积变小。萎缩可分为生理性和病理性两大类，可由于多种因素引起，如营养不良、失用性、神经支配丧失、血液供应减少、压迫、内分泌紊乱等。萎缩细胞体积变小，细胞内线粒体、内质网等细胞器数量明显减少，自噬空泡增加。萎缩在呼吸系统表现不明显，肺气肿时可有支气管软骨的萎缩；干燥综合征患者累及肺部可有气管、支气管黏膜腺体萎缩。

增生（hyperplasia）是指器官或组织的实质细胞数目增多。增生在许多肺部疾病中均可见到，如各种因素引起肺泡 I 型上皮细胞损伤时，常有 II 型肺泡上皮增生。很多慢性阻塞性肺疾病，尤其是慢性支气管炎，气管支气管黏膜杯状细胞和黏膜腺体细胞增生。哮喘和特发性肺纤维化，可有小气道平滑肌增生。

化生（metaplasia）是一种分化成熟的细胞被另一种分化成熟的细胞所替代的过程。化生是机体对一些慢性损伤的适应性反应，是非特异性的。化生的组织对损伤的抵抗力增加，但同时失去了正常组织的功能，反而削弱其防御能力。呼吸系统常见以下几种化生：①支气管黏膜纤毛柱状上皮的鳞状上皮化生。表现为纤毛呼吸上皮被复层鳞状上皮取代，可见于长期吸烟、维生素 A 缺乏、放疗或细胞毒性药物治疗、支气管扩张、病毒感染等其他慢性损伤。鳞化的支气管黏膜上皮是一种异常增生，由于失去了呼吸道黏膜上皮的纤毛-黏液防御机制，从而增加感染的概率。增生的鳞状上皮可以发生非典型增生，继而癌变。②肺泡上皮鳞状上皮化生和细支气管上皮化生，见于多种慢性损伤。③气管及支气管软骨环的骨化，常见于气管支气管骨化症。④细支气管黏膜上皮的杯状细胞化生。

细胞内外异常物质积聚：细胞反复及持续性非致死性损伤，可导致正常及异常代谢产物在细胞内外积聚。①含铁血黄素沉积（hemosiderin）：肺泡腔内吞噬含铁血黄素的巨噬细胞聚集见于慢性充血性心力衰竭、各种原因引起的肺出血、Good - pasture 综合征、特发性肺含铁血黄素沉着病等，红细胞或血红蛋白被吞噬细胞吞噬后，通过溶解酶消化形成铁蛋白微

粒, 这些铁蛋白微粒聚集成形状大小不一的金黄色或棕黄色颗粒, 具有折光性, 由于含有 Fe^{3+} , 普鲁士蓝染色呈蓝色。②脂质积聚: 可分为内源性和外源性脂质聚集, 常见于脂质肺炎 (lipid pneumonia)。③脂蛋白沉积: 肺泡腔内脂蛋白沉积症主要见于肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis), 表现为肺泡腔内大量粉染颗粒状脂蛋白物质沉积, 其内可有针状裂隙及泡沫细胞, 这些脂蛋白物质用淀粉酶消化的过碘酸雪夫氏反应 (D-PAS) 呈阳性。④骨化 (ossification): 肺内骨化可见于多种情况, 老年人的气管、支气管软骨环可发生骨化性改变, 在慢性营养不良性钙化的基础上也可继发骨化, 肺骨化病时在肺实质内见分支状的骨组织, 其内尚可见骨髓的造血及脂肪组织。⑤病理性钙化 (pathologic calcification): 是指骨及牙齿以外的组织内有固体的钙盐沉积, 可分为营养不良性钙化和转移性钙化两种, 营养不良性钙化 (dystrophic calcification) 继发于局部坏死组织及异物的异常钙盐沉积, 可见于结核坏死灶、陈旧性瘢痕组织及异物 (如石棉纤维、坏死的寄生虫体、虫卵), 营养不良性钙化不伴有高钙血症, 对机体影响相对较小, 高钙血症及钙代谢异常患者可有转移性钙化 (metastatic calcification)。在肺组织内转移性钙化可发生于气道、肺泡壁和血管壁, 肺泡微石症 (pulmonary alveolar microlithiasis) 是肺脏发生的一种特殊的钙化类型, 原因不明, 有些病例有家族史, 表现为肺泡腔内或肺实质内有层状同心圆结构的钙化小体。除此以外, 外源性物质如各种粉尘、矿物质和重金属等吸入肺内便可引起其在肺组织内沉积及损伤。

肺淀粉样变 (pulmonary amyloidosis) 可作为许多全身性疾病的一部分, 也可是局限于呼吸系统。局限于肺的淀粉样变可表现为四种形式即气管支气管淀粉样变、肺实质结节性淀粉样变、弥散性肺组织淀粉样变及胸膜淀粉样变。

此外, 其他可在肺内检测到的外来物质如灰尘、石棉小体、矿物质和重金属等。

(徐喜媛)

第二节 急性肺损伤

很多因素都可引起肺组织的急性损伤, 如感染、休克、结缔组织病、药物反应、放射、吸入有毒气体等等, 也有些是原因不明的即特发性肺损伤。这些损伤的病理学特征一般不具有特异性, 可表现为肺间质水肿, II型肺泡上皮增生, 纤维素样渗出, 坏死。急性嗜酸细胞性肺炎, 肺出血, 弥散性肺泡损伤, 也有人把急性纤维素性机化性肺炎归入急性肺损伤的范畴。急性肺损伤可有轻重程度的差异, 严重的急性肺损伤患者临床上表现为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, 简称 ARDS), 其病理组织学常表现为弥散性肺泡损伤。急性肺损伤或 ARDS 是一种临床表现, 而弥散性肺泡损伤是描述一种相应的病理改变, 二者不可等同。本章将主要介绍弥散性肺泡损伤。

弥散性肺泡损伤 (diffuse alveolar damage, DAD) 是一个病理形态学概念, 它首先由 Katzenstien 等于 1976 年提出, 临床主要表现为急性呼吸困难和 X 线示肺弥散性浸润性病变。最常见于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 以及其他相关的综合征包括休克肺、非心源性肺水肿、创伤性湿肺、成人透明膜疾病、呼吸器肺等急性呼吸衰竭的患者。现在已知它是由多种原因引起, 包括细菌、真菌、病毒等感染、吸入一些有害气体、药物反应、休克、放射、急性间质性肺炎、急性胰腺炎、心肺搭桥、气体栓塞、系统性红斑狼疮等其他原因引起的全身

系统性疾病。

大体上，弥散性肺泡损伤表现为两肺膨隆，体积增大，重量增加，呈灰红或灰黑色，整个肺叶发实，触之较韧，含气量少。肺切面呈灰红色。

根据疾病的发展过程可将 DAD 分为急性期（渗出期）和增生期（机化期）。在同一个患者病变肺脏两期的病理改变是一个连续的过程，两者没有很明确的分界。急性期（渗出期）：早期的显微镜下主要为渗出性改变。在肺损伤 12~24 小时，主要表现为肺间质和肺泡腔内水肿伴不等量的红细胞渗出（出血）和纤维素沉积。电镜下观察，肺毛细血管内皮细胞和 I 型肺泡上皮细胞肿胀、变性和脱落。在第 3~7 天有透明膜形成和数量增多。DAD 急性期的特征性改变为均质红染的透明膜形成，透明膜是一层紧贴肺泡壁的红染均质样物。电镜下证实其内含有丰富的胞质物和脱落细胞的核碎片及纤维素。在肺泡、肺间质尤其是毛细血管内有大量的中性粒细胞浸润。间质中还可可见淋巴细胞，浆细胞，巨噬细胞浸润。在毛细血管或肺小动脉内可见纤维蛋白血栓。增生期：发生在损伤的 1 周后，病理学上表现为 II 型肺泡上皮和成纤维细胞明显增生。由于 I 型肺泡上皮细胞肿胀，变性甚至脱落，II 型肺泡上皮增生并替代 I 型上皮细胞衬附在肺泡壁上，增生的 II 型肺泡上皮细胞像大头针帽样突向肺泡腔，细胞核较大，核染色质深染，有较大嗜酸性核仁，并可见核分裂。不要把 DAD 增生的 II 型肺泡上皮误诊为细支气管肺泡癌。增生的 II 型上皮细胞修复损伤的肺泡。正常情况下肺泡壁大约有 95% 被覆 I 型肺泡上皮，II 型肺泡细胞不足 5%。在弥散性肺泡损伤时 I 型肺泡上皮细胞肿胀变性，大量脱落后，由 II 型肺泡上皮细胞增生替代。实验证明 II 型细胞增生是一种修复现象，它可以防止肺组织进一步受损，但 II 型肺泡细胞覆盖面积的增大，会减少肺气体交换的面积，影响正常呼吸功能。增生期（机化期）：开始在发病的 1 周后或更长时间，其特点是 II 型肺泡细胞增生和肺泡间隔内成纤维细胞增生。此期水肿症状减轻，透明膜被吞噬细胞吞噬和降解而数量减少，间质细胞增生和胶原纤维沉积导致间隔明显增厚，病变最终导致肺间质纤维化，广泛肺实质破坏，可有蜂窝肺形成。

DAD 的分期是一种人为分期，在弥散性肺泡损伤患者身上很难见到截然分期，再加上患者在治疗过程中也可以有新的病情，例如在给患者吸氧过程中，如果氧浓度过高或患者伴有休克或感染等，又会成为新的致病因素使患者产生新的病变，所以实际临床上往往是两期症状和病变同时存在。弥散性肺泡损伤预后差，死亡率高，疾病早期诊断和及时治疗非常重要。

（徐喜媛）

第三节 以弥散性纤维化为主要表现的慢性肺损伤

以弥散性纤维化为主要表现的肺部疾病主要见于特发性间质性肺炎、结缔组织病累及肺、肺尘埃沉着病、慢性药物反应、慢性外源性过敏性肺炎、结节病、放疗损伤、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症纤维化期等慢性肺损伤。在这组疾病中，特发性间质性肺炎占有非常重要的位置，包括寻常性间质性肺炎（UIP）、非特异性间质性肺炎（NSIP）、机化性肺炎。在病理组织学上，这组疾病相对缺乏特异性，其诊断依据病变组织内组成成分、纤维化时相、分布，常需要结合临床、影像和病理表现。美国胸科协会/欧洲呼吸协会（ATS/ERS）2002 年对特发性间质性肺炎分类发表了多学科共识，见表 1-1。本章主要介绍 UIP 和 NSIP

及机化性肺炎三种以纤维组织增生为主的病变。

表 1-1 2002 年 ATS/ERS 对特发性间质性肺炎多学科分类

寻常性间质性肺炎 (UIP) / 特发性肺纤维化 (IPF)
/ 隐源性纤维性肺泡炎 (CFA)
非特异性间质性肺炎 (NSIP)
机化性肺炎 / 隐源性机化性肺炎 (COP)
弥散性肺泡损伤 (DAD) / 急性间质性肺炎 (AIP)
呼吸性细支气管炎间质性肺疾病 (RBILD)
脱屑性间质性肺炎 (DIP)
淋巴性间质性肺炎 (LIP)

一、寻常性间质性肺炎 / 特发性肺纤维化 (UIP/IPF)

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 也称为隐源性纤维性肺泡炎 (CFA), 是一种常见的特发性间质性肺炎类型。多见于老年人, 常 50 ~ 70 岁发病, 男性多见, 男女比例为 2 : 1。临床上常表现为隐匿起病, 慢性进展性气促, 咳嗽。近半数可有杵状指。肺功能检查常表现为限制性功能障碍。典型的胸部 HRCT 表现为双肺下叶基底部和周边部条索状阴影, 常有牵拉性支气管扩张和蜂窝肺。

特发性肺纤维化病理组织学表现为寻常性 (普通性) 间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)。UIP 的病理特征如下: 肉眼观察, 患者双肺体积缩小, 重量增加, 质地较硬, 脏层胸膜有局灶性瘢痕形成。切面双肺斑片状实变, 以双肺下叶周边部和胸膜下为重, 病变轻重不一, 较轻的部分尚存在较正常的肺结构, 严重受累处被厚层纤维性囊壁分隔形成多房囊状结构, 即“蜂窝肺”改变。镜下, 病变最显著的特点是病变呈斑片状纤维化, 分布不一致, 常位于双肺周边部或胸膜下, 致密的纤维化引起肺结构的重建常伴有“蜂窝肺”形成。纤维化区可有大量增生的平滑肌束即所谓“肌硬化”。病变时相不一, 新老病变并存, 病变中既可见大量的胶原纤维沉积, 又可见成纤维细胞灶 (fibroblast foci)。纤维化区与正常肺泡组织交错分布, 成纤维细胞灶常位于纤维化与正常肺组织交接处。总之, UIP 的病理组织学特点可归纳为病变斑片状, 轻重不一, 新老病变并存以及有纤维化母细胞灶和“蜂窝肺”形成。

二、非特异性间质性肺炎 (NSIP)

非特异性间质性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) 由 Katzenstein 于 1994 首次提出。Katzenstein 等在研究 IIP 时, 发现有一组患者预后好于 IPF, 而在病理组织学上无法归入当时已知的 IIP 类型, 即不同于 UIP、DIP、LIP 和 AIP, 首次将这组难于分类的疾病类型称之为非特异性间质性肺炎。在 2002 年 ATS/ERS 关于特发性间质性肺炎分类的多学科共识中, 将非特异性间质性肺炎归入了 IIP 中, 并注明作为暂时的疾病类型。非特异性间质性肺炎可为特发性或继发于胶原血管疾病 (红斑狼疮、多发性肌炎、皮肌炎、硬皮病、干燥综合征、类风湿性关节炎等); 药物反应 (胺碘酮); 有机粉尘吸入等疾病。特别是外源性过敏性肺泡炎可因其类似的病理改变。目前业内普遍接受特发性非特异性间质性肺炎 (iNSIP) 为 IIP 中的一种特定疾病类型。INSIP 临床上常表现为气促、咳嗽, 女性多见, 多

无吸烟史 (69%)，中位发病年龄 52 岁。肺功能检查多表现为限制性通气障碍。HRCT 的典型表现为双肺对称性，下肺为主的条索状影，伴牵张性支气管扩张。

病理组织学上，非特异性间质性肺炎分为富细胞型和纤维化型（包括富细胞 - 纤维化型，纤维化型两个亚型）。富细胞型 NSIP 组织学特征：肺泡间隔增宽，间质轻、中度间质炎细胞浸润，主要为小淋巴细胞，偶见浆细胞，病变呈片状或弥散分布。间质淋巴细胞聚集和生发中心形成。肺泡 II 型上皮增生。近半数病例有灶性 BOOP 改变，但在整个病变中，它占的比例很小。NSIP 纤维化型组织学主要特征间质纤维化，病变时相一致，经常保留肺脏结构，缺乏 UIP 的新老斑病变并存特征。在大约 20% 病例可以找到成纤维细胞灶，但数量较少。

NSIP 与 UIP 两者有不同的预后。iNSIP 的预后较好。Travis (2000) 等就 iNSIP 的富细胞型/纤维化型及 UIP 进行了随访，iNSIP 富细胞型、纤维化型、UIP 的 5 年存活率分别是 100%、90%、43%；而 10 年存活率分别为 100%、35%、15%。

三、隐源性机化性肺炎 (COP)

隐源性机化性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, 以下简称 COP)，也称为特发性闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎 (Idiopathic bronchiolar obliterans with organizing pneumonia, IBOOP)。在 2002 年 ATS/ERS 关于特发性间质性肺炎分类的多学科共识中，提倡应用隐源性机化性肺炎这一名称。这一方面是由于这一名称更贴近其不能病理形态改变，同时也是为了避免与缩窄闭塞性细支气管炎 (constrictive bronchiolar obliterans) 混淆。

临床上，隐源性机化性肺炎平均发病年龄 55 岁，男女发病率相仿，与吸烟无明显关系。患者常表现为咳嗽、气短，症状常小于 3 个月。可伴有乏力、体重下降、寒战、发热等全身症状。可有血沉加快，C 反应蛋白和外周血中性粒细胞增多。一般无杵状指。肺功能主要表现为轻 - 中度限制性通气障碍。胸部 HRCT 表现为双肺多发胸膜下或支气管周分布的肺泡实变影和磨玻璃影，常伴有支气管充气征。病变可自发性消退或有游走性。

病理组织学上，隐源性机化性肺炎表现机化性肺炎，即为肺泡管、肺泡和支气管内疏松纤维组织息肉样增生，其疏松纤维组织主要由成纤维细胞和蓝染的黏液样基质构成。病变时相均一，保留肺泡结构，间质可有少许炎细胞浸润。病变内缺乏明显的间质的纤维化，无明显中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润，无肉芽肿和血管炎。

隐源性机化性肺炎需要与机化性肺炎相鉴别。机化性肺炎可继发性一些呼吸疾病如病毒细菌的感染；有毒物吸入 (NO_2)；胺碘酮、柳氮磺胺吡啶等药物中毒；类风湿性关节炎，红斑狼疮；多发性肌炎等结缔组织病，另外肺肿瘤阻塞支气管、肺肉芽肿、血管炎、肺梗阻、嗜酸性肺炎、过敏性肺组织炎、非特异性间质肺炎、肺嗜酸性肉芽肿等肺部病变中有时存在少量的肺泡腔机化。因此，对任何机化性肺炎的病理诊断，临床医生都必须结合临床和实验室检查区别特发性和继发性，特别是感染后机化性肺炎。UIP、NSIP、COP 病理特点比较见表 1-2。

表 1-2 UIP、NSIP、COP 病理特征比较

病理特征	UIP	NSIP	COP
病变时相	新老并存	单一	单一
间质炎症	少	明显	少
分布	斑片状	弥散	斑片状
病变部位	间质	间质	细支气管/肺泡腔
BOOP	偶有/灶性	偶有/灶性	较多
成纤维细胞灶	偶有	常有	无
蜂窝肺	很少	有	无

(杨敬平)

第四节 以组织细胞增生为主要病变的肺损伤

肺组织内组织(吞噬)细胞增多为主要表现的疾病见表 1-3。其中脱屑性间质性肺炎(DIP)、呼吸性细支气管炎相关间质性肺炎(RBILD)和肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症也统称为吸烟相关性间质性肺疾病。本节主要介绍以上三种疾病,并简单介绍 Erdheim - chester 病和 Rosai - Dorfman 病两种少见的组织细胞疾病。另外,肺泡腔内泡沫细胞积聚缺乏特异性,可见于很多疾病,如:阻塞性肺炎、胺碘酮药物反应、脂质性肺炎等。慢性肺泡出血时,肺泡腔内有较多的吞噬含铁血黄素的组织细胞。

表 1-3 肺组织内组织细胞增多性疾病

脱屑性间质性肺炎
呼吸性细支气管炎-相关间质性肺炎
肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症
阻塞性肺炎
Erdheim - chester 病
Rosai - Dorfman 病
脂质性肺炎
慢性肺出血
药物反应
部分特殊感染

一、呼吸性细支气管炎相关性间质性肺炎 (RBILD)

呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis, 简称 RB), 也称为吸烟者细支气管炎, 常在无症状的吸烟者的肺组织中看到, 肺癌伴严重吸烟者肺切除标本亦会有此形态改变, 因此亦称为吸烟者细支气管炎。当呼吸性细支气管炎患者有间质性肺疾病临床症状及特征称为呼吸性细支气管炎相关性间质性肺炎(respiratory bronchiolitis - associated interstitial lung disease, RBILD), RBILD 在病理组织学上表现为: 病变斑片状分布, 细支气管腔及其周围的肺泡腔内有较多吞噬细胞聚集, 这些吞噬细胞胞质较宽, 其内可见粉尘样棕黄色色素颗粒。

普鲁士蓝染色阳性。细支气管管壁可有轻度的纤维化及散在炎细胞浸润。细支气管周边肺泡上皮细胞可有细支气管黏膜上皮化生。

二、脱屑性间质性肺炎 (DIP)

脱屑性间质性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP) 最早认为其病变中肺泡腔内的细胞为脱落的肺泡上皮细胞, 因此得名为“脱屑性间质性肺炎”。随着免疫组织化学的发展和运用, 现在已证明, 其病变中肺泡腔内的细胞为组织细胞, 因此, 有人提出脱屑性间质性肺炎的名称不能代表其病变实质, 应更名为肺泡组织细胞肺炎, 但还没有得到广泛认可。目前临床上仍使用脱屑性间质性肺炎这一名称。DIP 最早由 Liebow 于 1965 年描述, 并且认为它是 UIP 的早期阶段。随着对 UIP 的研究及认识的深入, 目前认为 DIP 是一个具有不同于 UIP 临床病理特征的独立疾病。多数 DIP 的患者有吸烟史, 男性多见, 临床上表现为慢性进展的气促、干咳, 一半患者有杵状指。肺功能检查有轻度限制性和中度弥散功能障碍。HRCT 常表现为双肺磨玻璃状阴影。

病理组织学表现为弥散性肺泡腔内巨噬细胞聚集, 肺间质有轻度纤维化, 炎细胞渗出明显。巨噬细胞胞质丰富, 其内可见类似 RBILD 的黄棕色色素颗粒。

三、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (PLCH)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症曾有多种名称, 如: 嗜酸性细胞肉芽肿、朗格汉斯细胞肉芽肿病、组织细胞增生症 X、Hand - Schuller - Christian 病和 Letterer - Siwe 病。肺部的朗格汉斯细胞组织细胞增生症可以是全身系统性病变的肺部累及, 也可是孤立性肺部病变。虽然在病理形态学上非常相似, 但无论是病因, 还是病变性质二者均有明显差异。因此, 二者为两种不同的病变, 局限于肺组织的朗格汉斯细胞组织细胞增生症是一种与吸烟密切相关的反应性朗格汉斯细胞增生性疾病, 而系统性朗格汉斯细胞组织细胞增生症为组织细胞单克隆性增生的肿瘤细胞病变。

肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH) 病理形态学上其病变分为两期, 即细胞期和纤维化期。病变早期即细胞期, 细胞成分较多, 在小气道周围可见朗格汉斯细胞、嗜酸性粒细胞聚集形成的结节状病灶, 结节牵拉周围的肺泡壁及细支气管壁形成囊腔, 囊腔壁无明显的上皮细胞被覆。以上病理组织学改变形成的 PLCH 特征性影像学特征, 特别是在 HRCT 上表现为双肺多发小结节及薄壁囊腔改变, 上叶多见。朗格汉斯细胞 (Langerhans cell) 中等大小, 胞质透明或嗜酸性, 边界不清, 核呈卵圆形或肾形, 外形不规则, 扭曲, 常有切迹和核沟。免疫组化染色 CD1a 和 S-100 阳性。电镜检查朗格汉斯细胞胞质内有特征性“网球拍”状的 Biebeck 颗粒。随着病变进展, Langerhans 细胞逐渐减少, 纤维组织增生, 病变进入纤维化期, 最后形成小叶中心性星状瘢痕。

四、Erdheim - chester 病

Erdheim - chester 病 (Erdheim - chester disease) 是一种罕见的系统性组织细胞疾病, 常发生于中年成人, 主要累及四肢长骨, 一半以上可有骨外累及, 常见的部位有皮肤、垂体、眼眶、心包和腹膜后等。1/3 的患者可有肺部病变, 累及肺部患者常表现有进行性气促, 类脂质样肉芽肿性病变浸润为特征。CT 显示脏层胸膜及小叶间隔增宽, 纤细的条索阴影, 小

叶中心性实变影或磨玻璃影。

病理组织学表现为黄瘤样组织细胞，淋巴细胞及散在的 Touton 巨细胞在肺间质浸润。常伴有显著的胸膜下和沿淋巴管分布的纤维化。免疫组化，组织细胞 CD68 和 XIIIa 阳性，S-100 部分患者阳性而 CD1a 阴性。电镜检查无 Biebeck 颗粒。

五、Rosai - Dorfman 病

Rosai - Dorfman 病 (Rosai - Dorfman disease)，又称为窦组织细胞增生症伴巨大淋巴结病 (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy)，是一种罕见的、病因未明的、以淋巴结明显肿大为临床特征的组织细胞增生性疾病。典型的 Rosai - Dorfman 病为颈部巨大、无痛性淋巴结肿大。可伴有发热、血沉快、白细胞增多和多克隆丙种球蛋白血症。1/4 以上的病例可有结外组织累及，结外病变常发生在巨大淋巴结病的基础上。但也有些病例，以结外病变为主要或唯一的表现，易被误诊。结外病变常见于眼眶和眼睑、上呼吸道、皮肤、涎腺、中枢神经系统等。肺组织的 Rosai - Dorfman 病较少见，肺组织病变与淋巴结内病变相似，表现为肺间质的淋巴管扩张，其内有体积大的组织细胞及淋巴细胞浸润和淋巴滤泡形成。病变中的组织细胞胞质丰富，胞质内吞噬完整的浆细胞和淋巴细胞。免疫组化染色体积大的组织细胞 S100 阳性、CD68 阳性，CD1a 阴性。

(杨敬平)

第五节 肉芽肿性肺损伤

很多呼吸系统疾病可出现肉芽肿病变，其原因广泛，包括各种病原体感染、结缔组织病、血管炎病变、过敏性疾病、恶性肿瘤、药物反应等。在弥散性肉芽肿性疾病的病理诊断中肉芽肿的解剖学分布特点、肉芽肿结节本身的形态及其伴随病变对其诊断非常重要。如结节病、铍中毒的肉芽肿病变沿淋巴管分布，而感染性肉芽肿病变常沿气道中心性分布。典型的肺结核病的肉芽肿结节伴有坏死，而结节病、外源性过敏性肺泡炎为非坏死性肉芽肿结节。同样为非坏死性肉芽肿结节，结节病的肉芽肿结节中上皮细胞排列密集；而外源性过敏性肺泡炎的上皮样细胞松散。本节介绍肺部常见的感染性及非感染性肉芽肿病变。

一、感染性肉芽肿性疾病

感染性肉芽肿性病常表现为坏死性肉芽肿结节，或坏死性和非坏死性肉芽肿结节混合存在。但对于这类病变，病理组织学形态是相对的，非感染性肉芽肿病变也可以出现坏死，如 Wegener 肉芽肿病，坏死性结节病样肉芽肿病常有大片地图样坏死。特别是随着 HIV 感染增加及免疫抑制剂应用，其肉芽肿病变更不典型。因此，在诊断任何非感染性的肉芽肿病前，均有必要用各种手段寻找病原菌，除外感染性因素。

(一) 分枝杆菌感染

近十几年来，随着 HIV 感染不断上升及结核耐药菌株的增多，结核在全世界死灰复燃，我国更是结核病感染的传统大国，肺结核更是多发病和常见病。结核分枝杆菌感染的典型病理形态学表现为坏死性肉芽肿性炎。镜下其坏死彻底呈红染颗粒状，看不到肺组织结构支架。由于坏死物含较多脂质，肉眼呈灰黄色，细腻，呈奶酪样，故也称为干酪样坏死。坏死

周边有上皮样组织细胞及多核巨细胞围绕。Ziehl - Neelsen 抗酸染色结核分枝杆菌呈紫红色，杆状，微弯曲，一端膨大。

非结核分枝杆菌引起的肺部感染，随不同的地区，其发病率及菌株均有不同，慢性肺部疾病、恶性肿瘤、HIV 感染、免疫损伤性疾病及免疫抑制剂治疗均为其易感因素。非结核分枝杆菌可以引起与结核分枝杆菌相似的病理组织学改变，常见坏死性肉芽肿结节，也可表现为非坏死性肉芽肿结节、非特异性炎症反应、梭形组织细胞增生和纤维化、机化性肺炎及慢性炎细胞浸润等。非结核分枝杆菌抗酸染色可以表现为结核分枝杆菌相似的形态。也有报道一些非结核分枝杆菌，如 *M. Kansasi* 菌体较长，呈 C 形或 S 形弯曲或串珠状。培养及 PCR 检测可以对结核及非结核分枝杆菌进行诊断和菌型鉴定。

（二）肉芽肿性真菌感染

真菌可以引起类似分枝杆菌感染的肉芽肿病变，常见的肺部肉芽肿性真菌感染有组织胞质菌、隐球菌、芽生菌（酵母菌）和球孢子菌等。

组织胞质菌病（histoplasmosis）是由于感染 *H. capsulatum* 引起，此菌分布广泛，常存在于土壤中，吸入污染组织胞质菌的尘土颗粒可引起发病，绝大多数组织胞质菌感染患者无症状，只是患者的皮肤及血清出现组织胞质菌抗体或 X 线检测肺部有钙化。根据临床症状及病程组织胞质菌病可分为急性肺组织胞质菌病，播散性组织胞质菌病及慢性肺组织胞质菌病。病理组织学上组织胞质菌病常表现为坏死性或非坏死性肉芽肿性炎，其坏死区常伴有钙化。播散性组织胞质菌病常不形成界限清楚的肉芽肿结节，而表现为肺泡腔及间质内弥散性组织细胞浸润。组织细胞和多核巨细胞胞质内可见无数的组织胞质菌孢子。组织胞质菌体积小，圆形或卵圆形，大小较一致，直径 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ ，平均 $3 \mu\text{m}$ ，可有出芽。每个真菌菌体中心部有一个小核。银染菌体呈棕褐色，PAS 染色呈红色。

隐球菌感染（cryptococci）的病理组织学表现多种多样，在免疫正常的人群可以形成肉芽肿性结节，可以伴坏死或机化性肺炎。但更常见的为非坏死性肉芽肿结节，或表现为在大量慢性炎症背景上散在宽胞质的多核巨细胞。隐球菌存在于细胞内或细胞外，尤以多核巨细胞内较多见。免疫抑制或免疫异常的患者感染隐球菌可缺乏肉芽肿反应，表现为肺泡腔内大量隐球菌菌体。在 HE 染色切片上，隐球菌为淡蓝色，周围见透亮的晕，圆形或卵圆形，大小不等，之间 $2 \sim 15 \mu\text{m}$ ，直径 $4 \sim 5 \mu\text{m}$ 。银染菌体呈棕褐色，PAS 染色呈红色。由于其菌体荚膜含有丰富的黏多糖，黏卡染色呈现鲜红色，这点可用于隐球菌与其他球状真菌的鉴别。

肺的芽生菌病（blastomycosis，也称酵母菌病）和球孢子菌病（coccidioidomycosis）组织病理学上均表现为坏死性肉芽肿病变，其坏死物中含有较多的中性粒细胞微脓肿，因此表现为肉芽肿炎症和化脓性炎症共存。芽生菌菌体大小一致，有厚的折光性胞壁，菌体中心可见一嗜碱性胞核，球孢子菌菌体较大，球状，直径 $30 \sim 60 \mu\text{m}$ ，胞壁较厚，有折光性，菌体内可见内生孢子。

二、结节病

结节病（sarcoidosis）是一种原因不明的肉芽肿性多系统性疾病。肺部是其最常见的累及器官，40% 以上有肺部病变。有时病变仅局限于肺部。结节病的病理诊断需结合临床、影像及实验室检查综合判断。

在病理组织学上，结节病以非坏死性上皮样细胞肉芽肿和不同程度的肺间质纤维化为其

病变特点。偶有少许纤维素样坏死。其上皮样细胞紧密排列，常伴有多核巨细胞，结节周边包裹有显著纤维组织增生及玻璃样变。结节病的肉芽肿病变常沿淋巴管分布，即分布在支气管血管束、小叶间隔、叶间裂及胸膜下。由于其以上的分布特点，经支气管镜肺活检常可获得病变。因此，对临床怀疑结节病的患者，在做支气管镜时，应同时夹取支气管黏膜和透壁肺活检，两者结合将大大提高结节病的诊断率。在肺组织其肉芽肿结节位于肺间质，肺泡腔内没有病变。结节病的细胞内及细胞外可见多种包涵体，如星状小体（asteroid body）、西曼体（schaumann body）等。以上包涵体并非结节病的特异性改变，也可见于其他疾病。结节病的病变组织中血管壁常见肉芽肿病变，并压迫管腔，使管腔狭窄，但一般无坏死，也很少引起肺动脉高压。

三、外源性过敏性肺泡炎

外源性过敏性肺泡炎（extrinsic allergic alveolitis）也称为过敏性肺组织炎（hypersensitivity pneumonitis），是一种肺对吸入的有机性或小分子无机性抗原的炎症反应性疾病。

外源性过敏性肺泡炎临床上根据病程可分为急性、亚急性和慢性。急性过敏性肺炎是由于一次性吸入大量变应原引起，临床表现为急性发热、寒战、咳嗽，常在暴露抗原4~8小时发病，24~48小时完全缓解。由于发病急剧、常有明确变应原，症状短期缓解，一般不需肺活检。急性外源性过敏性肺泡炎很少进行病理组织学检查，有报道急性期表现为肺泡腔内急性炎细胞浸润和坏死。

亚急性外源性过敏性肺泡炎是由于间断性接触小剂量变应原引起，常在几周内发病，症状比急性较轻，HRCT表现为小叶中心性磨玻璃影，亚急性病理组织学表现为细支气管炎，以细支气管为中心的富细胞性间质性肺炎，非坏死性松散的肉芽肿结节以及小灶状肺泡腔内机化。其病变组织内主要以淋巴细胞，浆细胞浸润，一般无明显嗜酸性粒细胞。病变呈斑片状或弥散性分布，当其呈弥散性分布时，如找不到肉芽肿结节，这时富细胞的间质性肺炎与NSIP很难区别。外源性过敏性肺泡炎的肉芽肿结节呈散在分布，上皮样组织细胞排列松散，不伴有坏死，有时仅见间质中散在的多核巨细胞。

慢性外源性过敏性肺泡炎为微量抗原持续性或反复性刺激引起，起病隐匿，表现为缓慢起病或反复发作的呼吸困难，伴咳嗽、乏力。其肺组织内出现明显纤维化，可呈NSIP或UIP样纤维化，但慢性外源性过敏性肺泡炎的纤维化常同时分布在细支气管周围及胸膜下，两者可相交联，形成桥状纤维化。

四、铍沉积病

铍沉积病（berylliosis）是吸入含铍的粉尘而引起的一种慢性肉芽肿性疾病。其病变与结节病相似，表现为沿淋巴管分布的肉芽肿结节。患者的职业接触史对诊断非常重要。

五、坏死性结节病样肉芽肿病（NSG）

坏死性结节病样肉芽肿病（necrotizing sarcoid granulomatosis, NSG）是一种少见的主要累及肺部的肉芽肿性疾病。关于NSG是一个血管炎性综合征还是结节病的一个特殊类型，抑或是一种特殊感染性疾病，一直存在争议。其病理组织学主要表现为丰富的结节病样的上皮样细胞肉芽肿、大片坏死和血管炎。NSG的肉芽肿结节与结节病的肉芽肿结节形态相似。