1 例肺结核误诊为肺癌病例分析并文献复习

叶文婧[1]，韩锋锋[1*]，王妍敏[1]，管雯斌[2]，郭雪君[1]
（上海交通大学医学院附属新华医院 1. 呼吸科；2. 病理科，上海 200092）

摘要：本文回顾性分析我院 1 例误诊为肺恶性肿瘤患者的临床资料，并进行相关文献复习。研究中的患者肺内表现为左肺门肿大及左肺下叶团块，PET-CT 还可见腹部淋巴结肿大，伴标准摄取值升高。患者电子支气管镜 EBUS-GS 穿刺病理结果为阴性。后行胸腔镜手术切除左下肺病灶，术后冰冻病理曾一度考虑梭状细胞癌可能。后石蜡病理见大量多核巨细胞反应，肉芽肿形成，未见核异性细胞及肿瘤依据。最终诊断主要依靠石蜡包埋组织标本采用 PCR 扩增技术检测到结核分枝杆菌 DNA 片段。故肺内占位伴淋巴结肿大的患者，不仅要考虑恶性肿瘤的可能。随着 PCR 技术的发展，为诊断结核提供了新方法，在做抗酸染色及病理诊断的同时，推荐进行 PCR 检测提高诊断的准确性。

关键词：肺结核；肺癌；PCR 扩增技术；结核分枝杆菌 DNA 片段
中图分类号：R521　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188 (2018) 10-0695-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.010

Case analysis of one patient with tuberculosis misdiagnosed as lung neoplasm and related literature review

YE Wen-jing[1], HAN Feng-feng[1*], WANG Yan-min[1], GUAN Wen-bin[2], GUO Xue-jun[1]
(*1. Department of Respiration; 2. Department of Pathology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Key words: tuberculosis; lung neoplasm; PCR amplification technology; TB-DNA

结核病可严重影响人体健康，是我国重点防治疾病之一。肺结核是由结核分枝杆菌引起的下呼吸道感染性疾病，是结核病的最常见类型，也是发展中国家具有高患病率和病死率的一种疾病 [1]。对肺结核病及时、准确的诊断和彻底的治愈，可恢复患者健康，同时可消除传染源，是控制结核病流行最重要的措施。尽管该病很常见，但由于部分患者结核中毒症状不典型，且结核肺内病灶的多样性，临床上仍有大量的肺结核病例存在误诊或漏诊，延误了疾病的治疗，对患者的预后及疫情控制均不利。肺结核和肺癌都是常见的呼吸科疾病，影像学都可表现为肺部团块影，易相互误诊，但该两种疾病的治疗方案大相径庭，需引起临床医生的高度重视。为提高对该两种疾病的认识，本研究对 2017 年 11 月入住我院呼吸科的 1 例肺结核患者的诊治过程进行分析，并对相关文献进行分析。

1　病例资料

患者，男，52 岁，因“间断痰中带血 2 周”入院。患者入院前 2 周出现间断痰中带血，一天两口左右，色鲜红，否认发热、盗汗、胸闷、胸痛、气促等症状。2017 年 11 月初曾于安徽省滁州市当地医院住院，查胸部增强 CT 提示左肺门及左肺下叶病灶，伴远端肺内阻塞性肺炎。住院期间行支气管镜检查，镜下见左肺下叶黏膜充血水肿，肥厚，凹凸不平以及管腔狭窄，左肺下叶病理为肺组织伴出血及纤维素渗出，刷检未见恶性肿瘤细胞。为进一步诊治来我院就诊。

收稿日期：2018-06-11；**修回日期：**2018-08-08
作者简介：叶文婧，住院医师，博士，研究方向：慢性气道疾病。
通信作者：韩锋锋，主任医师，教授，研究方向：慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺癌、肺炎等诊断与治疗。

否认慢性疾病病史，否认结核病史。吸烟史 30 年，20 支 / 天。

2 治疗经过

入住我院后实验室检查提示血常规、降钙素原（PCT）、C 反应蛋白（CRP）等感染指标、自身免疫抗体、出凝血、肿瘤标志物、肾功能及电解质均正常。痰找细菌、真菌、抗酸杆菌及脱落细胞结果均为阴性。胸部 CT 平扫提示：左肺门及左肺下叶团块状高密度影，最大截面约 5.3 cm×5.1 cm，周围见斑片模糊影（图 1）。PET-CT 提示：左肺门及左肺下叶恶性占位伴周围阻塞性炎症首先考虑［标准摄取值（SUV）$_{max}$：35.8］，左侧胸膜转移（SUV_{max}：7.2），腹膜后淋巴结转移（SUV_{max}：32.0）（图 2）。为明确占位性质，行电子支气管镜检查及支气管超声导向鞘引导肺活检术（EBUS-GS），镜下可见左肺下叶背段及基底段开口狭窄，黏膜浸润样改变，将管腔不完全阻塞。电子荧光支气管镜示左肺下叶背段、基底段支气管黏膜异常荧光表现（图 3）。对左下肺基底段及左肺下叶背段 b 分支低回声区行 EBUS-GS 活检及刷检。气管镜刷检及灌洗液均未找到肿瘤细胞，抗酸杆菌及细菌培养均为阴性。左肺下叶背段 EBUS-GS 穿刺见少量破碎支气管腺上皮细胞，未见明显异型细胞。左肺下叶基底段 EBUS-GS 穿刺病理示黏膜慢性炎症表现。

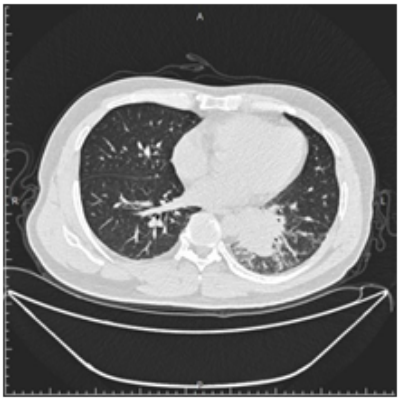


图 1 左肺下叶团块状高密度影

Figure 1 High density shadow in the inferior lobe of left lung

由于支气管镜活检未能明确病理，患者转入胸外科行胸腔镜下左肺下叶切除术。术中冰冻病理示肉芽肿性病变，见梭形细胞增生。术后石蜡病理示左下肺病灶纤维组织增生伴胶原化，肺泡结构消失，急慢性炎症细胞浸润，大量多核巨细胞反应，肉芽肿形成，局部累及支气管壁。提示为肉芽肿性炎；肺门淋巴结呈肉芽肿性炎（图 4），抗酸及过碘酸雪夫染色（PAS 染色）均阴性。

根据患者术后石蜡病理结果，见大量多核巨细胞反应，肉芽肿形成，结核需考虑，故外送患者手术石蜡包埋组织标本切片于上海市肺科医院病理科，采用 PCR 扩增技术检测结核分枝杆菌 DNA（TB-DNA），同时进行抗酸染色和组织病理学检查。最终病理学诊断示左下肺肉芽肿性病变，伴灶性坏死，淋巴结见肉芽肿性病变，个别见抗酸阳性杆菌。*RV0577* 基因检测阳性，*IS6110* 基因检测阳性，*16srRNA* 基因检测阳性，以上结果提示：标本中检测到结核分枝杆菌片段。结合上海市肺科医院病理结果，该患者最终诊断考虑肺结核及淋巴结结核。该患者术后行抗结核治疗，利福平、异烟肼口服 2 月后，利福平维持治疗 4 月，目前无呼吸道症状及体征，复查胸部 CT：左下肺术后改变，两肺未见活动性病变。

3 讨论

本文提供的病例为中年男性，主诉咯血 2 周，肺内表现为左肺门肿大及左肺下叶团块影，PET-CT 显示左肺门及左肺下叶恶性占位伴周围阻塞性炎症首先考虑，病灶 SUV 值高，伴左侧胸膜、腹膜后淋巴结转移。故当时临床考虑为肺部恶性肿瘤伴淋巴结转移。但该病例电子支气管镜 EBUS-GS 穿刺病理结果均未找到肿瘤细胞依据。后行胸腔镜手术切除左肺下叶病灶，术中冰冻病理示肉芽肿性病变，见梭形细胞增生，故曾一度考虑梭状细胞癌可能。但石蜡病理见大量多核巨细胞反应，肉芽肿形成，未见核异性细胞及肿瘤依据。最终诊断主要依据上海市肺科医院病理科发现左下肺病灶见抗酸阳性杆菌

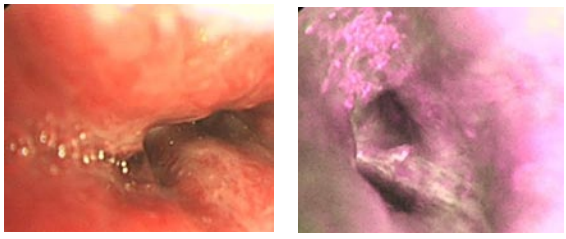


A　B　C

A：左下肺占位伴 SUV 值明显升高，B：左侧胸膜结节，C：腹膜后淋巴结 SUV 值升高

图 2　患者 PET-CT 图像

Figure 2　PET-CT image of the patient

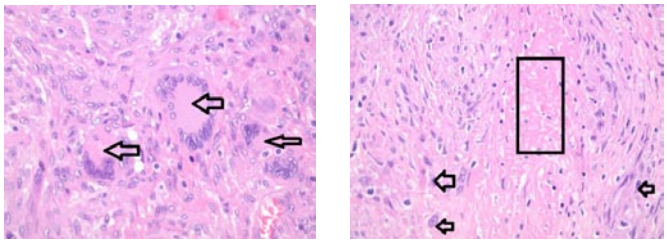


A　B

A：支气管镜下表现：左肺下叶黏膜浸润样改变，将管腔不完全阻塞；B：异常荧光表现

图 3　纤维支气管镜检查

Figure 3　Fiberoptic bronchoscopy



A　B

A：箭头标记的为多核巨细胞；B：框中为坏死组织，箭头标记的上皮样组织细胞

图 4　患者左下肺病灶病理

Figure 4　Pathology of the left lower lung lesion

以及标本中 PCR 检测到结核分枝杆菌片段。

随着环境变化及化学药物的广泛应用，结核分枝杆菌发生变异并产生耐药菌株，同时近年来免疫缺陷疾病增多，结核病的发病率逐渐上升[2]。根据近年来的文献报道，不典型肺结核所占的比例也越来越大，这些肺结核患者无典型的发病部位、临床表现和影像学特征等，给临床诊断带来了极大的难度，常有误诊、漏诊率高的问题[3-6]。

表现为肺内肿块的肺结核其影像所见酷似肿瘤，易与肺癌混淆。临床工作中遇到肺内孤立性肿块，大多先考虑到肺癌的可能性。^{18}F- 脱氧葡萄糖（^{18}F-FDG）是非特异显像剂，并非肿瘤特异性的示踪剂，一些良性病变，尤其感染或其他炎性病变，对葡萄糖摄取及代谢亦会增高，从而产生假阳性，导致与肺癌常难以鉴别。本研究中患者的 PET-CT 结果也是导致误诊的原因之一。由于葡萄糖转运蛋白是介导细胞葡萄糖摄取的主要载体，葡萄糖转运蛋白 -1 和葡萄糖转运蛋白 -3 与葡萄糖有较高的亲和性，与细胞代谢密切相关，它们主要存在于巨噬细胞、粒细胞的细胞膜及细胞核。当机体发生感染时，细胞代谢旺盛，对葡萄糖需求增高，葡萄糖转运蛋白表达增多，从而炎症细胞摄取更多 ^{18}F-FDG，导致 PET-CT 出现假阳性结果[7-8]。有研究发现，PET-CT 显像的假阳性率与结核活动性密切相关，肺结核病灶含有大量的类上皮细胞，淋巴细胞和朗格汉斯细胞，因此 ^{18}F-FDG 摄取可以明显增高[9]。吴涛等[10]报道了 15 例 PET-CT 假阳性的肺结核患者，病理提示病变内有大量未分化成纤维细胞、巨噬细胞、中性粒细胞浸润，感染表现以活动期为主。而 18 例低 ^{18}F-FDG 摄取的结核患者炎症表现则不明显，细胞类

型也以成纤维细胞为主。所以当肺结核和肿瘤难以鉴别时，即使 PET-CT 结果阳性，临床医生仍需考虑到假阳性的可能。

聚合酶链反应，简称 PCR，是体外酶促合成特异 DNA 片段的一种方法，由高温变性、复性及适温延伸等反应组成一个周期，循环进行，使目的 DNA 得以迅速扩增。它不仅可用于基因分离、克隆和核酸序列分析等基础研究，还可用于疾病的诊断。PCR 的检测方法决定了它在结核分枝杆菌临床应用上的价值和范围。PCR 检测能早期诊断结核，只要存在极少量的结核分枝杆菌，PCR 就能给于扩增并确诊。同时 PCR 诊断还具有时间短的优势，PCR 检测结核分枝杆菌仅需 2 ～ 4 h，传统的结核分枝杆菌培养耗时长，该培养时间常耽误临床诊断。

IS6110 是结核分枝杆菌的插入序列，选择插入序列作为扩增的靶序列，可以得到较高的敏感性和特异性，是目前进行临床 PCR 检测的首选区段。*RV0577* 只存在于结核分枝杆菌复合群，如人型结核分枝杆菌、牛型结核分枝杆菌等，不存在于其他分枝杆菌中，且多表达于活动性结核的患者中。*16srRNA* 具有高度的保守性和特异性，存在于所有细菌的基因组中，是病原菌检测和鉴定的主要方法[11-12]。上海市肺科医院曾对 100 例疑诊为结核感染的患者行组织标本病理分析，比较传统抗酸染色及 *IS6110* 和 *RV0577* 基因 PCR 联合扩增法的诊断价值，结果发现，PCR 扩增法检测 TB-DNA 敏感性为 82.7%，特异性为 100%；抗酸染色法敏感性为 52%，特异性为 95.2%。若将抗酸染色法和 PCR 法联合起来进行诊断，敏感性和特异性则分别达 94.7% 和 97.6%[13]。*IS6110* 和 *RV0577* 基因 PCR 扩增技术具有简便、快速、灵敏等优点，与病理学检查相结合，可进一步提高结核诊断的准确度和特异性。

4 小结

鉴于肺结核发病率较高，需特别注意不典型肺结核的诊断与鉴别。若临床遇到肺内占位以及淋巴结肿大的患者，要考虑恶性肿瘤的可能，还要考虑到其他疾病的可能。在做抗酸染色及病理诊断的同时，推荐进行 PCR 检测提高诊断的准确性，同时临床再进一步根据患者的表现与其他检查结果等综合考虑，以避免结核的误诊或漏诊。

参考文献：

[1] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11.

[2] 孔华丽, 于莹莹, 冯端浩. 耐多药肺结核的临床治疗现状与发展[J]. 中国医药, 2013, 8(1): 135-136.

[3] 王玉涛, 李桂法. 不典型肺结核影像误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(12): 1169-1170.

[4] 王忠红, 李力, 文福祥, 等. 不典型肺结核的 X 线诊断及鉴别诊断: 附 38 例分析[J]. 临床误诊误治, 2006, 19(5): 52-52.

[5] 张鹏, 丁仁厚. 不典型肺结核的影像学表现[J]. 继续医学教育, 2015, 29(4): 96-98.

[6] 龚圣兵, 刘扬, 王海瑛, 等. 临床 27 例菌阴不典型肺结核的 CT 及经皮肺穿刺活检术的诊断价值分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(35): 7910-7911.

[7] Davis SL, Nuermberger EL, Um PK, *et al*. Noninvasive pulmonary ^{18}F-2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography correlates with bactericidal activity of tuberculosis drug treatment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(11): 4879-4884.

[8] Rogers S, Macheda ML, Docherty SE, *et al*. Identification of a novel glucose transporter-like protein-GLUT-12[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282(3): E733- E738.

[9] 刘瑛, 吴宁, 邹霜梅, 等. 误诊为周围型肺癌的肺结核～(18)F-FDGPET-CT表现[J]. 癌症进展, 2012, 10(3): 306-312.

[10] 吴涛, 杨康, 熊刚, 等. 肺良性病变的 PET/CT 显像及其与葡萄糖转运蛋白的关系[J]. 重庆医学, 2011, 40(12): 1174-1176.

[11] Wu X, Zhang J, Zhuang Y, *et al*. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates[J]. Chin Med J (Engl), 1999, 112(6): 524-528.

[12] Joon D, Nimesh M, Varma-Basil M, *et al*. Evaluation of improved IS6110 LAMP assay for diagnosis of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis[J]. J Microbiol Methods, 2017, 139: 87-91.

[13] 贾小力, 张莉萍, 侯立坤 等. *IS6110* 和 *RV0577* 基因 PCR 联合扩增法检测石蜡组织结核分枝杆菌 DNA 的应用评价[C]. 中华医学会结核病分会 2013 年学术大会论文集, 2013: 263-263.

（责任编辑：王 佳）