第 1 章　呼吸系统疾病

病例 1　肺结核继发肺泡蛋白沉积症

一、病历摘要

患者男性，75 岁，主因发热伴咳嗽、咳痰 2 周，于 2017-03-22 入院。患者入院前 2 周无明显诱因出现持续发热，体温 38～39.9℃，伴咳嗽，少量黄、白黏痰，并出现进行性加重的喘憋，无畏寒、寒战、盗汗、胸痛，无尿频、尿急、尿痛、腹痛、腹泻。于外院查胸部 CT 提示：双上肺间质性改变伴渗出；血气分析提示Ⅰ型呼吸衰竭。诊断为“肺部感染、呼吸衰竭”，收住重症监护室，先后予莫西沙星、头孢他定、阿奇霉素、头孢噻肟舒巴坦等药物抗感染治疗 10 余天（具体用法、剂量不详），并予氨溴索化痰、雾化吸入支气管舒张剂等治疗，体温略下降，但咳嗽、咳痰、喘憋无好转，为进一步诊治来我院。

既往史：“胃修补”术后 40 年（具体不详）。患“高脂血症、颈动脉粥样硬化并斑块形成”20 年，间断服用“他汀”类药物治疗。前列腺肥大病史 5 年。2 周前外院住院期间出现阵发性心房颤动。否认糖尿病、冠心病、脑血管病史；否认肝炎、梅毒、结核病史及其密切接触史，否认药物及食物过敏史；无吸烟史，偶饮酒。

入院体格检查：体温 39℃，脉搏 86 次 / 分，呼吸 20 次 / 分，血压 155/70mmHg，神清，颈静脉无怒张，双肺呼吸音粗，双肺均可闻及细湿啰音，心律齐，心率 86 次 / 分，腹软，无压痛，双下肢无水肿。

二、临床决策

入院后完善实验室检查：

血气分析：pH 7.46，二氧化碳分压 31mmHg，氧分压 54mmHg；降钙素原：0.37ng/mL；血常规：白细胞 9.72×10^9/L，中性粒细胞比例 91.6%，血红蛋白 120.00g/L，血小板 154.00×10^9/L；CRP131mg/L。肝、肾功能大致正常。结核杆菌特异性细胞免疫反应检测 T-N/P-N 1.000（阳性）。血清肿瘤标志物 SCCAg 2.3ng/mL↑，CA15-3 60.2U/mL↑，CEA 10.14ng/mL↑，CYFRA21-1 11.14ng/mL↑。ANA、ENA 抗体谱、Anti-dsDNA、ANCA 阴性。胸部 CT（图 1-1-1A，B）：双肺弥漫性斑片影，以右肺及左肺上叶为著，局部呈网格状改变；右肺内见散在点状钙化灶；右侧胸腔少量积液；肺血管走行自然，未见异常密度影。两肺门不大，结构清晰，气管、左右支气管及其大分支通畅。胸廓对称；纵隔内多发淋巴结影，部分内见钙化灶，部分肿大，大者短径约 9mm；两侧肺门及两侧腋窝内未见

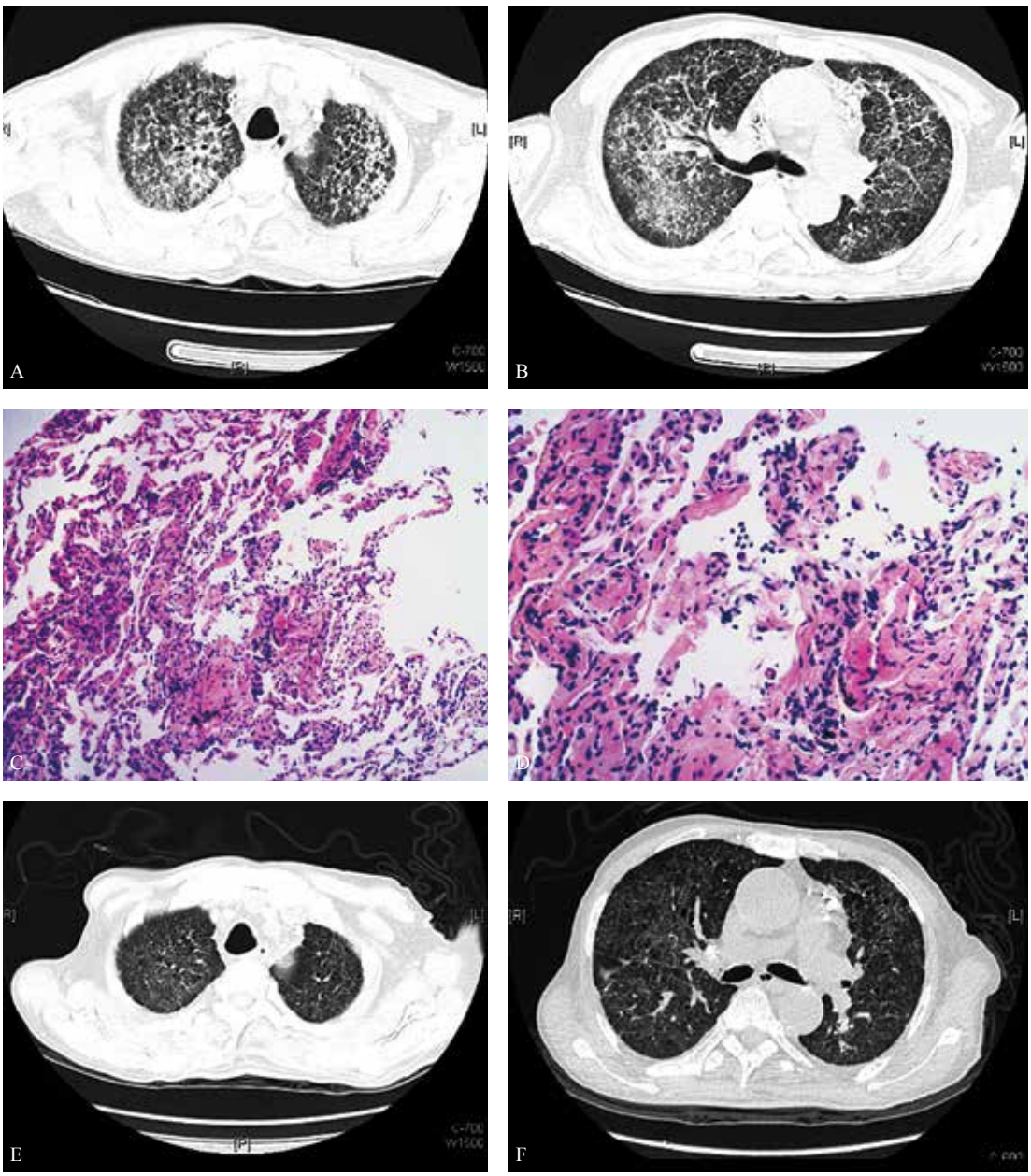

图 1-1-1　肺结核继发肺泡蛋白沉积症

A、B：患者入院时胸部 CT，双肺弥漫间质性纤维化伴磨玻璃影、高密度渗出，双上肺为著；C、D：抗结核治疗半月，复查胸部 CT 提示双肺间质性病变及渗出较前减轻；E、F：肺活检组织病理：部分肺泡扩张，肺泡上皮增生，肺泡腔内充满粉染云絮状蛋白样物并组织细胞聚集，肺泡道内可见纤维母细胞结节，部分肺泡萎缩塌陷呈裂隙样。间质纤维组织增生，肉芽肿形成，局灶炭沫沉积，散在少许淋巴细胞浸润。IHC：CD68（组织细胞＋）。特殊染色：抗酸：可见少许阳性杆菌、PAS（＋）。

明显肿大淋巴结。心影、大血管未见异常，两侧胸壁软组织未见异常。

入院诊断：①发热、咳嗽、喘憋原因待查：病毒性肺炎？细菌、真菌混合感染？其他特殊感染？② I 型呼吸衰竭；③心律失常：阵发性心房颤动；④高脂血症；⑤动脉粥样硬化。

入院后收入呼吸内科，予无创呼吸机辅助呼吸，但患者不能耐受，予储氧面罩吸氧，氧流量 10L/min，SpO_2 维持在 95%～97%。予亚胺培南西司他汀联合左氧氟沙星、奥司他韦经验性抗感染，入院 24 小时出现喘憋加重、腹泻，收入重症监护室，行无创呼吸机辅助呼吸；考虑存在肠道菌群失调，予左氧氟沙星＋帕拉米韦抗感染治疗，并口服益生菌调节肠道菌群。住院期间痰培养回报：阴沟肠杆菌，对左氧氟沙星耐药，将抗生素更换为哌拉西林钠他唑巴坦钠联合阿奇霉素，停用抗病毒药物，患者体温峰值逐渐下降至 37.8℃左右。查甲型流感病毒抗原（influA）阴性，乙型流感病毒抗原（influB ）阴性；2017-04 床旁支气管镜检查：双侧支气管黏膜充血，脆性大，易出血，于右下肺前、外基底段支气管行灌洗并行 TBLB 取活检。肺泡灌洗液（BALF）：淋巴细胞免疫表型：CD3＋95.1%，CD3-/CD19＋1%，CD3＋/CD4＋58.5%，CD3＋/CD8＋35.2%，CD（16＋56）＋2.6%，CD3＋/CD8＋ ratio 1.66%，淋巴细胞总数 98.7%。白细胞分类：巨噬细胞 58%，中性粒细胞 35%，淋巴细胞 7%。BALF 二代测序：流感病毒阴性，呼吸道合胞病毒阳性。肺泡灌洗液 β- 半乳甘露聚糖、β-1-3-D 葡聚糖阴性。肺泡灌洗液培养：产 ESBL 大肠埃希菌＋。将肺泡灌洗液送分枝杆菌培养。支气管镜活检病理回报（图 1-1-1C，D）：少许活检肺组织，局灶肺泡萎缩塌陷呈裂隙样，肺泡腔内少许组织细胞聚集，间质纤维组织增生，局灶炭沫沉积，散在少许淋巴细胞浸润。免疫组化：CD68-514H12（组织细胞＋），PAS（－）。

根据以上结果，更换抗生素为亚胺培南西司他汀＋利巴韦林治疗 10 天，患者体温峰值逐渐下降至 37.2℃左右，同时更换为高流量鼻塞吸氧，氧和指数 200mmHg，但活动后仍反复憋气，氧和指数无进一步改善，多次复查肺 CT 亦无改善。遂行 CT 引导下肺穿刺活检（2017-04-11），病理回报：送检少许肺组织，部分肺泡扩张，肺泡上皮增生，肺泡腔内充满粉染云絮状蛋白样物并组织细胞聚集，肺泡道内可见纤维母细胞结节，部分肺泡萎缩塌陷呈裂隙样。间质纤维组织增生，肉芽肿形成，局灶炭沫沉积，散在少许淋巴细胞浸润。IHC：CD68（组织细胞＋）。特殊染色：抗酸：可见少许阳性杆菌（2 条 /300 视野）、PAS（＋）。

依以上病理结果，考虑诊断肺结核、继发肺泡蛋白沉积症，转结核专科医院继续治疗。在该院住院期间仍持续发热，体温最高 38.5℃，伴喘憋、腹泻，连续五次痰找抗酸杆菌均为阴性，考虑不除外肺病真菌感染，予经验性使用伏立康唑抗真菌治疗、甲泼尼龙琥珀酸钠 40mg 静脉推注一天两次抑制炎症反应、保肝降酶、调节肠道菌群失调及静脉营养支持等对症治疗，痰检及血液化验未找到真菌感染证据。患者体温正常，喘憋有所好转，持续低流量吸氧（3L/min）脉氧饱和度 97%。转回我院呼吸内科继续治疗。

再次入科后经全科讨论仍考虑主要诊断肺结核，多次查痰检未找到真菌感染证据，治疗上予激素逐渐减量，维持伏立康唑抗真菌，并给予营养支持、补充电解质，维持内环境

稳定。糖皮质激素减量后患者再次出现发热、喘憋加重。予异烟肼＋利福平试验性抗结核 1 周，患者症状改善。此时 BALF 分枝杆菌培养回报：阳性，支气管灌洗液结核 Xpert 检测：TB-DNA（＋）。由此，明确诊断为肺结核，予异烟肼片 0.3g 一天一次＋利福平胶囊 0.45g 一天一次＋盐酸乙胺丁醇片 0.75g 一天一次＋盐酸莫西沙星片 0.4g 一天一次四联抗结核化疗，糖皮质激素逐渐减量，患者发热、喘憋症状缓解，2017-05-15 复查胸部 CT（图 1-1-1E，F）：双肺渗出、实变及间质性病变明显吸收好转。患者出院，门诊随诊以调整抗结核方案。

三、讨论与总结

成人肺结核好发于双肺上叶后段及下叶背段，影像学表现可为斑点状、斑片状、条索状阴影、实变影及空洞等，呈多种形态改变。对于发生在好发部位、有典型影像学表现者较易诊断。呈急性呼吸衰竭、弥漫性间质性改变的不典型肺结核，则较为少见，临床诊断困难，容易误诊、漏诊。

本例患者发病初持续高热，胸部 X 线表现为双肺弥漫性病变，病灶以上、中肺为著，以弥漫性实变、纤维化伴片状磨玻璃样阴影、雪花状的高密度影为主，发病早期出现呼吸窘迫，多种抗生素抗感染虽表现出一定的效果，但病情反复，迁延不愈。病情短暂缓解可能与治疗方案含有碳青霉烯、喹诺酮类药物从而有一定抗结核活性有关。使用糖皮质激素后患者发热、喘憋症状得到缓解，但激素减量后症状再次加重，直至 BALF 培养及组织病理明确诊断结核感染、加用四联抗结核药物后患者症状才得到持续改善。这提示我们，短期的病情改善，并不能完全排除结核。患者一度使用抗真菌药物及糖皮质激素联用，症状缓解，考虑与激素减轻间质性炎症反应有关，多次痰检及病理、分子生物学检查均未找到真菌感染证据，且激素减量而保留抗真菌药物后患者病情加重，故可排除真菌感染。

继发肺泡蛋白沉积症（Secondary pulmonary alveolar proteinosis，sPAP）极为少见，日本学者报道 40 例 sPAP，其发生率约占 PAP 的 8.3%～10%。肺结核继发肺泡蛋白沉积最早于 1967 年见于文献报道。北京协和医院总结 9 例 sPAP，其中 4 例为肺结核继发，是仅次于血液疾病［骨髓异常增生综合征（MDS）、慢性髓细胞白血病（CML）］的第 2 位的原发病。结核继发 sPAP 患者生存明显好于血液系统疾病继发者，后者均两年内死亡。作者进而检索并分析文献报道的 164 例 sPAP，发病年龄在 45.0±14.8 岁，男女性别比例为 1.20∶1，其中继发于 MDS 和 CML 最常见，分别占 34.1% 和 15.2%。继发于感染性疾病者共 13 例（7.9%），主要为结核，此外还有肺结核分支杆菌、HIV 以及曲霉感染。继发于肺结核者预后较好，而继发于血液疾病者则中位生存仅 14.95 月。

结核继发出现肺泡蛋白沉积的机制可能与结核杆菌损害巨噬细胞功能有关。结核继发的肺泡蛋白沉积症预后较好，经抗结核治疗后肺泡蛋白沉积可减轻，一般不需肺灌洗治疗。北京协和医院的 4 例结核 sPAP，3 例抗结核治疗后肺泡蛋白沉积好转，1 例稳定。但由于本病少见，尚缺乏大宗病例研究。

四、专家点评

肺结核是慢性肉芽肿性感染性疾病，其特征为干酪样坏死、纤维化及钙化。90% 的肺结核沿支气管途径播散，胸部 CT 表现为支气管管壁增厚，沿支气管分布的小结节影，即小叶中心性结节，也可表现为多发性斑片影。但胸部 CT 表现可以多种多样，取决于患者的细胞免疫功能状态。

肺泡蛋白沉积症（PAP）发病率约万分之六点二，其中 90% 以上为自身免疫性 PAP（iPAP），以 PAS 染色阳性的脂蛋白样物质充填肺泡腔为特点。肺结核继发 PAP 少见，临床表现及体征缺乏特异性，弥漫性肺部病变可引发严重呼吸衰竭，如本例所示。结核引发 PAP 可能与结核杆菌损害巨噬细胞功能、导致脂蛋白清除障碍有关。sPAP 常出现双肺实变，还可见磨玻璃样结节、小叶间隔增厚等，但影像学表现无特异性诊断价值，诊断依靠支气管肺泡灌洗及肺组织病理活检。本例患者经抗结核治疗后肺部实变明显好转，提示 sPAP 可能无需行治疗性肺灌洗，且继发于结核感染的 sPAP，行肺灌洗有产生结核播散的风险。

结核继发 sPAP 需要与 iPAP 继发结核感染相鉴别。前者抗 GM-CSF 抗体呈阴性，后者呈阳性。此外，GM-CSF 替代治疗对 iPAP 有效，而对 sPAP 无效。本例患者因受条件所限未能行 GM-CSF 抗体检测，但因其既往无 PAP 病史，感染进展过程中出现肺部实变，病理提示肺泡内蛋白样物质充填，抗结核治疗后吸收好转，故符合 sPAP。

本例患者诊治过程还提示，当肺结核表现双肺弥漫性改变时，仅依据病史及影像学表现不易作出诊断，容易误诊及延误治疗。采用临床 - 影像 - 病理 - 分子生物学结合的评估模式，有助于增加诊断的准确性。此外，使用糖皮质激素对于急性间质性肺炎、呼吸窘迫有缓解作用，但在未明确诊断时，应慎重使用；在明确病理诊断后及时调整糖皮质激素的使用剂量及疗程。此类病变转归慢、易反复，需要注意加强治疗依从性，密切随访。

（蔡存良　郭　军　王立万　安宇林　宛莹华　牟向东）

（牟向东　点评）

参 考 文 献

柳毅，胡燕霞，梅同华，等. 肺间质样改变的痰菌阴性肺结核 11 例临床误诊分析［J］. 中华传染病杂志，2013，31（8）：496-498.

潘朝霞. 酷似间质性肺炎的肺结核病 36 例临床分析［J］. 中国医师杂志 2016，（z1）：78-79.

伍建林，沈晶，徐凯，等. 肺间质改变为主的继发性肺结核的 CT 诊断价值与疗效评价［J］. 中国防痨杂志，2012，34（4）：207-211.

许家华，胡彬. 肺间质改变为主的继发性肺结核的 CT 表现特点及其在抗结核治疗后疗效评价的价值［J］. 中外医疗，2014，14（33）：173-174.

HUANG X Y, YU C, XU X M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with tuberculosis and

aspergilloma formation [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(17):3191-3192.
LEE J Y, LEE K S, JUNG K J, et al. Pulmonary tuberculosis: CT and pathologic correlation [J]. J Comput Assist Tomogr, 2000, 24(5): 691-698.
MORINARI H L, TERASHI R, OKUBO S, et al. Remission of pulmonary alveolar proteinosis during antituberculous chemotherapy [J]. Eur J Respir Dis, 1987, 71(1):54-55.
RAMIREZ J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment in a case complicated by tuberculosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1967, 95 (3): 491-495.
ZHANG D, TIAN X, FENG R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). BMC Pulm Med. 2018, 18 (1):15.

病例 2　肺梭形细胞癌快速进展

一、病历摘要

患者男性，72 岁，因“咳嗽咳痰发热 10 余天，憋喘 3 天”于 2017-11-06 入院。患者入院前 10 余天无明显诱因出现发热，最高体温 38.7℃，伴咳嗽、咳白痰，伴胸闷、头痛。自服头孢类抗生素、“感冒药”等效果不佳。至我院急诊，查血常规：白细胞（WBC）10.55×10^9/L，中性粒细胞百分比 70.80%，C 反应蛋白（CRP）32mg/L，胸片（图 1-2-1）：双肺纹理略增多，右上肺细索条；考虑急性支气管炎，予阿奇霉素片 0.5g 一天一次，头孢克洛胶囊 0.25g 一天三次，口服抗炎、切诺化痰对症治疗后患者诉症状好转，未再发热，咳嗽咳痰较前明显减少，3 天后停药。入院 3 天前患者再次出现咳嗽、咳白痰，体温最高 37.2℃，伴胸痛，咳嗽剧烈时明显。活动耐量无明显改变。至我院急诊复查血常规：C 反应蛋白 37mg/L，WBC 7.88×10^9/L，中性粒细胞百分率 NEUT% 66.70%，血气分析：血液酸碱值 pH 7.428，二氧化碳分压 PCO_2 41.9mmHg，吸入气中的氧浓度分数 FIO_2 0.21，氧分压 PO_2 70.1mmHg，HCO_3^- 27.0mmol/L，胸部 CT（2017-11-05，图 1-2-2）提示右上肺尖段肺占位、纵隔淋巴结肿大；右侧胸腔积液；右肺肺炎。急诊以“肺炎、肺内占位”收入我院。既往高血压，曾口服硝苯地平控释片，已停药血压控制可。个人无特殊职业暴露，否认吸烟酗酒史及肿瘤家族病史。

图 1-2-1　入院前急诊胸片（2017-10-25）
胸片可见此时无明显占位及胸腔积液表现

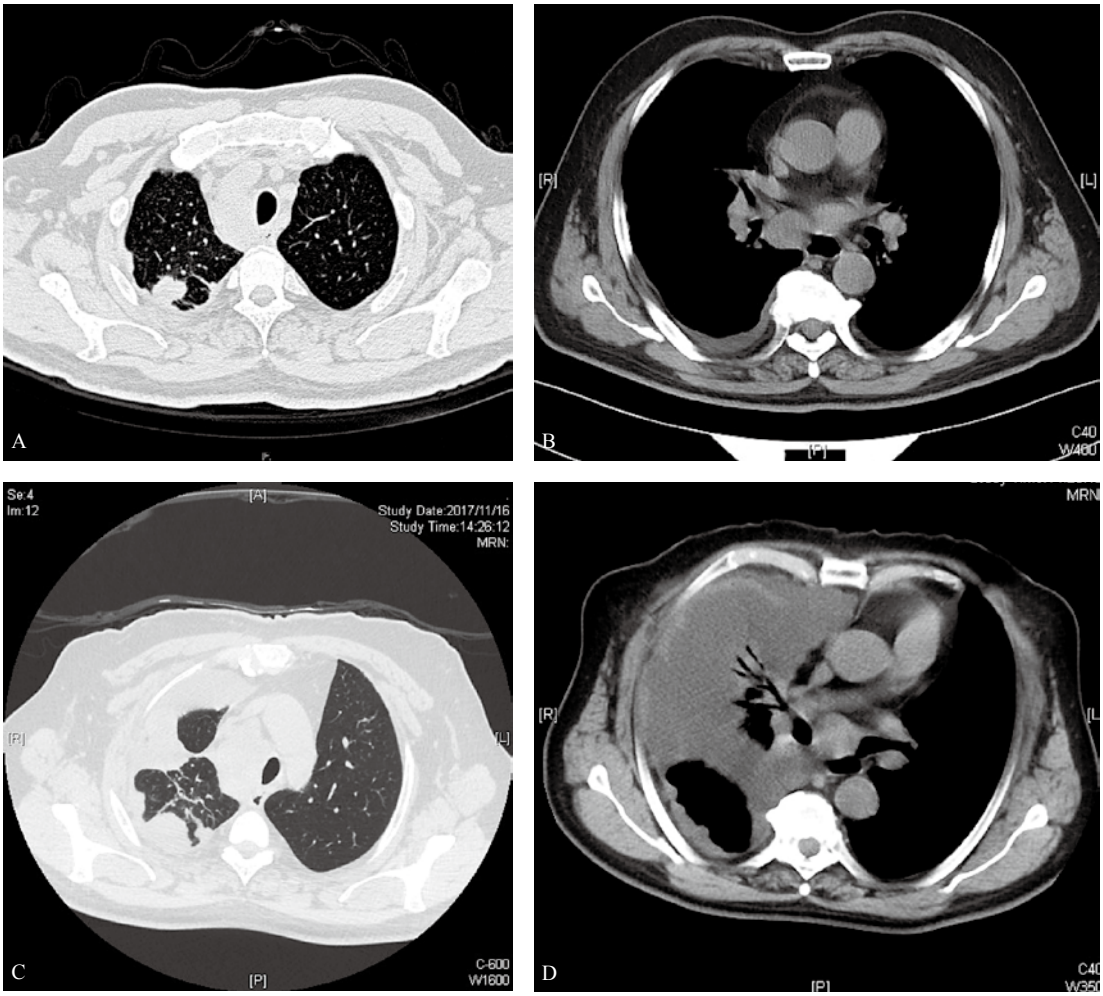

图 1-2-2　入院后胸部 CT

A、B：2017-11-05，可见右上肺占位及右侧少量胸腔积液；C、D：2017-11-16 复查，可见胸腔积液显著增多伴增长，并有右肺中叶不张

入院体格检查：体温 36.9℃，脉搏 96 次 / 分，呼吸 20 次 / 分，血压 145/71mmHg。神清，精神可，双手未见杵状指，气管居中，双肺呼吸音粗，右下肺可闻及少量湿啰音，心律齐，心前区听诊未闻及病理性杂音，腹软，无压痛及反跳痛，双下肢未见明显水肿。

入院诊断：肺部感染；肺内占位待查；胸腔积液；高血压 1 级，高危。

二、临床决策

入院后予吸氧、抗感染及化痰等治疗，患者咳嗽、咳痰症状较前好转。完善肿瘤标志物 SCC 1.1ng/mL，CEA 3.30ng/mL，CYFRA 21-1 1.96ng/mL，NSE 18.25μg/L，pro-GRP 44.46pg/mL。2017-11-14 行支气管镜检查，提示隆突钝角变形、气道急慢性炎症，未见新

生物；隆突黏膜活检未见肿瘤细胞。同日浅表淋巴结超声提示：双侧锁骨上窝多发肿大淋巴结（结构不清）——转移性 Ca 可能。2017-11-16 行 CT 引导下右肺上叶占位穿刺活检，同时复查胸部 CT（图 1-2-2）提示右肺上叶尖段结节，右侧胸腔积液伴右肺压迫性肺不张，较前进展，肺部改变、纵隔改变、左侧肾上腺结节，考虑转移性病变可能性大。2017-11-17 患者喘憋症状较前显著加重，当日予右侧胸腔穿刺置管引流症状有所好转。胸水为淡黄色渗出液，胸水 CEA 2.35ng/mL。后 CT 引导下穿刺病理（如图 1-2-3）回报：（右肺上叶占位）肿瘤细胞大部分为梭形，少量上皮样，弥漫片状分布，细胞中度异型性，核仁明显，可见核分裂像，局灶坏死，并见散在急慢性炎细胞浸润。免疫组化：AE1/AE3（＋）、Vimentin（＋）、CD34（血管＋）、CD31（血管＋）、Bcl-2（个别细胞＋）、CD99（散在＋）、SMA（－）、desmin（－）、ALK（－）、Calretinin（－）、MC（－）、CD68（散在＋）、TTF-1（＋）、P40（－）、P63（－）、CK5/6（－）、Ki-67（70%＋）。综上，结合病史，考虑为肺梭形细胞癌（Spindle cell carcinoma）。多次胸水病理回报未见肿瘤细胞。

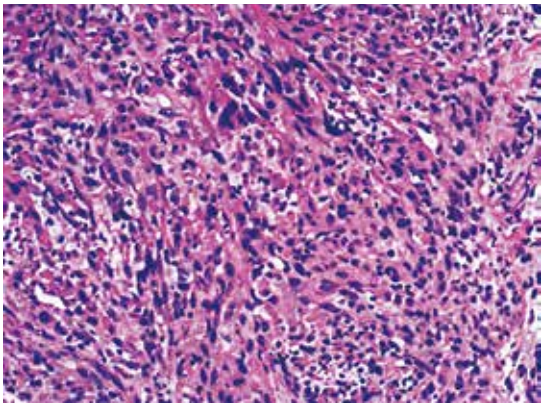

图 1-2-3　CT 引导下肺穿刺病理，提示肺梭形细胞癌

后完善全身影像学评估：2017-11-20 全腹部增强 CT：左侧肾上腺结节，转移？腺瘤？ 2017-11-22 头颅磁共振示：右侧小脑半球异常强化结节。2017-11-23 全身＋断层骨显像未见明显异常。肺癌方面综合诊断为肺梭形细胞癌（T3-4N2M1c，Ⅳ期），纵隔、锁骨上淋巴结转移，左肾上腺、胸膜、右小脑转移，恶性胸腔积液。后穿刺病理基因检测结果回报：ROS1 基因重排（＋）[TPM3-ROS1 基因融合]，ALK 重排（－）。经与家属沟通后，其拒绝化疗，要求靶向治疗。2017-12-06 起予口服克唑替尼 250mg 一天两次抗肿瘤，并联合胸腺五肽、白介素 -2、康莱特注射液等辅助治疗。2018-01-02 复查胸部 CT 提示右肺上叶尖段结节较前缩小，双肺多发微结节，右侧胸腔积液较前吸收；右侧胸膜肥厚考虑转移；右侧肺不张较前缓解，双肺炎症略有吸收（图 1-2-4）。纵隔及左肾上腺结节转移大致同前。后为进一步缓解患者右侧胸膜转移致右侧反复胸腔积液，2018-01-03 及 2018-01-25 分别予贝伐株单抗 200mg 胸腔内注射灌注化疗，后胸腔积液较前明显减少。2018-02-01 予拔除右侧胸腔置管。

感染方面自 2017-11-17 喘憋加重后患者咳嗽、咳痰逐渐较前加重，2017-12-04 再次发热，Tmax38.2°，血象持续升高，2017-12-05 血常规：CRP 165mg/L，WBC 31.50×10^9/L，NEUT% 83.20%。考虑不除外类白细胞反应。入院先后予莫西沙星 0.4g 一天一次（2017-11-06～11-17）、亚胺培南西司他丁钠 1g 每 6 小时一次（2017-11-17～2017-12-02）、哌拉西林或他唑巴坦 4.5g 每 8 小时一次（2017-12-02～2018-12-16）静脉滴注抗感染。后患者体温平稳、咳嗽、咳痰、喘憋症状缓解，应用靶向药物后患者白细胞逐渐恢复正常范围，其间痰、血病原学无阳性结果。患者病情平稳于 2018-02-02 带药出院。

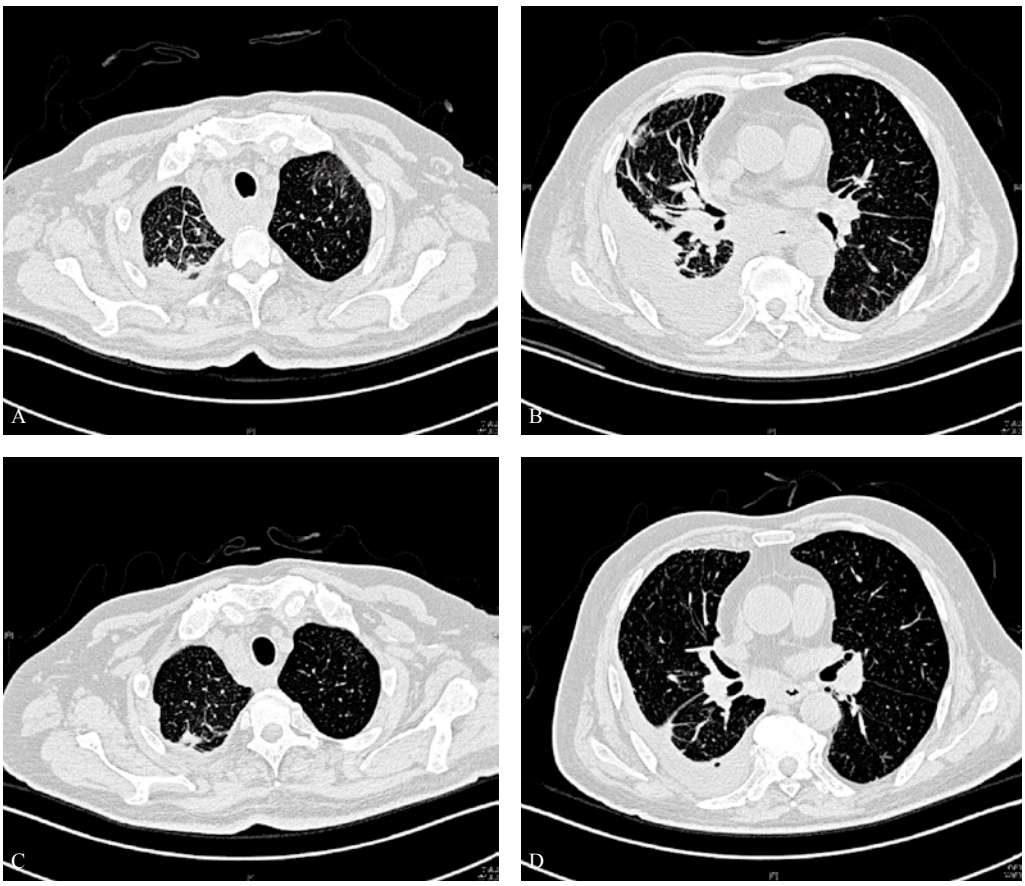

图 1-2-4　应用克唑替尼及胸腔灌注化疗后复查胸部 CT

A、B：两图摄于 2018-01-02，可见 C、D：胸腔仍有较多积液及肺内渗出实变影；C、D：两图摄于 2018-01-23，可见右侧胸腔积液较前显著减少、肺内渗出较前吸收。

随访及后续治疗：

患者出院后持续服用克唑替尼 250mg 一天两次，2018-03-23 复查胸部 CT（如图 1-2-5）提示右上肺占位较前减小。2018-04-14 起维持每 3～4 周静脉输注脉贝伐珠单抗 500mg 治疗。例次复查胸部 CT 较前变化不明显。2018-09-07 复查胸部 CT（如图 1-2-6）提示纵隔淋巴结较前增大，较大者位于 R2 区，大小约 36mm×39mm；后于 2018-10-17 行 CT 引导下纵隔淋巴结穿刺活检，病理提示符合肺梭形细胞癌转移。考虑克唑替尼耐药，2018-10-21 起改为色瑞替尼 750mg 一天一次口服，并维持每 3～4 周静脉输注贝伐珠单抗 700mg 至今。后多次复查胸部 CT 未见纵隔淋巴结继续增大，其余病变较前相仿。2019-01-11 全腹部 CT 平扫：与 2017-11-20 前片对比：原左侧肾上腺占位，本次未见。余未见腹腔内可疑转移灶。

服克唑替尼期间出现恶心、呕吐、轻度腹泻、乏力等不适，予对症抑酸、止吐、止泻等治疗可缓解。2018-04-09 起出现眩晕、视物模糊、头痛、进食后喷射性呕吐等不适，2018-04-13 复查头颅核磁（如图 1-2-7）提示双侧小脑半球转移瘤较前增大。后收入院予降颅压、脱水、全脑放疗等治疗好转。后复查头颅核磁（2018-05-31，图 1-2-7）提示转移

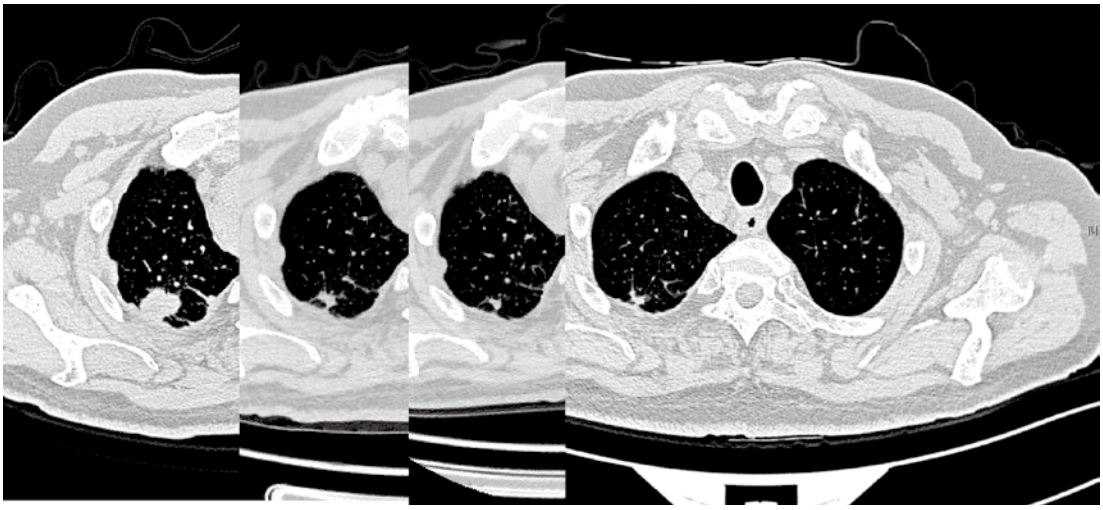

图 1-2-5　治疗随访复查 CT

可见启动肿瘤治疗后对比首次 CT 发现右上肺占位明显缩小，后随访基本稳定

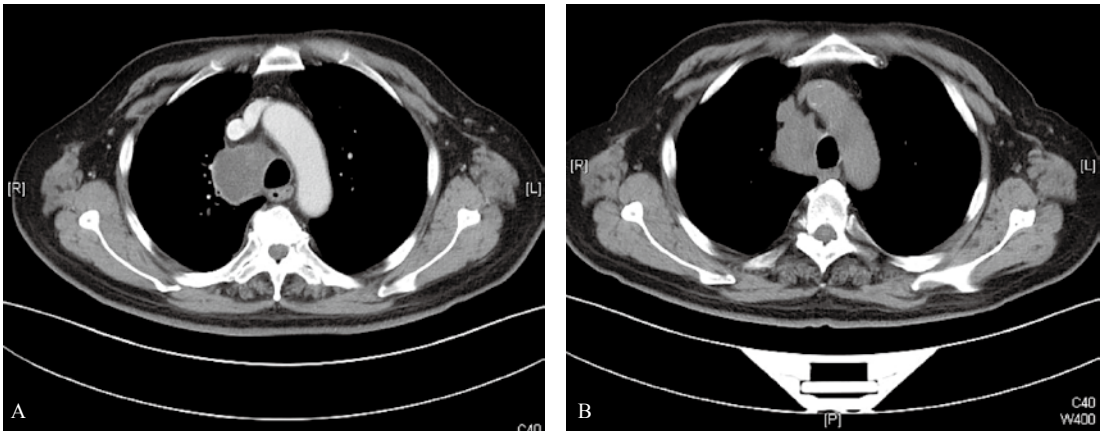

图 1-2-6　随访中发现纵隔淋巴增大，更换靶向药后稳定（A、B）

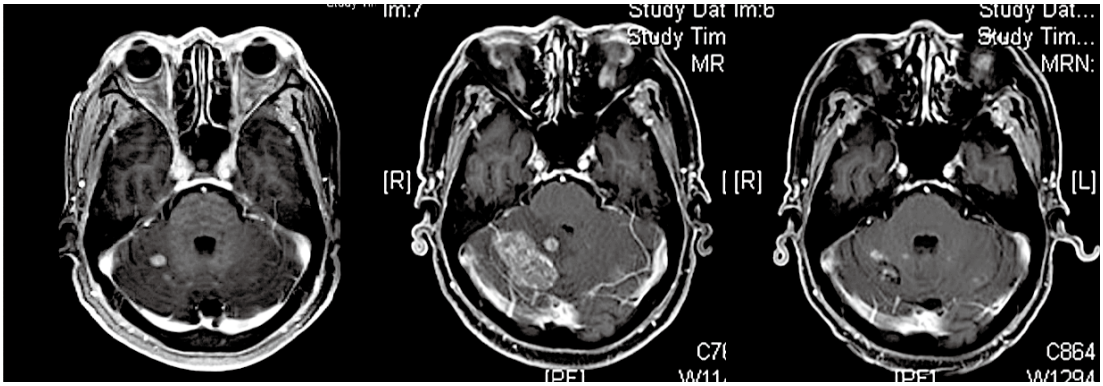

图 1-2-7　头颅 MRI

起始发现小脑转移灶，随访中出现颅内高压症状复查提示病变进展，后予全脑放疗后病灶吸收

瘤较前缩小。此外病程中还出现带状疱疹、肝功能异常、反复肺部感染等并发症，予相应治疗后好转。

病程期间患者一般情况可，PS 评分 0～2 分，病程中还曾外出旅游。治疗及评估过程具体见表 1-2-1。

表 1-2-1　患者肿瘤治疗及影响评估结果

时间	治疗			影像评估
2017-12	克唑替尼			PD
2018-01		贝伐株单抗胸腔注射 Q2w		SD
2018-02				—
2018-03				PR
2018-04		贝伐株单抗静脉注射 Q3～4w	全脑放疗	PD
2018-05				PR
2018-07				SD
2018-08				SD
2018-09				SD
2018-10				PD
2018-11	色瑞替尼			SD
2018-12				SD
2019-01				SD

注：PD-Progressive disease，疾病进展；SD-Stable disease，疾病稳定；PR-Partial response，部分缓解。

三、讨论与总结

肺梭形细胞癌是非小细胞肺癌中的罕见的肺癌类型。根据 2015 年 WHO 肺癌分类，肺梭形细胞癌是肉瘤样癌的 5 个亚型之一，其他 4 个亚型分别为多形性癌、巨细胞癌、癌肉瘤和肺母细胞瘤。肺肉瘤样癌为一组分化差、含有肉瘤或肉瘤样分化的非小细胞癌，病理组织中以巨型细胞及梭形细胞成分多见，根据成分不同形成亚型之间的光带谱，其中肺梭形细胞癌是一类只由恶性梭形细胞组成的癌。肉瘤样癌本身已十分罕见，发病率占肺部恶性肿瘤的 0.1%～0.4%。作为亚型的肺梭形细胞癌则更少，Yendamuri S. 等在 878810 例肺部恶性肿瘤的患者中仅仅发现 377 例（0.04%）梭形细胞癌患者。

肺肉瘤样癌的临床特点包括男性，吸烟史，年龄 50～60 岁多见，症状多为气短、咳嗽、咯血、胸痛等表现。肺梭形细胞癌作为亚型根据零星的案例报道基本符合上述临床特点。影像学表现上肺梭形细胞癌以周围型较多见，并好发于上肺，可表现为实性包块，密度不均，中间可有低密度影；易有胸膜侵犯。根据手术病理及尸检病理，CT 上显示的肿瘤内低密度影可能与瘤体内部的坏死、黏液化有关。在本病例中，患者为 72 岁男性，否认吸烟史，发病中存在气短、咳嗽、胸痛等不适，考虑原发灶在右上肺伴有胸膜转移，符合既往文献报道。但有所区别的是其原发灶体积较小，在 Kim 等报道

的手术切除含有梭形细胞成分的 18 例肺肉瘤中，肺内原发灶平均直径可达到 4.3cm。同时该病例出现了迅速的胸膜，纵隔、锁骨上淋巴结，小脑的转移，这和该病理类型原发灶大小实难匹配。在外文个案中，Kida 等报道了一例 TNM 分期Ⅳ期梭形细胞癌的 74 岁老年男性患者，应用卡铂＋培美曲塞后，肿瘤仍快速进展 19 天后即死于呼吸衰竭。CT 表现为左下肺占位伴有大量胸水，其原发灶直径也有 8.5cm。所以对于该病患是否存在非单纯梭形细胞成分，比如合并腺癌或小细胞癌成分可以解释其进展及转移情况。因此在 2018 年 10 月患者纵隔淋巴结显著增大后，又对 R2 区增大淋巴结行进行 CT 引导下活检，病理考虑为单纯梭形细胞成分，暂时打消了这一猜想。

手术治疗是肺肉瘤样癌的首选方案，可辅助放化疗但效果不佳，该类型对比其他非小细胞肺癌，预后更差。肺肉瘤样癌总体中位生存期为 5～35 个月，5 年生存率仅有 23%～28%，即便很多早期肿瘤可手术切除，但 50% 的患者首次手术即发现 50% 纵隔淋巴结转移，78.3% 的患者术后评价更为晚期，术后易复发。目前在肺梭形细胞癌晚期的病例中，罕有化疗及放疗效果明显的报道。在部分个案中，患者经标准含铂方案化疗，生存期不足 6 个月。在本例患者中，患者以肺部感染起病，肿瘤进展迅速，很快出现了大量胸腔积液及远处转移，临床一般状况恶化迅速，初始无手术及化疗时机，此外结合患者病理类型与患者及家属沟通，其拒绝手术及化疗方案，在目前基因检测普及和靶向药时代的背景下，很快决定进行基因检测后发现患者 ROS1 基因重排（＋），后予克唑替尼及贝伐珠单抗治疗，取得了不错的效果。

目前缺乏大型针对肺肉瘤样癌的基因突变和靶向药物治疗评估的研究。在一项针对 98 例肺肉瘤样癌患者的研究中，分别检测出 25.6% 的 MET 突变及 16.3% 的 ALK 突变。Ikushima 等报道的一例 82 岁女性的晚期肺梭形细胞癌个案中，检测出了 EGFR19 外显子缺失突变，但应用吉非替尼 250mg 一天一次作为一线治疗后肺内病灶仍持续增大；因病情恶化服药 14 天后即停用，患者入院 89 天后离世。此外有文献发现有近 75% 的肺肉瘤患者存在 PD1 突变，但合并 PD1 突变可能提示更差的预后。不过在另一个个案里，对晚期肺梭形细胞瘤患者应用含铂方案化疗及联合 PD1 受体拮抗剂似乎取得不错的效果。

总之，肺梭形细胞癌是非小细胞癌中的罕见类型。其存在特征的临床及影像学特点，对化疗和放疗反应差，早期应以手术治疗为主，进展及晚期患者预后不佳。结合文献复习及该病例，靶向治疗或许提供了改变该类患者预后的新契机，但目前根据个案反应各异，有待更多的临床实证来指导其治疗。

（安宇林）

参 考 文 献

陈金良，黄崇标，李凯．肺梭形细胞癌的临床分析［J］．山东医药，2012，52（44）：59-60.

邵志鹏，等．15 例肺梭形细胞癌患者的临床特征及预后［J］．中华临床医师杂志（电子版），2018，12（2）：90-94.

IKUSHIMA H, et al. Lung spindle cell carcinoma harbouring a constitutively active epidermal growth factor

receptor mutation [J]. Respirol Case Rep, 2019, 7 (2): e00395.
KIDA J, et al. An Autopsy Case of Rapidly Progressing Spindle Cell Carcinoma of the Lung Accompanied with Intratumor Hemorrhage [J]. Am J Case Rep, 2015, 16: 805-810.
KIM, T S, et al. CT findings of surgically resected pleomorphic carcinoma of the lung in 30 patients [J]. AJR Am J Roentgenol, 2005, 185 (1): 120-125.
MISUMIDA, N, et al. A case of rapidly progressing lung spindle cell carcinoma presenting as Pancoast syndrome [J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2009, 47 (10): 865-869.
PELOSI G, et al. Synergistic Activation upon MET and ALK Coamplification Sustains Targeted Therapy in Sarcomatoid Carcinoma, a Deadly Subtype of Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (5): 718-728.
ROESEL C, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a rare histological subtype of non-small cell lung cancer with a poor prognosis even at earlier tumour stages [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 24 (3): 407-413.
SARDAR M, et al. Spindle Cell Carcinoma of the Lung/Pleura: An Incidental Finding [J]. Cureus, 2018, 10 (6): e2848.
TRAVIS W D, BURKE B E, A P, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. 2015, Lyon: IARC Press.
TRAVIS W D. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134 (11): 1645-1658.
WEISSFERDT, A, et al. “Sarcomatoid” carcinomas of the lung: a clinicopathological study of 86 cases with a new perspective on tumor classification [J]. Hum Pathol, 2017, 63: 14-26.
YENDAMURI S, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis [J]. Surgery, 2012, 152 (3): 397-402.
YVOREL V, et al. PD-L1 expression in pleomorphic, spindle cell and giant cell carcinoma of the lung is related to TTF-1, p40 expression and might indicate a worse prognosis [J]. PLoS One, 2017, 12 (7): e0180346.

病例 3　肺癌晚期菌血症患者感染性休克并出现骨髓抑制

一、病历摘要

患者男性，89 岁，主因“胸闷喘憋 7 个月余”于 2018-09-03 入院。

患者 7 个月余前出现喘憋，伴咳嗽、咳痰，咳嗽不剧烈，为阵咳，痰量不多，为白色黏痰，痰较易咳出，喘憋于轻度活动后出现，活动耐力明显下降。无发热、咯血，无胸痛、心悸，无黑矇、晕厥，无头痛、头晕，无恶心、呕吐，无腹痛、腹泻等不适。于我科住院治疗，查前列腺特性异抗原显著升高，胸部 CT 示双肺多发结节、双侧胸腔积液、胸廓多发骨质破坏。行左侧胸腔穿刺引流，胸水生化为渗出液，胸水 CA125＞1000.0U/mL↑，胸水细胞学检查未见肿瘤细胞。考虑恶性胸腔积液、原发性肺癌？前列腺癌？家属拒绝进一步行胸部增强 CT、支气管镜、肺穿刺活检、前列腺活检等检查，予抗感染及止咳、化痰、平喘治疗，复查胸腔超声示左侧胸腔积液明显减少，拔除胸引管后出院。出院后仍有间断胸闷喘憋，1 个月余前加重，伴咳嗽咳白痰、胸痛、腹痛，就诊于我院急诊，查胸片示：双侧胸腔积液，右侧较前增多，左侧较前减少，两肺渗出性改变可能。于我科住院治疗，给予右侧胸腔穿刺置管，抗感染、化痰、补液等治疗，胸腔积液较前减

少遂拔除胸引管。入院后患者血压偏低，维持在 85/50mmHg 左右，后出现发热，体温达 38.5℃，伴寒战、血尿，给予急查血培养、尿培养、膀胱冲洗并更换尿管后未再出现血尿，血培养结果示头状葡萄球菌 MRS，尿培养结果示粪肠球菌 HLAR，考虑诊断为肺恶性肿瘤晚期、菌血症、感染性休克、泌尿系感染。既往史：冠心病、高血压 30 余年（具体不详），糖尿病 5 年，痛风 20 余年，骨质疏松 3 年，否认心律失常史、其他系统疾病史、传染病史、手术外伤史、输血史、药物及食物过敏史。入院体格检查：体温 37.8℃，脉搏 105 次 / 分，呼吸 23 次 / 分，血压 98/59mmHg。神清，恶病质，贫血貌，表情淡漠，全身皮肤黏膜苍白、干燥，左上肢 PICC 管留置状态，导尿管留置状态，左上肢可见暗红色皮下瘀斑，右下肺叩诊浊音，双肺呼吸音粗，右下肺呼吸音减弱，左肺可闻及少许湿啰音，心律齐，未闻及杂音，腹软无压痛，双下肢轻度水肿。辅助检查：肺 CT（2018-03-04，我院）：右肺门等密度影，双肺多发结节、微结节，双肺炎症，双侧胸腔积液，左侧大量胸腔积液，左肺膨胀不全，左颈部肿大淋巴结？胸廓多发骨质破坏，转移可能。肿瘤标志物（2018-03-05，我院）：前列腺特异性总抗原＞100ng/mL，游离前列腺特异性抗原＞30ng/mL。胸片（2018-08-31，我院）：双侧胸腔积液，右侧较前增多，左侧较前减少，两肺渗出性改变可能，左肺门增大，心影增大。血培养结果（2018-10-02，我院）：头状葡萄球菌 MRS：庆大霉素【S】，环丙沙星【S】，左氧氟沙星【S】，莫西沙星【S】，利奈唑胺【S】，万古霉素【S】。尿病原学培养（2018-10-02，我院）：①粪肠球菌 HLAR 菌量：大于 100000CFU/mL，②真菌培养未生长，③无枝菌酸棒杆菌菌量：大于 100000CFU/mL。痰病原学培养（2018-10-04，我院）：热带念珠菌菌量，中量。

入院诊断：感染性休克，菌血症，泌尿系感染，严重混合肺部感染，肺恶性肿瘤，前列腺恶性肿瘤，恶性胸腔积液，冠状动脉粥样硬化性心脏病，窦性心律，心脏扩大，心功能Ⅲ级（NYHA 分级），高血压，2 型糖尿病，高脂血症，痛风，骨质疏松。

二、临床决策

患者入院后查：尿素氮（急）8.8mmol/L↑，白细胞 1.80×10^{9}/L↓，红细胞 2.20×10^{12}/L↓，血红蛋白 65.00g/L↓，血小板 22.00×10^{9}/L↓，白蛋白（溴甲酚绿法，急）26.2g/L↓。血气分析（鼻导管吸氧 4L/min）：pH 7.467↑，二氧化碳分压 35.7mmHg，氧分压 76.6mmHg，碳酸氢根浓度 25.2mmol/L。便常规＋潜血（全自动粪便分析）：粪潜血（单克隆法）阳性。氨基末端 B 型利钠肽前体 5316pg/mL↑。患者白细胞、血红蛋白、血小板进行性下降，于 2018-10-18 给予输注悬浮红细胞 2U，于 10-20、10-21、10-25、10-26 输注单采血小板补充。患者体温控制不佳，每日间断发热，以下午及晚间为主，且间断发作心衰。抗生素给予太古霉素、哌拉西林钠他唑巴坦钠，每日仍间断发热，后将抗生素换为美罗培南 1g 每 8 小时一次联合万古霉素 1g 每 12 小时一次静脉点滴抗感染治疗，并减少静脉补液量，加用呋塞米利尿，禁食水，给予静脉营养，间断给予毛花苷丙静脉注射强心并加强利尿治疗改善心衰，多次输注悬浮红细胞及血小板对症支持，并使用重组人粒细胞刺激因子注射液及重组人白介素 -11 皮下注射，进行升白细胞及血小板治疗。患者体温仍控制不佳，偶发喘憋，病情逐渐加重，11-02 起解

黑便，血压、血氧偏低，给予多巴胺及去甲肾上腺素静脉泵入升压，并给予高流量湿化吸氧维持血氧，艾司奥美拉唑静脉泵入抑酸保护胃黏膜，于 2018-11-03 再次给予输注悬浮红细胞 2U。升压药逐渐调至极量，患者生命体征仍维持不佳，神志逐渐昏迷，2018-11-05 患者血压、指脉氧及心率逐渐缓慢下降，心电监护示：心率 72 次 / 分，血氧 76%，呼吸 18 次 / 分，血压 51/24mmHg，深昏迷状态，双侧瞳孔散大，直径 9mm。对光反射消失。双肺未闻及明显呼吸音，心音极弱。后患者心率缓慢下降，心电示波未见明显波动，床旁行心电图检查呈直线，于 14:04 宣布临床死亡。

三、讨论与总结

感染性休克是一种临床综合征，特征为感染引起全身炎症。其主要进展过程为：感染→菌血症→脓毒症→感染性休克→多器官功能障碍综合征（MODS）。从脓毒症到感染性休克，疾病的严重程度连续增加，虽然脓毒症的死亡率范围较大且取决于所研究的群体，但估计值≥10%，发生休克时则≥40%。

多项临床研究已经证实肺癌晚期患者极易出现严重混合肺部感染，进而导致菌血症及感染性休克。本例患者为 89 岁老年男性，发现肺恶性肿瘤 7 月余，以胸腔积液为首发表现，治疗过程中未明确病理类型，未予放、化疗及免疫治疗。后病情逐渐进展，出现血压偏低，但此时患者无发热、寒战等表现，低血压原因一直不明，后患者出现发热，抽取血培养发现头状葡萄球菌，考虑为菌血症导致感染性休克，经过抗感染、补液等治疗患者体温仍无法控制，并出现血液系统骨髓抑制、三系减低。患者三系减低考虑原因为肺癌骨转移引起骨髓破坏或肿瘤自身所致或感染性休克所致。

肺癌骨转移是晚期肺癌患者的常见并发症，不仅是肺癌，在其他大多数晚期恶性肿瘤患者中，骨也是常见的转移部位。目前骨转移的总体发病率尚不清楚，但有研究证实，美国每年死于癌症的人中超过一半都被认为存在骨受累。约 20% 的 NSCLC 患者就诊时存在骨转移。放射影像学检查中的溶骨性改变比成骨性改变更为常见，最常受累的部位是椎体。SCLC 患者更常出现骨转移，发生率为 30%～40%。肺癌晚期患者可出现多种血液系统异常，如贫血，一项病例系列研究发现，未经治疗的肺癌患者中有 40% 的患者存在贫血。而 15% 的肺癌患者存在肿瘤相关性白细胞增多，考虑原因为粒细胞集落刺激因子产生过多所致，血小板增多常见，多达 14% 的肺癌患者在就诊时可能存在血小板增多。

而感染性休克患者白细胞多进行性升高，在感染性休克晚期发生 DIC 时红细胞、血红蛋白可进行性降低，此患者存在恶性肿瘤、高血压、糖尿病、痛风等多种基础病，三系出现减低，推测其可能原因为恶性肿瘤本身造成的骨髓抑制与感染性休克综合作用的结果。治疗上给予积极抗感染外，尚需补充血液成分。根据对感染性休克患者输注血液制品的多中心研究和指南，对血红蛋白水平≤70g/L 的患者就要考虑进行红细胞输注，优选的输血目标也是使血红蛋白浓度＞70g/L。

患者经过多种抗生素抗感染治疗、输注血制品、抗心衰等治疗病情无好转，最终死亡，总结患者病情，感染性休克一旦出现血流动力学不稳定，治疗就会较为棘手，特别是

合并肺癌晚期的感染性休克，出现骨髓抑制可提示预后较差。对于恶性肿瘤晚期感染问题仍需积极探讨尽早明确诊断。对于感染性休克需积极探讨尽早寻找到病原学证据，尽早明确诊断的办法。另外对于终末期恶性肿瘤患者，应充分听取患者本人及家属意见，治疗上应兼顾寿命及生活质量，做好临终关怀工作。

四、专家点评

感染性休克是内科以及重症医学常见的临床重症疾病，不同病因的感染性休克都有着相似的病理生理过程。其中以革兰氏阴性菌感染引起的感染性休克多见。将近 50% 的患者最终会出现心肌抑制、DIC 及器官功能衰竭导致死亡。

此患者肺恶性肿瘤晚期，一般情况较差，且出现骨髓抑制，虽经过太古霉素、美罗培南、万古霉素等抗感染治疗后仍控制不佳，预后差，最终临床死亡，属于疾病自然转归。

对于恶性肿瘤晚期，早期监测血象、PCT，而不单纯依靠发热、咳嗽、咳痰等症状作为应用抗生素的标准，可能对于恶性肿瘤晚期患者感染的监测与控制具有一定的积极意义。

（高　博）

参 考 文 献

CARSON J L, GROSSMAN B J, KLEINMAN S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB [J]. Ann Intern Med 2012, 157: 49.

COLEMAN R E, RUBENS R D. The clinical course of bone metastases from breast cancer [J]. Br J Cancer 1987, 55: 61.

ELIXHAUSER A, FRIEDMAN B, STRANGES E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf (Accessed on February 15, 2013).

HAMILTON W, PETERS T J, ROUND A. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study [J]. Thorax 2005, 60: 1059.

KASUGA I, MAKINO S, KIYOKAWA H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma [J]. Cancer 2001, 92: 2399.

KOSMIDIS P, KRZAKOWSKI M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? [J]. Lung Cancer 2005, 50: 401.

MUNDY G R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Cancer 2002, 2: 584.

RETTER A, WYNCOLL D, PEARSE R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients [J]. Br J Haematol 2013, 160: 445.

SCHUMACHER T, BRINK I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer [J]. Eur J Nucl Med 2001, 28: 483.

SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA 2016, 315: 801.

TOLOZA E M, HARPOLE L, MCCRORY D C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003, 123: 137S.

病例 4　华氏巨球蛋白血症导致双侧胸腔积液

一、病历摘要

患者男性，79 岁，汉族。主因“胸闷、憋气伴乏力 6 个月”于 2017-08-02 入院。2017-02 患者无明显诱因出现胸闷、憋气，伴乏力，活动耐力明显下降，无发热、盗汗，无胸痛、咯血，未重视；2017-07 就诊外院，查 WBC 2.78×10^9/L，PLT 31×10^9/L，HB 127g/L；颅脑 CT 示腔隙性脑梗死；胸部 CT：双侧胸腔积液，右侧为著；心脏超声：二尖瓣、三尖瓣少量反流，左室舒张功能降低，收缩功能正常（LVEF 51%），心包少量积液；行右侧胸腔穿刺术引流胸水，完善胸水相关检查：ADA 9U/L，总蛋白 30g/L，LDH 100U/L，白细胞 700 个 /μL，中性粒细胞 46%，淋巴细胞 54%；复查胸部 CT 示右侧胸腔积液消失，症状缓解后出院。入院 1 周前患者胸闷、憋喘症状再次加重来我院就诊，收入院进一步诊疗。患者自发病以来，精神尚可，食欲，大小便正常，近 1 年体重明显减轻 10kg。既往史、个人史、婚育史、家族史均无殊。查体：体温 36.5℃，脉搏 70 次 / 分，呼吸 18 次 / 分，血压 122/58mmHg。漏斗胸，未见瘢痕、静脉曲张，右侧呼吸运动减低，呼吸节律规则，腹式呼吸为主，双侧胸膜摩擦音阴性，左肺呼吸音粗，叩清音，右下肺呼吸音消失，叩浊音；心脏、腹部查体正常。双下肢轻度可凹陷性水肿。

入院诊断：胸腔积液原因待查；白细胞减少；血小板减少。

二、临床决策

入院后实验室及辅助检查：血常规：WBC 3.71×10^9/L，RBC 3.10×10^{12}/L↓，HB 119.00g/L↓，PLT 43.00×10^9/L↓，CRP＜1mg/L。血清生化：总蛋白 61.3g/L↓，白蛋白 32.6g/L↓，LDH151U/L；肝功能、肾功能、凝血功能、尿、便常规、心脏损伤标志物、NT-proBNP 均未见明显异常。感染方面：术前感染八项、PCT、PPD 皮试、TB 抗体、TB-SPOT 均未见明显异常。肿瘤方面：神经元特异性烯醇化酶，胃泌素释放肽前体，鳞状细胞癌抗原，癌胚胎抗原，细胞角质蛋白 19 片段等均未见明显异常。免疫方面：ESR 72mm/h↓，IgG 6.78g/L↓，IgA 0.953g/L，IgM 14.871g/L↓，β2- 微球蛋白 3.38mg/L↓，铁蛋白 333.52μg/L↑；直接抗球蛋实验阴性；抗核抗体：弱阳性，胞浆型 1∶80，抗链球菌溶血素 O、类风湿因子、抗 ENA 谱均为阴性。常规检查：心脏超声：少量心包积液，左室射血分数正常范围；腹部超声未见异常；双下肢静脉超声未见明确血栓。胸部增强 CT：双侧胸腔积液，双肺肺气肿、肺大疱（图 1-4-1A）。全腹部 CT：未见占位性病变。电子气管镜：右中叶支气管外侧管腔稍狭窄、碳末沉积。支气管肺泡灌洗液（BALF）：细菌、真菌涂片及培养、抗酸染色均阴性，BALF

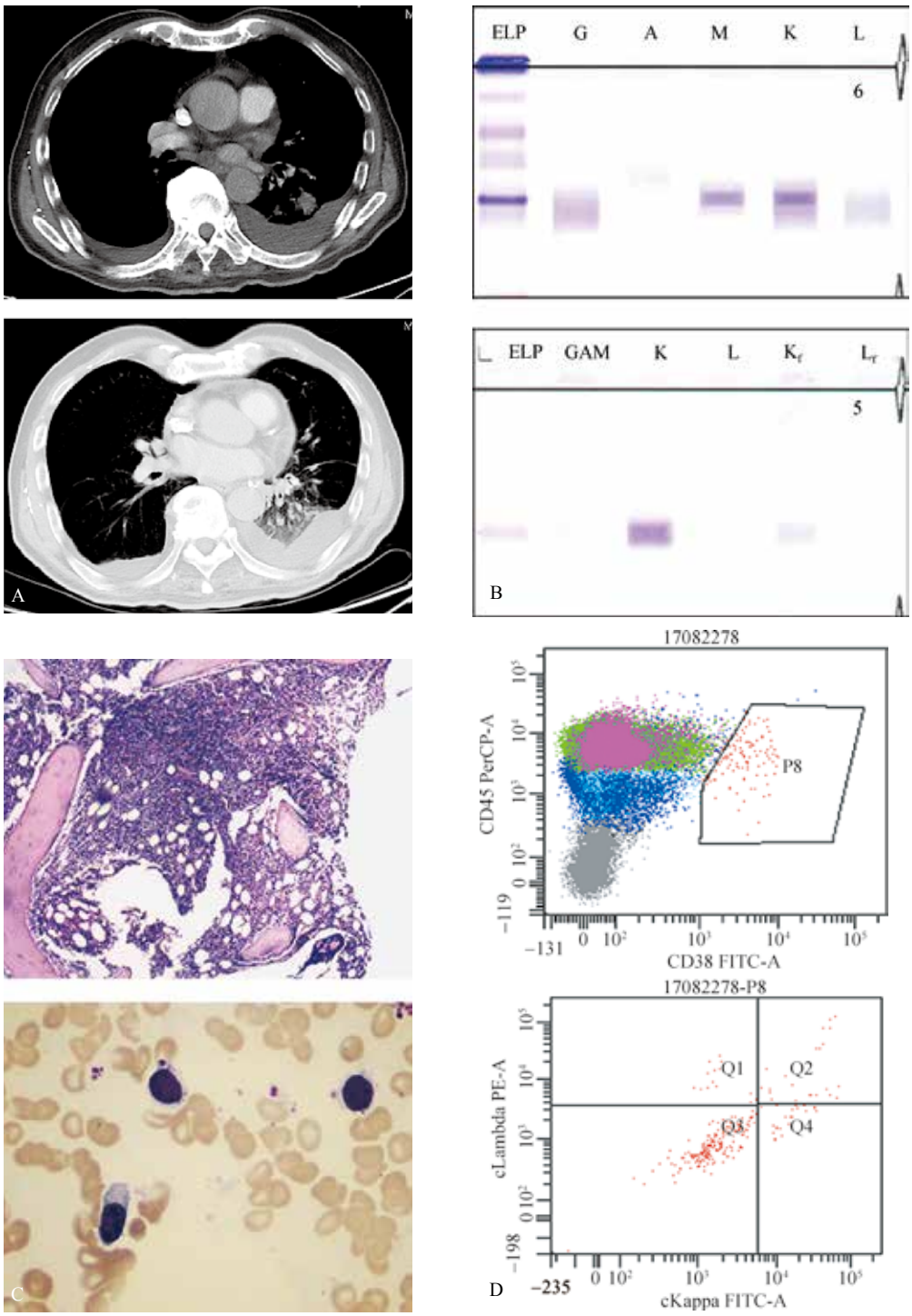

图 1-4-1　CT 检查、肌电图检查、骨髓病理检查

A：胸部 CT（右侧胸腔导管置管引流术后）示双侧胸腔积液伴少许心包积液；B：血清（上）尿（下）免疫固定蛋白电泳示 IgM-KAP 型 M 蛋白；C：骨髓穿刺病理提示大量淋巴细胞弥漫性增生，骨髓细胞涂片示淋 - 浆细胞；D：骨髓细胞流式细胞术提示表达 cKappa 单克隆 B 淋巴细胞

外送中日友好医院感染与临床微生物实验室：Gene Xpert MTB-DNA 检测阴性。胸腔积液：细菌、真菌、抗酸染色均阴性（3 次），胸水常规检查：外观混浊，黄色，比重 1.0241，Protein（Rivalta's）阴性，白细胞总数 459μL，多核细胞百分比 1.7%，单核细胞百分比 98.3%，有核细胞总数 463μL；胸水生化：ADA 7.6U/L，总蛋白 34.8g/L，LDH 126U/L；胸水细胞涂片：查见较多淋巴细胞，组织细胞，少许间皮细胞；未见肿瘤细胞。胸水细胞病理：胸水细胞蜡块：查见较多组织细胞及淋巴细胞，少许退变间皮细胞，未见明确肿瘤细胞；特殊染色：抗酸（－）。肌电图检查：神经传导速度 NCV：双下肢周围神经损害；SSR：四肢 SSR 异常。血尿免疫固定蛋白电泳：血尿蛋白电泳：均可见 IgM-KAP 型 M 蛋白（图 1-4-1B）。骨髓穿刺活检：骨髓细胞涂片：可见 1.5% 淋 - 浆细胞，符合巨球蛋白血症。骨髓活检：造血组织增生极度活跃，三系明显减少，尚可见，粒红比倒置，巨核系可见单个核及多核的巨核细胞，大量淋巴细胞弥漫性增生，以小淋巴细胞为主，可见少许浆细胞（图 1-4-1C，D）。免疫组化染色：CD235（红系＋）、MPO（粒系＋）、CD61（巨核系＋）、CD34（3%＋）、CD117（5%＋）、CD3（T 淋巴细胞＋）、CD20（大量 B 淋巴细胞＋）、CD138（散在＋）、CD5（少量＋）、CD23（散在＋）、Kappa（大片＋）、lambda（个别＋）、CD10（散在＋）、CYCLIN-D1（－）, BCL-2（＋）、BCL-6（－）。特殊染色：网织（＋＋＋）、铁染色（＋）、PAS（－）；综上，B 细胞单克隆增生，小 B 细胞淋巴瘤。骨髓 MYD88 基因 L265P 突变检测：阳性。骨髓免疫分型：在 CD45/SSC 点图上设门，淋巴细胞约占有核细胞的 34.6%，其中 CD19＋的细胞约占有核细胞的 11.5%，表达 HLA-DR、CD19、CD20、CD22、Kappa、cKappa，部分细胞表达 CD23，少数细胞表达 FMC-7，考虑为异常单克隆 B 淋巴细胞。胸水免疫分型报告：未见明显异常免疫表型细胞。结合患者病史及辅助检查，考虑患者：华氏巨球蛋白血症诊断可成立。患者有症状性高黏滞血症，血细胞减少，胸腔积液，心包积液等，存在治疗指征，但患者高龄，危险评估为高危。建议给予硼替咪唑、环磷酰胺、地塞米松 BCD 化疗方案，患者家属要求保守治疗后出院。

三、讨论与总结

本例患者在初次就诊时合并白细胞及血小板的降低，提示血液系统受累；此外，该患者无发热、外周血白细胞及 CRP 均未升高，而 ESR 显著增快，提示异常高球蛋白血症。入院后复查血常规示血细胞三系降低、免疫球蛋白示 IgM 显著升高伴 IgG 降低，进一步完善血尿免疫固定电泳示均发现 IgM-KAP 型 M 蛋白，骨髓病理及免疫型均符合 WM 表现，临床表现及辅助检查不支持其他类型的淋巴瘤，同时满足四项条件，故诊断 WM 明确，MYD88 基因 L265P 突变阳性则进一步支持该诊断。

淋巴浆细胞淋巴瘤（lymphoplasmacytic lymphoma，LPL）是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤，在非霍奇金淋巴瘤中所占比例＜2%。该病是由小 B 淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成的淋巴瘤，常侵犯骨髓，也可侵犯淋巴结和脾脏。LPL 侵犯骨髓同时伴有血清单克隆性 IgM 丙种球蛋白时诊断为华氏巨球蛋白血症（Waldenström macroglobulinemia，WM），而 90%～95% 的 LPL 为 WM，仅小部分

LPL 患者分泌单克隆性 IgA、IgG 成分或不分泌单抗隆性免疫球蛋白。明确诊断 WM 需同时满足以下四项诊断标准：①血清中检测到单克隆性的 IgM（不论数量）；②骨髓中浆细胞样或浆细胞分化的小淋巴细胞呈小梁间隙侵犯（不论数量）；③免疫表型：CDl9（＋），CD20（＋），slgM（＋），CD22（＋），CD25（＋），CD27（＋），FMC7（＋），CD5（＋/－），CDl0（－），CD23（－），CDl03（－）；④除外其他已知类型的淋巴。此外，MYD88 基因 L265P 突变在 WM 中的发生率高达 90% 以上，但其阳性检出率与检测方法和标本中肿瘤细胞的比例等有关，MYD88 基因 L265P 突变也可见于其他小 B 细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等，故该基因突变是 WM 诊断及鉴别诊断的重要标志，但非特异性诊断指标。

WM 较少累及至肺部，文献报道仅约 3%；目前国内尚无报道该病以双侧胸腔积液为首发表现就诊。本患者则以双侧胸腔积液为首发表现而就诊。常见导致胸腔积液的主要病因可归纳为漏出性及渗出性，常见的漏出性胸腔积液原因包括：充血性心力衰竭、肝硬化、肾病综合征、低蛋白血症等；而渗出性导致胸腔积液常见原因包括：感染性疾病（如肺炎旁，结核）、恶性肿瘤、结缔组织疾病等病因导致的渗出性胸腔积液。

Light 标准为目前区分漏出液与渗出液的常用标准，具体：①胸腔积液总蛋白 / 血清总蛋白大于 0.5；②胸腔积液 LDH/ 血清 LDH 大于 0.6；③胸腔积液 LDH 含量大于 200U/L 或大于血清 LDH 正常值上限的 2/3；满足三条标准中的任何一条即诊断渗出性胸腔积液。Light 标准对于诊断渗出性有较好的敏感性（98%）及特异性相对较低（83%）。该患者胸腔积液以单核细胞为主，胸腔积液总蛋白 / 血清总蛋白为 0.57、胸腔积液 LDH/ 血清 LDH 为 0.83，符合 Light 标准中的第 1、2 项标准，符合渗出性胸腔积液。

该患者心脏超声、NT-proBNP 均为正常，无心功能不全、肝硬化、肾病综合征等相关临床表现及证据支持，故除外该类因素。病原学检查均为阴性，反复查胸水细胞沉渣抗酸染色均为阴性；支气管肺泡灌洗液病原学方面检查均为阴性，且患者 TB-SPOT、PPD 皮试、TB 抗体均阴性，故不支持常见病原学感染及结核性胸腔积液。虽患者为老年男性，但无长期吸烟史，血肿瘤标志物阴性，多次胸水细胞沉渣包埋未见肿瘤细胞，胸部增强、全腹部 CT 均未发现占位性病变，故不支持肿瘤因素。本患者无发热、皮疹、关节炎、肺间质性病变等表现，且筛查免疫方面指标均未见明显异常，故结缔组织病所导致胸腔积液可能性不大。

除胸腔积液表现外，该患者实验室检查突出异常表现为全血细胞减少、血 IgM 显著升高，提示血液系统受累；通过完善骨髓穿刺活检、血尿固定免疫蛋白电泳明确诊断华氏巨球蛋白血症。国外有文献报道该病可累及胸膜导致胸腔积液，而该患者胸腔积液检查暂不支持心力衰竭、肝硬化、肾病综合征、感染、肿瘤及结缔组织疾病，故考虑本患者淋 - 浆细胞浸润壁层胸膜，造成胸腔积液重吸收障碍导致胸腔积液。综合患者表现及辅助检查结果，考虑华氏巨球蛋白血症导致该患者胸腔积液可能性大。

由于该病为惰性疾病，单纯血清 IgM 升高及无症状的 WM 患者无需治疗。当出现高黏滞症状、周围神经病变、器官肿大、血细胞减少（Hb＜100g/L PLT＜100^9/L）、髓外病