

• 论著 •

超声支气管镜下穿刺活检对成人纵隔淋巴结结核的早期诊断价值(附 87 例临床报告)

孙雯雯 吴福蓉 肖和平 闫丽萍

【摘要】 目的 探讨超声支气管镜下穿刺活检(EBUS-TBNA)对于纵隔淋巴结结核的早期诊断价值。**方法** 选取上海市肺科医院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月期间,影像学及临床诊断为纵隔淋巴结结核但气管镜检查无异常的患者共 87 例;其中男 51 例,女 36 例,年龄 21~70 岁,平均(48.5±11.5)岁。所有患者行 EBUS-TBNA,标本送检病理、抗酸杆菌涂片、培养和体外聚合酶链反应检测,根据检测结果进行诊断性治疗并随访 3 个月,治疗无效者进行纵隔镜检查,最终统计 EBUS-TBNA 在纵隔淋巴结结核诊断中的诊断率。应用统计软件 SPSS 13.0 进行数据分析和计算。**结果** 66 例患者通过 EBUS-TBNA 直接确诊结核病,1 例确诊为非结核分枝杆菌(NTM)感染(菌型鉴定为鸟-胞内分枝杆菌,MAC);5 例确诊肺癌,2 例确诊结节病,13 例未得到任何阳性证据;13 例中 6 例通过诊断性抗结核治疗确诊结核病,7 例行纵隔镜检查,其中 3 例确诊淋巴瘤,3 例肺癌,1 例结核病。因此 87 例患者中最终确诊结核病 73 例,其中通过 EBUS-TBNA 确诊 66 例(90.41%,66/73)。经过 EBUS-TBNA 确诊结核病的 66 例中 21 例(31.82%,21/66)为结核分枝杆菌涂片和(或)培养阳性(3 例结核分枝杆菌药敏试验提示耐药);40 例(60.61%,40/66)结核分枝杆菌聚合酶链反应检测阳性,38 例(57.58%,38/66)病理检测结果为干酪样坏死或者结核性肉芽肿。**结论** EBUS-TBNA 在纵隔淋巴结结核特别是耐药纵隔淋巴结结核的早期诊断上可能具有一定的价值。

【关键词】 结核,淋巴结/诊断; 纵隔疾病; 活组织检查; 支气管镜检查

Value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in early diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenopathy SUN Wen-wen, WU Fu-rong, XIAO He-ping, YAN Li-ping. Tuberculosis Department, Affiliated Shanghai Pulmonary Hospital of Shanghai Tongji University, Shanghai Key Laboratory of Tuberculosis (Lung), Shanghai 200433, China

Corresponding author: WU Fu-rong, Email: wufurong2005@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in early diagnosis of patients with mediastinal tuberculous lymphadenopathy. **Methods** Eighty-seven patients, who were considered to have mediastinal tuberculous lymphadenopathy based on clinical indications and imaging, but with normal fiber bronchoscope examination results, were recruited in Shanghai Pulmonary Hospital from Jan 2010 to Dec 2012. All enrolled patients underwent EBUS-TBNA, and then samples obtained by EBUS-TBNA were performed pathological examination, smear, culture and PCR, drug susceptibility testing (DST) was performed for all patients with culture-positive. Patients who had negative results with all above mentioned examinations, a standardized diagnostic chemotherapy with 4 first-line anti-TB drugs was given for 3 months; if no improvement on imaging during 3 months, mediastinoscopy was carried out. Software SPSS 13.0 was used for data analysis. **Results** Sixty-six patients were diagnosed with TB using the samples obtained by EBUS-TBNA; pathological findings were consistent with TB in 38 patients (57.58%, 38/66), microbiological investigations yielded a positive culture of TB and/or positive smear in 21 patients (31.82%, 21/66; identified 3 drug-resistant cases), as well as a positive PCR in 40 patients (60.61%, 40/66); 1 patients was identified as non-tuberculosis mycobacteria (NTM); 5 patients were diagnosed with cancer; 2 patients were diagnosed with sarcoidosis. Thirteen patients did not have a specific diagnosis following EBUS-TBNA; 7 patients underwent mediastinoscopy and TB was confirmed in one, lymphoma was confirmed in 3 and cancer was confirmed in 3; 6 patients who responded to empirical anti-TB treatment were diagnosed with TB. A total of 73 patients were diagnosed as TB in this research and 66 of them (90.41%, 66/73) were diagnosed by EBUS-TBNA. **Conclusion** EBUS-TBNA may be useful in early diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenopathy, especially to drug-resistant TB. The use of PCR can be helpful for the diagnosis of TB.

【Key words】 Tuberculosis, lymph node/diagnosis; Mediastinal diseases; Biopsy; Bronchoscopy

纵隔淋巴结结核的早期诊断是临床上的一个难点,特别是在尚未形成支气管淋巴瘘时。超声支气管内镜(endobronchial ultrasound,EBUS)是一项将超声与电子支气管镜相结合的内镜技术,可以用于探查纵隔、肺门、气管支气管周围肿大的淋巴结,并经超声引导进行穿刺,国内外目前广泛开展应用于肺癌的诊断及分期,在结核病诊断方面应用尚少。本研究通过对上海市肺科医院临床诊断为纵隔淋巴结结核的患者进行该项检测,旨在探讨该项技术对于纵隔淋巴结结核的早期诊断价值。

资料和方法

一、资料

1. 患者情况:上海市肺科医院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月期间,影像学及临床考虑存在纵隔淋巴结结核且气管镜检查无异常的患者共 87 例,男 51 例,女 36 例,年龄 21~70 岁,平均 (48.5 ± 11.5) 岁;其中 50 例合并活动性肺结核,其中 3 例痰菌阳性;37 例不合并活动性肺结核。所有患者均存在不同程度发热、盗汗等结核中毒症状;所有患者均行胸部 CT 增强扫描提示存在纵隔肺门肿大淋巴结,且直径均 >1 cm,影像学考虑纵隔淋巴结结核(平扫时肿大淋巴结呈不均匀密度;增强扫描时纵隔淋巴结呈环形强化、分隔样强化;部分淋巴结钙化);所有患者均签署知情同意书,排除相关禁忌证,行超声支气管镜下穿刺活检(EBUS-TBNA)。本研究通过上海市肺科医院伦理委员会审核同意。

2. 患者排除标准:排除高龄、妊娠,及存在严重心、肝、肾及全身性疾病患者;排除存在气管镜检查禁忌证的患者;排除既往有肿瘤疾病史患者;排除支气管镜检查存在支气管淋巴瘘的患者。

二、方法

1. 设备与检测方法:BF-UC206F-OL8 超声内窥镜(日本 Olympus 公司)、EU-C2000 超声图像处理设备(日本 Olympus 公司)和 NA-201SX-4022 专用穿刺针(日本 Olympus 公司)。操作过程:手术前至少 6 h 禁食禁水,用 4%利多卡因喷雾剂经口喷 3~5 下[约 5~10 ml,上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂]。先行普通支气管镜检查,然后使用搭载电子凸阵扫描的 EBUS 检查目标淋巴结和周围血管,淋巴结分区采用美国胸科协会肺局部淋巴结图(American thoracic society map of region pulmonary nodes,ATS)分区标准^[1]。超声顶端安放水囊,扫描频率 7.5 MHz,通过超声图像处理设备冻结超声图像的情况下记录目标淋巴结直径,使用 22

号穿刺吸引针(美国 Cook 公司)在实时超声指导下进行穿刺吸引,穿刺之前启用多普勒功能排除穿刺针穿入血管,确认穿刺针进入靶区后,来回移动穿刺针进行抽吸(图 1),将穿刺所得标本喷涂在玻璃片上,涂匀后送实验室,进行抗酸杆菌涂片、结核分枝杆菌培养[改良罗氏(L-J)培养方法]、结核分枝杆菌聚合酶链反应(Mtb-PCR)及脱落细胞检查;组织学标本用甲醛固定后做病理切片(所有病理制片、读片工作由我院同一资深病理医师完成)。反复穿刺 3 次以上以确保足够的标本。所有 EBUS-TBNA 操作由我院同一内窥镜医师操作。



图 1 患者,男,48 岁。通过 EBUS-TBNA 确诊为纵隔淋巴结结核,在 EBUS 定位下对该患者 4R 组淋巴结进行穿刺

2. 结果判断:所有标本送检病理及抗酸杆菌涂片、结核分枝杆菌培养、Mtb-PCR 及脱落细胞,以上任一结果阳性则视为 EBUS-TBNA 结果为阳性,记录直接通过 EBUS-TBNA 确诊结核病的患者例数。

3. 随访与下一步诊治:根据 EBUS-TBNA 的结果进行相应治疗;未获取任何阳性结果的患者按照标准抗结核治疗方案 HREZ(异烟肼 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大量 300 mg/d;利福平 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大量 600 mg/d;乙胺丁醇 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大量 1 g/d;吡嗪酰胺 $15 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大量 2 g/d)进行诊断性抗结核治疗 3 个月,动态观察影像学变化(胸部增强 CT),如果 3 个月评估影像学进展或者无变化则进一步行纵隔镜检查。

4. 统计学分析:应用统计软件 SPSS 13.0 进行数据分析和计算 EBUS-TBNA 在纵隔淋巴结结核中的诊断率。

结 果

一、穿刺结果与结果判断

所有 87 例患者均成功进行活检,其中 66 例通过 EBUS 直接确诊结核病,1 例通过 EBUS 穿刺结核分枝杆菌培养和菌型鉴定确诊为非结核分枝杆

菌(NTM)感染(菌型鉴定为鸟-胞内分枝杆菌, MAC),5 例确诊肺癌,2 例确诊结节病,13 例未得到任何阳性证据,进行了 3 个月的诊断性抗结核治疗,13 例患者在治疗期间未出现导致停药的不良反应,3 个月后复查影像学(胸部增强 CT),其中 6 例通过诊断性抗结核治疗确诊结核病,7 例影像学进展或者无变化行纵隔镜检查,其中 3 例确诊淋巴瘤,3 例肺癌,1 例结核病。综上 87 例患者中最终确诊结核病 73 例,其中通过 EBUS-TBNA 确诊 66 例(90.41%,66/73),在经过 EBUS-TBNA 确诊结核病的 66 例患者中,21 例(31.82%,21/66)为结核分枝杆菌涂片和(或)培养阳性(所有患者都进行了结核分枝杆菌涂片和培养,其中 8 例为涂片阳性,21 例为培养阳性,涂片和培养阳性可能重叠,3 例结核分枝杆菌药敏试验提示耐药);40 例(60.61%,40/66)为 Mtb-PCR 检测阳性(所有患者均进行了 Mtb-PCR 检测),38 例(57.58%,38/66)病理检测结果为干酪样坏死或者结核性肉芽肿(所有患者进行病理检测)。

二、并发症

所有患者均在局麻下进行操作,操作顺利,未发生明显不良反应,除穿刺部位少量出血外,未发生其他并发症,未见气胸、纵隔气肿、大血管损伤等严重并发症。

讨 论

EBUS 是一种在支气管镜前端安装超声探头的设备,结合专用的吸引活检针,在实时超声引导下经支气管针吸活检术(transbronchial needle aspiration, TBNA),该技术将超声和支气管镜结合,插入气道腔内进行操作,通过其顶端配置的一个可注入生理盐水溶液的气囊获得超声图像,经由专门的超声扫描仪器进行处理,可同时显示普通支气管镜和超声的影像,在超声引导下进行穿刺。超声图像可以定格,通过游标测量病变的平面大小,搭载的电子凸阵扫描的彩色能量多普勒帮助确认血管的位置,防止误穿血管。EBUS-TBNA 在肺癌的诊断及分期上已为国内外所广泛应用,但其在结核病诊断方面的应用目前国内外开展还比较少。

纵隔淋巴结结核为结核分枝杆菌侵入纵隔淋巴结引起的慢性疾病,本病过去多见于儿童,但现有资料表明,成人原发性肺结核仍有 25%~35.7% 的发病率,体表淋巴结结核可通过针吸活检进行诊断,而纵隔淋巴结结核位置特殊、不易获得患者细菌学及病理学依据,纵隔及肺门淋巴结结核如果随着病变

进展破溃入气道形成支气管瘘时,气管镜检查时可直接对病变进行刷检和活检,但是如果病变仅局限于纵隔或肺门,由于发生在纵隔内淋巴系统的肿物情况尤为复杂,有良性病变(如淋巴结结核、结节病、淋巴结增生等)和恶性病变(如恶性淋巴瘤和多种淋巴结转移癌等),临床较易误诊。文献研究表明增强 CT 扫描在鉴别淋巴结的病理性质方面有重要价值,不同病变的强化程度、强化形态以及强化方式是不同的,以此可作为鉴别诊断的依据,平扫时肿大淋巴结密度不均匀、增强扫描时纵隔淋巴结呈环形强化、分隔样强化是淋巴结结核特征性变化^[2-3]。因此目前临床上大多纵隔淋巴结结核都是以影像学结合临床诊断、诊断性治疗后确诊,但是与肺结核相比,单纯纵隔淋巴结结核患者抗结核治疗起效似乎更为缓慢。Nakamura 等^[4]报道,有些患者抗结核治疗 1 个月后病情不见好转反而加重。可能由于淋巴结血运不够丰富,病灶内药物浓度较肺组织低的缘故,这就给疾病的确诊和下一步治疗带来了难题,不少患者在诊断性治疗疗效欠佳的情况下进一步行纵隔镜检查,纵隔镜检查目前仍是不明原因纵隔、肺门淋巴结肿大的诊断及肺癌分期中的金标准^[5]。但其创伤大、费用高等因素限制了该技术在临床上的应用,难以作为首选的诊断方法。常规 TBNA 具有操作简单、费用低、创伤小等特点,应用较广泛,但是属于“盲穿”,在不同的研究中诊断准确率波动较大,EBUS-TBNA 则很大程度上解决了上述问题,从而提高了诊断准确率^[6]。

EBUS-TBNA 不但能显示气管腔内的情况,还能显示管腔外周围组织的结构,比传统的 TBNA 盲穿法具备更高的安全性与准确性,其探取纵隔淋巴结的范围与纵隔镜检查基本相似:除主动脉旁及下纵隔淋巴结(第 5、6、8 和 9 组)以外,其余各纵隔淋巴结均可探及(第 1、2、4 和 7 组)。此外,还可深入主支气管甚至叶支气管内,因此第 10、11 组以及部分第 12 组淋巴结也可被探及^[7]。由于其可穿刺到纵隔镜难以涉及的第 7、10、11 甚至 12 组淋巴结,同时可以在局部麻醉或静脉麻醉下进行,因此与纵隔镜检查相比,创伤小、风险低、费用少,具有不可否认的优势^[8]。国外已有通过 EBUS-TBNA 诊断纵隔淋巴结结核的研究报道,通过对肿大淋巴结的细胞学涂片进行抗酸染色可找到抗酸杆菌,获得的组织学标本可发现干酪样坏死等特征性的结核病理改变,另外还可通过对穿刺物进行抗酸杆菌涂片培养和体外聚合酶链反应,并通过对穿刺物进行体外药物敏感性试验指导耐药结核病的治疗。Hassan 等^[9]

研究发现 EBUS-TBNA 对肺门及纵隔的孤立淋巴结结核具有较高的准确率(79%)、敏感度(95%)和特异度(100%),但国内外目前大范围开展的相关研究仍比较少。

根据本研究结果,对于临床诊断为纵隔淋巴结结核的患者,进行气管镜检查的同时进行超声引导下穿刺活检,66 例通过 EBUS 直接确诊结核病,1 例通过 EBUS 穿刺液结核分枝杆菌培养和菌型鉴定确诊为非结核分枝杆菌感染,菌型鉴定为鸟-胞内分枝杆菌,5 例确诊肺癌,2 例确诊结节病,从这一结果看,通过临床症状及影像学等初步诊断为纵隔淋巴结结核的患者中,仍有通过 EBUS-TBNA 明确排除的 5 例肺癌和 2 例结节病,且临床上所见肿瘤合并结核病并不在少数^[10],即使痰菌阳性亦可能合并肿瘤,因此通过这项检查减少了误诊和可能发生的延误诊治;87 例患者中最终确诊结核病 73 例,其中通过 EBUS-TBNA 确诊 66 例(90.41%,66/73),诊断率较高;即使有 13 例患者未获取任何阳性病理学或者细菌学依据,但初步排除了恶性病变再结合其他临床证据,也为接下来的诊断性抗结核治疗提供了更多的依据、降低了误诊的风险;在入组患者中,有 50 例临床考虑存在活动性肺结核,更有 3 例痰菌阳性的患者,笔者依然进行了 EBUS-TBNA 检查,笔者认为临床上目前肿瘤合并结核病并不罕见^[10];且结核分枝杆菌慢性感染造成的淋巴结肿大与淋巴结结核在治疗及转归上存在很大差异,因此仍有必要对这一部分患者进行 EBUS-TBNA 检查来明确诊断。在本研究中,最终通过 EBUS 穿刺液结核分枝杆菌培养、菌型鉴定和药敏试验确诊了 1 例非结核分枝杆菌感染者和 3 例耐药纵隔淋巴结结核患者,例数虽少,但临床上所见此类患者大多是在反复抗结核治疗无效的情况下最终进行纵隔镜检查而确诊的,因此 EBUS-TBNA 对此类患者的早期明确诊断和指导下一步的有效治疗可能具有一定的意义,这一价值仍需日后扩大规模研究后验证。

在本研究中,除了进行传统的结核分枝杆菌涂片、培养和病理检测外,还对送检标本进行了 Mtb-PCR 检测,从研究结果来看,Mtb-PCR 检出阳性率(60.61%,40/66)高于结核分枝杆菌涂片和(或)培养阳性率(31.82%,21/66),高于病理诊断阳性率(57.58%,38/66),提示 EBUS-TBNA 联合 Mtb-PCR 检测,可提高 EBUS-TBNA 检测结核病的阳性率。但从本研究的结果来看,在 EBUS-TBNA

阴性的患者中,仍有 6 例通过诊断性抗结核治疗确诊结核病及 1 例通过纵隔镜确诊结核病,说明该检查存在一定的漏诊率,笔者认为,一方面可能与穿刺取材不充分有关,更重要的是与淋巴结结核本身存在穿刺涂片的阳性率不高、病理表现不典型有关,当然以上也需要扩大临床样本的规模来验证。

综上所述,笔者的体会是:(1)EBUS-TBNA 微创、安全,能耐受气管镜检查的患者基本都能耐受该项检查,本研究所有患者均在局麻下完成,除穿刺点少量出血外,未出现其他并发症;(2)可在门诊开展,具有可重复性,相对于纵隔镜来说简单经济;较传统的 TBNA 更准确安全;(3)结合 Mtb-PCR 提高了诊断的敏感度,结合结核分枝杆菌培养和药敏检测,对于耐药淋巴结结核的早期诊断和非结核分枝杆菌感染的早期检出可能具有一定的意义。但是由于本研究患者例数尚少,以上结论尚需要扩大规模研究来验证。

参 考 文 献

- [1] 刘树伟. 人体断层解剖学. 北京:高等教育出版社,2006:175-176.
- [2] 刘甫庚,潘纪成,吴国庚,等. 成人纵隔淋巴结结核的 CT 诊断. 中华放射学杂志,2001,35(9):655-658.
- [3] Sathekge M, Maes A, D'Asseler Y, et al. Tuberculous lymphadenitis: FDG PET and CT findings in responsive and non-responsive disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(7): 1184-1190.
- [4] Nakamura M, Fujishima S, Hori S, et al. An adult case of cervico-mediastinal tuberculous lymphadenitis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2000, 38(3): 223-228.
- [5] Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic surgery. Chirurg, 2008, 79(1): 45-49.
- [6] 李时悦,陈小波,何颖,等. 气管内超声实时引导经支气管针吸术对肺癌纵隔肺门淋巴结的诊断价值. 中华医学杂志,2009, 89(24):1672-1675.
- [7] Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, et al. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 56(6): 268-276.
- [8] Eberhardt R, Becker HD, Herth FJ. Endobronchial ultrasound for diagnosis of the mediastinum. Chirurg, 2008, 79(1): 50-55.
- [9] Hassan T, McLaughlin AM, O'Connell F, et al. EBUS-TBNA performs well in the diagnosis of isolated thoracic tuberculous lymphadenopathy. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 136-137.
- [10] 陈子丹,肖和平,史宏彰,等. 肺癌合并肺结核 54 例临床分析. 中国防痨杂志,2005, 27(3): 162-164.

(收稿日期:2013-10-14)

(本文编辑:郭萌)