

检测阳性,仅提示既往结核分枝杆菌感染可能,尚不能诊断肺结核(因无病原学依据),因此抗结核治疗无效。

总之,肠克罗恩病的诊断是临床上的难题,如并发机会性感染^[11]会增加鉴别诊断及治疗的难度。因此,临床上肠克罗恩病诊断常需多学科协作,综合判断。

参 考 文 献

- [1] Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet*, 2017, 389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
- [2] Li N, Shi RH. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1):15-22. doi:10.3748/wjg.v24.i1.15.
- [3] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*, 2018, 64(2):20-57. doi:10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
- [4] Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(7):1088-1103. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组病理分组,肖书渊,叶子茵,等.炎症性肠病病理诊断专家建议. *中华消化杂志*, 2020, 40(3):180-185. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.009.
- [6] 周丽峰,缪应雷.炎症性肠病的生物学活性标志物的研究进展. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(31):3229-3236.
- [7] 叶子茵,林原,薛玲.克罗恩病与肠结核的病理鉴别诊断. *中华炎症肠病杂志*, 2018, 29(3):195-197. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.007.
- [8] Rao N, Kumar S, Taylor S, et al. Diagnostic pathways in Crohn's disease. *Clin Radiol*, 2019, 74(8):578-591. doi:10.1016/j.crad.2019.03.013.
- [9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(4):303-316. doi:10.19538/j.nk2017040109.
- [10] 姜丽萍,张文迪.石蜡包埋组织实时荧光定量 PCR 技术在结核诊断中的应用. *锦州医科大学学报*, 2019, 40(3):74-76. doi:10.13847/j.cnki.ljmu.2019.03.023.
- [11] 喻梅文,吴登助,李珍,等.肺结核并发非结核分枝杆菌肺炎治疗致大疱性类天疱疮一例的诊治及护理. *中国防痨杂志*, 2020, 42(11):1258-1260. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.11.021.

(收稿日期:2021-01-17)

(本文编辑:范永德)

PET-CT 辅助诊断以全身多处肉芽肿为特征的结核病一例

刘新冰 程俊珺 向玲亚 以斯玛 曲俊彦

目前临床早期诊断结核病非常困难,主要根据患者的临床表现、微生物学及影像学检查综合评估,虽然有多种检测手段,但仍有部分患者漏诊或误诊。最新研究表明,¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG)正电子发射计算机断层显像(PET)-CT对结核病诊断有较高的敏感度,能有效识别患病区域并指导进一步诊断及治疗^[1]。笔者现报道 1 例经¹⁸F-FDG PET-CT 辅助诊断的结核病例资料,并进行文献复习和讨论,为今后在临床使用¹⁸F-FDG PET-CT 协助诊断结核病提供参考。

临床资料

患者,女,65 岁,因“反复发热 3 个月”于 2020 年 4 月 5 日就诊于四川大学华西医院感染科。患者于 3 个月前因

“便秘”于当地医院行肠镜检查,未提示明显异常;当夜出现发热,最高体温 39℃,偶有腹胀,无寒颤、咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等不适。当地医院查血常规:白细胞计数 $1.89 \times 10^9/L$ 、中性分叶核粒细胞百分比 0.597、淋巴细胞百分比 0.319、单核细胞百分比 0.77;呼吸道病毒(甲型流感病毒、腺病毒、博卡病毒、鼻病毒等)、新型冠状病毒核酸、肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、非小细胞肺癌抗原等)、输血前全套检查(乙型肝炎病毒、梅毒螺旋体、HIV 等)、免疫相关检查(抗核抗体、T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白等)等均未见明显异常;胸部 CT 扫描示双肺炎症,双侧胸膜局限性增厚,少许积液。腹部超声检查示肝胆胆管结石,脾脏增大;浅表淋巴结超声检查提示颈部、腋窝、腹股沟淋巴结增大,结构清晰,其中,锁骨上淋巴结左侧 8 mm×4 mm,右侧 5 mm×3 mm。骨髓活检细胞学、流式细胞学检查均未见明显异常,具体诊断不详。先后予“莫西沙星、亚胺培南”抗感染治疗,效果不佳,体温仍波动于 37℃~39℃。为进一步诊治,遂就诊于我院急诊科。2020 年 3 月 30 日,急诊胸部 CT 扫描示双肺散在少许斑片、条索影,双肺小结节,部分伴钙化,炎症可能性大;纵隔淋巴结增大。予“莫西沙星”抗感染治疗后患者仍发热,以“发热原因待查;带状疱疹”收入感



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.04.022

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0170)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院感染科

通信作者:曲俊彦,Email:371402610@qq.com

染科继续治疗。

患者既往身体一般,长期饮食不规律,有“胃炎”病史 10 年,自诉家中有亲属曾确诊结核病。入院体格检查:体温 37℃,脉搏 103 次/min,呼吸频率 20 次/min,血压 92/63 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),心率 103 次/min,身高 156 cm,体质量 40 kg。神志清楚,慢性病容,体形消瘦,左侧腰背部可见带状疱疹红色丘疹,部分已结痂,触痛明显。颈部、腋窝、腹股沟淋巴结未触及明显肿大,双肺听诊呼吸音增粗,未闻及明显干湿性啰音,心律齐,未闻及病理性杂音。腹平软,全腹无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢中度水肿,脑膜刺激征阴性,病理征阴性。患者入院后初步诊断:(1)发热原因待查:感染?免疫系统疾病?(2)带状疱疹。入院后予“莫西沙星”抗感染,“阿昔洛韦”抗病毒治疗。

实验室检查:血红蛋白 90 g/L,血小板计数 $146 \times 10^9/L$,白细胞计数 $2.85 \times 10^9/L$,红细胞沉降率 30 mm/1 h,血清铁蛋白 1319 ng/ml,白细胞介素 2 受体 2516 U/ml,降钙素原 0.18 ng/ml,C 反应蛋白 24.5 mg/L。抗核抗体[阳性(+),1:100]胞浆颗粒型、抗 Ro-52 抗体阳性,CD4/CD8 比值为 2.32。血轻链 KAP(κ)/血轻链 LAM(λ)比值:1.76,人体白细胞抗原 HLA-B27 阳性。多次血培养、真菌(G 试验、GM 试验)、病毒(巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒)、肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、非小细胞肺癌抗原、CA125、CA199、CA153、CA724)、寄生虫抗体(华支睾吸

虫、包虫病、疟原虫、血吸虫、弓形虫)、肺炎支原体、肺炎衣原体、布鲁杆菌抗体均为阴性。 γ 干扰素释放试验(IGRA)(2020 年 4 月 14 日):阴性。胸部 CT 扫描示双肺散在少许斑片、条索影,考虑炎症。腹部增强 CT 扫描示胆囊结石伴急性胆囊炎,轻度腹膜炎征象,肝脏钙化,肝内淋巴瘀滞,脾脏体积增大,腹主动脉旁淋巴结增大增多。颈部、腋窝、腹股沟淋巴结超声检查未见异常。踝、膝、肘、手关节超声检查见多处关节积液伴关节滑膜炎。干燥综合征彩色多普勒超声检查见双侧颌下腺偏小,回声欠均匀。上下肢动静脉超声检查见双侧头静脉、贵要静脉前臂段血栓。心脏彩色多普勒超声检查未见异常。肌电图检查见双下肢周围神经源性损害,感觉纤维受累,左胫前肌神经源性损害。骨髓穿刺(2020 年 4 月 14 日)提示造血细胞增生活跃,“三系”均有,见多处肉芽肿。骨髓穿刺标本补充报告(2020 年 4 月 26 日)抗酸染色(-),过碘酸-雪夫(pexiodic acid-schiff, PAS)染色(-),六胺银染色(-),实时荧光定量 PCR 未检出结核分枝杆菌 DNA 片段。骨髓培养阴性。血液及骨髓二代测序未查见结核分枝杆菌。2020 年 4 月 22 日血液标本复查 IGRA 阳性。

患者体温仍反复升高,波动于 37.5℃~38.5℃,伴乏力、纳差、腹胀,无咳嗽、咳痰、腹痛等。结合患者骨髓穿刺标本涂片提示肉芽肿性炎,为进一步明确患者病灶累及部位及病灶性质,2020 年 4 月 24 日完善¹⁸F-FDG PET-CT(图 1~5),示双肺、胸部淋巴结、骨髓及软组织均提示肉芽肿性炎累

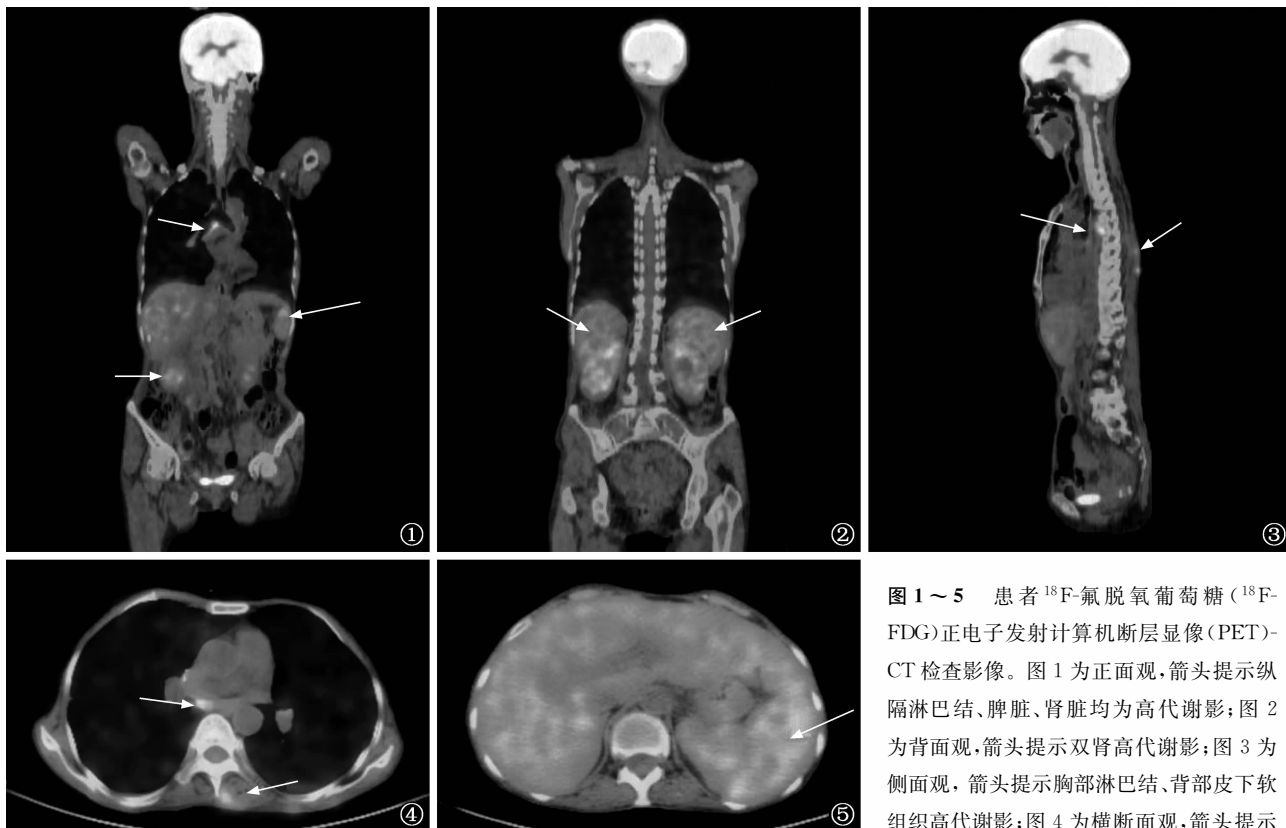


图 1~5 患者¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射计算机断层显像(PET)-CT 检查影像。图 1 为正面观,箭头提示纵隔淋巴结、脾脏、肾脏均为高代谢影;图 2 为背面观,箭头提示双肾高代谢影;图 3 为侧面观,箭头提示胸部淋巴结、背部皮下软组织高代谢影;图 4 为横断面观,箭头提示胸部淋巴结、背部皮下软组织高代谢影;图 5 为横断面观,箭头提示脾脏高代谢影。高代谢影区域均考虑肉芽肿累及

及,脾脏增大伴糖代谢增高(考虑肉芽肿性炎累及或反应性改变),双肾改变倾向肉芽肿性炎累及,肝脏钙化灶,胆囊炎,腹腔少量积液,右侧上颌窦炎。根据患者 PET-CT 及骨髓穿刺结果提示全身肉芽肿性炎^[2-4],考虑结核分枝杆菌感染可能性大,给予诊断性抗结核治疗(异烟肼 0.3 g+利福喷丁 0.6 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 0.5 g)。

因患者肉芽肿性炎全身累及,如为结核病,需考虑血行播散性肺结核。进一步完善检查。2020 年 5 月 6 日头部 MRI 检查见左侧额叶及额顶叶交接区强化小结节,考虑“感染灶病变?转移性病变待排查”。胸椎 MRI 检查见脊髓多发强化小结节:考虑感染性病变,结核可能性大。2020 年 5 月 12 日复查胸部 CT,示双肺弥漫粟粒样结节、斑片、条索影,考虑感染性病变可能;纵隔淋巴结增多,部分增大,纵隔及双侧肺门淋巴结钙化。2020 年 5 月 7 日纤维支气管镜检查见肺部碳末沉积,陈旧性病灶。肺泡灌洗液涂片抗酸染色、TB-DNA 检查均阴性。2020 年 5 月 14 日腰椎穿刺脑脊液常规检查未见异常。脑脊液生化检查:微量蛋白 0.55 g/L,葡萄糖 2.19 mmol/L,氯化物 116 mmol/L,脑脊液抗酸染色、TB-DNA、GeneXpert MTB/RIF、隐球菌抗原检测均阴性。期间多次送检尿液, TB-DNA 检测均阴性。患者诊断性抗结核治疗 3 周仍然发热,精神、纳差,发热时伴全身多处关节、肌肉酸痛,较前无明显改善。

2020 年 5 月 8 日查体,发现背部新发皮下结节。2020 年 5 月 14 日行背部皮下结节活检,提示真皮胶原纤维增生,灶区见肉芽肿性炎,抗酸染色(-),PAS(-),六胺银染色(-),实时荧光定量 PCR 检出结核分枝杆菌 DNA 片段,同时检测结核分枝杆菌对异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、氟喹诺酮类药品耐药基因均阴性。2020 年 5 月 23 日尿液 TB-DNA 检测可疑阳性,但因 DNA 片段浓度低,无法行耐药基因检测。

患者被确诊为血行播散性肺结核,继续抗结核治疗 3 周后患者体温高峰开始下降,于 2020 年 6 月 4 日带药出院。出院后继续随访 2 个月,患者体温已降至正常,不伴全身关节、肌肉酸痛症状,当地医院复查胸部 CT 示双肺纹理清晰,多发小结节影,大小不等、分布不均,右肺上叶和下叶见斑片状模糊影。

讨 论

结核病可累及许多脏器,以肺部受累最为常见,病理特征为渗出、干酪样坏死以及其他增殖性组织反应。由于结核分枝杆菌发病隐匿,相当一部分患者难以获得病原学诊断依据而被误诊或漏诊。传统的结核病影像学检查为 CT 和 X 线摄片,对于中枢神经系统或椎体结核需要选择 MRI^[5],但其检查结果均缺乏特异性。随着¹⁸F-FDG PET-CT 在临

床应用的逐渐增加,其对于结核病的诊断能力也在逐步被认可^[1]。¹⁸F-FDG 是一种放射性标记的葡萄糖类似物,由于肿瘤细胞表现出的高代谢性,已成功作为肿瘤患者的全身影像学检查。对于由结核分枝杆菌感染等因素引起的肉芽肿性炎症性疾病,因肉芽肿由巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和成纤维细胞等组成,其中,巨噬细胞和淋巴细胞的代谢需求增加,期间葡萄糖摄取量和糖酵解活动增强,这一机制使¹⁸F-FDG PET-CT 在结核病和其他肉芽肿性疾病的影像学检查中也发挥出重要作用^[6-7]。与传统的单部位影像学检查相比,¹⁸F-FDG PET-CT 作为全身性检查不仅能够对结核病常累及的肺部进行评估,同时也能够对肝脏、脾脏等腹腔脏器及骨骼等进行整体评估。这对于结核分枝杆菌感染的分期和定位有明显的优势^[8-9]。同时,¹⁸F-FDG PET-CT 可评估抗结核治疗的反应性,尤其是对于耐药结核病实施的二线抗结核方案或替代治疗方案,其评估的可靠性已得到证实^[10]。

在本例患者诊疗过程中,完善¹⁸F-FDG PET-CT 前曾多次于院外及本院行胸部 CT 检查,仅提示双肺散在少许斑片、条索影等炎症改变。而¹⁸F-FDG PET-CT 检查提示为肉芽肿性炎,弥散性分布,全身多处累及。对于常见肿瘤或并发肿瘤转移的患者进行 PET-CT 检查时,均可发现局部高代谢影,提示肿瘤原发病灶区域,以及并发转移区域。但此例患者 PET-CT 影像改变未发现某处局部高代谢区域,表现为弥散分布的高代谢影,也不同于肺隐球菌病等疾病常以孤立病灶为疾病原发灶。对于影像学检查提示的全身多发的高代谢肉芽肿性炎,常见病因为慢性细菌感染如结核分枝杆菌、麻风杆菌、伤寒杆菌,还可见于真菌感染如隐球菌,荚膜组织胞浆菌等感染,螺旋体感染,寄生虫病和结节病等^[2,11]。结合患者既往结核病接触史、临床症状及实验室检查结果,以及我国为结核病高负担国家,故高度疑诊为血行播散性肺结核,对其进行诊断性抗结核治疗,并以此为线索,继续搜索结核病依据。根据患者背部皮肤活检病理结果提示真皮胶原纤维增生,灶区见肉芽肿性炎,实时荧光定量 PCR 检出结核分枝杆菌 DNA 片段,最终明确诊断。由于结核病的病理特征主要为渗出、增生和坏死,当以渗出和增生为主要表现时, PET-CT 亦将体现其病灶区域高代谢性,相反若以坏死为主则表现为低代谢性。以结核球为例,其中心常为干酪样坏死,坏死周围围绕类上皮细胞及散在的朗格汉斯巨细胞,结节的外侧为淋巴细胞及少量反应性增生的纤维母细胞,其 PET-CT 的表现应该是中心低代谢性并有周围高代谢性光环围绕,但这只是一种基于理论的假设,需要进一步的临床实践加以验证。同时,结核病的病理变化常混杂存在,在不同阶段,多以某种病理改变为主,并相互转化^[12]。

¹⁸F-FDG PET-CT 在结核病的诊断应用过程中也存在

一定的不足。首先,由于细胞对 ^{18}F -FDG 的摄取缺乏特异性,限制该检查在结核病、肉芽肿性炎疾病与肿瘤疾病之间的鉴别,虽然目前已有研究指出 ^{18}F -FDG PET-CT 在鉴别结核病与肿瘤的价值^[13-14],但仍需要更多的临床影像学资料对比分析汇总来解决这一局限性,或开发使用特异性的示踪剂来进行区别。另外,由于结核病患者的体内代谢活跃程度不同,对于葡萄糖类似物的摄取也呈现不同的状态,表现在 ^{18}F -FDG PET-CT 检查的成像上差异较大,需要进一步研究进行对比鉴别分析。其次,由于目前国内 ^{18}F -FDG PET-CT 检查资源的相对匮乏,以及检查费用较为昂贵,即使有较多的患者资源,也很难形成普遍性的检查方式。再次,虽然国外已有较多文献支持 ^{18}F -FDG PET-CT 对于结核病的诊断价值,但国内尚缺乏大型的随机对照临床试验证实其可靠性。

综上所述,在使用 ^{18}F -FDG PET-CT 协助诊疗过程中,对于弥散分布的高代谢影,考虑累及全身的肉芽肿性炎疾病,需高度怀疑血行播散性肺结核,但对于孤立的高代谢影,需谨慎排除原发性肿瘤的可能。在未来结核病的诊治过程中, ^{18}F -FDG PET-CT 有望发挥更大的影像学价值,不仅在结核病的早期诊治与鉴别诊断方面,在评估结核病的治疗效果方面同样显示出极大的潜力,需要不断探索。

参 考 文 献

- [1] Priftakis D, Riaz S, Zumla A, et al. Towards more accurate ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) imaging in active and latent tuberculosis. *Int J Infect Dis*, 2020, 92S: S85-S90. doi:10.1016/j.ijid.2020.02.017.
- [2] Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2017, 7:1-12. doi:10.1016/j.jctube.2017.02.001.
- [3] Chao WC, Yen CL, Wu CH, et al. How mycobacteria take advantage of the weakness in human immune system in the modern world. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(2):209-215. doi:10.1016/j.jmii.2019.10.008.
- [4] Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(3): 271-278. doi:10.1038/mi.2011.14.
- [5] Ankrah AO, Glaudemans AWJM, Maes A, et al. Tuberculosis. *Semin Nucl Med*, 2018, 48(2): 108-130. doi:10.1053/j.semnucmed.2017.10.005.
- [6] Ankrah AO, van der Werf TS, de Vries EF, et al. PET/CT imaging of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Transl Imaging*, 2016, 4: 131-144. doi:10.1007/s40336-016-0164-0.
- [7] Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for ^{18}F -FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*, 2013, 54(4): 647-658. doi:10.2967/jnumed.112.112524.
- [8] Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*, 2019, 39(7): 2023-2037. doi:10.1148/rg.2019190109.
- [9] Vorster M, Sathekge MM, Bomanji J. Advances in imaging of tuberculosis: the role of ^{18}F -FDG PET and PET/CT. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(3): 287-293. doi:10.1097/MCP.000000000000043.
- [10] Coleman MT, Chen RY, Lee M, et al. PET/CT imaging reveals a therapeutic response to oxazolidinones in macaques and humans with tuberculosis. *Sci Transl Med*, 2014, 6(265): 265ra167. doi:10.1126/scitranslmed.3009500.
- [11] Chopra A, Avadhani V, Tiwari A, et al. Granulomatous lung disease: clinical aspects. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(10): 1045-1063. doi:10.1080/17476348.2020.1794827.
- [12] 中华医学会结核病学分会, 结核病病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病病理学诊断专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(6): 419-425. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005.
- [13] Hu Y, Zhao X, Zhang J, et al. Value of ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features to distinguish solitary lung adenocarcinoma from tuberculosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1):231-240. doi:10.1007/s00259-020-04924-6.
- [14] Du D, Gu J, Chen X, et al. Integration of PET/CT radiomics and semantic features for differentiation between active pulmonary tuberculosis and lung cancer[J/OL]. *Mol Imaging Biol*, 2020[2020-10-24]. doi:10.1007/s11307-020-01550-4. Online ahead of print.

(收稿日期:2020-10-24)

(本文编辑:李敬文)