

· 短篇论著 ·

隐源性机化性肺炎合并乙型肝炎肝硬化治疗体会及文献复习

翟耀东 刘永平* 崔蕊

天津市中医药研究院附属医院肺病科(天津 300120)

【摘要】目的 探讨隐源性机化性肺炎(COP)合并乙型肝炎肝硬化时的治疗策略。方法 回顾经病理诊断的1例COP合并乙型肝炎肝硬化患者的临床资料、治疗经过及预后。结果 因COP合并乙型肝炎肝硬化、食道静脉曲张等情况,在既往治疗中,未能足量、长期应用糖皮质激素,机化性肺炎呈逐步进展。在反复分析论证及复习文献,且与家属共同商议后制定糖皮质激素治疗方案,患者病情逐步好转出院。结论 COP合并乙型肝炎肝硬化时,是否应用糖皮质激素,应根据患者基础情况及病毒控制情况具体分析,如基础情况尚可,病毒可控制,应积极激素治疗,但需充分告知风险,与家属共同商议治疗策略。

【关键词】隐源性机化性肺炎;乙型肝炎肝硬化;糖皮质激素

【中图分类号】R563.1; R512.6+2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.03.003

Treatment Experience and Literature Review of Cryptogenic Mechanized Pneumonia Complicated with Hepatitis B Cirrhosis

ZHAI Yao-dong, LIU Yong-ping*, CUI Rui.

Department of Lung Disease, the Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Abstract: *Objective* To explore the treatment strategy of cryptogenic organized pneumonia complicated with hepatitis B cirrhosis. *Methods* The clinical data, treatment course and prognosis of one case of COP complicated with hepatitis B cirrhosis were reviewed. *Results* Due to COP complicated with hepatitis B cirrhosis and esophageal varicose veins, glucocorticoid was not applied in sufficient quantity and long term in the previous treatment, and the organized pneumonia developed gradually. After repeated analysis, demonstration and literature review, and consultation with family members, glucocorticoid treatment plan was formulated, and the patient's condition gradually improved and discharged from hospital. *Conclusion* The application of glucocorticoids in COP complicated with hepatitis B cirrhosis should be analyzed according to the patient's basic condition and the virus control situation. If the basic condition is acceptable and the virus can be controlled, hormone therapy should be actively taken, but the risk should be fully informed and the treatment strategy should be discussed with the family members.

Keywords: Cryptogenic Organising Pneumonia; Hepatitis B Cirrhosis; Glucocorticoids

1 病历资料

1.1 病史患者女性 71岁,因“间断咳嗽伴喘息1年半余,加重半月”于2020年10月26日入院。患者约1年半前开始间断咳嗽伴喘息,伴大量白痰,于外院住院诊治,诊断“机化性肺炎”,经每天一次静点头孢曲松钠2g、甲强龙20mg等治疗约2周,症状好转出院,院外未继续服药治疗。患者出院后仍间断出现咳嗽喘息,约4个月前再次因症状加重(图1),于我院住院治疗,住院治疗期间经每12小时静点头孢地嗪1g、多索茶碱0.3mg等治疗,约2周症状好转出院。半个月前,患者症状再次加重,于我院住院治疗。

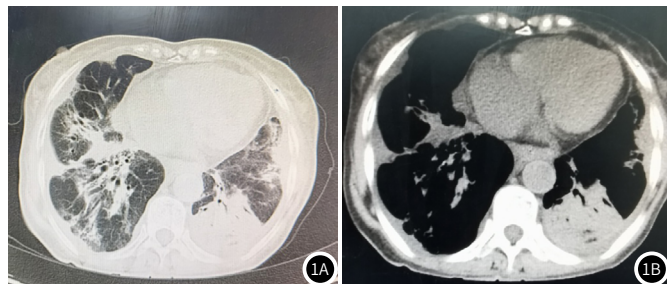


图1 2020年6月22日胸部CT

1.2 入院查体 体温36.4℃,心率92次/分,呼吸20次/分,血压108mmHg/91mmHg,指脉氧88%(未吸氧)。神清,形体消瘦,皮肤红润,周身无水肿,浅表淋巴结无肿大,胸廓对称无畸形,双肺呼吸音粗,双下肺闻及“爆裂音”,心率92次/分,律齐,各瓣膜未闻及明显杂音。腹软,无压痛,肠鸣音正常,移动性浊音阴性,双下肢水肿(-),四肢无畸形,四肢肌力正常,病理征未引出。

1.3 既往史 冠心病病史1年,间断口服“欣康”;发现乙型肝炎肝硬化、食道胃底静脉曲张、脾功能亢进、血小板减少性紫癜病史4年,每天口服恩替卡韦0.5mg,否认其他病史。

1.4 化验检查 胸部CT(图2):考虑双肺机化性肺炎,范围较前(2020年6月22日)增大,双侧胸腔积液。血常规:白细胞 6.4×10^9 个/L,红细胞 3.55×10^{12} 个/L,血小板 68×10^9 个/L,中性粒细胞百分比77.6%,血红蛋白106g/L。C反应蛋白4.64mg/dL,动脉血气分析(鼻导管吸氧浓度29%):pH值7.45, PaCO₂ 36mmHg, PaO₂ 68mmHg, SPO₂ 90%,乙型肝炎病毒两对半:表面抗原阳性, E抗体阳性, 核心抗体阳性。乙肝病毒DNA定量: $<10^3$ 。免疫全项:抗核抗体1:80, 补体C4 7.76mg/dL, 余未见阳性。肾功能、电解质、肝功能、凝血、D-二聚体、BNP、肺肿瘤标志物等均正常范围。

【第一作者】翟耀东,男,主治医师,主要研究方向:心血管、呼吸。E-mail: 44251902@qq.com

【通讯作者】刘永平,女,主任医师,主要研究方向:中医呼吸内科学。E-mail: lyptj84@sina.cn

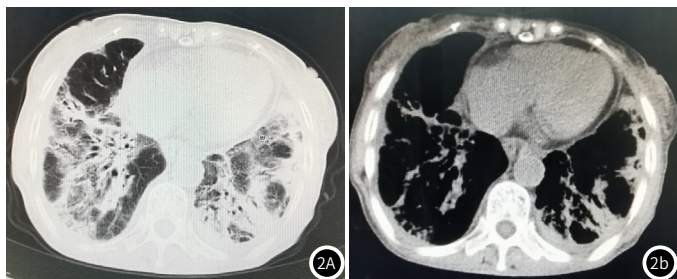


图2 2020-10-26胸CT

1.5 既往检查 2019年5月PET-CT: 双肺多发软组织密度结节及实变影, 代谢不均匀增高, 考虑感染性可能性大。肺左下叶背段、左下叶前基地段活检病理: 肉芽组织、增生的纤维组织及炎性渗出坏死物, 刷片未见肿瘤细胞。肺功能: 小气道功能障碍。

2 诊疗结果

入院诊断为机化性肺炎。入院后予以每12小时静点头孢地嗪2g Q12H、多索茶碱0.3g及雾化吸入等治疗, 3d后患者症状无明显好转, 升级至每8小时静点比阿培南0.3g, 患者仍反复咳嗽喘息。请天津医科大学总医院呼吸科专家会诊, 联合制定诊疗方法。因患者同时合并乙型肝炎肝硬化、食道静脉曲张、血小板减少等疾病, 出血风险高, 如应用激素治疗, 有出现消化道溃疡、乙型肝炎病毒再活动风险, 甚至可能诱发致死性静脉曲张出血事件、肝功能衰竭, 向家属充分告知治疗利弊, 共同商议并签署医疗活动说明后, 开始激素治疗: 起始剂量1mg/(kg·d), 根据患者体重选择每天一次静点甲强龙40mg, 2周后改为每天一次口服甲泼尼龙32mg, 每周递减4mg。患者症状明显好转。减量至28mg/d时, 患者症状再次加重, 结合患者口腔白斑、痰培养: 白色念珠菌, 考虑合并念珠菌感染, 激素停止减量, 予以每12个小时静点大扶康0.2g治疗2周, 症状再次控制, 病情好转出院, 复查胸部CT(图3)提示机化性肺炎较前有所吸收。嘱院外继续服药: (1)每天口服甲泼尼龙28mg, 每周递减4mg; (2)每天口服恩替卡韦0.5mg抗病毒; (3)每天一次口服雷贝拉唑20mg口服; (4)每天三次口服氨肽素1g; (5)每天两次口服骨化三醇0.25μg。定期门诊复查肝功能、血常规等情况。随访1个月, 患者病情平稳。

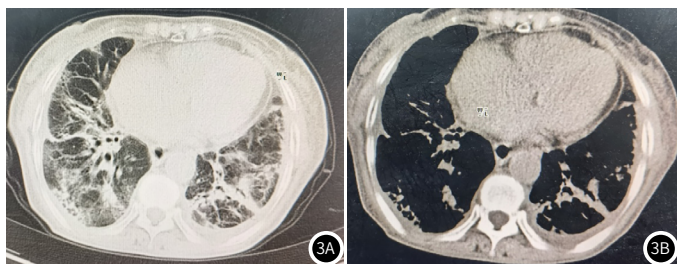


图3 2020年11月24日胸部CT

3 讨论

隐源性机化性肺炎(cryptogenic organising pneumonia, COP)于1983年被首次描述^[1], 是间质性肺疾病

中少见的一种类型, 病理改变主要为: 细支气管、肺泡管和泡内肉芽组织增生等机化性肺炎表现, 同时因其致病原因不明而得名。年新发病例约1.1/10万, 40~60岁为好发年龄, 青少年少见^[2]。COP的主要临床表现: 呼吸困难、胸痛、咳嗽等症多见, 可伴随低氧血症, 发热、咯血等症状少见^[3], 肺部听诊可闻及干湿啰音、“爆裂音”, CT影像学可有多种表现, 最多见的病变为斑片状磨玻璃样影及实变影, 可见结节及索条状影, 有报道可见网格状或蜂窝样改变^[4-5], 常伴有肺门和纵隔淋巴结肿大, 类似于结节病的影像学表现^[6]。肺功能检查多见轻至中度的通气功能障碍, 限制性通气功能障碍少见。实验室检查可见: 白细胞、中性粒细胞、C反应蛋白升高, 血沉增快等表现, 但与细菌性肺炎等疾病相比, 无特异性^[7]。

在目前的间质性肺疾病指导规范中, 尚没有关于COP的规范治疗方案, 激素是主要应用的药物, 且在多个报道中可见COP对激素治疗效果显著^[8], 但在激素减量的过程中, COP容易复发^[9]。目前常用的激素方案是: 醋酸泼尼松起始剂量0.75~1.50mg/(kg·d), 1~2周减量1次, 直至停用。COP激素治疗的原则目前多参考间质性肺疾病的激素治疗, “受灾”面积较小的患者口服激素即可。症状较重, 同时影像学“受灾”面积较大的患者首选静脉激素治疗。经激素治疗后, COP患者的影像学表现会迅速吸收, 临床症状通常会迅速改善^[7]。有报道称, 轻症COP患者, 应用大环内酯类药物也能达到类似效果, 不劣于应用激素治疗^[10]。

该患者治疗难点在于合并乙型肝炎肝硬化、食道静脉曲张、血小板减少, 在此类患者应用糖皮质激素(glucocorticoids, GCS)在临床尚有争议, 有文献报道GCS可至乙型病毒性肝炎再活动肝衰竭致死^[11], 据国内外文献报道, HBsAg阳性患者在应用免疫抑制剂治疗期间或之后, 可发生黄疸型肝炎, 但绝大多数为无症状肝炎, 可诱导HBV活动, 发生率在20%~50%之间, 最终病死率达5%~40%^[12]。长期应用GCS会增加胃蛋白酶、胃酸的分泌, 加速破坏胃粘膜屏障, 消化道出血是其常见的副作用。当合并血小板减少、食道静脉曲张时, 可诱发致死性出血事件。因此, 患者过去1年半时间中, 仅短期2周应用过GCS, 但机化性肺炎逐渐加重, 双肺“受灾面积”逐步扩大。

近年来一些研究给予了人们用药安全性的信心。宋攀等^[13]认为, 在慢性重度乙型肝炎患者中, 在起始小剂量激素治疗的同时, 加强抗病毒、保肝的综合治疗, 不良反应并没有明显增加, 该研究纳入了502例慢性重度乙肝患者, 为敢于应用激素提供了重要依据。张若梅等^[14]研究发现, 针对重症肝炎肝衰竭国内外多统一认为早期使用GCS, 在规范应用过程中, 并不增加副反应发生率。随着现代制药工艺的进步, 在GCS的剂型改良上取得重大的进步, 在提升GCS的治疗效果、精准靶向及减轻不良反应等各方面, 为GCS的应用提供了更安全、有效的新选择^[15]。

综上所述, 在COP合并乙型肝炎肝硬化、食道静脉曲张、血小板减少患者的治疗中, 在乙肝病毒可控情况下, 积

(下转第43页)

极应用激素治疗,同时预防消化道溃疡、骨质疏松、继发真菌感染等并发症,可明显改善症状,病灶可部分吸收。

参考文献

- [1] Davison A G, Heard B E, McAllister W A, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis[J]. Q J Med, 1983, 52(207): 382-394.
- [2] Pipavath S N, Chung J H, Chien J W, et al. Organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stemcell transplantation: CT features in 16 patients[J]. J Comput Assist Tomogr, 2012, 36(4): 431-436.
- [3] 沈威, 李慧, 代静泓, 苗立云, 肖永龙, 曹敏, 黄妹, 曹孟淑, 孟凡青. 隐源性机化性肺炎及结缔组织病相关性机化性肺炎的临床及影像特点分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(9): 669-674.
- [4] Lee J W, Lee K S, Lee HY, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(4): 916-922.
- [5] 胡栗, 胡春洪, 郭亮, 等. 隐源性机化性肺炎的CT诊断[J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(5): 734-737.
- [6] Kahraman H, Tokur M, Sayar H, et al. Cryptogenic organising pneumonia presenting with bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: bcr2013009712.
- [7] Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson M A. Organizing pneumonia[J]. Am J Med Sci, 2008, 335(1): 34-39.
- [8] Cordier J F. Cryptogenic organising pneumonia[J]. Eur Respir J, 2006, 28(2): 422-446.
- [9] 黄雁西, 韩锋锋, 杨天芸, 等. 隐源性机化性肺炎的临床病理特征和影像学表现[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8): 1376-1378.
- [10] Pathak V, Kuhn J M, Durham C, et al. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(1): 87-91.
- [11] 张福奎, 张涛, 赵新颜, 等. 糖皮质激素致乙型病毒性肝炎再活动肝衰竭死亡一例[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(2): 144-145.
- [12] Yeo W, Johnson P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy[J]. Hepatology, 2006, 43(2): 209-220.
- [13] 宋攀, 刘伟, 刘天杰, 等. 糖皮质激素对慢性重度乙型肝炎疗效及安全性的Meta分析[J]. 重庆医学, 2015, (24): 3407-3410.
- [14] 张若梅, 刘先勇. 糖皮质激素在重度慢性乙型病毒性肝炎治疗中的应用[J]. 医药导报, 2020, 39(2): 199-201.
- [15] Buttgerit F, Spies C M, Bijlsma J W. Novel glucocorticoids: where are we now and where do we want to go[J]? Clin Exp Rheumatol. 2015, 33(4 Suppl 92): S29-S33.

(收稿日期: 2021-08-03)