

超声引导下穿刺活检对肺外结核的诊断价值

张 晖^{1,2△} 马 鑫¹ 刘建建¹ 黄晶晶¹ 冯艳玲³ 钱雪琴⁴ 施 霞¹ 陆 清² 曹佳颖²

(¹上海市公共卫生临床中心超声科,³病理科,⁴检验科 上海 201508;²复旦大学附属中山医院超声科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨如何提高超声引导下穿刺活检对肺外结核(extrapulmonary tuberculosis,EPTB)的诊断价值。**方法** 对152例临床疑诊结核或诊断不明病灶的患者进行超声引导下穿刺活检,综合分析组织切片加特殊染色(病理组)、基因 $X\text{-Pert}$ MTB/RIF检测(基因组)、结核菌培养(菌培组)及涂片这4种方法的诊断效能。**结果** 明确诊断结核108例,临床最终诊断结核112例。4种检查方法检测结核的阳性率(检出率)分别为:病理组诊断率70.4%(88/125),可疑诊断率5.6%(7/125);基因组71.2%(74/104);菌培组43.7%(45/103);涂片组46.4%(52/112)。联合诊断检出率达96.4%(108/112)。本组无假阳性。**结论** 超声引导下穿刺活检对EPTB的诊断安全、简便、有效,联合基因及相关实验室检查能提高诊断率,病理及基因 $X\text{-Pert}$ MTB/RIF检测的诊断效能明显高于菌培及涂片。

【关键词】 结核病; 肺外结核(EPTB); 超声; 活检; 诊断

【中图分类号】 R521 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2021.04.012

Value of ultrasound-guided biopsy in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis

ZHANG Hui^{1,2△}, MA Xin¹, LIU Jian-jian¹, HUANG Jing-jing¹, FENG Yan-ling³,
QIAN Xue-qin⁴, SHI Xia¹, LU Qing², CAO Jia-ying²

(¹Department of Ultrasound, ³Department of Pathology, ⁴Clinical Laboratory, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China; ²Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To explore how to improve the diagnostic value of ultrasound-guided biopsy for extrapulmonary tuberculosis (EPTB). **Methods** A total of 152 patients with clinically suspected EPTB or unknown diagnosis underwent ultrasound-guided needle biopsy. The diagnostic efficacy of 4 methods including tissue section with special staining, gene $X\text{-Pert}$ MTB/RIF detection, tuberculosis culture and smear was comprehensively analyzed. **Results** one hundred and eight cases were definitely diagnosed with tuberculosis, and finally 112 cases were diagnosed clinically. The positive rate (detection rate) of diagnosis in each group were as follows: 70.4% (88/125) in pathological group with the suspicious diagnosis rate of 5.6% (7/125); 71.2% (74/104) in gene $X\text{-Pert}$ MTB/RIF group; 43.7% (45/103) in culture group; 46.4% (52/112) in smear group. There was no false positive case in this study. **Conclusion** Ultrasonal-guided biopsy is safe, convenient and effective in the diagnosis of EPTB. Combined with relevant laboratory tests, the diagnostic rate can be improved. The diagnostic efficacy of pathology and gene $X\text{-Pert}$ MTB/RIF examination is significantly higher than that of culture and smear examinations.

【Key words】 tuberculosis; extrapulmonary tuberculosis (EPTB); ultrasound; biopsy; diagnosis

* This work was supported by the Scientific Research Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (18411970800).

上海市科委科研计划项目(18411970800)

[△]Corresponding author E-mail: zhang.hui@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2021-07-06 16:22:11 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210706.1323.010.html

我国是结核病(tuberculosis, TB)感染最严重的国家之一。WHO《2020年全球结核病报告》^[1]数据显示:2019年全球TB潜伏感染人群接近20亿,新发病例996万,中国排名第三,占8.4%,死亡人数为3.1万;2019年全球估算新发利福平耐药TB患者46.5万,其中78%为耐多药TB,中国位居第二,占14%。可见中国TB形势依然严峻,亟需有效的诊断和治疗手段。肺外结核(extrapulmonary tuberculosis, EPTB)发病报告呈逐年上升趋势^[2-4]。EPTB指除肺脏之外,身体其他组织器官结核分枝杆菌感染所致的疾病,其中淋巴结TB最常见,尤其是颈部,其次是骨关节TB、肝TB、肾TB、肠TB、结核性腹膜炎、睾丸附睾TB及女性生殖系统TB等。EPTB往往无典型临床特点,故诊断较肺结核更困难,而病灶处标本获取无疑是正确诊断的关键。本研究利用体表超声引导病灶处穿刺取材的方法对152例临床疑诊TB或诊断不明病灶的患者进行穿刺活检,标本进行病理诊断及基因*X-Pert* MTB/RIF检测等实验室检查。

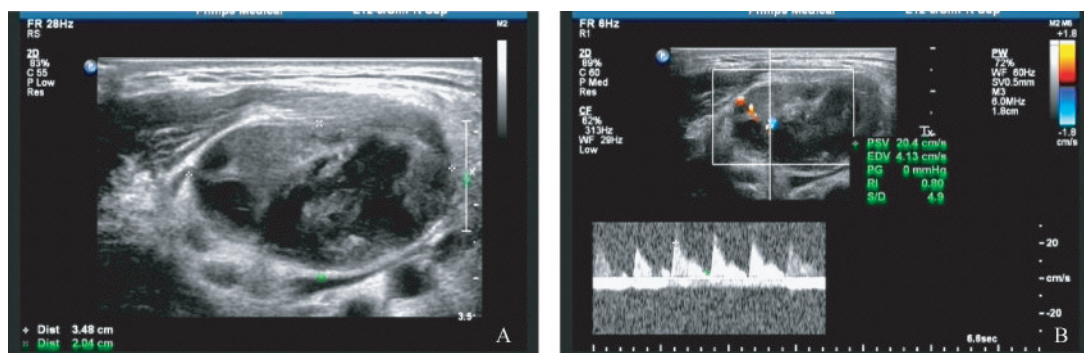
资料和方法

一般资料 选择2017年12月至2019年12月于上海市公共卫生临床中心疑诊TB或诊断不明病灶的患者152例,男80例(52.63%),女72例(47.37%);住院84例,门诊68例;年龄2个月~86岁,平均 (38.5 ± 20.3) 岁。患者中包括HIV感染者

26例,先天性免疫功能低下或缺陷16例。病灶部位包括浅表淋巴结116例,腹部(包括腹部脏器、淋巴结及腹腔间隙等处)9例,胸部(包括胸壁、胸膜等处)10例,四肢关节13例,睾丸附睾及其他4例。本研究获上海市公共卫生临床中心伦理委员会批准(2019-S030-02号),所有患者均签署知情同意书。

仪器、器械与针具 采用Philips iu22彩色超声诊断仪,配备常规腹部超声探头及浅表超声探头,频率分别为2~5 MHz及5~12 MHz。穿刺活检枪采用传统切割式半自动活检枪及一次性抽吸式全槽活检枪(意大利思特利公司),规格18 G~16 G。

介入超声 根据临床表现在颈部、腋窝、腹股沟或腹部等相关区域用灰阶超声寻找病灶,发现病灶后测量大小,观察肿块的形态及内部回声,彩超观察肿块周围血管及肿块内血流分布(图1),选择穿刺部位,确定进针点后标记。根据需要选用不同类型及规格的活检枪。局部皮肤消毒、铺巾,用消毒塑料袋包住探头后再次确定进针点与方向,在超声实时引导下1.0%利多卡因局麻后进针(图2A),针尖到达预定的病灶部位时,触发扳机获取组织后迅速退针,观察针槽内组织的颜色、质地和长度,标本放入装有5.0~6.0 mL 0.9%氯化钠溶液的无菌试管中。必要时可改变进针方向或深度重复进行,但一般不超过3次。使用一次性抽吸式全槽活检枪时,当穿刺针尖达病灶合适位置,激发活检枪扳机,活检枪在不同角度反复进退4~5次,操作时针尖不超出病灶边界,拔针后按下按钮,推出组织条置于



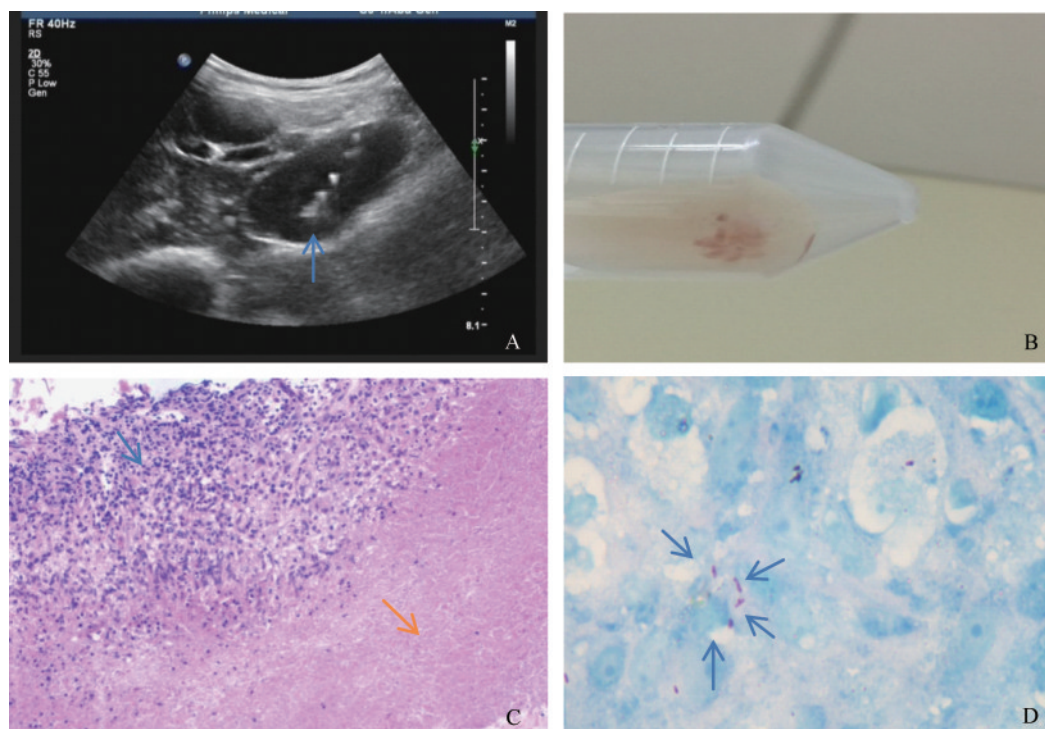
The patient was a 29-year-old man with HIV. A: Enlarged lymph nodes mixed echogenicity and solid-cystic change were detected in the right submandibular region, with the largest one of 35 mm×20 mm; B: On color Doppler flow imaging, rod-shaped blood flow signals were detected within the lesion with resistance index (RI) of 0.80. In this case, the fluid extracted from the lesion was smear-positive (4+), gene *X-Pert* MTB/RIF-positive for mycobacterium TB complex group, rifampin sensitive; the pathological acid fast staining positive, the mycobacterium culture positive, and the mycobacterium type identification MPB64 (colloidal gold method) positive for mycobacterium TB complex group.

图1 右颌下淋巴结结核超声声像图

Fig 1 Ultrasound image of TB in right submandibular lymph node

无菌试管,用生理盐水冲洗穿刺针。摇晃震荡试管,取上层液体,送实验室进行涂片、培养及基因 *X-Pert* MTB/RIF 检测,沉淀组织用 4.0% 甲醛固定后

送病理检测(图 2B)。如病灶伴有坏死液化,则先用穿刺针抽取脓液,再用活检枪活检。穿刺后门诊患者留院观察 1 h。



The patient was a 43-year-old female. A: The puncture needle tip (arrow) was clearly demonstrated with ultrasound guidance; B: The fixed biopsy specimens with 10% formalin; C: Histopathological features of lymph node TB (HE staining, $\times 100$) showed epithelioid granuloma (blue arrow) and complete caseous necrosis (orange arrow); D: Acid fast staining (acid fast staining, $\times 1\,000$) showed mycobacterium TB in red (blue arrow). The fluid extracted from the lesion was smear-positive (4+). The mycobacterium culture was also positive (4+). The colloidal gold method result was mycobacterium TB complex group. The final diagnosis was TB.

图 2 右侧腹股沟区淋巴结结核穿刺声像图、组织标本、组织学形态及抗酸染色表现

Fig 2 Images of TB in right inguinal lymph node: ultrasound-guided biopsy, tissue specimen, histological morphology and acid fast staining

细菌学检查 涂片:待涂片干燥后行抗酸染色或金胺 O 荧光染色,试剂盒均购自珠海贝索生物技术有限公司,由 2 名经验丰富的检验师完成镜检,寻找抗酸杆菌和复核检查。培养:采用 BACTEC MGIT 960 分枝杆菌快速培养法和罗氏分枝杆菌培,MPB64(胶体金法)鉴定是否为结核分枝杆菌。

基因 *X-Pert* MTB/RIF 检测 按照基因 *X-pert* MTB/RIF(美国 Cepheid 公司)操作说明书步骤进行检测,仪器及配套检测试剂盒由中国全球基金结核病项目提供,由 2 名经验丰富的实验室医师通过专业软件判读结果。

病理学检查 穿刺组织标本用 4.0% 甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,连续切片,厚度为 $4\,\mu\text{m}$,HE 染色和抗酸染色后进行常规镜检诊断。

病理诊断标准 典型上皮样肉芽肿形成,干酪样坏死,抗酸染色阳性时诊断 TB^[5-6];当炎症细胞浸润,上皮样肉芽肿形成,抗酸染色显示 1~3 条阳性菌或干酪样坏死,抗酸染色(-)时考虑可疑 TB;炎症细胞浸润、纤维素渗出、抗酸(-)等非明确结论不能帮助诊断。

联合诊断标准 联合诊断即病理诊断联合实验室诊断和/或基因 *X-Pert* MTB/RIF 检测结果诊断。TB 诊断标准(符合下列 3 个条件之一):(1)培养阳性;(2)基因 *X-Pert* MTB/RIF 检测加涂片阳性或病理可疑 TB 诊断;(3)典型上皮样肉芽肿形成,干酪样坏死,抗酸染色阳性(图 2C、2D)。可疑 TB 诊断标准:(1)仅涂片找到 1~3 条阳性菌;(2)仅基因 *X-Pert* MTB/RIF 检测阳性;(3)仅病理可疑阳

性。不能帮助诊断标准:无阳性实验室结果及明确病理诊断。

结 果

超声引导下穿刺152例,均一次成功,125例组织取材满意,满意率82.2%(125/152);其中88例明确诊断TB,8例可疑TB,22例肿瘤和其他感染,7例不能诊断,TB诊断率为70.4%(88/125),可疑诊断率为5.6%(7/125);基因*X-pert* MTB/RIF检测104例,检出结核分枝杆菌复合物阳性74例(其中利福平耐药3例),诊断率为71.2%;结核分枝杆菌培养103例,结核分枝杆菌培养阳性及胶体金法鉴定为结核分枝杆菌复合群45例,阳性率为43.7%;涂片检测112例,检出抗酸杆菌52例,阳性率为46.4%。临床最终明确诊断TB 112例,4种方法共诊断TB 108例,诊断率达96.4%(108/112);其中包括27例未能取得满意组织的病例,由基因*X-Pert* MTB/RIF检测阳性13例,培养阳性6例,涂片阳性10例,共帮助诊断TB 14例,提高了12.5%(14/112)的阳性诊断率;而在组织学不能确定TB诊断的15例患者中有5例基因*X-Pert* Mtb/RIF检测阳性,3例培养阳性,1例涂片阳性,最终6例明确诊断,提高了5.4%(6/112)的阳性诊断率。本组病例未发现假阳性。

讨 论

我国是TB感染最严重的国家之一,发病率及耐药率均居世界第二(2019年新发病率为世界第三)。可能原因是由于TB的诊断不够准确及时,临床经验性用药疗效不佳且疗程延长而诱导耐药,进一步引起TB尤其是耐药TB的播散流行,给国家带来沉重的医疗压力和经济负担。

TB诊断主要依据临床表现、实验室检查、胸片、CT及痰标本涂片查找抗酸杆菌,但EPTB诊断难度较大,以往多采用手术切除病灶检查以明确诊断,其创伤大,病重者不易耐受,有时手术切口不易愈合,未经治疗的活动性TB病灶可能存在TB播散的风险^[7]。而超声引导下病灶处穿刺可精准取材,且安全、微创、有效,为及时诊断提供可能,已成为诊断淋巴结TB的重要手段^[8]。本组资料显示:病理标本检查的TB诊断率为70.4%;基因*X-Pert* Mtb/RIF检测的TB诊断率为71.2%,略低于文献报道的

手术切除标本检出率(74.4%)^[9];而涂片及菌培的阳性率分别为46.4%和43.7%,远高于文献报道的涂片(8.1%)及菌培(31.9%)阳性率^[9]。本组涂片阳性率明显升高可能与部分标本采用荧光染色有关,荧光染色法较抗酸染色法检出率更高,但对检查者的技术要求也更高。而4种诊断技术联合的诊断率为96.4%。略低于国内学者通过超声造影引导下穿刺取材诊断淋巴结TB的诊断率(97.72%)可能与超声造影能精准提供合适的穿刺部位有关^[10]。

本组资料显示,病理检查与基因*X-Pert* Mtb/RIF检测诊断EPTB的效能明显高于菌培和涂片。然而,病理检查的诊断效能受检查医师的经验影响明显,通常专科医院的病理科医师对TB诊断更有经验。当病理表现不典型时只能疑似诊断或不能帮助诊断,本组15例患者病理不能明确诊断,其中3例菌培阳性,5例基因*X-Pert* Mtb/RIF检测阳性(其中2例同时培养阳性,1例同时涂片阳性),最终6例明确诊断。基因*X-Pert* Mtb/RIF检测作为新型分子生物学诊断手段,诊断率高,耗时短,能够达到快速寻找病原体及利福平耐药基因检测的双重目的,已被WHO指南推荐用于EPTB快速诊断,本组资料也显示其诊断EPTB的敏感性、特异性高,能及时判断是否感染及利福平耐药,但其价格昂贵,一般的综合性医院尚未普及。结核分枝杆菌培养作为TB诊断的金标准,可以诊断耐药TB,但复治患者阳性率低,耗时长,不能及时指导治疗。涂片抗酸染色或荧光染色镜检找抗酸杆菌的方法简便经济,可及时诊断,但阳性率较低。而联合诊断可优势互补,有助于早期及时明确诊断,在穿刺活检不能取得满意组织时,对穿刺液进行基因检测、培养及涂片可提高12.5%(14/112)的诊断率,在组织病理不能明确诊断的患者中可提高5.4%(6/112)的诊断率。联合诊断可提高诊断效能,指导临床及时治疗,减少诊断性用药造成的机体不良伤害;而培养及药敏实验可进一步指导临床精准治疗。

在淋巴结等病灶坏死液化部位取材更易培养出结核分枝杆菌^[11]。鉴于结核分枝杆菌多聚集于干酪坏死区,故培养阳性率和病理阳性率较穿刺其他增殖性病变部位明显增高。本研究也发现取材脓液的病例经培养、涂片及基因*X-Pert* Mtb/RIF检测结核分枝杆菌阳性率达51.9%(14/27)。针对这个发现,我们对疑似TB等感染病灶的取材更注重

在病灶坏死区以提高诊断率;另外我们还首次选用了新型意大利产一次性抽吸式全槽活检枪(思特利),既能切割组织,又具备抽吸功能,保证标本既能满足传统的涂片、菌培、分子基因检测,又能满足病理检查;肉眼观察单次所取标本量较传统切割式活检枪至少增加1倍,在减少进针次数的同时能满足常规的微生物、病理检查及分子基因检测,弥补了传统切割式活检方法对感染等坏死区域取材不满意的缺陷,并可减少患者痛苦;该活检枪激发扳机时无前冲作用,对重要结构关键部位(如颈部血管、神经等)的较小病灶穿刺安全性更好。但由于该活检枪价格昂贵,暂时未能按照设计方案进行对照研究,下一步计划设计前瞻性方法验证该活检枪对TB的诊断取材优势,并比较新型活检枪与传统活检枪对诊断结果的影响。

本研究的另一优势在于,既包括免疫功能正常人群患者,又有部分免疫功能缺陷(如HIV)患者;研究已经对两组患者的病理标本进行免疫组化测定,将进一步比较两组间免疫微环境的差异。本研究无假阳性的原因可能是我们设定的TB诊断标准比较严格。本研究的不足之处在于,未对所有患者的超声声像图与病理表现特征进行比较分析,接下来将进一步完善超声声像图资料;此外,未对不能明确病源的标本进行宏基因检测。

综上所述,超声引导下病灶处穿刺不仅能确保浅表部位(浅表淋巴结、浅表脏器及软组织)及深部病灶(肝、肾及腹膜后等)的精准取材,而且具有微创安全、诊断率高、准确率与手术活检相当等优点^[12],为EPTB诊断的首选方法,而结合细菌学、分子生物学等方法能够有效提高诊断率,其中病理检测及基因X-Pert Mtb/RIF检测的诊断效能明显高于菌培及涂片。

作者贡献声明 张晖 患者穿刺,数据整理,论文构思、撰写和修订。马鑫,刘建建 患者穿刺,数据采集。黄晶晶 数据采集,文献检索。冯艳玲 病理数据整理。钱雪琴 实验室资料整理。施霞 数据采集。陆清,曹佳颖 数据统计,文献检索。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2020 [C]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] 傅衍勇,李敬新,江丽娜,等.2011—2013年天津市医疗机构报告肺外结核的情况调查[J].中国防痨杂志,2016,38(2):104-109.
- [3] FLOYD K, GLAZIOU P, ZUMLA A, *et al*. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 299-314.
- [4] ALTUWAIRGIO, BAHAROON S, ALKABAB Y, *et al*. Ultrasound-guided core biopsy in the diagnostic work-up of tuberculous lymphadenitis in Saudi Arabia, refining the diagnostic approach. Case series and review of literature [J]. *J Infect Public Health*, 2014, 7(5): 371-376.
- [5] SHARMA M, AGARWAL S, WADHWA N, *et al*. Spectrum of cytomorphology of tuberculous lymphadenitis and changes during anti-tubercular treatment [J]. *Cytopathology*, 2010, 18(3): 180-183.
- [6] 陈文,李宁.加强结核病病理学诊断的临床应用与研究[J].中国防痨杂志,2018,40(3):255-258.
- [7] WRIGHT CA, HESSELING AC, BAMFORD C, *et al*. Fine-needle aspiration biopsy: a first line diagnostic procedure in paediatric tuberculosis suspects with peripheral lymphadenopathy [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(11): 1373-1379.
- [8] 赵丹,蒋天安,杨高怡,等.超声造影引导下粗针活检在诊断颈部淋巴结结核中的研究[J].中国超声医学杂志,2019,35(5):385-388.
- [9] 杨澄清,刘小玉,杜荣辉,等.Xpert Mtb/RIF检测技术对颈部淋巴结结核病的诊断价值[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(17):1338-1340.
- [10] 孙雯雯,张怡,沈梦君,等.超声造影引导下经皮穿刺取材在浅表淋巴结结核诊断中的价值[J].中国防痨杂志,2019,41(12):1241-1245.
- [11] 孙加源,滕家俊,钟润波,等.支气管内超声引导下经支气管针吸活检诊断胸内结核[J].中华胸心血管外科杂志,2014,30(11):653-656.
- [12] HO UC, CHEN CN, LIN CY, *et al*. Application of ultrasound-guided core biopsy to minimize the non-diagnostic results and the requirement of diagnostic surgery in extrapulmonary tuberculosis of the head and neck [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(9): 2999-3005.

(收稿日期:2020-07-13;编辑:段佳)