

巨气管支气管症 1 例并文献复习

金 宇,程 宁,李君兰,解卫平,王 虹,齐 翔*

(南京医科大学第一附属医院呼吸内科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:分析巨气管支气管症(tracheobronchomegaly, TBM)患者的临床特征,以提高对该病的认知。方法:回顾性分析本院确诊的 1 例 TBM 患者的临床特点、影像学、气管镜下表现,并结合国内外文献报道进行系统评价。结果:TBM 是一种罕见疾病,以气管、主支气管的弹力纤维和平滑肌组织萎缩、纤细为特征。男性好发,发病年龄多为 40~65 岁。临床表现缺乏特异性,常表现为咳嗽、反复下呼吸道感染、呼吸困难。影像学特征为气管和主支气管扩张。治疗主要是预防和控制感染,亦可予气管支架置入,原发病缺乏有效的治疗手段。结论:早期诊断并及时控制反复发作的下呼吸道感染,可以阻止 TBM 患者肺功能的下降,对改善预后至关重要。

[关键词] 巨气管支气管症;系统评价

[中图分类号] R562.22

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)02-247-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170226

巨气管支气管症(tracheobronchomegaly, TBM), 又称莫-坤综合征(Mounier-Kuhn syndrome), 是一种罕见的,以气管和主支气管显著扩张为主要特征的疾病。现回顾性分析南京医科大学第一附属医院诊治的国内第 2 例女性 TBM 病例,并进行文献复习,以提高临床对该病的认知。

1 对象和方法

1.1 对象

患者,女,47 岁,销售员。因“咳嗽、气喘 3 月余”于 2015 年 1 月 8 日入院。患者入院前 3 个月因受凉后出现咳嗽,无痰,伴气喘,活动后加剧,休息后有所缓解,自服“头孢菌素”后效果不佳。外院胸片示左肺术后改变,两肺纹理增多增粗(图 1A、B)。肺功能示中重度混合性通气功能障碍,诊断为“支气管哮喘”。予抗感染、平喘等对症治疗后患者气喘症状较前好转,但咳嗽未见明显好转。为进一步明确咳嗽、气喘原因而入本院。既往 29 岁时因车祸外伤行左下肺切除术。无烟酒嗜好。家族史无特殊。入院查体:口唇无发绀,右上肺呼吸音稍低,双肺未及明显干、湿性啰音。未见杵状指(趾)。血常规:白细胞 6.58×10^9 个/L,中性粒细胞 3.48×10^9 个/L,嗜酸性粒细胞 1.07×10^9 个/L。C 反应蛋白正常。肺功能检

查:肺总量 2.99 L, FVC 为 1.59 L, 显著降低;残气量 1.4 L, 残总比 46.39%, 明显增高;FEV1 为 1.35 L, 占预计值的 49.2%, FEV1/FVC 为 84.75%, 提示重度混合性通气功能障碍;支气管舒张试验阴性。呼出气一氧化氮测定 48.5 ppb。总 IgE 403.12 KU/L。特异性 IgE:链格霉孢 0.71 KUA/L, 多主枝孢霉 0.49 KUA/L, 烟曲霉 1.12 KUA/L, 均增高。胸部高分辨率 CT 示:气管及双侧主支气管扩张。右肺见多发斑片状及结节样高密度影,局部可见支气管扩张,左侧胸膜肥厚伴钙化灶。考虑巨气管支气管症合并支气管扩张(图 1C~H)。支气管镜检查见气管变形,软骨环暴露,内见憩室形成;隆突变形,呼气相塌陷;左、右主气管管腔扩张,右上叶前段、后段见较多棕黄色痰栓(图 2C~F)。予气管远端和右上叶开口处行活检。活检病理示黏膜急慢性炎症伴肉芽组织形成,并见炎性渗出,可见嗜酸性粒细胞及少量散在上皮样细胞(图 2B)。根据临床及影像学表现,诊断:巨气管支气管症,支气管扩张合并感染。予以气管镜下冲洗、布地奈德福莫特罗吸入及头孢唑肟静脉治疗 5 d 后症状明显缓解。目前患者持续随访,无特殊不适。

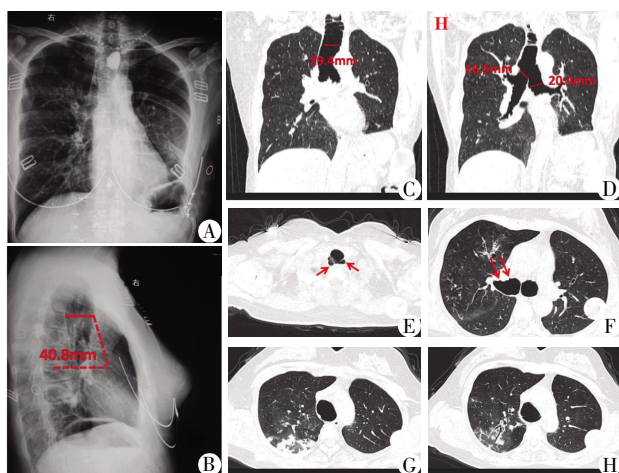
1.2 方法

1.2.1 数据库和检索词

检索 1987 年 1 月—2014 年 12 月的 Pubmed 数据库、Embase 数据库、中文期刊全文数据库以及万方数据库,使用如下检索策略:①Mounier-Kuhn syndrome(MeSH heading, 医学主题词);②tracheomegaly

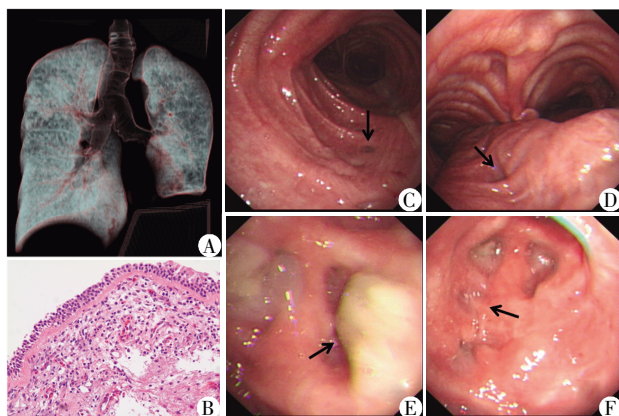
[基金项目] 国家自然科学基金(81100994)

*通信作者(Corresponding author), Email: qixuly@163.com



正位胸片(A)因佩戴饰品不易发现气管扩张,侧位胸片(B)可见气管明显扩张,胸部 CT 见气管、主支气管明显扩张(C、D),伴多发憩室(E、F),右上肺斑片状阴影,内见扩张的支气管(G、H)。

图 1 胸部影像学改变



三维气道重建可见气管、主支气管扭曲扩张(A),支气管黏膜病理表现(B, HE, 中倍放大),支气管镜下见气管软骨环暴露,多发憩室(C、D),右上叶前段、后段支气管开口处见棕黄色痰栓(E),吸除后可见多发憩室(F)。

图 2 支气管镜下及病理学改变

(MeSH heading, 医学主题词); ③ bronchomegaly (MeSH heading, 医学主题词); ④ 将检索策略限定在人类和英文或者中文发表的文献,同时也采用了文献追溯方法。

1.2.2 文献资料入选标准与剔除标准

入选标准:① 1987 年 1 月 1 日—2014 年 12 月 31 日国际和国内发表的独立的病例研究;② 诊断为 TBM, 年龄 > 18 岁,胸部 CT 扫描结果提示气管、主支气管扩张符合 Roditi^[1]和 Woodring^[2]标准,且文献中提供气管或主支气管至少 1 项的测量数据。剔除标准:① 同一病例的重复报道结果,只保留信息最完整的 1 篇文献;② 剔除综述类文献及无法获取全文的文献。经检索共纳入符合条件文献 79 篇 121 例患者,合并本文报道的 1 例患者,共计 122 例。

1.2.3 数据提取

2 个研究者独立提取数据,并经核对,最后所有项目都达到一致。提取的数据包括:作者、杂志、发表时间、研究人群的区域、性别、年龄、气道测量数据、症状、体征、合并症等。

1.3 统计学方法

定量资料计算均数、标准差。定量资料两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,均采用双边检验,所有数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄、病程与气管直径

患者年龄分布见图 3,一般情况见表 1。平均病程 10.8 年(最短 2 个月,最长 41 年)。进一步行相关分析发现,年龄与气管直径无相关性 ($n=100, r=0.117, P=0.245$),而疾病病程与气管直径之间存在弱相关性 ($n=53, r=0.286, P=0.038$)。其中 32.0% 的患者 ($n=39$) 仅报告了气管直径,另外 7.4% 的患者 ($n=9$) 仅存在气管扩张。在这部分主支气管直径正常组 [$n=9$, 气管直径 (32.6 ± 7.7) mm] 中,进一步行亚组分析发现其与气管、主支气管均扩张组 [$n=91$, 气管直径 (38.0 ± 8.7) mm] 相比,气管直径略小,但差异无统计学意义 ($t=-1.79, P=0.077$)。

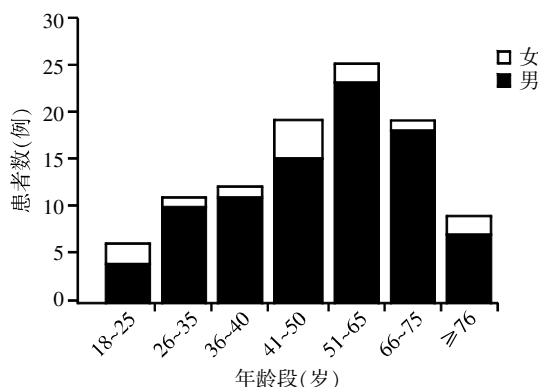


图 3 患者年龄分布图

2.2 吸烟史与气管直径

在提供吸烟史的 48.4% 患者 ($n=59$) 中,从不吸烟患者 31 例,有吸烟史患者 28 例,吸烟人群平均年龄高于非吸烟人群 (55.6 岁 vs 47.3 岁),但两者差异无统计学意义 ($t=1.879, P=0.065$)。吸烟患者平均吸烟指数 42.3 包年,吸烟指数与气管直径之间无相关性 ($n=22, r=-0.233, P=0.297$)。进一步分析吸烟人群、不吸烟人群及吸烟史不详人群的气管直径,发

表 1 患者一般情况与临床表现

[n(%)]

一般情况	女性(n=17)	男性(n=105)	合计(n=122)	临床表现	女性(n=17)	男性(n=105)	合计(n=122)
区域分布[n(%)]					14%(17)	86%(105)	100%(122)
亚洲	7(41.2)	41(39.0)	48(39.3)	并发症			
北美洲	4(23.5)	39(37.1)	43(35.2)	支气管扩张	7(41.2)	46(43.8)	53(43.4)
欧洲	6(35.3)	21(20.0)	27(22.1)	低氧血症	7(41.2)	32(30.5)	39(32)
其他	0(0)	4(3.8)	4(3.3)	及呼吸衰竭			
年龄(岁)				慢性阻塞性肺疾病	2(11.2)	24(22.9)	26(21.3)
平均年龄	50.5 ± 19.4	53.5 ± 17.3	53.1 ± 17.5	肺间质纤维化	0(0)	11(10.5)	11(9)
($\bar{x} \pm s$)	(n=13)	(n=88)	(n=101)	恶性肿瘤	0(0)	9(8.6)	9(7.4)
中位年龄	50	57	49	结缔组织病	1(5.9)	3(2.9)	4(3.3)
众数年龄	50	58	58	肺曲菌病	1(5.9)	3(2.9)	4(3.3)
最小年龄	20	20	20	症状			
最大年龄	81	97	97	咳嗽	13(76.5)	74(70.5)	87(71.3)
吸烟史[n(%)]				干咳	2(11.8)	9(8.6)	11(9.0)
吸烟	0(0)	18(17.1)	18(14.8)	有痰	11(64.7)	65(61.9)	76(62.3)
既往吸烟	1(5.9)	9(8.6)	10(8.2)	反复下呼吸道感染	10(58.8)	64(61.0)	74(60.7)
不吸烟	6(35.3)	25(23.8)	31(25.4)	咯血	0(0)	18(17.1)	18(14.8)
不详	10(58.8)	53(50.5)	63(51.6)	呼吸困难	8(47.1)	56(53.3)	64(52.5)
气管直径均	32.1 ± 8.3	37.3 ± 9.0	36.5 ± 9.0	持续性	7(41.2)	43(41.0)	50(41.0)
数*(mm, $\bar{x} \pm s$)	(n=17)	(n=104)	(n=121)	劳力性	1(5.9)	13(12.4)	14(11.5)
最小值				胸痛	0(0)	8(7.6)	8(6.6)
最大值	21.0	25.0	21.0	消瘦	1(5.9)	9(8.6)	10(8.2)
支气管直径均	51.3	65.0	65.0	发热	5(29.4)	11(10.5)	16(13.1)
数(mm, $\bar{x} \pm s$)				体征			
右主支气管	21 ± 3.7	24.9 ± 6.2	24.4 ± 6.1	杵状指	1(5.9)	8(7.6)	9(7.4)
	(n=11)	(n=72)	(n=83)	肺部听诊异常	7(41.2)	35(33.3)	42(34.4)
左主支气管	20.2 ± 3.9	23.6 ± 6.2	23.2 ± 6.1	单侧	1(5.9)	7(6.7)	8(6.6)
	(n=11)	(n=70)	(n=81)	双侧	6(35.3)	28(26.7)	34(27.9)
气管憩室[n(%)]	12(70.6)	45(42.9)	57(46.7)				

*:取矢状位与冠状位上的最大值。

现 3 组间差异无统计学意义($F=2.579, P=0.08$)。

2.3 症状、体征、合并症

患者症状、体征、合并症见表 2。

2.4 肺功能

现有文献报道中,仅有 44 例提供了肺功能报告,部分结果仅为描述性(阻塞性/限制性),根据我国肺功能检查指南^[3]对肺功能进行严重程度分级,结果为正常 9 例(20.5%),阻塞性通气功能障碍轻中度、中重度、重度和极重度分别有 4、2、5、9 例,限制性通气功能障碍有 3 例为轻中度,混合型通气功能障碍轻中度、中重度、重度和极重度分别有 4、2、2、4 例。

3 讨 论

TBM 是一种罕见病,自 1932 年 Mounier-Kuhn 首次完整报道以来,国外文献报道约 200 例,国内报道 10 余例^[4-6]。文献报道发病率在 0.5%~1.6%^[7],由于患者多无临床症状,因此实际发病率可能更高。

该病病因尚不清楚。有学者认为 TBM 是一种常染色体隐性遗传病,但因家族性病例报道极少,尚无定论。本研究纳入病例中,仅有 2 例患者存在“可疑”家族史,但因缺乏影像学资料,无法证实^[2,8]。曾有文献认为非裔美国人的发病率较高,但本研究 122 例患者大多为高加索人种,亚裔,仅有 3 例为黑人,亦不支持种族高发论。此外,本病还可与 Ehlers-Danlos 综合征、皮肤松弛症等合并发生,故有人认为本病是一种结缔组织的先天缺陷性疾病,但本研究发现患者发病高峰为 40~65 岁,同时仅发现 4 例患者合并结缔组织病,故暂不支持与这些疾病有关联。本病还可发生于促肾上腺皮质激素缺乏症、马方综合征、轻链沉积症、淀粉样变性、IgA 肾病等。本研究中大多数患者未合并其他特殊疾病,家族史亦无特殊。

吸烟是许多呼吸道疾病的诱因,本研究中 23% 的患者有吸烟史,但进一步分析发现吸烟和非吸烟

患者气管直径并无差异,且吸烟指数与气管直径间亦无相关性。此外,部分无吸烟史患者亦罹患此病,提示吸烟并非本病的诱因。

由于大部分患者在确诊前均有反复的下呼吸道感染病史,但感染与 TBM 之间的因果关系尚未明确。由于气管直径与年龄之间并无相关性,似乎提示一旦患病,患者气管直径并不随年龄增长而增加,且部分患者在确诊前并无下呼吸道感染病史,故而不支持反复感染诱发 TBM。但在提供明确病程的部分患者中,疾病病程与气管直径之间存在弱相关关系,且部分患者在反复感染前的影像学资料并未提示 TBM 存在。Mitterbauer 等^[9]研究发现 TBM 患者气管壁可见 CD4⁺T 细胞浸润,并伴有金属蛋白酶的释放,可能与其弹力纤维降解有关。故而感染相关性 TBM 是否是一类特殊亚型仍有待证实。

TBM 好发于男性,女性罕见。本例为国内报道的第 2 例女性 TBM。国外报道^[10]男女发病率为 8.1:1,本研究中为 6.2:1,低于国外报道。这可能与本研究是迄今为止纳入女性病例最多的研究有关。此外,本研究主要立足于亚洲人群,剔除了较多欧洲非英文报道病例,而此类病例绝大部分为男性。TBM 发病年龄多为 40~65 岁,但也有 18 个月发病的病例,本研究中最高龄患者达 97 岁。TBM 临床表现无特异性,患者可无任何呼吸道症状,也可表现为反复发作的下呼吸道感染。常见症状为咳嗽、咳痰、进行性呼吸困难,部分患者可伴随有发热、胸痛、咯血、消瘦。本研究中 32% 的患者出现不同程度的低氧血症及呼吸衰竭,提示 TBM 病情进展可对肺部造成结构性破坏。

TBM 和 COPD 的关系尚不清楚。两者的临床症状极其相似,且本研究发现 21.3% 的患者在确诊 TBM 前曾被诊断为 COPD,似乎 TBM 可促进 COPD 的发生。但需要进一步提供吸烟史来排除环境因素诱发 COPD。本研究中合并 COPD 的 26 例患者中,7 例有吸烟史,6 例从不吸烟,且不吸烟患者年龄小于吸烟患者,这可能因临床医师易将患者呼吸道症状归咎于吸烟,而造成吸烟患者早期误诊。而对于不吸烟患者,由于缺乏对呼吸道症状的合理解释,往往进一步行相关检查得以明确 TBM 诊断。

X 线胸片检查可见气管、主支气管扩张,甚至可超过脊柱边缘,但受阅片医师经验及患者佩戴挂饰影响,正位胸片常易漏诊(图 1A)。胸部 CT 扫描目前仍是诊断 TBM 的金标准。男性气管冠状位、矢状位直径分别超过 25.0 和 27.0 mm,右、左主支气管

直径分别超过 21.0 和 18.4 mm;女性气管冠状位、矢状位直径分别超过 21.0 和 23.0 mm,右、左主支气管直径分别超过 19.8 和 17.4 mm 可诊断该病。

TBM 的病理改变为气管、主支气管的弹力纤维和平滑肌组织萎缩、纤细。主要累及气管至第 3 级支气管。支气管镜检查可见气管壁菲薄膨出,软骨环暴露,呈现波浪样改变。同时,由于支撑作用减弱,气管在吸气时扩张,呼气或咳嗽时陷闭。气管黏膜通过软骨环间隙凸向腔外从而形成憩室,常见于气管后壁,内可见脓性分泌物聚集。

本研究发现 20.5% 的患者肺功能未受累,其余患者表现为不同程度的通气功能障碍,多为阻塞性通气功能障碍,后期并发肺纤维化、胸壁粘连时可出现混合性通气功能障碍。肺实质受累时可呈现弥散功能下降。既往分型^[11]主要基于影像学检查,然而近年来有学者根据可能的病因对 TBM 提出新的分型^[12]。

多数患者在接受抗感染及对症支持治疗后症状改善,部分患者因气道塌陷需行气道 Y 型支架置入术,终末期患者可行肺移植。由于缺乏长期随访资料,预后不详,文献报道死亡 5 例,其中 2 例死于反复肺部感染,1 例死于败血症所致多器官功能衰竭,1 例死于开胸肺活检后所致呼吸衰竭,1 例并发肺栓塞后死于呼吸机相关肺炎。需要注意的是,TBM 患者气管插管时,由于气管管腔扩张,含气囊插管往往不能有效封闭气管,易致漏气及误吸,过度充气又易诱发气管黏膜缺血坏死,故提倡使用无气囊插管并以盐水纱布堵塞喉部。

本研究报道了国内第 2 例女性 TBM 病例,并对国内外 122 例 TBM 的地域、年龄、性别分布,气管、主支气管直径,吸烟史,常见症状、体征,并发症等进行了系统分析。对于无明显诱因的反复下呼吸道感染、呼吸困难患者应警惕本病可能,早期诊断并预防控制呼吸道感染,维持肺功能尤为重要。

[参考文献]

- [1] Roditi GH, Weir J. The association of tracheomegaly and bronchiectasis[J]. Clin Radiol, 1994, 49(9): 608-611
- [2] Woodring JH, Howard RS, Rehm SR. Congenital tracheo-bronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome): a report of 10 cases and review of the literature[J]. J Thorac Imaging, 1991, 6(2): 1-10
- [3] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第二部分)——肺量计检查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(7): 481-486
- [4] 孙兵,代华平. 巨气管支气管症 3 例并文献复习[J].

- 中华结核和呼吸杂志,2011,34(8):600-603
- [5] 江贵源,危燕萍. 巨大气管支气管症 1 例[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2014,13(6):620-621
- [6] 田昭俭,杨新国,庞闽夏. 巨气管支气管症 1 例[J]. 中华放射学杂志,2001,35(11):817
- [7] Krustins E,Kravale Z,Buls A. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly:A literature review[J]. Respir Med,2013,107(12):1822-1828
- [8] 孙玉梅,邵立军,谢钦亮. 气管支气管巨大症 1 例[J]. 放射学实践,2009,24(1):22
- [9] Mitterbauer A,Hoetzenecker K,Birner P,et al. Clinical-radiological,histological and genetic analyses in a lung transplant recipient with Mounier-Kuhn syndrome and end-stage chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Respir J,2015,9(3):375-379
- [10] Krustins E. Mounier-Kuhn syndrome;a systematic analysis of 128 cases published within last 25 years[J]. Clin Respir J,2014,doi:10.1111/crj.12192. [Epub ahead of print]
- [11] Noori F,Abduljawad S,Suffin DM,et al. Mounier-Kuhn syndrome;a case report[J]. Lung,2010,188 (4):353-354
- [12] Payandeh J,McGillivray B,McCauley G,et al. A Clinical classification scheme for tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn Syndrome)[J]. Lung,2015,193(5):815-822
- [收稿日期] 2016-03-13

(上接第 226 页)

- [5] Caini S,Andrade W,Badur S,et al. Temporal patterns of influenza A and B in tropical and temperate countries; what are the lessons for influenza vaccination[J]. PloS One,2016,11(3):e0153410
- [6] Yu H,Alonso WJ,Feng L,et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implication for vaccination strategies;spatio-temporal modeling of surveillance data[J]. PloS Med,2013,10(11):e1001552
- [7] Wang D,Chen L,Ding Y,et al. Viral etiology of medically attended influenza-like illnesses in children less than five years old in Suzhou,China,2011-2014[J]. J Med Virol,2016,88(8):1334-1340
- [8] Ji W,Zhang T,Zhang X,et al. The epidemiology of hospitalized influenza in children,a tow year population-based study in the People's Republic of China[J]. BMC Health Serv Res,2010,10(1):82
- [9] Chiu SS,Lau YL,Chan KH. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong [J]. N Engl J Med. 2002,347(26):2097-2103
- [10] Ramsey CD,Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia[J]. Crit Care Clin,2013,29(4):1069-1086
- [11] Garcia MN,Philpott DC,Murray KO,et al. Clinical predictors of disease severity during the 2009-2010 A (H1N1)influenza virus pandemic in a paediatric population[J]. Epidemiol Infect,2015,143(14):2939-2949
- [12] Li P,Su DJ,Zhang JF,et al. Pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1)virus infection;high-resolution CT findings[J]. Eur J Radiol,2011,80(2):e146-e152
- [13] Rouphael NG,Talati NJ,Vaughan C,et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome[J]. Lancet infect Dis,2007,7(12):814-822
- [14] Demirciolu F,Kazanc E,Gen DB,et al. H1N1 infection-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child [J]. Turk J Haematol,2013,30(4):426-428
- [15] Schultert GS,Zhang M,Fall N,et al. Whole-Exome sequencing reveals mutations in genes linked to hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome in fatal cases of H1N1 influenza [J]. J infect Dis,2016,213(7):1180-1188
- [16] Ishiwada N,Takada N,Okunushi T,et al. Rhabdomyolysis associated with influenza A/H1N1 2009 infection in a pediatric patient[J]. Pediatr Int,2012,54(5):703-705
- [17] Heyne N,Guthoff M,Weisei KC. Rhabdomyolysis and acute kidney injury [J]. N Engl J Med,2009,361(14):1412
- [18] Hung PL,Lin PC,Tseng PL. Influenza-B associated rhabdomyolysis and acute renal failure[J]. Indian Pediatr,2013,50(12):1160-1161
- [收稿日期] 2016-06-23