·临床研究·

肺隔离症临床诊治及基因突变分析

潘良彬[1],冯 宇[1],黄海涛[1],童 星[2],马海涛[1*]

[1]苏州大学附属第一医院胸外科,[2]病理科,江苏 苏州 215001

[摘 要] **目的**:通过总结肺隔离症(pulmonary sequestration,PS)的临床特点,并进行基因突变分析,以期提高临床医生对肺隔离症的认识和诊疗水平。**方法**:对苏州大学附属第一医院2013年1月—2018年12月收治的18例PS患者进行随访,对临床资料进行回顾性分析,并进行全基因组外显子测序。**结果**:本组患者主要症状为咳嗽咳痰,胸部CT表现为肿块性病变(50.00%)和囊性病变(33.33%),动脉供应主要由胸主动脉分支(61.11%)提供,术前误诊率平均为33.33%;18例患者均行手术治疗,10例行肺叶切除,长期随访示患者健康状况良好。全外显子测序发现1例PS患者中HOXB5基因上de novo突变c.C798G,免疫组化显示HOXB5在隔离肺组织中表达升高。**结论**:PS容易误诊,CT血管造影(computed tomography angiography,CTA)等影像检查能提高术前诊断的正确率,手术为首选治疗方案。

[关键词] 肺隔离症;异常血管供应;CTA;HOXB5

[中图分类号] R655.3 [文献标志码] B [文章编号] 1007-4368(2019)12-1805-04

doi:10.7655/NYDXBNS20191223

肺隔离症(pulmonary sequestration,PS)又称支气管肺隔离症,是一种罕见的先天性肺发育畸形。PS约占先天性肺发育畸形的0.2%~6.4%,占肺切除的比例为1.1%~1.8%[1]。PS的病因尚不明确,目前认为是在肺发育过程中原始主动脉与原始肺之间的连接血管未退化,导致高压血流压迫部分肺而形成纤维性变或囊性变,从而形成PS。

PS的解剖特点为存在异常动脉,其主要来自体循环供血,多为胸主动脉及腹主动脉。可分为两种类型:叶内型和叶外型。叶内型肺隔离症(intralabor sequestration,ILS)约占PS的75%[2],ILS与肺组织共用一个脏层胸膜,异常供血动脉主要来源于胸主动脉,约60%的病灶位于左肺下叶,临床症状伴有反复感染。叶外型肺隔离症(extralabor sequestration,ELS)约占25%,往往具有独立的脏层胸膜,异常供血动脉主要来自于腹主动脉,ELS多伴有其他先天性畸形,以膈肌和心脏畸形多见,不易伴发感染。

PS发病率较低,缺乏特异性的症状及体征,导致临床上对该病的的漏诊率和误诊率较高。本文通过分析本院2015年1月—2018年12月收治的18例PS患者的临床诊疗资料并对其进行全外显子测序,通过总结其临床特点及诊疗过程,为临床提供诊治PS更多有价值的经验。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2015年1月—2018年12月苏州大学附属第一医院胸外科收治的18例PS患者的临床资料,以胸部增强CT、CT血管造影(computed tomography angiography,CTA)或手术病理检查发现肺部病灶存在异常动脉供血为诊断标准。患者中,男8例,女10例。年龄19~69岁,平均(38.76±16.67)岁。病变大多位于肺下叶基底段,其中左下肺11例,右下肺7例。回顾性分析其临床特点、影像学表现、诊断及治疗情况 。所有患者每6个月进行1次电话随访。本研究经本院伦理委员会批准,并经患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 全基因组外显子测序和突变分析

对18例患者进行了全基因组外显子测序,采用Illumina nextera全外显子组捕获系统捕获所有的外显子区域。利用Illumina HiSeq2500测序系统进行高通量片段测序,覆盖深度为60×,读长为100 bp,完成样本的全外显子组序列测定,获得全部外显子序列。通过SOAP aligner软件,将所测得编码区序列比对到参考序列上,并通过序列比较,构建完整

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81800279);江苏省自然科学基金青年项目(BK20180197)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:mht_sdfyy@126.com

的外显子与侧翼区DNA序列。通过与公共数据库比对过滤分析，对测序结果进行判读和分析，完成患者和健康对照个体变异位点的准确识别，包括单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）、拷贝数变异（copy number variation，CNV）、插入缺失位点（insertion/deletion，InDel）、结构变异位点（structure variation，SV）等，获得外显子、调控区非同义突变和剪切位点突变集合，挑选出候选致病基因上的突变，并对其父母进行Sanger测序。

1.2.2　免疫组化

免疫组化采用EnVision二步法。抗原修复用pH 6.0枸橼酸缓冲液，高压锅修复3 min，冷却后加入一抗HOXB5，置于4 ℃冰箱过夜，二抗孵育30 min，DAB显色，常规复染，封片。

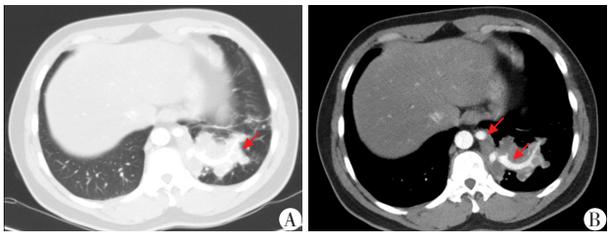
1.3　统计学方法

采用SPSS18.0统计软件包对资料进行统计分析，计数资料以率表示，计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，各组间计数资料的比较采用Fisher exact检验，$P \leqslant 0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

18例中，15例叶内型肺隔离症，主要症状为咳嗽咳痰（5例）、痰中带血（1例）、胸闷（2例）、咯血（3例）、无症状体检（4例）；3例叶外型肺隔离症均无显著临床症状。患者病程6 d~36年，平均病程超过6年，平均住院时间为（8.46 ± 3.69）d 。X线检查6例仅提示肺纹理增多，9例肺野可见团块状或卵圆形高密度影；胸部CT 12例可见不规则肿块状密度增高影，部分可见含气空腔/气液平（图1A）；7例提示肺下叶囊状高密度影，边缘模糊。胸部增强CT可见异常动脉的来源和走行（图1B）。隔离的肺组织异常供血动脉有11例来源于胸主动脉（异常血管支数均为1支），6例来源于腹主动脉（异常血管支数均为1支），1例由腹主动脉和胸主动脉共同供血（异常血管支数为2支）。术前被误诊为肿瘤1例，肺囊肿3例，肺脓肿2例，误诊率33.33%。

患者均行手术治疗，其中开胸手术6例，VATS 12例，行肺叶切除10例（图2）。术后均无严重并发症，无死亡病例。接受VATS患者的术后平均住院时间为（6.56±2.32）d，开胸手术患者的术后平均住院时间为（7.42±2.65）d，差异无统计学意义（P=0.489）。术后病理检查主要为慢性炎症、肺囊性变和支气管扩张（图3），未观察到并发真菌感染、肺结核、非典型增生或肿瘤。治疗后所有患者咳嗽、咳痰明显减少，发热、咯血、咳血丝痰等症状消失，症状好转后出院。通过电话随访，随访期间无复发病例。



A：CT平扫可见左肺下叶密度增高的不规则肿块（箭头）；B：增强CT可见畸形的异常动脉来源于胸主动脉，并在肺隔离组织中走行（箭头）。

图1　CT检查结果

对全部患者进行全外显子组测序，其中1例男性患者发现HOXB5上的突变c.C798G，并收集其父母样本，行该位点的Sanger测序，并未发现该位点，证实该位点为新发de novo突变（图4）。对术中切除的隔离肺组织及周围正常肺组织进行免疫组化实验，发现HOXB5在隔离肺组织中表达明显升高（图5）。

3　讨　论

PS缺乏特异性的症状及体征，临床上容易被误诊为肺炎、肺脓肿、肺囊肿、支气管扩张、肺癌等疾病[3]，PS也可合并其他疾病如肺结核、肺部真菌感染等[4]。本组中15例叶内型PS，患者主要症状为咳嗽

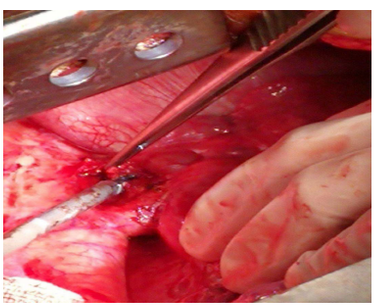


图2　术中探查隔离肺无碳膜沉着，呈鲜红色，可见供血血管由胸主动脉发出

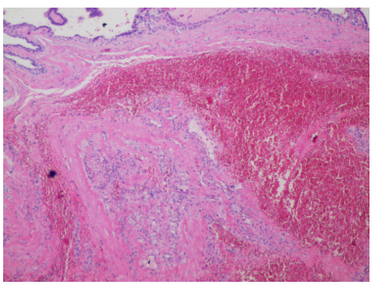


图3　粗大畸形的肌型体血管纤维化伴出血，及炎细胞浸润，支气管腔有纤毛柱状上皮（HE，×40）

咳痰(5例)、痰中带血(1例)、胸闷(2例)、咯血(3例)、无症状体检(4例)；3例叶外型肺PS患者均无显著临床症状。本组中，咳嗽、咳痰为PS最常见症状，与文献报道基本一致[5]，部分患者甚至无任何不适症，表明PS临床症状缺乏特异性。

X线和胸部CT平扫对于PS诊断不具有明显的特异性，胸部增强CT扫描发现异常滋养动脉分支血管与病灶相通即可确诊PS，Sun等[6]的研究中86%患者由胸部增强CT发现。由于胸部增强CT有时也会因扫描层数的限制，导致不能发现较小的异常血管，此外也不能完整显示出异常动脉的走行趋势。因此，在对临床中疑似PS的患者进行诊断时建议使用CTA诊断方式[7]，能更直观地显示异常滋养血管的起源、走形及分支。该项检查使得PS的临床诊断准确性进一步提高，而且是无创性的，因此逐渐替代数字减影血管造影术(digital subtraction angiography，DSA)成为诊断PS的金标准。

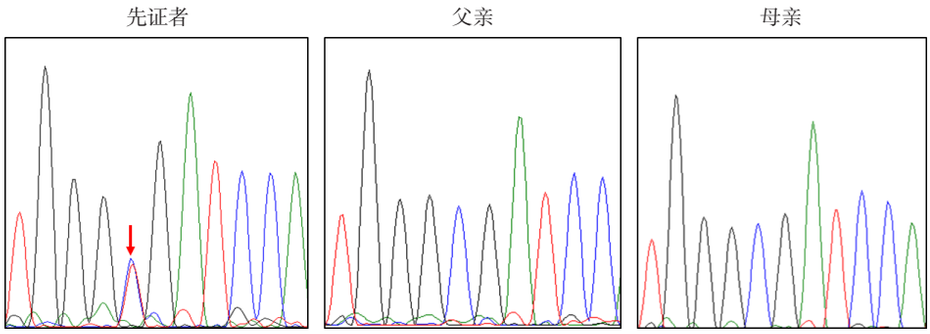


图4　全外显子测序在1个PS家系中发现1个de novo突变HOXB5 c.C798G(箭头)

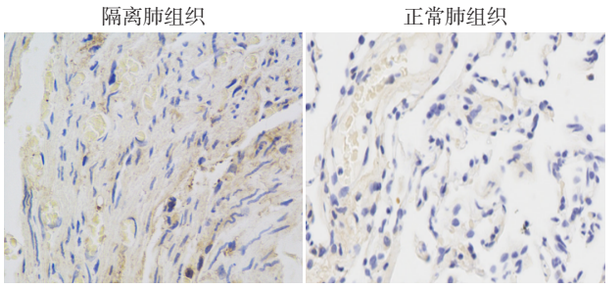


图5　HOXB5在隔离肺组织中表达明显升高(免疫组化，×100)

PS的隔离肺组织并没有呼吸功能，所以没有碳膜沉着，在手术过程中进行探查时常呈现为鲜红色。PS患者的异常动脉大都为1支，也有部分患者会达到2支及以上；直径为0.4~1.2 cm，有少数动脉会呈现出较粗的状态。手术为治疗PS的首选，对隔离肺组织或病变肺叶进行切除是PS根治的唯一手段[8]。叶外型PS仅需病灶切除，而叶内型PS大多数需要行肺叶切除。手术方式有传统的开胸术、电视胸腔镜辅助术VATS、介入栓塞术等。传统的后外侧切口开胸手术式可对病灶进行有效切除，疗效确切，但手术切口及创伤过大，术后恢复缓慢[9]。电视胸腔镜辅助手术(video assistedthoracoscopic surgery，VATS)等微创手术的快速发展，其具有的切口美观、损伤小、恢复快等优点，且同时具有诊断及治疗的功能，在一定程度取代了传统开胸手术，已有多中心研究表明采用胸腔镜对肺叶进行切除在缩短住院时长、提高生存质量、减少并发症等方面均具有明显优势[10-11]。Volpe等[12]研究表明PS的手术切除中VATS和后外侧开胸术都是可行的主要治疗方法，而当肺部病变较小时(<3 cm)也可考虑介入栓塞术。本研究中开胸手术切除6例，平均住院时间为(7.42±2.65)d；VATS切除12例，平均住院时间为(6.56±2.32)d，差异无统计学意义(P=0.489)。患者经手术治疗后多有良好预后。本组患者均治愈出院。因PS有恶变或合并其他肺部恶性肿瘤的可能性，因此对于已治疗好转的患者仍需定期随访。

关于PS的病因学目前研究甚少，随着诊断技术和流行病学研究的发展，越来越多的证据显示，作为一种复杂性疾病，环境因素和胚胎期遗传因素共同作用是导致胚胎时期心肺系统发育异常的主要因素，外显子组测序能够直接发现与蛋白质功能变异相关的遗传突变，所以目前外显子组测序技术已经全面应用到寻找与各种复杂疾病相关的易感基因和致病基因的研究中。本研究对患者进行全外显子组测序，发现1个HOXB5基因上的de novo突变c.C798G。正常胎肺中HOXB5表达较高，而成人肺组织中较少，故提示HOXB5在肺发育成熟中发挥重要作用，有文献报道在肺形成过程中HOXB5对正常气道的形成起决定性作用，所以同源盒基因HOXB-5的异常表达可能与PS的发生密切相关[12]。

总之，大多数PS患者比较年轻，临床症状并没有显著的特异性，因此 在临床诊断过程中经常被误诊为普通肺炎、肺囊肿合并感染、支气管扩张、肿瘤等病症，这对治疗过程也造成了一定影响。目前PS漏诊率、误诊率较高，影像学检查发现异常供血动脉是确诊PS的关键，胸片可作为常规筛查，胸部增强CT及三维血管重建为确诊首选，通过上述检查技术发现异常的主动脉供血血管是PS诊断的关键，手术切除目前仍然是该病首选的治疗方法。因PS有恶变或合并其他肺部恶性肿瘤的可能性，因此对于已治疗好转的患者仍需定期随访。

[参考文献]

[1] Montjoy C, Hadique S, Graeber G, et al. Intralobar bronchopulmonary sequestra in adults over age 50: case series and review[J]. W V Med J, 2012, 108(5): 8-13

[2] Lee JH, Kim MJ. Intradiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration in adult[J]. J Cardiothorac Surg, 2014, 9: 112

[3] Bema P, lebedel D, Assouad J, et al. Pulmonary sequestration and aspergillosis U[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 27(1): 28-31

[4] 范 骏，陈 亮，朱 全，等.叶内型肺隔离症的开胸和胸脱镜肺叶切除术比较[J]. 南京医科大学学报(自然科学学报)，2016，36(3)：370-375

[5] Tashtoush B, Memarpour R, Gonzalez J, et al. Pulmonary sequestration: a 29 patient case series andreview[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(12): AC05-AC08

[6] Sun X, Xiao Y. Pulmonary sequestration in adult patients: a retrospective study[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 48(2): 279-282

[7] Wang H, Kalfa D, Rosenbaum MS, et al. Scimitar syndrome in children and adults: natural history, outcomes, and risk analysis[J]. Ann Thorac Surg. 2018, 105(2): 592-598

[8] Petty L, Joseph A, Sanchez J . Case report: pulmonary sequestration in an adult[J]. Radiol Case Rep, 2017, 13(1): 21-23

[9] Paul S, Altorki NK, Sheng SB, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbi dity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(2): 366-378

[10] Wang LM, Cao JL, Hu J. Video-assisted thoracic surgery for pulmonary sequestration: a safe alternative procedure[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(1): 31-36

[11] Zhang SX, Wang HD, Yang K, et al. Retrospective review of the diagnosis and treatment of pulmonary sequestration in 28 patients: surgery or endovascular techniques[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12): 5153-5160

[12] Volpe MV, Archavachotikul K, Bhan I, et al. Association of bronchopulmonary sequestration with expression of the homeobox protein Hoxb-5[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(12): 1817-1819

[收稿日期] 2019-03-13

我刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
http://jnmu.njmu.edu.cn/即可在线投稿并查询
稿件审理情况。