

基于CT的空洞特征在耐药肺结核的影像诊断价值

郑秋婷¹, 郭琳², 夏丽², 罗伟军¹, 钟钺¹, 邓莹莹³, 许传军⁴, 刘远明^{1,2}, 陆普选¹

1. 深圳市慢性病防治中心医学影像科, 广东 深圳 518020; 2. 深圳市智影医疗科技有限公司, 广东 深圳 518109; 3. 深圳市盐田区人民医院影像科, 广东 深圳 518081; 4. 南京市第二人民医院影像科, 江苏 南京 210000

【摘要】分析基于CT的空洞特征对耐药肺结核(DR-PTB)及药物敏感肺结核(DS-PTB)患者影像诊断的价值,提高DR-PTB的CT诊断及鉴别诊断水平。回顾性收集明确诊断的323例DR-PTB患者和160例DS-PTB患者,对不同组别患者空洞的发生率、累及肺叶、空洞个数、结节(肿块)或实变中出现空洞、空洞的外内径大小及圆度、空洞壁的厚度进行统计学分析。结果显示,DR-PTB组的空洞发生率、空洞个数、多发空洞和累及3个及以上肺叶者的比例、肺内结节(肿块)中出现空洞的比例均明显高于DS-PTB组,且DR-PTB患者空洞分布更为广泛,DS-PTB与不同类型DR-PTB以及不同类型DR-PTB组间在空洞外径、内径和空洞壁厚度平均值方面的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。CT空洞特征对DR-PTB与DS-PTB具有鉴别诊断价值。

【关键词】肺结核; 空洞; 鉴别诊断; 计算机体层摄影术

【中图分类号】R318;R816.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2024)04-0413-08

Diagnostic value of CT cavity features in drug-resistant pulmonary tuberculosis

ZHENG Qiuting¹, GUO Lin², XIA Li², LUO Weijun¹, ZHONG Cheng¹, DENG Yingying³, XU Chuanjun⁴, LURE Y.M. Fleming^{1,2}, LU Puxuan¹

1. Department of Medical Imaging, Shenzhen Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518020, China; 2. Shenzhen Zhiying Medical Imaging Co., Ltd., Shenzhen 518109, China; 3. Department of Imaging, Yantian District People's Hospital, Shenzhen 518081, China; 4. Department of Imaging, Nanjing Second People's Hospital, Nanjing 210000, China

Abstract: The diagnostic value of cavity features in CT for drug-resistant pulmonary tuberculosis (DR-PTB) and drug-sensitive pulmonary tuberculosis (DS-PTB) is analyzed for improving the CT diagnosis and differential diagnosis of DR-PTB. A retrospective study is conducted on 323 DR-PTB patients and 160 DS-PTB. DR-PTB and DS-PTB groups are compared in terms of the incidence of cavities, lung involvement, the number of cavities, the appearance of cavities in nodules (masses) or consolidation, the size and roundness of the outer and inner diameters of cavities, and the thickness of cavity walls. Compared with DS-PTB group, DR-PTB group has higher incidence of cavities, more cavities. The ratio of multiple cavities and 3 or more lung lobes involved and the ratio of cavities in pulmonary nodules (mass) in DR-PTB patients are significantly higher than those in DS-PTB group. Cavities are more widely distributed in DR-PTB patients. There are significant differences in CT cavity features, including the external diameter, internal diameter, and mean cavity wall thickness for DS-PTB and different types of DR-PTB, as well as within groups of different types of DR-PTB ($P<0.05$). CT features based on cavitation have significant values in distinguishing DR-PTB and DS-PTB.

Keywords: pulmonary tuberculosis; cavity; differential diagnosis; computed tomography

【收稿日期】2023-10-26

【基金项目】国家重点研发计划(2019YFE0121400); 深圳市科技计划(KQTD2017033110081833, JCYJ20190813153413160, JSGG20201102162802008, JCYJ20220531093817040); 广州市科技计划(2023A03J0536, 2024A03J0583)

【作者简介】郑秋婷, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 感染与传染病影像学, E-mail: triangle525@126.com; 郭琳, 博士, 研究方向: 人工智能与医学影像, E-mail: guolin913@outlook.com (郑秋婷与郭琳为共同第一作者)

【通信作者】陆普选, 主任医师, 研究方向: 感染与传染病影像学, E-mail: Lupuxuan@126.com; 刘远明, 博士, 教授, 研究方向: 机器学习与人工智能神经网络, E-mail: f.lure@hotmail.com (陆普选与刘远明为共同通信作者)

前言

耐药肺结核 (Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis, DR-PTB) 是指结核分枝杆菌主要通过其基因组中耐药相关基因发生点突变来获得耐药性, 使得结核病患者对使用的一种或一种以上的抗结核药物有抵抗性^[1-3], 由于发现和治疗的不足现已成为世界结核病防控工作中亟待解决的难题^[4]。据 WHO 发布的《2022 年全球结核病报告》显示, DR-PTB 的负担在 2020~2021 年有所增加。2021 年新患者中利福平耐药结核病 (Rifampicin Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis, RR-PTB) 为 45 万例, 其中只有 36% 需要治疗的患者得到治疗, 而且全球 DR-PTB 的治疗成功率为 60%, 仍然很低^[5-6]。目前我国结核病实验室常用的细菌学诊断方法仍以涂片镜检、培养 (固体法或液体法) 和传统药敏试验为主, 因敏感度低、耗时较长, 均难以实现对结核患者的早期诊断和治疗^[7]。越来越多的分子生物学诊断技术被应用于结核病实验室诊断, 但是检查费用较高, 且面临阳性预测值不高的问题^[8]。胸部影像学被广泛用于结核病特别是肺结核的诊断^[9], 但迄今有关 DR-PTB 影像征象的研究仍有限, 根据文献报道, 空洞可能为 DR-PTB 和药敏肺结核 (Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis, DS-PTB) 鉴别诊断中较有意义的异质性改变^[10-12]。但是目前相关研究具有一定的局限性, 一些研究报告病例数较少, 部分研究中患者实验室检查确诊时间与影像检查时间难以明确, 很多研究也只是对 DS-PTB 和耐多药肺结核 (Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis, MDR-PTB) 进行对比分析, 未纳入其他类型的 DR-PTB^[10-11, 13]。因此, 本研究纳入实验室检查与影像检查时间明确的患者, 且涵盖 DR-PTB 的 4 种不同类型, 通过 CT 分析不同类型 DR-PTB 及 DS-PTB 患者的空洞特征, 以提高 DR-PTB 的 CT 诊断及鉴别诊断水平。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 患者资料 本研究回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月深圳市慢性病防治中心收治的 DR-PTB 患者 323 例, 其中 MDR-PTB 组 86 例、广泛耐药肺结核 (Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis, XDR-PTB) 组 27 例 [其中含准广泛耐药肺结核 (Pre-Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis, pre-XDR-PTB) 1 例]、单耐药肺结核 (Mono-Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis, MR-PTB) 组 157 例 [其中含单耐利福平耐药

(Rifampicin Mono-Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis, RMR-PTB) 60 例]、多耐药肺结核 (Poly-Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis, PDR-PTB) 组 53 例; 同时纳入同期由该中心收治并确诊的 DS-PTB 患者 160 例。本研究经深圳市慢性病防治中心伦理委员会批准, 属观察性回顾性研究, 所有患者资料均为匿名分析, 伦理委员会批准豁免知情同意。

1.1.2 纳入标准 (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 临床诊断为肺结核; (3) 传统 DST 结果有效; (4) 痰涂片标本显示结核抗酸杆菌或痰培养分离出结核分枝杆菌阳性; (5) 确诊为肺结核后 90 d 内进行 CT 检查。

1.1.3 排除标准 (1) 年龄 < 18 岁; (2) 影像资料不全; (3) 怀孕; (4) 混合感染非结核分枝杆菌。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 所有患者均接受西门子 SOMATOM Scope 16 排螺旋 CT 胸部平扫。患者平卧, 检查前, 指导患者练习屏气、吸气。扫描时, 深吸气后在屏气状态下从肺尖扫描至横膈水平。扫描条件: 探测器准直 16 mm × 1.2 mm; 旋转时间 0.8 s; 螺距 0.8; 管电压 130 kV; 管电流 100 mA, 使用自动管电流调制; 层厚 10 mm, 层距 10 mm。

1.2.2 图像标注 由两名在胸部放射诊断方面有丰富经验且具有中级职称的放射科医生采用双盲法分别独立对 CT 图像进行观察、分析和标注。两名医生在每层 CT 图像的标注区域均会产生相应的 Dice 相似性系数 (Dice Similarity Coefficient, DSC), 如果 DSC 值 ≥ 0.95, 则将它们平均值作为病灶的金标准; 否则, 高级职称放射科医生将再次审查标注图像, 并将高级医生的标注区域作为金标准。记录空洞累及肺叶 (六分法: 右肺分为右肺上叶、右肺中叶、右肺下叶; 左肺分为: 左肺上叶尖后段+前段、左肺上叶舌段、左肺下叶)^[14]、计算空洞个数、辨别出结节 (肿块) 或实变中出现空洞^[12, 15-16]的个数。意见不一致时, 由高级职称放射科医生进行复核及最终确认。在开始标注工作之前, 中级及高级职称放射科医生均经历严格的标注规则培训, 包括熟悉标注工具, 对实变空洞、结节或肿块空洞等的标注规则达成一致。

所有数据的病变勾画上传至智影影像云平台 (深圳市智影医疗科技有限公司), 上述两名中级职称医生采用双盲法对 CT 图像进行观察和空洞病灶区域勾勒。具体地, 在肺窗上 (W: 1 500; L: -500) 手动勾画出病灶的感兴趣区 (Voxel of Interests, VOI) (图 1)。勾画过程中, 轮廓线贴近空洞的外缘, 确保 VOI 完全包括空洞的洞壁和腔体。如果空洞外周有实性或渗出性病变与洞壁部分重叠, 导致洞壁显示

不清,医生会参照其余部分空洞壁的厚度和内壁的走势进行勾画;如果为多发空洞,则每个空洞都被单独勾画为一个VOI;如果2个或多个空洞紧密相连或呈多房状,则按1个病灶处理。经统计,323例患者的CT图像共有683个VOI空洞。

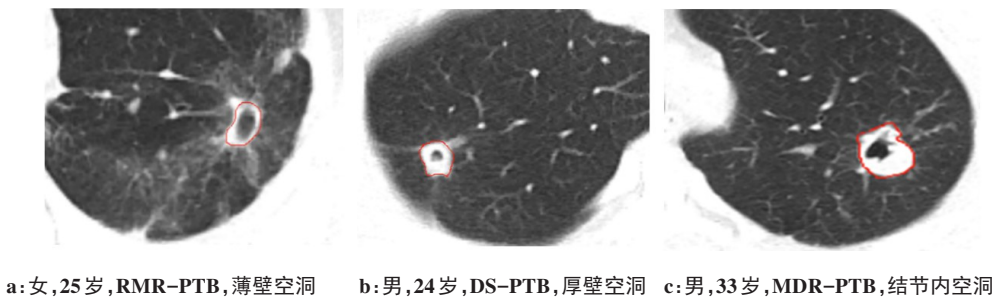


图1 医生利用手法勾画出空洞病灶的VOI(红圈)
Figure 1 VOI (red circle) of the cavity lesion outlined by the radiologists

1.2.3 特征提取 针对目标数据,基于勾勒的空洞,手动分割VOI,并通过基于特征值分解协方差矩阵实现的算法对提取的空洞特征做主成分分析(Principal Component Analysis, PCA),提取出空洞特征性数据(图2),包括CT空洞病灶尺寸参数(最大值、最小值、平均径、壁厚等)以及CT空洞影像特征(圆度)。考虑到空洞的形状不规则,长短径采用最小外接矩形进行获取,包含空洞外径和内径的最大值、最小值、平均值和圆度;空洞壁的厚度采用以空洞内壁的几何中心向外辐射的方式测量各个角度的壁厚,计算出空洞壁厚度的最大值、最小值、平均值。

(1)空洞病灶外径/内径参数:①最大径为确定标注区域中心点位置,过中心点位置的最大直径;②最小径为确定标注区域中心点位置,过中心点位置的

最小直径;③平均径为确定标注区域中心点位置,过中心点位置的所有直径的均值。当标注区域为外环时,所得到的参数为最大外径、最小外径、平均外径;当标注区域为内环时,所得到的参数为最大内径、最小内径、平均内径。

(2)圆度:采用公式 $4 \times \pi \times \text{area} / p^2$ 进行计算,其中,area表示标注区域面积,p表示区域周长。范围0~1,越接近于1,即越圆。

(3)空洞壁厚参数:①厚度最大值为确定标注区域位置,外壁与内壁之间的最大圆环距离;②厚度最小值为确定标注区域位置,外壁与内壁之间的最小圆环距离;③厚度平均值为确定标注区域位置,所有外壁与内壁之间距离的平均值。

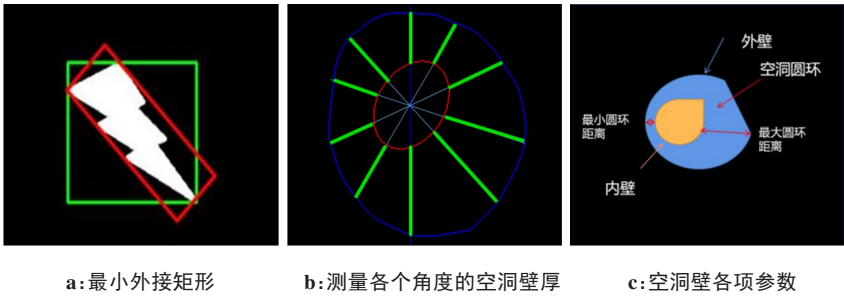


图2 空洞特征参数测量
Figure 2 Measurement of cavity characteristic parameters

1.2.4 统计学分析 采用SPSS 26.0软件对各组各类空洞的特征进行统计学分析,计数资料以频数和百分比表示,使用t检验评估DR-PTB与DS-PTB之间,DS-PTB与不同类型DR-PTB之间年龄和空洞特征的分布差异;使用方差分析评估不同类型DR-PTB之间

年龄和空洞特征的分布差异;使用皮尔逊卡方检验评估DR-PTB与DS-PTB之间,不同类型DR-PTB之间性别和各影像征象发生率的分布差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DR-PTB与DS-PTB患者的性别和年龄统计资料

DR-PTB与DS-PTB两组之间的性别差异具有统计学意义($P=0.015$),但两组之间的年龄差异无统计学意义($P=0.073$)(表1)。DS-PTB与不同类型DR-PTB之间的年龄差异无统计学意义,不同类型DR-PTB之间的性别与年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

表1 DS-PTB与DR-PTB患者的性别和年龄统计资料
Table 1 Gender and age statistics of DS-PTB and DR-PTB patients

组别	性别		年龄/岁
	男	女	
DS-PTB($n=160$)	91(29.3%)	69(40.1%)	37.37±14.25
DR-PTB($n=323$)	220(68.1%)	103(59.9%)	34.99±12.51
χ^2/t 值	5.892		-1.798
P 值	0.015		0.073

表2 不同类型DR-PTB与DS-PTB患者的性别和年龄统计资料
Table 2 Gender and age statistics of different types of DR-PTB patients

组别	性别		年龄/岁
	男	女	
MDR-PTB($n=86$)	62(19.9%)	24(14.0%)*	33.97±12.72
XDR-PTB($n=27$)	16(5.1%)	11(6.4%)	33.26±10.85
MR-PTB($n=157$)	110(35.4%)	47(27.3%)*	36.31±13.06
PDR-PTB($n=53$)	32(10.3%)	21(12.2%)	33.60±11.14
χ^2/F 值	3.337		0.396
P 值	0.342		0.529

与DS-PTB组比较,* $P<0.05$

2.2 DR-PTB与DS-PTB患者的空洞发生率和累及范围

DR-PTB患者的空洞个数和空洞发生率均明显高于DS-PTB患者,且差异均具有统计学意义($P<0.05$)。不同类型DR-PTB之间的空洞发生率的差异具有统计学意义($P=0.027$),MDR-PTB与XDR-PTB的空洞发生率几乎一致,是几种类型DR-PTB中空洞发生率最高的,次之为MR-PTB,PDR-TB空洞发生率最低;但空洞个数的差异没有统计学意义($P=0.564$)。此外,DS-PTB与DR-PTB、DS-PTB与MDR-PTB和MR-PTB之间出现多发空洞(空洞数目超过3个)的例数差异具有统计学意义($P<0.05$),反映多发空洞与DR-PTB的发生密切相关。DR-PTB患者空洞分布更为广泛,累及3个及以上肺叶者的比例明显高于DS-PTB患者,分别为7.1%与0.6%,差异具有统计学意义($P=0.002$)。不同组别的DR-PTB患者空洞分布范围均比DS-PTB更广泛。不同类型DR-PTB之间的空洞分布范围差异不具有统计学意义($P=0.838$)。详见表3和表4。图3为一例MDR-PTB患者的多发空洞影,图4为一例DS-PTB患者的多发空洞影。

2.3 DR-PTB与DS-PTB患者在肺内结节(肿块)和实变中的空洞发生情况

为进一步分析CT空洞特征对提示耐药性的价值,分别针对肺内结节(肿块)和实变中的有无空洞,探讨DS-PTB与DR-PTB、DS-PTB与不同类型DR-PTB之间出现肺内结节(肿块)空洞的例数差异。通过对有无空洞的统计学分析发现DR-PTB患者在肺内结节(肿块)中出现空洞的比例高于DS-PTB患者,且差异具有统计学意义($P=0.030$),详见表5。图5为一例XDR-PTB的结节内空洞影。

表3 DS-PTB和DR-PTB患者的空洞发生率及分布情况[例(%)]
Table 3 The incidence and distribution of cavities in DS-PTB and DR-PTB patients [cases (%)]

组别	空洞		空洞数目(个)		累及肺叶(个)	
	有($n=210$)	无($n=273$)	≤2($n=399$)	>2($n=84$)	≤2($n=459$)	>2($n=24$)
DS-PTB	38(23.8)	122(76.2)	154(96.3)	6(3.7)	159(99.4)	1(0.6)
DR-PTB	172(53.3)	151(46.7)	245(78.6)	78(21.4)	300(92.9)	23(7.1)
χ^2 值	37.893		30.990		9.561	
P 值	<0.001		<0.001		0.002	

通过对有无空洞的统计学分析,研究发现DR-PTB患者在肺内实变中出现空洞的比例高于DS-PTB患者,但差异无统计学意义($P=0.264$)。但是,DS-PTB

与XDR-PTB组间在肺内实变中出现空洞比例的差异有统计学意义($P<0.05$),不同类型DR-PTB组间在肺内实变中出现空洞比例的差异无统计学意义

表 4 不同类型 DR-PTB 患者的空洞发生率及分布情况[例(%)]

Table 4 The incidence and distribution of cavities in different types of DR-PTB patients [cases (%)]

组别	空洞		空洞数目(个)		累及肺叶(个)	
	无(n=273)	有(n=210)	≤2(n=399)	>2(n=84)	≤2(n=459)	>2(n=24)
MDR-PTB	31(36.0)	55(64.0)*	62(72.1)	24(27.9)*	79(91.9)	7(8.1)*
XDR-PTB	10(37.0)	17(63.0)*	19(70.4)	8(29.6)*	26(96.3)	1(3.7)
MR-PTB	75(47.8)	82(52.2)*	121(77.1)	36(22.9)*	145(92.4)	12(7.6)*
PDR-PTB	35(66.0)	18(34.0)	43(81.1)	10(18.9)*	50(94.3)	3(5.7)
χ ² 值	12.967		2.040		0.847	
P 值	0.027		0.564		0.838	

与 DS-PTB 组比较, *P<0.05

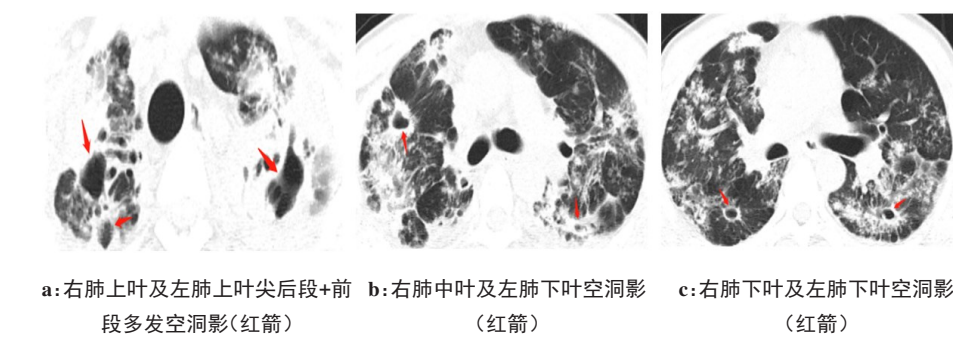


图 3 男, 33 岁, MDR-PTB

Figure 3 Male, 33 years old, MDR-PTB

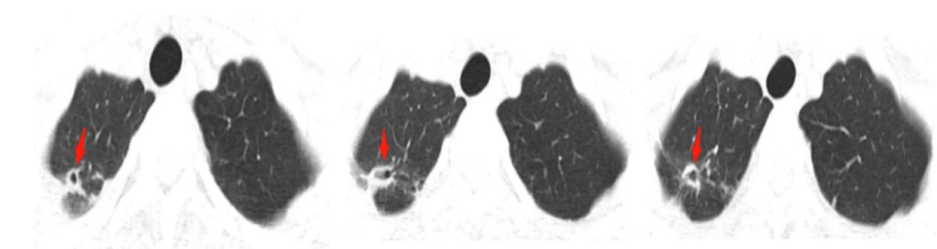


图 4 男, 26 岁, DS-PTB, 连续 3 个层面示右肺上叶一空洞影(红箭)

Figure 4 Male, 26 years old, DS-PTB, a hollow shadow (red arrow) of the upper lobe of the right lung showing in the 3 consecutive CT slices

表 5 DS-PTB 和 DR-PTB 患者肺内结节(肿块)和实变中出现空洞的例数[例(%)]

Table 5 The number of cases with cavities in pulmonary nodules (masses) and consolidation in DS-PTB and DR-PTB patients [cases (%)]

组别	结节空洞		实变空洞	
	无	有	无	有
DS-PTB	159(99.4)	1(0.6)	157(98.1)	3(1.9)
DR-PTB	307(95.0)	16(5.0)	309(95.7)	14(4.3)
χ ² 值	5.904		1.906	
P 值	0.030		0.264	

($P=0.776$), 其中, XDR-PTB 患者出现的概率较高, 为 14.8%, MDR-PTB 患者出现的概率最低, 仅为 2.3%, 详见表 6。图 6 为一例 XDR-PTB 实变内空洞。

2.4 空洞的特征

DR-PTB 患者空洞外径最大值为 69 mm, 最小值为 4 mm; DS-PTB 患者空洞外径最大值为 62 mm, 最小值为 6 mm。DR-PTB 患标准差者空洞内径最大值为 62 mm, 最小值为 1 mm; DS-PTB 患者空洞内径最大值为 40 mm, 最小值为 2 mm。DR-PTB 患者空洞壁厚度最大值为 46 mm, 最小值为 0 mm(无壁空洞); DS-PTB 患者空洞壁厚度

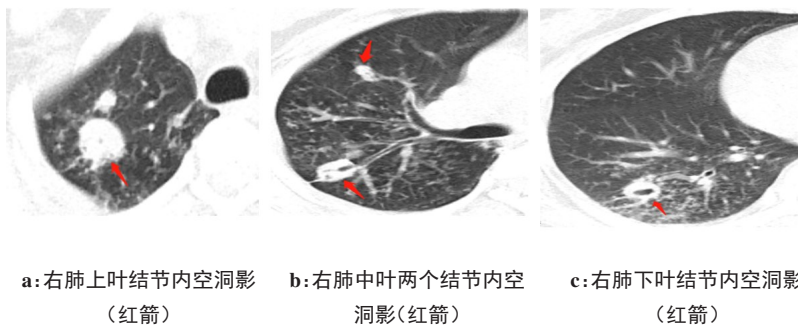


图5 女,45岁,XDR-PTB
Figure 5 Female, 45 years old, XDR-PTB

表6 不同类型DR-PTB患者肺内结节(肿块)和实变中出现空洞的例数[例(%)]

Table 6 The number of cases with cavities in pulmonary nodules (masses) and consolidation in different types of DR-PTB patients [cases (%)]

组别	结节空洞		实变空洞	
	无	有	无	有
MDR-PTB	83(96.5)	3(3.5)	84(97.7)	2(2.3)
XDR-PTB	25(92.6)	2(7.4)	23(85.2)	4(14.8)*
MR-PTB	148(94.3)	9(5.7)*	153(97.5)	4(2.5)
PDR-PTB	51(96.2)	2(3.8)	49(92.5)	4(7.5)
χ^2 值	1.096		1.115	
P 值	0.763		0.776	

与DS-PTB组比较,* $P<0.05$

最大值为38 mm,最小值为0 mm(无壁空洞)。

DR-PTB与DS-PTB在空洞外径、空洞内径和空洞壁厚度平均值方面的空洞特征之间的差异均没有统计学意义($P>0.05$)(表7)。DS-PTB与不同类型DR-PTB组间在不同空洞特征之间的差异仅在DS-PTB与PDR-PTB组间的空洞壁厚度平均值有统计学意义($P<0.05$),其他均没有统计学意义($P>0.05$);不同类型DR-PTB组间在空洞外径、空洞内径和空洞壁厚度平均值方面的差异均具有统计学意义($P<0.05$),而在空洞外径、空洞内径圆度方面的差异均没有统计学意义($P>0.05$)(表8)。

3 讨论

本研究通过CT探究DS-PTB和不同类型DR-PTB

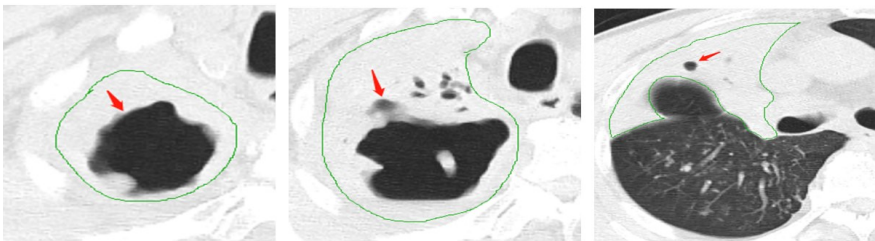


图6 男,60岁,XDR-PTB,右肺上叶实变(绿圈)内空洞影(红箭)
Figure 6 Male, 60 years old, XDR-PTB, the hollow shadow (red arrow) in the right upper lobe consolidation (green circle)

表7 DS-PTB和DR-PTB患者空洞特征比较(mm)
Table 7 Comparison of cavity characteristics in DS-PTB and DR-PTB patients (mm)

组别	空洞外径		空洞内径		空洞壁厚度
	平均值	圆度	平均值	圆度	
DS-PTB	18.18±6.98	0.502±0.088	8.61±4.31	0.470±0.104	4.60±2.06
DR-PTB	17.53±8.56	0.500±0.083	9.03±5.52	0.472±0.097	4.10±2.26
t 值	0.440	0.099	0.444	0.144	1.237
P 值	0.660	0.921	0.657	0.886	0.195

表8 不同类型DR-PTB患者空洞特征比较(mm)
Table 8 Comparison of cavity characteristics in different types of DR-PTB patients (mm)

组别	空洞外径		空洞内径		空洞壁厚度
	平均值	圆度	平均值	圆度	
MDR-PTB	15.71±5.92	0.477±0.061	7.44±3.34	0.472±0.074	3.95±1.68
XDR-PTB	22.88±10.33	0.516±0.085	11.35±7.42	0.506±0.089	5.59±2.53
MR-PTB	17.28±9.23	0.514±0.092	8.95±5.41	0.468±0.106	4.05±2.57
PDR-PTB	19.17±8.80	0.493±0.088	12.06±7.49	0.461±0.119	3.44±1.42*
F值	3.427	2.486	4.618	0.808	3.191
P值	0.019	0.062	0.004	0.491	0.025

与DS-PTB组比较,*P<0.05

组在空洞特征上的差异,从而评估CT空洞特征对耐药结核的影像诊断价值。不同于以往的研究仅对DS-PTB和DR-PTB进行对比分析^[17-18],本研究还对DR-PTB进行进一步的分型。另外,本研究的创新性还在于通过基于特征值分解协方差矩阵实现的PCA算法对提取的空洞特征进行分析,筛选出空洞外内径的大小、壁厚、数量、圆度等几个重要特征值,且首次引入空洞圆度这一特征参数进行对比分析。

本研究发现DR-PTB患者结核空洞的发生率明显高于DS-PTB患者,累及的范围更广,原因可能是洞壁是良好的血药屏障,使得腔内难以达到有效的药物浓度,导致细菌负荷高,增加分枝杆菌基因突变的可能^[19]。DR-PTB中基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMP-9)较DS-PTB高水平表达,而MMP-9能有效发挥较强的细胞外基质降解能力,促进严重感染,引起空洞增多、增大^[20]。DR-PTB患者一般病程时间比较长,治疗效果不如DS-PTB患者,肺部组织反复受到破坏,肺内病灶反复播散导致空洞病灶分布广泛^[21-23]。

除空洞发生率,本研究还发现DR-PTB患者比DS-PTB患者更容易出现多发空洞,即肺内空洞数量≥3,这与过往研究结论一致^[10-11,24]。这可能是因为初始及二级的肉芽肿在DR-PTB更易形成,而肺内肉芽肿往往容易发生干酪性坏死、排出形成空洞^[25]。且研究发现不同DR-PTB组分别与DS-PTB患者的多发空洞差异均具有统计学意义(P<0.05)。此外,DR-PTB患者中结节(肿块)或实变中出现空洞的几率更大,因此,当CT显示结核患者肺内出现结节(肿块)或实变空洞时,都要怀疑有耐药的可能,提示临床及时完善实验室检查协诊。

在空洞外径、空洞内径和空洞壁厚度平均值方

面,研究发现不同类型DR-PTB的组间差异均具有统计学意义。考虑是因为部分DR-PTB患者病程短、进展快,未能及时排出干酪性坏死物质,从而形成因坏死物潴留而成的厚壁大空洞;而那些病程长,进展慢的DR-PTB患者则会因为成纤维细胞的聚集形成纤维厚壁空洞。另外,研究发现DR-PTB患者的空洞壁常较厚,同时分布不规律,增厚的洞壁会减少抗结核药物从血液中的渗透。因此,空洞被认为耐药结核的生物学基础。但是,DR-PTB与DS-PTB患者在空洞外径、空洞内径平均值或是圆度,以及空洞壁厚度平均值的差异没有统计学意义,考虑是本次入组的DR-PTB患者中,部分患者病程短,空洞小,甚至有些出现无壁空洞,造成该统计学结果的出现。接下来的研究将扩大样本量并引入多中心数据继续进一步分析,以消除单中心数据可能带来的偏差。

综上所述,本研究通过连续纳入3年收治的483例明确诊断的肺结核患者,对照分析不同类型DR-PTB及DS-PTB患者的CT空洞特征。结果显示DR-PTB患者空洞分布更为广泛,多发空洞,累及3个及以上肺叶者的比例以及肺内结节(肿块)中出现空洞的比例明显高于DS-PTB患者。因此,空洞的存在可能预示着较差的治疗效果和较高的耐药风险,当出现患者出现空洞个数多(≥3个)、累及范围广(≥3个肺叶)、肺内结节(肿块)或实变中出现空洞,则高度提示耐药的可能。

本研究存在的不足:①空洞病灶的勾画均由人工完成,虽组建了放射科医生团队并引入平局规则和DSC值,但仍有可能引入一定程度的随机误差;②本研究侧重对空洞的一阶统计特征和形态大小特征探究其在DR-PTB影像诊断及鉴别的价值,下一步将利用CT影像组学对空洞的纹理和小波特征等进行更为全面的研究并建立模型,开展验证工作。

【参考文献】

- [1] 皮锐, 柳清云, 高谦. 耐药结核分枝杆菌的适应性代价与补偿性进化[J]. 微生物与感染, 2017, 12(6): 362-368.
Pi R, Liu QY, Gao Q. Fitness cost and compensatory evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Journal of Microbes and Infections, 2017, 12(6): 362-368.
- [2] 郑伟, 田甜, 王琦, 等. 结核分枝杆菌的耐药机制研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(11): 1044-1052.
Zheng W, Tian T, Wang Q, et al. Research progress on the drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2021, 37(11): 1044-1052.
- [3] Yu WY, Lu PX, Tan WG. Tuberculosis control in migrating population [M]. Singapore: Springer Singapore, 2020.
- [4] Hu Y, Hoffner S, Jiang WL, et al. Extensive transmission of isoniazid resistant *M. tuberculosis* and its association with increased multidrug-resistant TB in two rural counties of eastern China: a molecular epidemiological study[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 43.
- [5] WHO. Global tuberculosis report 2022[EB/OL]. [2023-05-06]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- [6] 卢春容, 房宏霞, 陆普选, 等. WHO 2021 年全球结核病报告: 全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 368-372.
Lu CR, Fang HX, Lu PX, et al. The global tuberculosis report 2021: key data analysis for China and the global world[J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2021, 6(4): 368-372.
- [7] 卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009. Disease Prevention and Control Bureau of the Ministry of Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Standardized operation and quality assurance manual for sputum smear microscopy [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2009.
- [8] 李强, 卢洪洲. 耐多药结核及泛耐药结核诊治的新认识[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(1): 13-16.
Li Q, Lu HZ. New understanding of the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis and pan drug-resistant tuberculosis [J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2015, 14(1): 13-16.
- [9] Ben Saad-Baouab S, Hantous S, Dagfous H, et al. Contribution of imaging in the management of resistant tuberculosis[J]. Tunis Med, 2019, 97(3): 445-454.
- [10] Chuchottaworn C, Thanachartwet V, Sangsayunh P, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among patients with pulmonary tuberculosis at the central chest institute of Thailand[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139986.
- [11] 梁瑞云, 方伟军, 任会丽, 等. 耐药肺结核伴空洞患者的CT表现特征分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(4): 341-345.
Liang RY, Fang WJ, Ren HL, et al. Analysis of CT features of drug-resistant pulmonary tuberculosis with cavity[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2021, 43(4): 341-345.
- [12] Wang YX, Chung MJ, Skrahin A, et al. Radiological signs associated with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis: an analysis of published evidences [J]. Quant Imaging Med Surg, 2018, 8(2): 161-173.
- [13] 王毅翔, Chung MJ, Skrahin A, 等. 与耐多药肺结核相关的放射学征象的文献分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(4): 244-253.
Wang YX, Chung MJ, Skrahin A, et al. Literature analysis of radiological signs related to multidrug-resistant tuberculosis [J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2018, 3(4): 244-253.
- [14] Yang F, Yu H, Kantipudi K, et al. Differentiating between drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with machine learning for clinical and radiological features[J]. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(1): 675-687.
- [15] Li D, He W, Chen BD, et al. Primary multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in non-HIV-infected patients: comparisons of CT findings[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0176354.
- [16] Shin HS, Choi DS, Na JB, et al. Low pectoralis muscle index, cavitory nodule or mass and segmental to lobar consolidation as predictors of primary multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with primary drug sensitive tuberculosis[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0239431.
- [17] Kim SH, Min JH, Lee JY. Radiological findings of primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in HIV-seronegative patients [J]. Hong Kong J Radiol, 2014, 17(1): 4-8.
- [18] 吴吉丽, 黄姣, 马鑫, 等. 耐多药与药物敏感性结核肺部空洞CT特征分析[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(15): 1718-1720.
Wu JL, Huang J, Ma X, et al. Analysis of CT features of pulmonary cavities in multidrug-resistant and drug-sensitive tuberculosis patients [J]. Shanxi Medical Journal, 2022, 51(15): 1718-1720.
- [19] 岳阳, 李元军. 空洞型肺结核的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3228-3233.
Yue Y, Li YJ. Research progress of cavitory pulmonary tuberculosis [J]. Advances in Clinical Medicine, 2023, 13(3): 3228-3233.
- [20] Walker NF, Stek C, Wasserman S, et al. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2018, 13(6): 512-521.
- [21] 孙华, 唐神结, 顾瑾, 等. 广泛耐药肺结核的胸部CT特点[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(2): 123-125.
Sun H, Tang SJ, Gu J, et al. Chest CT characteristics of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2011, 33(2): 123-125.
- [22] Han JF, Yuan L, Li JG, et al. Transbronchial tuberculosis cavity plugging therapy for pulmonary tuberculosis[J]. J Int Med Res, 2021, 49(8): 3000605211035889.
- [23] Kim SH, Shin YM, Yoo JY, et al. Clinical factors associated with cavitory tuberculosis and its treatment outcomes[J]. J Pers Med, 2021, 11(11): 1081.
- [24] Cheng NL, Wu S, Luo XL, et al. A comparative study of chest computed tomography findings: 1030 cases of drug-sensitive tuberculosis versus 516 cases of drug-resistant tuberculosis[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1115-1128.
- [25] 刘毅, 张亚莉, 张旭霞, 等. 结核分枝杆菌感染和免疫逃逸机制研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2015, 35(5): 398-400.
Liu Y, Zhang YL, Zhang XX, et al. Research progress on *Mycobacterium tuberculosis* infection and immune escape mechanisms [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2015, 35(5): 398-400.

(编辑:谭斯允)