doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.029

机化性肺炎患者的CT引导下经皮肺穿刺活检及其临床诊治分析*

方晓明[1] 刘 茗[1△] 张 倩[1] 黄燕华[1] 俞 丹[1] 陈雪松[2]

（1南京医科大学附属常州第二人民医院呼吸与危重症医学科 江苏 常州 213000；
2南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 江苏 南京 210036）

摘要 目的：探讨CT引导下经皮肺穿刺活检对机化性肺炎患者的诊断价值，并总结机化性肺炎的临床诊治经验。**方法：**回顾性分析2015年7月-2017年9月在南京医科大学附属常州第二人民医院住院行CT引导下经皮肺穿刺活检取得肺部病灶组织确诊为机化性肺炎的14例患者，所有患者行CT引导下经皮肺穿刺活检，总结机化性肺炎患者的临床诊治经验。**结果：**14例机化性肺炎患者平均年龄为59岁，平均起病时间为21天。主要临床症状以发热、咳嗽、咳痰为主。6例肺部听诊可闻及湿啰音。影像学检查主要表现为肺部斑片状不均匀密度增高影。所有患者初次就诊时均未首先诊断考虑机化性肺炎。所有患者入院后均行CT引导下经皮肺穿刺活检术，术后病理均确诊为机化性肺炎，术中3例出现少量气胸，4例出现少量出血，予吸氧止血等对症处理后好转。14例患者予糖皮质激素治疗后，主要临床症状改善，影像学检查均较前吸收好转。**结论：**对于持续性干咳、呼吸困难、发热病人，抗生素疗效差，影像学显示片状或块状影病灶，特别是游走性斑片阴影，需要高度警惕机化性肺炎。CT引导下经皮肺穿刺活检可作为明确机化性肺炎诊断的首选方法。机化性肺炎对糖皮质激素治疗敏感，可出现可逆性的好转，一旦确诊，建议及早使用糖皮质激素治疗。

关键词：机化性肺炎；CT；经皮肺穿刺活检；糖皮质激素；临床诊治
中图分类号：R563.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)22-4335-04

CT guided Percutaneous Lung Biopsy and Its Clinical Diagnosis and Treatment in Patients with Organizing Pneumonia*

FANG Xiao-ming[1], LIU Ming[1△], ZHANG Qian[1], HUANG Yan-hua[1], YU Dan[1], CHEN Xue-song[2]

(1 Department of Respiratory Medicine,Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu, 213000, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210036, China)

ABSTRACT Objective: To explore the diagnostic value of CT guided percutaneous lung biopsy in patients with organizing pneumonia, and to summarize the clinical experience of diagnosis and treatment of organizing pneumonia. **Methods:** A retrospective analysis was made of 14 patients with pulmonary lesions diagnosed as organizing pneumonia who underwent CT guided percutaneous lung biopsy in Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from July 2015 to September 2017.All patients underwent CT guided percutaneous lung biopsy to summarize the clinical diagnosis and treatment experience of patients with organizing pneumonia. **Results:** The average age of 14 patients with organizing pneumonia was 59 years, and the average onset time was 21 days. The main clinical symptoms were fever, cough and expectoration. 6 cases of lung auscultation could hear moist rales. The main manifestations of imaging examination were patchy and uneven density enhancement of the lungs. organizing pneumonia was not first diagnosed in all patients. All patients underwent CT guided percutaneous lung biopsy after admission. Postoperative pathology confirmed the diagnosis of organizing pneumonia. During the operation, 3 patients had a small amount of pneumothorax and 4 patients had a small amount of hemorrhage and patients improved after symptomatic treatment such as oxygen inhalation and hemostasis. After treatment with glucocorticoid, the main clinical symptoms of 14 patients were improved, and the imaging examination was better than before. **Conclusions:** For patients with persistent dry cough, dyspnea and fever, antibiotics have poor efficacy, and the imaging findings of patchy or massive shadow lesions, especially the shadow of wandering patches, need to be highly vigilant against organizing pneumonia.Ct guided percutaneous lung biopsy can be the first choice for the diagnosis of organizing pneumonia. Systemic pneumonia is sensitive to glucocorticoid therapy, and reversible improvement may occur. Once diagnosed, early application of glucocorticoid therapy is recommended.

Key words: Organizing pneumonia; CT; Percutaneous lung biopsy; Glucocorticoid; Clinical diagnosis and treatment

* 基金项目：江苏省六大人才高峰基金资助项目（WSN092）；江苏省333高层次人才基金资助项目（BRA2016119）
作者简介：方晓明（1983-），男，本科，主治医师，研究方向：呼吸与危重症，E-mail: fangxiaoming1369@sina.com
△ 通讯作者：刘茗（1977-），女，硕士，副主任医师，研究方向：呼吸与危重症，E-mail：2306051553@qq.com
（收稿日期：2019-04-05 接受日期：2019-04-30）

Chinese Library Classification(CLC): R563.1 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2019)22-4335-04

前言

机化性肺炎是一种以肺泡、肺泡管或伴有细支气管管内机化性肉芽组织为组织病理学特征的临床综合征 [1-3]。在临床表现、实验室检查及 CT 影像学表现上，机化性肺炎无明显特异性，与肺部感染难以相鉴别，因此机化性肺炎的确诊需要病理支持。经 CT 引导下肺穿刺活检可取得较大的病理组织，基本可以代表病灶部位整个组织特征，可包含相对完整肺组织，费用相对较少，且在临床开展时间较早，操作安全性高，并发症发生率小，随着肺部病灶渐远离胸膜，CT 引导下经皮肺穿刺活检定位准确，活检阳性率更高，对患者一般心肺情况要求较低，穿刺过程痛苦小，患者及其家属易于接受 [4,5]。本文回顾性分析 2015 年 7 月 -2017 年 9 月住院行 CT 引导下肺穿刺活检诊断为机化性肺炎的 14 例患者的临床资料，探讨 CT 引导肺穿刺活检对机化性肺炎的诊断价值及机化性肺炎临床诊治经验，现报道如下。

1 资料与方法

收集 2015 年 7 月 -2017 年 9 月在南京医科大学附属常州第二人民医院住院行 CT 引导下经皮肺穿刺活检送检病理，行 HE 染色，病理确诊为机化性肺炎 14 例患者的临床资料。其中男性 9 例，女性 5 例；年龄为 32～80 岁，<40 岁 1 例，40~60 岁 7 例，>60 岁 6 例，平均年龄 59 岁；起病病程 7 天～2 个月，平均 21 天。有吸烟史 8 例，无吸烟史 6 例。4 例合并有高血压病，4 例合并有 2 型糖尿病，1 例合并有脑梗塞，1 例合并有心房颤动合并冠状动脉粥样硬化性心脏病，1 例合并有风湿性关节炎，1 例合并有免疫性肝病，1 例合并有荨麻疹，1 例有乳腺癌手术及放疗病史。所有患者初诊未考虑机化性肺炎。12 例考虑肺部感染，1 例考虑肺占位待查，1 例考虑肺脓肿可能。

2 结果

2.1 临床症状

14 例患者中，有明显发热 9 例，咳嗽 11 例，咳痰症状 9 例（咳少量白黏痰 6 例，咳黄痰 3 例），体温高峰 39.0℃。咯血 2 例，胸闷 2 例，气促 2 例，胸痛 1 例。14 例患者均未见明显消瘦。肺部查体 6 例可闻及湿啰音，下肺较为明显。

2.2 影像学表现

肺部 CT 检查主要表现为肺部斑片状密度增高影，密度不均匀。其中单肺叶病变 7 例，多肺叶病变 7 例。5 例伴有局部实变影；3 例伴有支气管充气征；3 例伴有纵隔小淋巴结影；2 例伴有条索状密度增高影；2 例伴肺部小结节影；2 例伴有少量胸腔积液。

2.3 实验室检查

所有患者入院后均行血常规、C 反应蛋白、血沉、降钙素原、细菌培养等检查，5 例白细胞数升高，4 例中性粒细胞百分比升高，11 例 C 反应蛋白升高，12 例血沉增快，3 例降钙素原升高。病原学检查均为阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)均为阴性。

2.4 CT 引导下肺穿刺活检及病理结果

14 例患者均行 CT 引导下肺穿刺活检术。其中 6 例左下肺病灶明显，5 例右下肺病灶明显，1 例左肺诸叶、右肺中下叶见团片状高密度影（图 1），1 例右肺上叶后段见斑片状及片絮状密度增高影（图 2），1 例左上肺舌段斑片状阴影(图 3)。术前所有患者均行常规心电图、血常规、凝血常规等检查，排除以下情况：(1)有出血、明显凝血功能障碍者；(2)咳嗽剧烈不能控制者；(3)智能语言障碍无法交流沟通者；(4)重要脏器功能严重不全者(心、肺、脑、肝、肾等)；(5)营养状况差。穿刺前对患者进行必要的屏气训练，必要者加用镇咳药等，充分沟通告知穿刺的相关风险，签署知情同意书。使用巴德(BARD)全自动活检穿刺枪行 CT 引导下经皮肺穿刺活检，根据肺部 CT 影像学特点，同一病变部位穿刺 2-4 次获取病理标本。取材成功的标准为取得 1.5-2.0 cm 条状的组织 2-3 条，否则重新穿刺。14 例患者行 1 次 CT 引导下肺穿刺活检均病理明确诊断为机化性肺炎。镜下见肺组织内见急慢性炎症细胞浸润，部分肺泡上皮增生，肺泡内可见机化（图 4）。涂片细菌染色排除结核、真菌感染，未找到恶性肿瘤细胞。

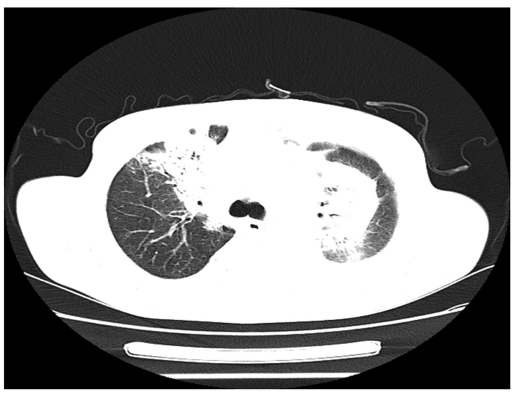

图 1 左肺诸叶、右肺中叶见斑片状、团片状高密度影

Fig. 1 Patchy and patchy high density shadows were seen in the left and middle lobes of the right lung

图 2 右肺上叶后段斑片状及片絮状密度增高影

Fig. 2 Patchy and flocculent density enhancement in posterior segment of right upper lobe

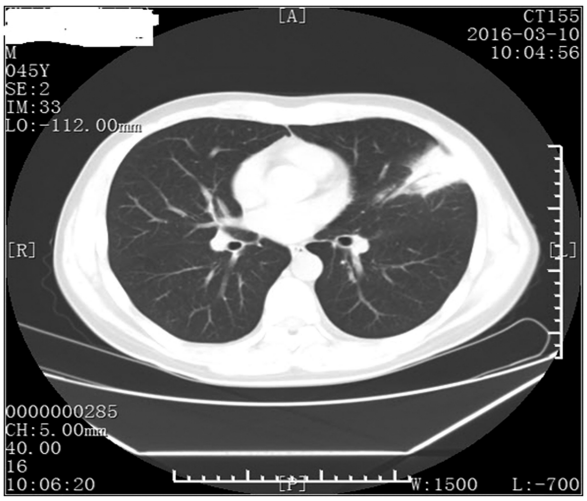

图 3 左肺上叶舌段斑片状阴影,部分实变

Fig. 3 Patchy shadow and partial consolidation of lingual segment in left upper lobe of lung

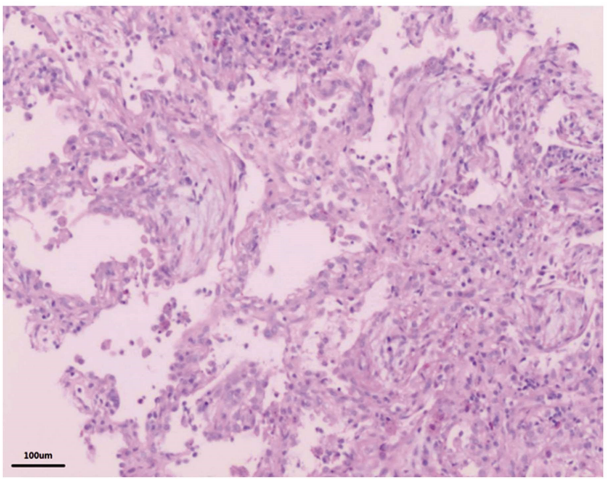

图 4 肺组织内见急慢性炎症细胞浸润,部分肺泡上皮增生,肺泡内可见机化(× 100)

Fig. 4 Acute and chronic inflammatory cell infiltration, alveolar epithelial hyperplasia and alveolar organization were observed in lung tissue(× 100)

2.5 并发症

14 例患者活检过程顺利,患者术中配合良好。仅有 3 例发生少量气胸,无明显胸闷、咳嗽、呼吸困难等不适,予吸氧对症处理,气胸自行吸收好转。4 例出现少量出血,予止血对症处理好转,未造成大咯血、窒息等致死性后果。其余患者术后病情平稳,未有并发症发生。

2.6 治疗和转归

14 例患者予甲泼尼龙 40-80 mg 1 天 1 次静滴治疗,治疗 1 周后主要临床症状改善,复查肺部 CT 提示肺部病灶较前明显吸收后激素开始减量,改甲泼尼龙片 24 mg 1 天 1 次口服继续治疗,予带药出院,定期门诊随访调整激素用量。CT 影像学完全好转后予甲泼尼龙片 8 mg 1 天 1 次口服维持, 总疗程 6-12 个月。14 例患者 2-6 个月内复查影像学示肺内病灶基本吸收消散。随访 1 年以上,未有复发。

3 讨论

机化性肺炎是由多种病因引起的非特异性炎症,原因不明的机化性肺炎称为隐源性机化性肺炎。继发性机化性肺炎可继发于感染(病毒、细菌、非典型病原体、真菌等)[6]、药物(胺碘酮、卡马西平、金制剂、沙利度胺、吉非替尼、利妥昔单抗、博来霉素等)[7]、结缔组织疾病(多发性肌炎、白塞氏病、系统性红斑狼疮等)、器官移植、血液恶性疾病(白血病、淋巴瘤)、胶原病、吸入致病原(可卡因)、肿瘤放化疗、吸入有害气体、胃食管返流、自身免疫性疾病(原发性胆汁肝硬化、慢性甲状腺炎、炎性肠病、多发性结节动脉炎等)[8,9]。机化性肺炎实际上是机体对外来刺激的一种反应形式,其可发生于 15-87 岁,多发生于中老年人,男女无明显差异。机化性肺炎发生率在过去 20 年里明显上升,其的发生与人种、性别、吸烟无关[10]。常见的临床表现有流感样前驱症状,发热,乏力,干咳,轻度呼吸困难,纳差,体重下降,可持续数周,部分患者可无症状;咯血、胸痛等少见;流感样前驱症状好转的同时,呼吸困难加重;大多数为亚急性病程,偶有急性起病者进展迅速类似于急性呼吸窘迫综合征(ARDS);偶有表现为气胸的机化性肺炎[11];抗生素治疗无效,部分患者查体可无明显的阳性体征,部分患者可闻及吸气相细湿啰音,发绀、杵状指少见[12]。辅助检查中白细胞和中性粒细胞数常高,但也有白细胞减少的报道[13]。血沉、C 反应蛋白升高,肺功能通常呈轻度限制性通气功能障碍,弥散功能下降。影像学特点为[14-16]:(1)多态性:典型影像为斑片状肺泡浸润影,不常见影像为孤立性阴影、浸润性阴影;少见影像为反晕轮征、进行性肺纤维化并网格及实变、多发性结节、支气管中央型实变、不规则线或带、宵夜周围型阴影。(2)多发性:两肺多发病灶。(3)多变性:游走性病灶,多数在一周内可观察到病灶变化。(4)多复发性:复发率多在 13%-58%之间。(5)多双肺:主要分布于两中下肺。(6)蜂窝肺少见:仅有少许晚期重症机化性肺炎出现蜂窝肺。病理特点为细支气管管腔内肉芽组织填充肺泡腔或堵塞肺泡管,腔内结缔组织呈息肉样增生及纤维性渗出,肺泡壁及肺泡间隔存在以单核细胞、淋巴细胞浸润为主的炎性渗出,肺泡间隔增厚。近年来,机化性肺炎的诊断率较以往明显增多,考虑以下方面[17-20]:(1)环境污染的加重,雾霾频发,空气中 PM2.5 成为各类微生物的载体,包括细菌、病毒、放线菌、真菌、有毒重金属、酸性氧化物、有机污染物等,易被吸入肺部,沉积于肺泡,引起活性氧的产生和炎症因子的释放,刺激腐蚀肺泡壁,使呼吸道防御机能受到破坏。(2) 临床对于结缔组织疾病相关性机化性肺炎(CTD-OP)的认识提高,呼吸道症状可为 CTD-OP 的首发症状,在病史采集中临床医生对于关节痛、皮疹、黏膜损害、口干等结缔组织疾病症状注意询问, 并在早期注意完善抗核抗体(ANA)、抗盐水可提取性抗原多肽抗体谱 (ENA)、ANCA 等免疫指标的检查,提高早期诊断率。(3)目前肿瘤患者的急剧增多,针对肿瘤放化疗、靶向治疗、免疫治疗的广泛开展,继发性机化性肺炎的患者也明显增多。尤其是合并有慢性阻塞性肺疾病、哮喘以及既往行胸部放疗的患者更容易发生机化性肺炎。

糖皮质激素是目前临床治疗机化性肺炎的有效手段,临床症状通常在 48 小时内得到改善, 大部分患者治疗 1 周后影像学病变明显吸收,自发吸收少见[21,22]。但至今尚无规范统一的治

疗方案，目前 GERA"O"P 标准治疗方案为强的松 0.75 mg/kg/d,4 周→强的松 0.5 mg/kg/d,4 周→强的松 20 mg/d,4 周→强的松 10 mg/d,6 周→强的松 5 mg/d,6 周，总疗程 6-12 个月。糖皮质激素减量过程中和停用糖皮质激素后机化性肺炎患者病情易复发。复发患者可再次激素加量治疗，多恢复到强的松 20 mg/d 不等，维持 12 周，后逐渐减量。如复发时激素剂量 >15-30 mg 强的松，建议复诊病理。亦有大环内酯类抗生素治疗机化性肺炎的报道，予克拉霉素 500 mg 1 天 2 次口服，大环内酯类药物具有免疫调节作用，可用于症状轻微接受激素治疗患者的辅助治疗及不能耐受糖皮质激素患者的替代治疗[23,24]。对糖皮质激素反应欠佳病人可能需要采取其他的治疗方法，如环磷酰胺(CTX)、硫唑嘌呤等，多用于 CT 网格阴影为主 / 致纤维化型机化性肺炎，但疗效尚不确切。

病理诊断对机化性肺炎的确诊十分重要，CT 引导下经皮肺穿刺活检适用于肺部周围型病灶、中央型病灶及经纤支镜检查未能确诊者，对特殊部位的病灶，如近心脏、脊柱旁、近大血管、近胸膜等处，该操作定位准确，具有可重复性，对于多肺叶病变的患者，可一次性获取多处组织标本进一步病理明确诊断。患者痛苦小，经济实用，穿刺后可立即再次 CT 扫描，观察并发症的发生，便于及时处理[25-28]。本研究术后其中 3 例出现少量气胸，4 例出现少量出血，予对症处理好转，均未造成致死性后果。感染继发的机化性肺炎，临床起初诊治时易误诊为细菌性肺炎，予反复大量抗生素抗感染治疗，效果差，延误病情，加重患者经济负担，浪费有限的医疗资源，而且需警惕急性纤维素性机化性肺炎（AFOP）有引起 ARDS 可能。AFOP 可能与感染相关，患者病情进展迅速，短时间内可能出现呼吸衰竭，致死率高[29,30]，因此早期建议患者行病理活检对诊断的明确、治疗方案的调整以及疾病的预后有非常重要的意义。

综上所述，对于持续性干咳、呼吸困难、发热病人，抗生素疗效差，影像学显示斑片状或块状浸润影，特别是游走性斑片阴影，应该高度警惕机化性肺炎。糖皮质激素是目前治疗机化性肺炎的有效措施，一旦确诊机化性肺炎，应及早使用糖皮质激素治疗。机化性肺炎患者病情易反复，对于症状较轻或激素不耐受的机化性肺炎患者，可尝试使用大环内酯类药物作为一线药物。激素减量或停用激素后病情反复的机化性肺炎患者，可考虑加用大环内酯类药物控制病情，需注意肝肾功能损害、胃肠道症状、恶性心律失常的发生。

参 考 文 献（References）

[1] Kashiwada T, Minegishi Y, Saito Y, et al. Organizing Pneumonia after Nivolumab Treatment in a Patient with Pathologically Proven Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. J Nippon Med Sch, 2019, 86(1): 43-47

[2] Bajaj D, Todd N, Hossain R, et al. Organizing pneumonia co-existing with carcinoid tumour: complete resolution with bronchoscopic tumour resection[J]. Respirol Case Rep, 2019, 7(4): e00409

[3] Gimé nez AR, Pastrana DB, Huaranga MAR, et al. Belimumab in refractory organizing pneumonia associated wit h systemic lupus erythematosus: a case report[J]. Lupus, 2019, 28(4): 565-568

[4] 薛兴帅,徐勇辉,张元,等.CT 引导下肺穿刺活检术临床应用价值[J].实用放射学杂志, 2019, 35(1): 154-156

[5] 戴一帆,吕群,阮肇扬,等.CT 引导下经皮肺穿刺活检 380 例临床分析[J].中国实用内科杂志, 2018, 38(11): 1096-1099

[6] 金如月,刘秀明,朱佳荣,等.9 例感染后继发性机化性肺炎患者的临床分析[J].重庆医学, 2019, 48(2): 326-328

[7] 郭娜,何水波.化疗药物导致的机化性肺炎一例[J].实用肿瘤杂志, 2019, 34(1): 82-85

[8] 曹励强,黄燕华,华檬,等.42 例机化性肺炎临床诊疗分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(4): 471-473

[9] 李学任,彭守春.伴有自身免疫特征的间质性肺疾病单中心研究[J].中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(2): 153-157

[10] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748

[11] Chiu KY, Li JG, Gu YY. A case report of acute fibrinous and organizing pneumonia with pneumothorax and avian exposure history [J]. Clin Respir J, 2018, 12(2): 811-815

[12] Wang Y, Li Y, Wang Q, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(8): e14537

[13] Ning YJ, Ding PS, Ke ZY, et al. Successful steroid treatment for acute fibrinous and organizing pneumonia: A case report [J].World J Clin Cases, 2018, 6(15): 1053-1058

[14] 辛光宾.CT 在肺部孤立性局灶性机化性肺炎中的临床效果及影像学特点[J].中国实用医药, 2018, 13(19): 47-48

[15] 李红敏,张倩倩,钱伟军.20 例隐源性机化性肺炎的影像特点分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(11): 62-64

[16] 魏淑珍,朱思红,李素娟, 等.隐源性机化性肺炎及继发性机化性肺炎的临床特征及影像特点分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(3): 192-196

[17] Oiwa H, Kondo T, Funaki M, et al. Histological Findings of Organizing Pneumonia, Based on Transbronchial Lung Biopsy, May Predict Poor Outcome in Polymyositis and Dermatomyositis: Report of Two Autopsied Cases[J]. Arch Rheumatol, 2018, 33(3): 376-380

[18] Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19 (1): 10

[19] Comito F, Grassi E, Poerio A, et al. Organizing pneumonia after pancreatic cancer treatment with nab-paclitaxel and gemcitabine: a case report[J]. BJR Case Rep, 2018, 4(2): 20170086

[20] Imai R, Jinta T. Organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis with progression to usual interstitial pneumonia [J]. QJM, 2019, 112(1): 37-38

[21] 何彦侠,李秀业,熊鑫,等.感染后机化性肺炎临床诊断及治疗分析[J].疑难病杂志, 2019, 18(2): 151-154

[22] 赵琪,孙婷婷,陈露露,等.继发性机化性肺炎 3 例临床诊治分析[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(12): 1222-1223

[23] Ding QL, Lv D, Wang BJ, et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia:A case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(3): 829-834

[24] 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

（下转第 4366 页）

prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(12): 888-905

[11] Zheng X Y, ed. Guiding principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine (Trial) [M]. Beijing: China Medical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 143-151

[12] Lok A S F, Mcmahon B J, Brown R S, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 284-306

[13] Manini MA, Whitehouse G, Bruce M, et al. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: A 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal [J]. Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2018, 50 (9): 944-953

[14] Singh US, Mulamoottil VA, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene carbocyclic adenosine and its phosphoramidate prodrug: A novel anti-HBV agent, active against drug-resistant HBV mutants [J]. Medicinal research reviews, 2018, 38(3): 977-1002

[15] Kose S, Tatar B, Gül S, et al. The effect of long-term entecavir therapy on liver histopathology in patients with chronic viral hepatitis B[J]. Acta Clin Belg, 2016, 71(4): 244-249

[16] Seto W K, Hui A J, Wong V W, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study [J]. Gut, 2015, 64 (4): 667-672

[17] Buti M, Morillas R M, Pérez J, et al. Entecavir has high efficacy and safety in white patients with chronic hepatitis B and comorbidities[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(1): 46-54

[18] Qiu S J, Zhou Z G, Feng S, et al. A multicenter, randomized, observation-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of thymalfasin adjuvant therapy in patients with HBV-related HCC after curative resection-first announcement of the protocol [J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(Suppl 1): S133-S137

[19] Camerini R, Garaci E. Historical review of thymosin α 1 in infectious diseases[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(Suppl 1): S117-S127

[20] Wu X, Jia J, Hong Y. Thymosin alpha-1 treatment in chronic hepatitis B[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(Suppl 1): S129-S132

[21] Liu W, Jiang H. Curative effect analysis of entecavir combined with thymosin α 1 for failure interferon therapy of 64 cases of chronic hepatitis B[J]. China Med Pharm, 2016, 6(12): 33-36

[22] Wang X R, Chen L Y, Bi M R, et al. The Effect of Combination of Thymosinα1 and Entecavir on the HBeAg of Patients with HBV-liver Cirrhosis[J]. Progr Modern Biomed, 2016, 16(27): 5306- 5308

[23] Qu Y C, Tian Z, Bao X L, et al. Entecavir versus entecavir-thymosin alpha-1 combination therapy for chronic hepatitis B: a Meta analysis [J]. Modern J Integr Trad Chin West Med, 2015, 24(9): 913-916

[24] Balsitis S, Gali V, Mason PJ, et al. Safety and efficacy of anti-PD-L1 therapy in the woodchuck model of HBV infection [J]. PloS one, 2018, 13(2): e0190058

[25] Huang L, Ning H M, Xu Y H, et al. Clinical effect of ente cavir combined with thymosin in treatment of HBeAg-positive hepatitis B patients[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(11): 2070-2074

[26] Huang P, Wang H, Huang J X, et al. Clinical efficacy of entecavir thymosin α1 in HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Qiqihar Univ Med, 2016, 37(28): 3538-3540

[27] Thomas R G, Moon M J, Kim J H, et al. Effectiveness of Losartan-Loaded Hyaluronic Acid (HA) Micelles for the Reduction of Advanced Hepatic Fibrosis in C3H/HeN Mice Model [J]. PloS One, 2015, 10(12): e0145512

[28] Bai X S, Zhang F X, Lu F, et al. Efficacy of combined use of entecavir and thymosin α1 in treating HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Jiangsu Med J, 2014, 40(5): 576-578

[29] Giacomini E, Severa M, Cruciani M, et al. Dual effect of Thymosin α 1 on human monocyte-derived dendritic cell in vitro stimulated with viral and bacterial toll-like receptor agonists [J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(Suppl 1): S59-S70

[30] Fang L, Wang H M, Wang T, et al. The efficacy of thymosin α1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 488

（上接第 4338 页）

[25] 马文伟.CT 引导下经皮肺穿刺活检诊断肺外周病灶的应用价值分析[J].现代医用影像学, 2019, 28(1): 69-70

[26] 白克林.CT 引导下经皮肺穿刺活检术 39 例临床体会[J].安徽卫生职业技术学院学报, 2019, 18(1): 34-35

[27] 邹靖锋,刘冰,刘媛,等.CT 引导下经皮肺穿刺活检对肺部病变的诊断价值[J].临床内科杂志, 2018, 35(11): 770-773

[28] Deshmukh A, Kadavani N, Kakkar R, et al. Coronary artery air embolism complicating a CT-guided percutaneous lung biopsy [J]. Indian J Radiol Imaging, 2019, 29(1): 81-84

[29] 周玲萍,郑爽,付秦磊,等.急性纤维素性机化性肺炎一例[J].临床内科杂志, 2019, 36(2): 126-128

[30] 张宏英,张楠,刘加夫,等.急性纤维素性机化性肺炎 1 例报道并文献复习[J].中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 371-375