

## 新型冠状病毒肺炎与间质性肺炎的鉴别诊断

彭敏<sup>1</sup>, 孙雪峰<sup>1</sup>, 赵静<sup>1</sup>, 王京岚<sup>1</sup>, 宋兰<sup>2</sup>, 王孟昭<sup>1</sup>, 施举红<sup>1</sup>, 李太生<sup>3</sup>,  
张奉春<sup>4</sup>, 蔡柏蔷<sup>1</sup>, 朱元珩<sup>1</sup>

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院<sup>1</sup>呼吸与危重症医学科<sup>2</sup>放射科<sup>3</sup>感染内科  
<sup>4</sup>风湿免疫科, 北京 100730

通信作者: 施举红 电话: 010-69155039, E-mail: shjih@pumch.cn

**【摘要】** 2019年12月以来,我国陆续出现新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)病例,主要表现为发热、干咳、呼吸困难、外周血白细胞不高、淋巴细胞降低以及肺内阴影。国家卫健委在短期内连续7次修订诊疗方案,足以说明该病诊疗难度之大。部分COVID-19患者影像表现为双肺弥漫性间质改变,与临床中所见的某些间质性肺炎相似。在当前全球COVID-19疫情形势仍极为严峻的情况下,需与某些急性或急性间质性肺炎进行鉴别诊断,既要防止漏诊,又要防止因误诊而贻误原发病的治疗。本文将COVID-19与北京协和医院历年收治的多种间质性肺炎进行比较,提出了鉴别诊断思路。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 间质性肺炎; 鉴别诊断

**【中图分类号】** R563.1 **【文献标志码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.06.001

### Differential Diagnosis between COVID-19 and Interstitial Pneumonia

PENG Min<sup>1</sup>, SUN Xue-feng<sup>1</sup>, ZHAO Jing<sup>1</sup>, WANG Jing-lan<sup>1</sup>, SONG Lan<sup>2</sup>, WANG Meng-zhao<sup>1</sup>,  
SHI Ju-hong<sup>1</sup>, LI Tai-sheng<sup>3</sup>, ZHANG Feng-chun<sup>4</sup>, CAI Bai-qiang<sup>1</sup>, ZHU Yuan-jue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, <sup>2</sup>Department of Radiology, <sup>3</sup>Department of Infectious diseases,  
<sup>4</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital,  
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SHI Ju-hong Tel: 86-10-69155039, E-mail: shjih@pumch.cn

**【Abstract】** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged in China in late 2019, which was manifested as fever, cough, dyspnea, normal level of white blood cells, decreased blood lymphocytes, and pulmonary opacities on CT scans. National Health Commission of the People's Republic of China has revised the recommendations on COVID-19 seven times, but there are still many challenges in the diagnosis and management of COVID-19. The radiological findings in a proportion of patients revealed diffuse interstitial opacities, mimicking interstitial pneumonia. Thus it is essential to differentiate the COVID-19 from the acute and progressive diffuse interstitial lung diseases in order to avoid misdiagnosis or overdiagnosis. Therefore, our study compared COVID-19 with interstitial pneumonia and tried to explore the differential diagnostic algorithm.

**【Key words】** coronavirus disease 2019; interstitial pneumonias; differential diagnosis

*Med J PUMCH*, 2020, 11: Epub ahead of print

自2019年12月以来,我国陆续出现由新型冠状病毒(2019-novel coronavirus, 2019-nCoV)感染引起的肺部疾病,即新型冠状病毒肺炎(下文简称“新冠肺炎”)[<sup>1-6</sup>]。国家卫健委在短期内连续7次修订了诊疗方案[<sup>7</sup>],足以说明该病的诊治难度之大。新冠肺炎的诊断需要结合患者的流行病学史、临床表现、胸部CT和病毒核酸检测进行综合诊断[<sup>8</sup>]。新冠肺炎的胸部CT表现及其在诊断中的价值已有一些文献报道[<sup>9-12</sup>]。值得注意的是,部分新冠肺炎患者临床表现为进行性加重的呼吸困难、伴中低程度发热,影像表现为双肺弥漫性间质改变[<sup>1-3, 9, 11</sup>],其临床和影像表现与某些间质性肺炎相似。在当前全球新冠肺炎疫情仍极为严峻的情况下,需将其与某些急性或急性间质性肺炎进行鉴别诊断,工作中既要防止漏诊,又要防止因误诊而贻误原发病的治疗。

## 1 新冠肺炎的临床和影像学特点

### 1.1 临床特征

主要表现为发热、干咳、乏力,少数患者伴有上呼吸道症状、肌痛和腹泻,重症患者多在1周后出现呼吸困难和低氧血症,严重者出现急性呼吸窘迫综合征或多脏器功能衰竭。外周血白细胞正常或降低、淋巴细胞降低,血炎症指标增高,少数患者有肝酶和肌酶增高[<sup>7-8</sup>]。

### 1.2 CT影像学特点

中华医学会放射学分会关于新冠肺炎放射诊断标准推荐意见第一版对其CT表现作了较为详细的描述,并建议分为3个阶段,即早期、进展期和重症期,但文中并未展示同一患者不同时期的影像变化过程[<sup>12</sup>]。本文选择4例患者,展示其肺内病变随时间呈现的CT动态变化,对比治疗前后的CT影像特点,并结合文献,总结如下:(1)病变性质:以磨玻璃影(ground glass opacity, GGO)最常见(图1A、1D、1F),其次为实变影(图1B、1E、1G、1H),其他包括结节影、网格(图1F)、索条影(图1C、1E、1G、1I)等,少见表现有铺路石征(图1F)、反晕征、马赛克灌注[<sup>9-12</sup>]。(2)病变数量及分布特点:少数轻症患者为单发病灶,多数为双肺多发病灶或弥漫病变。病变不按叶段分布,不符合经典的社区获得性肺炎或细菌性肺炎。部分新冠肺炎为双肺弥漫病变,左右对称,沿胸膜下分布或支气管血管束分布(图1)[<sup>9-12</sup>]。(3)时相特征:肺部病变性质随时间而改变。早期可为多发片状GGO或结节(图1A、

1D),随病程进展,GGO病变范围扩大伴有实变影(图1B、1E、1G),部分患者发生索条影和网格影。治疗后,肺内病变吸收,表现为索条影、胸膜下线(图1C、1E、1G、1I)。部分危重症患者则表现为双肺弥漫实变影和GGO,即“白肺”。

### 1.3 影像-病理相关性

新冠肺炎的肺部病理研究显示,早期肺组织病理表现为肺泡腔内蛋白和纤维素渗出,单核炎症细胞和多核巨噬细胞浸润,肺泡壁弥漫增厚、局部可见少量机化和间质成纤维细胞增生,肺泡上皮细胞内可疑病毒包涵体[<sup>13</sup>]。重症患者肺部病理可见弥漫性肺损伤(diffuse alveolar damage, DAD),急性渗出期可见肺泡腔透明膜形成,肺水肿、肺泡上皮细胞脱落,肺间质可见以淋巴细胞为主的单个核细胞浸润;肺泡上皮细胞体积增大,多核合体状,细胞核大,胞浆颗粒状嗜嗜性,核仁明显,似病毒感染细胞改变;但未见明确病毒包涵体[<sup>14</sup>]。重症、肺移植新冠肺炎患者的全肺活检病理结果显示,肺组织弥漫充血和出血,显著肺间质纤维化,肺出血梗死,小血管管壁增厚、管腔狭窄及微血栓形成,肺间质局部单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,细支气管炎,肺炎,肺泡上皮细胞脱落及鳞状化生,肺泡腔纤维素渗出,可见少量多核巨细胞和胞浆内病毒包涵体[<sup>15</sup>]。新冠肺炎肺部病理主要表现为DAD,如无病毒包涵体,与其他肺部疾病引起的DAD无法区分。急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)的病理也可见类似DAD改变[<sup>16-17</sup>]。

新冠肺炎的肺部病理表现与其影像特征相符合。早期肺泡间隔炎症水肿和肺泡腔不全充填可解释影像上的GGO表现。病情进展肺泡腔完全充填可形成影像所见的实变影,肺泡间隔增宽可形成网格影,晚期的肺间质纤维化改变则可在CT上表现为网格影或索条影。危重症患者病理表现为DAD,相对应的CT表现为“白肺”。临床不同时期病情恶化与好转,与对应的病理表现及影像学变化相吻合。

## 2 新冠肺炎与间质性肺炎的影像比较

### 2.1 特发性间质性肺炎

特发性间质性肺炎包括特发性肺纤维化、非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、隐源性机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)、呼吸性细支气管炎伴肺间质病、脱

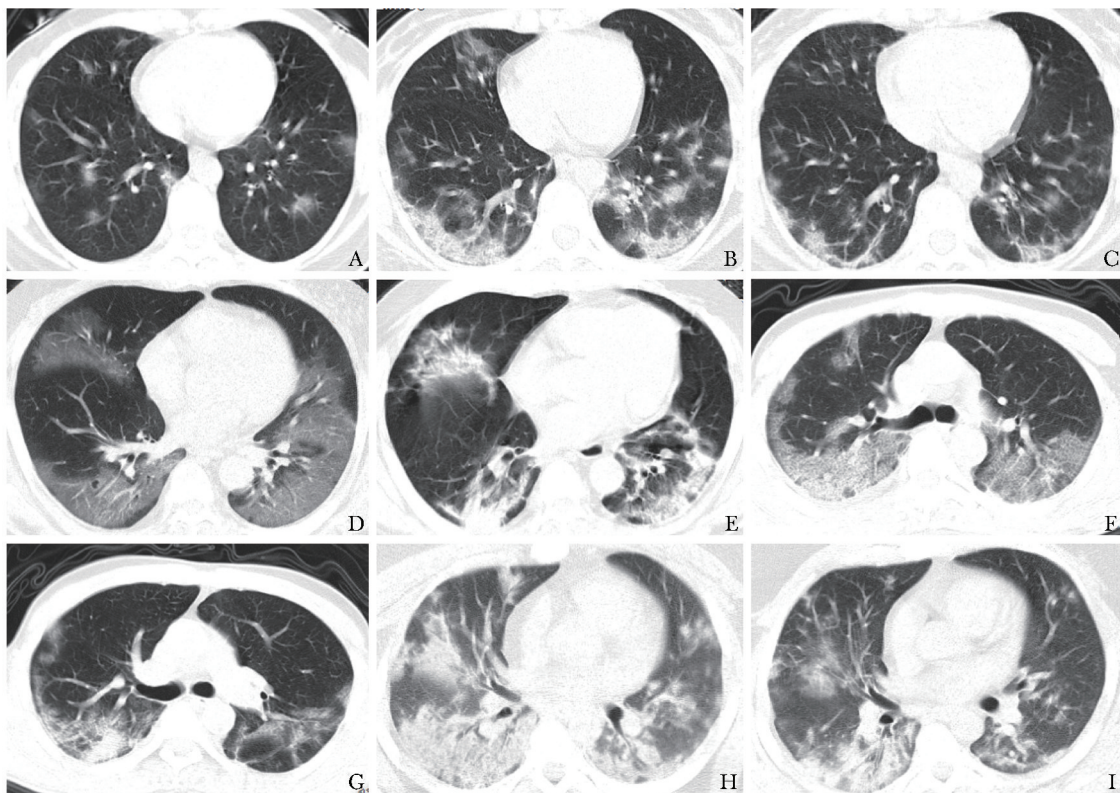


图 1 新冠肺炎胸部 CT 表现

A. 病例 1, 35 岁女性, 起病第 5 天, 胸部 CT 显示双肺散在片状磨玻璃影; B. 病例 1 起病第 10 天, 胸部 CT 显示病变范围增大、密度增高, 以胸膜下分布为主的磨玻璃和实变影; C. 病例 1 起病第 14 天 (治疗后), 胸部 CT 显示肺内阴影吸收, 遗留胸膜下为主的磨玻璃影、索条影和胸膜下线; D. 病例 2, 52 岁男性, 起病第 2 天胸部 CT 显示以胸膜下为主, 部分沿支气管血管束分布的广泛磨玻璃影; E. 病例 2 起病第 13 天 (治疗后), 胸部 CT 显示实变影和索条影; F. 病例 3, 56 岁男性, 起病第 10 天胸部 CT 显示双肺胸膜下为主的磨玻璃影及网格影 (铺路石征); G. 病例 3 起病第 14 天 (治疗后), 胸部 CT 显示病变吸收, 遗留磨玻璃影和索条影; H. 病例 4, 34 岁男性, 起病第 10 天胸部 CT 显示双肺弥漫性磨玻璃影和实变, 病变沿支气管血管束和胸膜下分布; I. 病例 4 起病第 14 天 (治疗后) 肺内阴影显著吸收

屑性间质性肺炎和急性间质性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP)<sup>[18]</sup>。其中, COP、NSIP、AIP 与此次新冠肺炎影像特征有很多相似之处、且临床上也可急性起病。NSIP 的常见影像表现为双肺弥漫 GGO、网格影, 伴或不伴牵张性支气管扩张, 病变支气管血管束分布或肺外周分布 (图 2A、2B)。COP 典型影像表现为沿支气管血管束分布或胸膜下分布的实变影, 可伴有 GGO。AIP 通常起病迅速, 常快速进展为呼吸衰竭和急性呼吸窘迫综合征, 其病理基础是 DAD, 影像表现为双肺弥漫的实变和 GGO。

## 2.2 继发性间质性肺炎

NSIP、机化性肺炎或 AIP 也可继发于结缔组织病 (connective tissue disease, CTD)、过敏性肺炎或药物性肺损伤<sup>[19-21]</sup>。此外, 机化性肺炎和 AIP 还可继发于感染, 尤其是病毒感染<sup>[22]</sup>。CTD 和药物继发的间质性肺炎影像和病理均可与新冠肺炎有相似表现

(图 2C、2D、2E、2F)。

多种病因包括感染、结缔组织病或药物肺损伤等, 均可导致急性肺损伤, 病理表现为肺间质炎症、纤维化或 DAD 改变。相同的病理基础决定了相似的影像表现, 各种原因造成急性肺损伤后均可表现为肺部弥漫性病变的影像特征, 解释了新冠肺炎影像表现与多种间质性肺炎具有相似之处的原因。新冠肺炎的影像表现具有一定特征性, 但缺乏特异性, 独立于流行病学史、临床表现及实验室检查的影像学不能作为新冠肺炎的确诊手段。

## 3 新冠肺炎与间质性肺炎的鉴别诊断

新冠肺炎诊断仍然存在很多困难。随着疫情扩散、流行病学史越来越模糊, 病毒核酸阳性率仅为 30%~50%, 临床表现咳嗽、呼吸困难等症状缺乏特

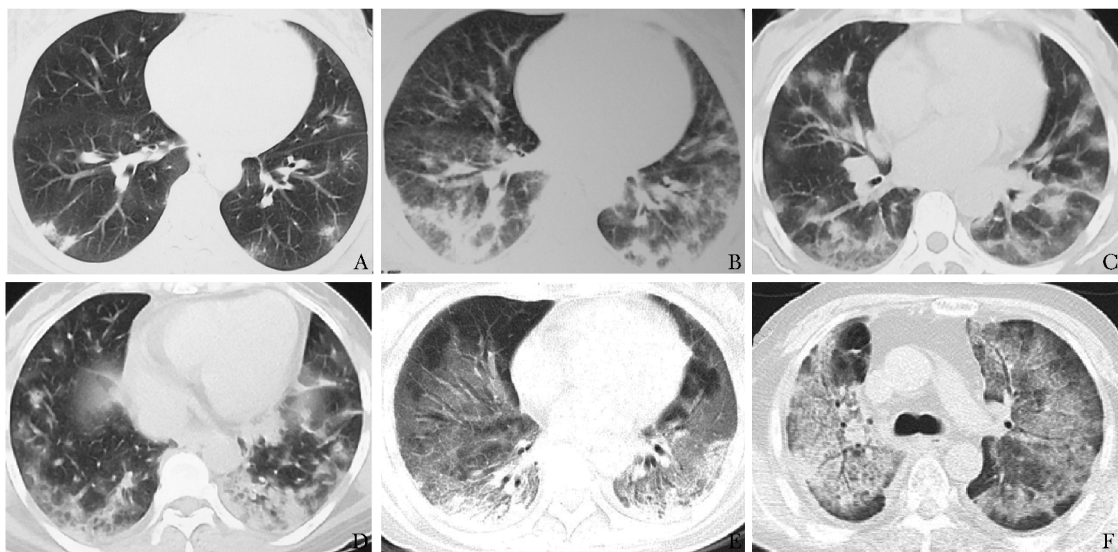


图 2 多种间质性肺炎胸部 CT 表现

A、B. 46 岁女性，起病第 2 周和第 5 周的胸部 CT，外科肺活检后诊断为非特异性间质性肺炎；C、D. 44 岁女性，因气短 3 周入院，肺穿刺活检病理提示为机化性肺炎，最终诊断皮炎相关间质性肺炎；E. 65 岁女性，发热、呼吸困难 1 个月，诊断为皮炎相关急性间质性肺炎；F. 65 岁男性，肺鳞癌 PD-1 抑制剂治疗后，发热、气短、咳嗽 10 d，诊断为药物相关间质性肺炎

异性，部分患者发热可不显著，部分患者影像表现与间质性肺炎非常相似<sup>[1-3, 9, 11]</sup>。另一方面，某些间质性肺炎，如皮炎相关间质性肺炎，可以急性起病、呼吸困难进行性加重、皮疹和肌肉症状轻或缺如、肌酸激酶增高、CT 示双肺间质改变，临床和影像与新冠病毒极为相似，因此鉴别诊断非常重要。

建议从以下几方面进行鉴别诊断：（1）病程：新冠肺炎多在起病 1~2 周出现呼吸困难，比多数 CTD 相关间质性肺病（CTD related interstitial lung disease, CTD-ILD）快。如果 2~4 周后加重，则提示 CTD-ILD 可能性更大。（2）暴露因素：明确的疫区接触及人群聚集发病，首先考虑新冠肺炎；非流行区或非疫区，详细询问相关病史有助于诊断，某些职业环境接触提示过敏性肺炎，特殊用药史提示药物相关间质性肺炎。（3）临床表现：特征性的肺外表现有助于诊断 CTD-ILD，应仔细寻找有无皮疹、关节痛、肌痛、肌无力或肾脏受累等。（4）影像表现：新冠肺炎仍然是以 GGO 或实变为主要表现，可有网格和索条，但相对较轻，蜂窝或牵张性支气管扩张等肺结构破坏征象不明显。如果以网格索条为主，而 GGO 或实变较少或缺如，甚至出现蜂窝肺，则提示其他原因所致间质性肺炎。（5）确诊实验：自身抗体有助于诊断 CTD-ILD，而病毒核酸检测或测序有助于诊断病毒性肺炎。

#### 4 病毒性肺炎与间质性肺炎的关系

研究证实，机化性肺炎、AIP 或 NSIP 等间质性肺炎与病毒感染密切相关<sup>[22]</sup>。机化性肺炎可继发于流感病毒（包括 H7N9 禽流感、甲型/乙型流感病毒）感染<sup>[23-25]</sup>。病毒性肺炎常被误诊为急性纤维化性间质性肺炎、COP、嗜酸细胞肺炎、AIP 或 CTD-ILD<sup>[26]</sup>。一项研究显示，近一半急性间质性肺炎患者（病程<1 个月）最终证实为病毒性肺炎，其中 1/3 为冠状病毒；且病毒性肺炎与间质性肺炎的症状及实验室检查并无显著差异<sup>[26]</sup>。推测临床所见的某些急性特发性间质性肺炎或不典型的肌炎相关间质性肺炎可能是病毒感染触发的间质性肺炎，只是由于临床病毒检测手段有限，被误诊为间质性肺炎。从长远来看，急性起病的间质性肺炎需要与多种病毒性肺炎（包括新冠肺炎）进行鉴别。

#### 5 小结

综上，在全国新冠肺炎疫情已得到有效控制的情况下，仍然要对其保持高度警惕、避免漏诊，同时又要重视新冠肺炎与多种肺部疾病包括某些急性起病的间质性肺炎的鉴别诊断、以免贻误其他疾病的治疗；新冠肺炎疫情终将过去，在今后 ILD 的诊治过程中，

急性或急性进行性加重的间质性肺炎需与病毒性肺炎进行鉴别, 应常规进行病毒学筛查。

### 参 考 文 献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [2] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323: 1061-1069.
- [3] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China; a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395: 507-513.
- [4] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1199-1207.
- [5] 李妍, 徐胜勇, 杜铁宽, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎临床特点及筛查流程探讨 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29: 320-324.
- [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1708-1720.
- [7] 国家健康卫生委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版) [EB/OL]. 国卫办医函 [2020] 184 号.
- [8] 北京协和医院新型冠状病毒感染的肺炎诊治专家组. 北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案 (V2. 0) [J]. *协和医学杂志*, 2020. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-9081. 20200022. [Epub ahead of print].
- [9] Xie X, Zhong Z. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing [J]. *Radiology*, 2020; 200343.
- [10] 黄璐, 韩瑞, 于朋鑫, 等. 新型冠状病毒肺炎不同临床分型间 CT 和临床表现的相关性研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54: 300-304.
- [11] Chung M, Bernheim A. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Radiology*, 2020, 295: 202-207.
- [12] 新型冠状病毒感染的肺炎的放射学诊断: 中华医学会放射学分会专家推荐意见第一版 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54: 279-285.
- [13] Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15: 700-704.
- [14] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 420-422.
- [15] Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. *Preprints*, 2020, 2020020407. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/v4>
- [16] Bradley BT, Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36: 152-159.
- [17] Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153: 420-421.
- [18] 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: 733-748.
- [19] 施举红, 许文兵, 刘鸿瑞, 等. 多发性肌炎/皮肌炎合并肺间质性病变的临床特征 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31: 250-254.
- [20] 施举红, 许文兵, 刘鸿瑞, 等. 隐源性机化性肺炎 18 例的临床病理特征 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29: 167-170.
- [21] 施举红, 严晓伟, 许文兵, 等. 药物性肺损伤的临床诊断与治疗 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30: 161-166.
- [22] Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, et al. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases: A Review [J]. *Chest*, 2017, 152: 842-852.
- [23] He H, Wang H, Li X, et al. Successful management of refractory respiratory failure caused by avian influenza H7N9 and secondary organizing pneumonia: a case report and literature review [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19: 671.
- [24] Asai N, Yokoi T, Nishiyama N, et al. Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17: 572.
- [25] Liu H, Li J, Chen M, et al. Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e16839.
- [26] Ishiguro T, Kobayashi Y, Uozumi R, et al. Viral Pneumonia Requiring Differentiation from Acute and Progressive Diffuse Interstitial Lung Diseases [J]. *Intern Med*, 2019, 58: 3509-3519.

(收稿日期: 2020-02-25)