



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.001

· 综述与讲座 ·

嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病的病因分类及诊断思路

马宇雯 廖永康 张清玲

【摘要】 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病 (EPD) 是一组临床异质性的肺部疾病,其主要特征是气道和(或)肺组织及(或)胸膜腔中嗜酸性粒细胞 (EOS) 的异常增多,常伴有外周血 EOS 增多。按病因学分类可将 EPD 分为病因明确的继发性 EPD 与起因不明的特发性 EPD,其中以继发性 EPD 多见,其病因涉及感染、变态反应、风湿免疫、肿瘤等多种疾病。EPD 是呼吸学科中极具挑战的疑难疾病,涉及多个学科,病因复杂。其临床表现各异,可单发于肺部,或是全身系统性疾病的肺部表现。临床医生普遍对其认知不足,容易导致漏诊和误诊。因此,系统、全面的病因分类和诊断思路对 EPD 的诊治尤为重要。

【关键词】 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病; 病因分类; 诊断

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病 (EPD) 涉及多个学科,国内对 EPD 的诊疗仍存在不足。本文旨在探讨 EPD 病因分类及诊断流程,以提高临床医生对 EPD 的认知和管理水平,实现早诊断早治疗,改善患者预后。

一、EPD 的概述

EPD 是一组临床异质性的肺部疾病,其特征是气道和(或)肺组织及(或)胸膜腔中嗜酸性粒细胞 (EOS) 的异常增多,常伴有外周血 EOS 增多。满足以下 4 条标准中任何 1 条即可诊断为 EPD: (1) 肺部浸润伴外周血 EOS 计数 $> 0.5 \times 10^9/L$; (2) 支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 EOS $> 10\%$; (3) 病理活检证实肺组织存在 EOS 浸润; (4) 胸腔积液中 EOS $\geq 10\%$ [1]。

二、EPD 的病因分类

目前尚无公认的 EPD 分类标准,可根据起病缓

急、病因、是否肺部局限性或伴有全身性表现进行分类 [2]。为了便于个体化治疗,目前我国主要根据病因学将 EPD 分为继发性与特发性两大类 [1,3]。继发性 EPD 病种繁多,可见于以下几种疾病: (1) 感染相关性疾病: 包括寄生虫、真菌、细菌、病毒感染等; (2) 变态反应性疾病: 以嗜酸性粒细胞哮喘 (EA)、变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 较为常见; (3) 风湿免疫性疾病: 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)、IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 等; (4) 肿瘤: 血液系统肿瘤 (淋巴瘤、慢性嗜酸粒细胞白血病等)、实体肿瘤 (肺癌、结直肠癌 [4,5] 等); (5) 其他病因: 药物源性、放/化疗相关性、移植因素等。特发性 EPD 较为少见,包括原发性单纯性肺嗜酸粒细胞增多症、特发性高嗜酸粒细胞增多综合征、特发性急/慢性嗜酸粒细胞性肺炎等。需在排除其他继发病因的基础上,根据疾病起病缓急、累及器官和相应病理结果综合诊断。

三、EPD 的诊断思路

1. 全面的病史采集和体格检查: EPD 病因繁多,不同病因所致的临床表现、实验室检查和影像学特征存在重叠,需进行全面的病史采集和体格检查以便于缩小诊断范围 [1,6-8]。主要包括现病史、既往史、药物接触史、家族史、个人史及环境因素等方面。

(1) 现病史: 涵盖疾病的起病状况、主要症状及其特点、伴随症状的表现、病情演变及诊疗过程等信息。

(2) 既往史: 应注意询问患者有无以下相关疾病

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82070026); 广东省钟南山医学基金 (ZNSA-2020003、ZNSA-2020013、ZNSXS-20220083); 广州市临床特色技术项目基金 (2019TS24); 广州市重大疑难疾病中西医协同治疗示范单位建设项目; 广州市科技局市校(院)联合资助项目基础与应用基础研究项目 (202102010355); 广州医科大学科技创新项目 (2022A015); 广州医科大学本科生创新能力提升计划项目 (02-408-2304-01023XM)

作者单位: 510120 广州, 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸疾病临床研究中心 呼吸疾病国家重点实验室

通讯作者: 张清玲, E-mail: zqling68@hotmail.com

史,如哮喘、变应性鼻炎、变应性接触性皮炎、鼻窦炎^[9]、支气管扩张、肺囊性纤维化^[10-11]、感染相关性疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤及放、化疗史与移植病史等。

(3)药物接触史:询问过去 2~6 周内有无服用可能引起嗜酸粒细胞增多的药物[如非甾体类抗炎药物(NSAIDs)及呋喃妥因、米诺环素、磺胺类及氨苄西林等抗生素^[11-12]]。

(4)家族史:一些 EPD 可能有遗传倾向,家族史调查可帮助进行家族成员筛查以评估患者的遗传风险。

(5)个人史:包括长期居住地、旅游史、生活习惯(生食摄入史、动物饲养等)、吸烟史、职业与工作条件、环境接触史、冶游史等。

2. 初步检查:EPD 患者的初步检查包括全血细胞计数、气道炎症评估、肺部影像学检查、肺功能检测及常规器官功能评估。

(1)全血细胞计数:血液中 EOS 的增加是诊断 EPD 的重要指标之一。根据 EOS 升高程度可分为以下几类:①轻度升高: $0.5 \sim 1.5 \times 10^9/L$;②中度升高: $1.5 \sim 5.0 \times 10^9/L$;③重度升高: $> 5.0 \times 10^9/L$ ^[13-14]。通过血细胞计数和外周血涂片检查可帮助医生判断是否存在 EOS 增多相关性肺疾病。此外,还可提供其他相关指标,如 WBC 计数、血红蛋白水平等,用于评估炎症程度和全身状况。

(2)肺部影像学检查:胸部 X 线平片或高分辨率 CT 检查可显示肺部结构和异常改变。一项回顾性研究表明,通过肺部高分辨率 CT 对 111 例 EPD 患者进行的首次诊断中,诊断准确率平均为 61%^[15]。胸部 CT 上高密度黏液痰栓是提示 ABPA 的高特异性指标^[10]。此外,EGPA 患者肺部影像学表现为游走性非固定性浸润影^[9],应注意患者 CT 影像的前后对比。

(3)肺功能检测:通过测量患者的肺通气功能、弥散功能和进行支气管舒张/激发试验等,可评估 EPD 对肺功能的影响,并排除其他肺部疾病的可能性。肺功能检查对于确定疾病的严重程度、监测疾病进展及评估治疗效果具有重要意义。

(4)气道炎症类型和严重程度评估:诱导痰细胞学分类、呼出气一氧化氮等可协助评估糖皮质激素治疗的反应性。

(5)常规器官功能评估:包括尿常规、粪常规、肝肾功能、凝血功能、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、电解质、乳酸脱氢酶(LDH)、心电图、心脏/肝脏/胆/胰/脾脏及泌尿系统彩色超声等检查。常规脏器功能检查可全面评估患者的身体状况,判断是否存在肺外器官的受累。若难治性哮喘患者伴随胸外多个系统的损害时,提示其可能为 EGPA,应加以鉴别。

需注意全身糖皮质激素治疗会导致 EOS 水平暂时降低,从而干扰诊断。在评估患者病情时应综合考虑其临床症状、体征及其他相关检查结果,以往的检查结果也可作为诊断的参考,而不仅依赖于 EOS 水平。对于诊断未明的可疑患者,若评估患者病情稳定,可在临床监测下逐渐减量或适当停用糖皮质激素。当完全停用糖皮质激素 1~2 周或症状出现反复时,可再次行上述检查,有助于提高检查及诊断的阳性率^[1]。

3. 针对不同病因的相关检查:经过上述 1 和 2 的初步评估可基本建立初步诊断方向,此时可针对考虑的病因行进一步检查。

(1)感染相关性疾病:针对常见寄生虫、真菌、细菌和病毒感染进行检测,主要包括粪便寄生虫和虫卵镜检、可疑感染的寄生虫抗原和抗体血清检测、痰液检查、真菌 1,3- β -D 葡聚糖试验(G 试验)、半乳甘露聚糖检测(GM 试验)、病毒血清学、结核菌素试验、结核感染 T 细胞检测、结核杆菌抗体检测、二代测序(NGS)等;若考虑免疫功能低下所致感染,应检查血 HIV 和人类 T 淋巴细胞亲淋巴病毒 I 型(HTLV-I)。

(2)变态反应性疾病:血清总 IgE、特异性 IgE、烟曲霉特异性 IgG(sIgG)及皮肤试验等,确定患者的过敏原,可避免接触过敏原并相应指导治疗。

(3)风湿免疫性疾病:抗核抗体谱、肌炎抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗磷脂抗体谱、补体、免疫球蛋白(IgG4/IgG、IgA、IgM)及蛋白电泳等检查。

(4)血液系统肿瘤:①骨髓穿刺涂片和外周血涂片分类计数,评估细胞形态学特征和骨髓增生情况;②骨髓活检;③血清维生素 B12 水平;④对血液或骨髓行荧光原位杂交技术(FISH)或 PCR 检测 FIP1L1 PDGFRA 融合基因、PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 或 PCMI JAK2 基因重排等;⑤T 淋巴细胞受体(TCR)基因重排;⑥流式细胞术测定免疫表型;⑦骨髓染色体核型分析,如染色体核型分析结果提示累及 4q12(PDGFRB)、5q31~33(PDGFRB)、8p11~12(FGFR1)、9p24(JAK2)、13q12(FLT3)或其他酪氨酸激酶基因位点染色体易位,则采取 RT-PCR 或测序方法确定相关融合基因;⑧骨髓基因 NGS;⑨血清肥大细胞胰蛋白酶^[1,13,16]。

(5)实体肿瘤:血清肿瘤标志物、PET-CT、组织病理活检等。

若经过上述 1 和 2 的初步评估仍未能建立初步诊断方向,建议遵循“先常见、后少见”、“先简单、后复杂”的原则,先对最常见的感染和变态反应性疾病进行筛查,之后再根据患者实际情况同步或继续对风湿免疫性疾病进行筛查。若感染、变态反应及风湿免疫性疾病诊断依据不足,再进一步针对受累器官行包括

及感觉和运动神经纤维。临床上常见表现包括“足下垂”、“垂腕”等症状。肌电图和神经活检有助于确诊神经损伤类型并评估其严重程度^[9]。

临床或实验室证据表明内脏器官受累或功能障碍时,应尽可能行特定器官系统的评估,包括活检。

7. 胃肠镜检查:当患者出现非特异性胃肠道症状,如腹痛、腹泻、腹胀和恶心,并怀疑与嗜酸粒细胞性胃肠道疾病相关时,建议行胃肠镜检查,并行黏膜活检以明确病变性质。通过判断是否存在胃肠道 EOS 浸润、肉芽肿形成和其他炎症特征,有助于确诊和评估病情。

8. 肾脏检查:当患者出现尿蛋白、肾功能损伤、怀疑有肾脏受累时可酌情行肾活检。

9. 肌肉:通过肌力测试、运动功能评估、肌电图、力传感器评估肌肉功能。

10. PET-CT 检查:若经各项无创检查均未找出 EPD 的继发病因,且外周血 EOS 计数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 或外周血 EOS 计数 $> 1.5 \times 10^9/L$ 但血液系统各项检查结果均为阴性者,若患者条件允许,建议行 PET-CT 检查^[1],准确定位全身可能病灶、指导病理活检的取材部位,以协助病因诊断。

五、病因诊断

依照上述诊断思路(具体流程见图1)行系统评估,参考继发性EPD相应疾病的诊断标准作出病因诊断。特发性EPD较为少见,其诊断原则是排除所有继发性病因,再根据起病缓急、疾病的严重程度、受累范围和相应病理结果诊断为不同类型的特发性EPD。需要注意的是,继发性EPD病因繁多复杂,不同病因





[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.002

· 综述与讲座 ·

变应性支气管肺曲霉病的诊治进展

施静 刘先胜

【摘要】 变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 是机体对烟曲霉过敏引起的变态反应性炎症性疾病。外周血及肺组织内嗜酸粒细胞增多是其特征之一。烟曲霉特异性免疫球蛋白 E (IgE) 是目前 ABPA 的最佳筛查指标。口服糖皮质激素是 ABPA 的基础药物, 抗真菌药物能减少气道内真菌负荷。血清总 IgE 可用于监测 ABPA 对治疗的反应。

【关键词】 变应性支气管肺曲霉病; 哮喘

【中图分类号】 R562.2

【文献标识码】 A

变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 在我国多发生于支气管哮喘 (简称哮喘) 患者, 作为一种嗜酸粒细胞增多相关肺疾病 (EPD), 其外周血及肺组织内嗜酸粒细胞常显著增多, 临床表现包括哮喘、反复出现的肺部阴

影, 可伴有支气管扩张^[1]。在欧美国家, 肺囊性纤维化并发 ABPA 更为多见。ABPA 还可发生于其他肺部疾病患者, 包括支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等。由于缺乏社区数据, ABPA 在普通人群中患病率仍不确定。在哮喘患者中 ABPA 患病率为 0.8% ~ 41.4%^[2]。在我国该病并非罕见, 国内研究结果显示, ABPA 在哮喘中比例为 2.50% ~ 4.86%^[3,4]。由于临床医师对该病普遍认识不足, 常导致误诊或漏诊。而早期诊断和治疗,

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科

通讯作者: 刘先胜, E-mail: doctorliu69@126.com

EPD 在不同阶段表现不一, 在某一阶段未发现继发性病因的依据并不能完全排除继发性 EPD。当初步诊断为特发性 EPD 后, 还需要密切随访, 结合患者治疗反应来论证或随时调整诊断^[1,3]。

六、总结

EPD 是一组涉及多个学科的异质性疾病, 临床医生对其认知普遍不足, 其病因繁多, 目前任何单一指标都无法对 EPD 患者进行准确诊断, 其诊断思路主要遵循以下原则: 先排查继发病因, 再考虑特发因素; 先覆盖常见病因, 再考虑少见疾病; 综合患者特征进行个体化病因筛查。从寻找 EPD 病因角度出发, 根据可利用的医疗资源, 制定全面合理的诊疗策略, 从而提高 EPD 诊断效率, 必要时可予诊断性治疗, 形成“全面评估-治疗-随访再评估-调整诊断-治疗”的诊疗流程。

参 考 文 献

- [1] 广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(1): 21-35.
- [2] Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2023, 43(2): 289-322.
- [3] 张筱娟, 赖宁, 张清玲. 《嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识》解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(9): 731-734.

- [4] Grisar-Tal S, Itan M, Klion AD, et al. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(10): 594-607.
- [5] Sibille A, Corhay JL, Louis R, et al. Eosinophils and Lung Cancer: From Bench to Bedside [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5066.
- [6] Bernheim A, McLoud T. A Review of Clinical and Imaging Findings in Eosinophilic Lung Diseases [J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208(5): 1002-1010.
- [7] Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 649-660.
- [8] Rosenberg CE, Khoury P. Approach to Eosinophilia Presenting With Pulmonary Symptoms [J]. Chest, 2021, 159(2): 507-516.
- [9] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(7): 514-521.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识 (2022 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(12): 1169-1179.
- [11] Barry J, Gadre A, Akuthota P. Hypersensitivity pneumonitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis and other eosinophilic lung diseases [J]. Curr Opin Immunol, 2020, 66: 129-135.
- [12] Allen J, Wert M. Eosinophilic Pneumonias [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(5): 1455-1461.
- [13] Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2022, 97(1): 129-148.
- [14] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3): 607-612. e9.
- [15] Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients [J]. Radiology, 2000, 216(3): 773-780.
- [16] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7): 561-565.

(收稿日期: 2023-07-01)

(本文编辑: 余晓曼)