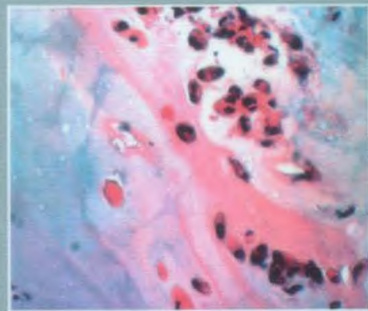
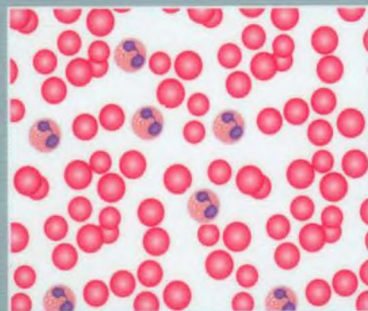
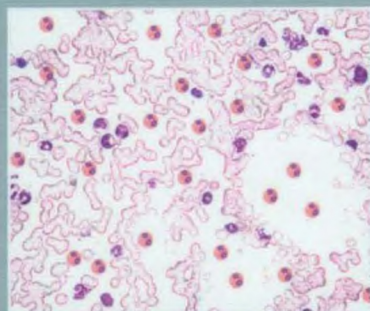


◆ 主 编 / 张永祥

SHISUANXING LIXIBAO
XIANGGUANXING JIBING

嗜酸性粒细胞 相关性疾病



人民军 醫 出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

嗜酸性粒细胞相关性疾病

SHISUANXING LIXIBAO XIANGGUANXING JIBING

主 编 张永祥

副主编 马 莉 王海英 张丽英

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁艳艳	马 力	马 莉	王海英
尹凤先	刘希芝	刘雪娇	何 宁
张永祥	张丽英	李洪涛	李春梅
李瑞敏	杜静波	陈 娟	范明鑫
侯志云	赵 莹	唐文慧	郭彩虹
常金来	盛伟利	韩丽丽	谭晓纯
薛 磊			



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

嗜酸性粒细胞相关性疾病/张永祥主编. —北京:人民军医出版社,2010. 4
ISBN 978-7-5091-3679-9

I. ①嗜… II. ①张… III. ①嗜酸粒细胞增多症—诊疗 IV. ①R557

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 064506 号

策划编辑:王海燕 文字编辑:王 刚 责任审读:黄栩兵

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8013

网址:www.pmmmp.com.cn

印刷:潮河印业有限公司 装订:恒兴印装有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:20 字数:486 千字

版、印次:2010 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2500

定价:65.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

SUMMARY

本书共分 10 章,详细阐述了嗜酸性粒细胞的发生、生理特性与调节,嗜酸性粒细胞释放的细胞因子及作用,嗜酸性粒细胞增高的机制,嗜酸性粒细胞增高性疾病的分类、临床评价以及嗜酸性粒细胞相关疾病的治疗与预防;引发嗜酸性粒细胞增高的感染性疾病,如寄生虫、球孢子菌等;嗜酸性粒细胞性呼吸系统疾病包括变应性鼻炎、鼻窦炎以及变应性支气管肺曲菌病、支气管哮喘、非哮喘嗜酸性粒细胞性支气管炎与嗜酸性粒细胞性肺浸润、胸腔积液、肉芽肿等;嗜酸性粒细胞性皮肤疾病、消化道疾病,血液病与肿瘤(包括克隆性、反应性与特发性嗜酸性粒细胞增多);其他系统疾病概括了心脏疾病、脑膜、膀胱、肾脏、肾上腺疾病及眼部疾病等;药物或化学物质等引起的过敏性疾病;免疫学与风湿学疾病,如变应性肉芽肿病伴血管炎、韦格纳肉芽肿病与类风湿性关节炎等;另外,对有些原因不明及其他少见的疾病也进行了阐述。本书深入浅出地叙述了嗜酸性粒细胞及其相关疾病的发病机制与临床处理,层次分明,文笔流畅,便于读者理解。本书可供内科、感染科、皮肤科等相关学科的临床医师与研究生阅读参考。

序

FOREWORD

嗜酸性粒细胞是一种人体固有的免疫细胞,具有多种功能,见于多种疾病,如过敏性疾病、寄生虫病、感染性疾病(细菌、真菌、病毒)、结缔组织病、肉芽肿和肿瘤等。还有一些疾病,也伴有明显地嗜酸性粒细胞增多,但发生机制不明,如特发性嗜酸性粒细胞增多综合征。嗜酸性粒细胞相关性疾病通常是由于周围血或组织中嗜酸性粒细胞增多而被发现的。在临床工作中,发现某些患者嗜酸性粒细胞增高,有些原因很明显,有些则原因不明。对此需要医师根据症状详细询问病史和认真查体,并进行有关辅助检查,但有时也会毫无结果,以至于一时难以做出诊断结论。张永祥主任医师对嗜酸性粒细胞相关性疾病进行多年研究,特撰写本书,供读者参考。

本书的特点是以嗜酸性粒细胞增多为主线,联系到各系统的疾病,对嗜酸性粒细胞的发生与调节,增高的机制与基础知识,也有详细地叙述。类似这样题材新颖,内容丰富的佳作尚不多见,故愿为之作序,并向一线医师推荐作为案头手册参考,相关专业研究生、医学生等也可从中受益。

北京大学人民医院 教授

丁东杰

2010年1月

前言

PREFACE

《嗜酸性粒细胞相关性疾病》中除常见的嗜酸性粒细胞增高性疾病,如血液病与肿瘤、寄生虫感染、过敏性疾病与胶原性疾病等外,近年因环境、经济状况、旅游、药物与生物制品应用、感染微生物的变化等因素,嗜酸性粒细胞相关的疾病越来越多,十分普遍,并且涉及不同的专业领域,因而本书由经验丰富的不同学科的医师共同撰写。

嗜酸性粒细胞相关性疾病可分为以嗜酸性粒细胞增高为主的固有疾病,如慢性嗜酸性粒细胞性白血病、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、家族性嗜酸性粒细胞增多症、淋巴瘤等,以及疾病涉及嗜酸性粒细胞,如寄生虫等感染、药物或生物化学物质过敏、胶原性与免疫性疾病、各系统的嗜酸性粒细胞相关的疾病等。目前人类对于这些疾病可能认识还远远不够,比如世界卫生组织 2008 年研究发现,血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)、血小板衍生生长因子受体 β (PDGFRB)与成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)基因重排,使慢性嗜酸性粒细胞性白血病从特发性嗜酸性粒细胞增多综合征的患者群中鉴别出来。由于药物与生物制品越来越多,近年来对胶原性疾病的认识也越来越深入。由于医疗科技的发展十分迅速,嗜酸性粒细胞相关性疾病在实际中可能远非本书所写内容,因而,本书可能仅是嗜酸性粒细胞相关疾病之冰山一角,对以后人类嗜酸性粒细胞相关性疾病的充分认识起到抛砖引玉之作用。因书中介绍的某些疾病可能仅有个例报告,如嗜酸性粒细胞性心脏疾病、嗜酸性粒细胞性筋膜炎、肌炎和脂膜炎等,但将来这些疾病可能会对人类健康构成严重地威胁。目前在我国还有些疾病尚未被发现,如毒油综合征、发作性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多症、药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症与全身症状综合征等,需要引起注意。

据了解,本书是国内少有出版的有关嗜酸性粒细胞相关疾病的专著,由各位编者根据自己的临床经验,参考国内外最新文献资料编写,是目前阐述嗜酸性粒细胞相关性疾病比较全面的专著。可供内科、感染科、皮肤科、风湿免疫科等专业医师及研究生、医学生等学习参考。

由于时间仓促,经验有限,疏漏与错误之处,诚请广大读者批评赐教。

编者

2010 年 1 月

目 录

CONTENTS

第 1 章 嗜酸性粒细胞相关性疾病概论	(1)
第一节 嗜酸性粒细胞的发生、生理特性与调节	(1)
第二节 嗜酸性粒细胞释放的细胞因子及作用	(3)
第三节 嗜酸性粒细胞增高及炎症的机制	(5)
第四节 嗜酸性粒细胞增高性疾病的分类	(6)
第五节 临床评价	(7)
第六节 嗜酸性粒细胞相关性疾病的治疗与预防	(9)
第 2 章 嗜酸性粒细胞感染性疾病	(11)
第一节 寄生虫病	(11)
第二节 球孢子菌病	(24)
第三节 I 型 HIV 感染与高 IgE 样综合征	(30)
第四节 猩红热	(43)
第五节 卡氏肺孢子菌肺炎	(46)
第六节 其他少见的感染性疾病	(48)
第 3 章 嗜酸性粒细胞性呼吸系统疾病	(53)
第一节 变态反应性鼻炎	(53)
第二节 鼻息肉	(58)
第三节 变应性真菌性鼻窦炎	(62)
第四节 慢性鼻窦炎	(66)
第五节 变应性支气管肺曲菌病	(71)
第六节 变应性支气管肺青霉菌病	(77)
第七节 支气管哮喘	(78)
第八节 非哮喘嗜酸性粒细胞性支气管炎	(98)
第九节 嗜酸性粒细胞增多性肺浸润	(103)
第十节 嗜酸性粒细胞性胸腔积液	(110)
第十一节 嗜酸性粒细胞性肉芽肿	(113)
第十二节 慢性阻塞性肺病	(116)
第 4 章 嗜酸性粒细胞性皮肤疾病	(121)
第一节 慢性荨麻疹与血管性水肿	(121)

第二节	剥脱性皮炎·····	(125)
第三节	特应性皮炎·····	(128)
第四节	大疱性类天疱疮·····	(133)
第五节	嗜酸性蜂窝织炎·····	(138)
第六节	嗜酸性粒细胞增多性毛囊炎·····	(139)
第七节	发作性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多症·····	(140)
第八节	妊娠疱疹·····	(143)
第 5 章	嗜酸性粒细胞性消化道疾病·····	(148)
第一节	嗜酸性粒细胞性胃肠炎·····	(148)
第二节	嗜酸性粒细胞性食管炎·····	(151)
第三节	炎症性肠病·····	(152)
第四节	消化系统罕见的嗜酸性粒细胞性疾病·····	(164)
第 6 章	伴嗜酸性粒细胞增高的血液病与肿瘤·····	(166)
第一节	血液病相关的嗜酸性粒细胞增多症概述·····	(166)
第二节	特发性嗜酸性粒细胞增多综合征·····	(172)
第三节	慢性嗜酸性粒细胞性白血病·····	(175)
第四节	家族性嗜酸性粒细胞增多症·····	(183)
第五节	肥大细胞增多症·····	(188)
第六节	原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤·····	(196)
第七节	骨髓其他克隆性嗜酸性粒细胞增多症·····	(207)
第八节	肿瘤引起的反应性嗜酸性粒细胞增多症·····	(212)
第 7 章	伴嗜酸性粒细胞增高的其他系统疾病·····	(219)
第一节	嗜酸性粒细胞性心脏疾病·····	(219)
第二节	嗜酸性粒细胞性脑膜炎·····	(224)
第三节	嗜酸性粒细胞增多性膀胱炎·····	(226)
第四节	急性变应性间质性肾炎·····	(229)
第五节	慢性肾上腺皮质功能减退症·····	(231)
第六节	其他系统罕见的嗜酸性粒细胞性疾病·····	(236)
第七节	嗜酸性粒细胞相关的眼部疾病·····	(237)
第 8 章	嗜酸性粒细胞相关的过敏性疾病·····	(244)
第一节	药物超敏反应·····	(244)
第二节	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症与全身症状综合征·····	(252)
第三节	嗜酸性粒细胞增多性肌痛综合征·····	(256)
第四节	毒油综合征·····	(257)
第 9 章	嗜酸性粒细胞相关的免疫学与风湿学疾病·····	(262)
第一节	变应性肉芽肿病伴血管炎·····	(262)
第二节	韦格纳肉芽肿病·····	(266)
第三节	类风湿关节炎合并嗜酸性粒细胞增多症·····	(272)
第四节	干燥综合征与嗜酸性粒细胞增多症·····	(279)

第五节	器官移植后反应·····	(281)
第六节	原发性免疫缺陷综合征·····	(285)
第七节	Job 综合征 ·····	(287)
第八节	Omenn 综合征 ·····	(291)
第九节	血清病·····	(291)
第 10 章	原因不明与其他少见疾病 ·····	(294)
第一节	放疗相关的嗜酸性粒细胞增多症·····	(294)
第二节	胆固醇结晶栓塞·····	(297)
第三节	嗜酸性粒细胞性筋膜炎·····	(299)
第四节	嗜酸性粒细胞性脂膜炎·····	(301)
第五节	嗜酸性粒细胞性肌炎·····	(302)
第六节	结节病·····	(306)

嗜酸性粒细胞相关性疾病概论

随着世界经济与工业化的发展、人口增多与老龄化、环境污染、药物应用等,嗜酸性粒细胞相关性疾病(eosinophil-related disorders)有越来越多的趋势,其中的一些疾病已经成为发达国家主要的疾病负担,如支气管哮喘;有些疾病主要累及发展中国家,如各种感染性疾病,其中以寄生虫、真菌等多见;近年来认为一些过敏性疾病主要见于发达国家,尤其儿童的发生率增加。因而,充分认识嗜酸性粒细胞相关性疾病,对于提高全民健康水平,减少疾病,提高生活质量具有重要意义。

由于嗜酸性粒细胞减少的临床意义很小,可见于伤寒、副伤寒初期,大手术、烧伤等应激状态,或应用肾上腺皮质激素后,因而,不在此赘述。

第一节 嗜酸性粒细胞的发生、生理特性与调节

早在 1876 年,Wharton Jones 在未经染色的外周血涂片中首次发现了嗜酸性粒细胞。1879 年,Paul Ehrlich 发现该细胞内的颗粒可被伊红(eosin)等酸性染料深染,从而命名为嗜酸性粒细胞(eosinophil)。嗜酸性粒细胞的发生涉及骨髓祖细胞分化、增殖、嗜酸性粒细胞在循环的流动、黏附、迁移、在组织的生存与破坏等。

嗜酸性粒细胞的发生:即增殖(proliferation)。嗜酸性粒细胞在骨髓由多能造血干细胞(pluripotential hemopoietic stem cells)产生,后者首先分化为嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞混合性质的前体细胞,然后分化为单独的嗜酸性粒细胞家族。三个细胞因子——白细胞介素-3(interleukin-3, IL-3),白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5),粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocytemacrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)在调节嗜酸性粒细胞的发生方面是特别重要的。这些细胞因子由染色体 5q31 基因调控。

IL-5(也称为嗜酸性粒细胞趋化因子)是最特异性的嗜酸性粒细胞选择性趋化物,可刺激嗜酸性粒细胞从骨髓释放入外周循环,研究发现在 IL-5 产生过多的转基因小鼠嗜酸性粒细胞明显增多,而去除 IL-5 基因可引起变应原激发后血液和肺部嗜酸性粒细胞显著减少。在人类,三种细胞因子中任何一种或以上产生过多均可引起嗜酸性粒细胞增多。细胞因子生产过多的机制可能与过敏性疾病或寄生虫病患者 Th2 细胞有关,一些淋巴瘤患者恶性增殖的 T 细胞克隆可产生 IL-5,而在某些白血病患者染色体易位引起基因转录的激活也可引起 IL-5

增多。

在外周血当中,嗜酸性粒细胞通常只占外周血白细胞的 $0.01 \sim 0.03$,其正常范围为 $0.005 \sim 0.05$,绝对值为 $(0.05 \sim 0.5) \times 10^9/L$,但文献报道超过 $(0.35 \sim 0.5) \times 10^9/L$ 为增多。

附着与迁移(adhesion and migration):嗜酸性粒细胞从循环到组织迁移涉及嗜酸性粒细胞和内皮细胞之间的几步相互作用。首先是内皮细胞上的黏附分子与嗜酸性粒细胞的对应配体结合,随后嗜酸性粒细胞通过内皮细胞之间的缝隙(图 1-1)进入组织。嗜酸性粒细胞最初通过三种选择素(内皮细胞上的黏附分子)及其相应的配体与内皮细胞黏附。黏附在内皮细胞的循环中的嗜酸性粒细胞的滚动主要是 P-选择素介导的,而中性粒细胞的滚动主要由 E-选择素介导。通过接触化学引诱物如血小板活化因子或嗜酸性粒细胞活化趋化因子等使嗜酸性粒细胞活化后,嗜酸性粒细胞通过整合素家族的黏附分子如 $CD18(\beta_2\text{-整合素})$ 和特晚期抗原-4(very-late-antigen-4, VLA-4)分子($\beta_1\text{-整合素}$)等与内皮细胞紧密黏附。在血管内皮细胞上 $\beta_2\text{-整合素}$ 与细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)相互作用,而 $\beta_1\text{-整合素}$ 与血管细胞黏附分子-1(vascular-cell adhesion molecule-1, VCAM-1)相互作用。 $CD18\text{-ICAM-1}$ 途径适合于所有的白细胞,而 $VLA-4\text{-VCAM-1}$ 途径适合于嗜酸性粒细胞和单核细胞而非中性粒细胞。ICAM-1 可被各种炎性介质诱导出来,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子- α ,而 VCAM-1 主要由白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)诱导产生。静止的嗜酸性粒细胞正常时表达 β_1 -和 β_2 -整合素,但这些黏附分子的表达水平及其与相应内皮细胞受体的亲和力在趋化作用下增加。

趋化(chemoattraction):嗜酸性粒细胞向组织的迁移由局部趋化分子始动。这些分子很可能在胃肠道嗜酸性粒细胞直接进入黏膜固有层和嗜酸性粒细胞向炎症组织募集两方面起主要作用。作用于嗜酸性粒细胞的多种趋化物包括花生四烯酸衍生物如白三烯 B_4 ,其他脂类介质如血小板活化因子,细菌产物,白细胞介素-16(IL-16),以及各种趋化因子等对嗜酸性粒细胞募集有间接作用,大多对嗜酸性粒细胞是没有选择性的,新发现的两个趋化因子——嗜酸性粒细胞活化趋化因子-1(eotaxin-1)和嗜酸性粒细胞活化趋化因子-2(eotaxin-2)对嗜酸性粒细胞有相对特异性。

趋化因子(chemotactic factor)是低分子量($8 \sim 10$ 千道尔顿)家族的趋化因子,有调节白细胞运动的功能。大多数趋化因子与嗜酸性粒细胞的相互作用通过嗜酸性粒细胞的趋化因子受体(CCR-3)。在没有嗜酸性粒细胞活化趋化因子-1 基因的小鼠,嗜酸性粒细胞不会迁移到肠道,并且变应原激发后嗜酸性粒细胞在肺部是降低的。嗜酸性粒细胞活化趋化因子的化学诱导影响可被 IL-5 加强。值得注意的是,组织嗜酸性粒细胞(增殖和化学诱导)聚集的 2 个不同的步骤是受分子调节的,这种分子对嗜酸性粒细胞有相对特异性,在促进嗜酸性粒细胞聚集方面有协同作用。

嗜酸性粒细胞在组织的生存与破坏:嗜酸性粒细胞与中性粒细胞不同,能够长期在组织中生存,生存期大约数周,依赖于微环境中的细胞因子。仅在骨髓中嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞前体与循环中的嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞有 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 受体。组织嗜酸性粒细胞的平均寿命不清楚,但在体外和过敏性鼻炎组织培养发现 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 抑制嗜酸性粒细胞凋亡至少 $12 \sim 14d$ 。相反,在缺乏这些细胞因子的情况下,嗜酸性粒细胞存活不到 48h。组织嗜酸性粒细胞也可以通过自分泌途径调节其自身的生存(图 1-1)。

嗜酸性粒细胞在骨髓中的发育受转录因子(尤其是转录因子 GATA-1)的控制。IL-3、IL-

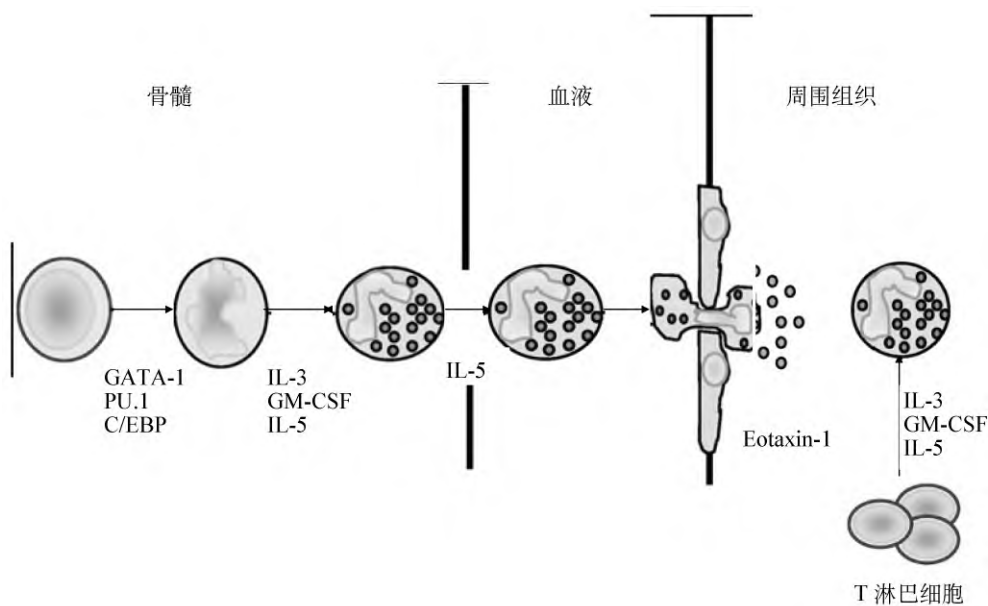


图 1-1 嗜酸性粒细胞生理学

注:GATA-1 表示转录因子 GATA-1;PU.1 表示转录因子 PU.1;C/EBP 代表转录因子 C/EBP;IL-3、IL-5 分别为白细胞介素-3 与白细胞介素-5;GM-CSF 表示粒细胞-单核细胞集落刺激因子;Eotaxin-1 代表嗜酸性粒细胞活化趋化因子-1

IL-3 与 GM-CSF 促进嗜酸性粒细胞增殖、分化与成熟。IL-5 促进嗜酸性粒细胞由骨髓向血液的迁移。嗜酸性粒细胞由血液向周围组织的运动依赖于细胞间的相互作用以及黏附分子和趋化因子与内皮细胞的作用,其中包括 eotaxin-1。嗜酸性粒细胞组织的生存期远远超过其他多核细胞,部分原因是其受 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 的影响。

第二节 嗜酸性粒细胞释放的细胞因子及作用

一旦嗜酸性粒细胞移行到炎症组织,便成为活化的细胞并释放炎症介质(表 1-1,表 1-2)。许多刺激,包括免疫球蛋白受体(尤其是分泌型 IgA 和 IgG),以及细胞因子(如 IL-5、GM-CSF 和 IL-3),可激活嗜酸性粒细胞并可能参与嗜酸性粒细胞相关的疾病。虽然高亲和力受体的免疫球蛋白 E 及 FcεRI 可能刺激嗜酸性粒细胞活化,但动物实验未证实,免疫球蛋白 E 在嗜酸性粒细胞活化中可能作用不明显。相比之下,交联的 IgG 受体, FcγRII(CD32)可增强嗜酸性粒细胞生存,通过自分泌产生 GM-CSF 并通过 β₂-整合素依赖的机制刺激黏附及抑制嗜酸性粒细胞的凋亡。分泌型 IgA 是非常有力的刺激嗜酸性粒细胞脱颗粒的物质,其作用是通过结合到嗜酸性粒细胞并与细胞因子或免疫球蛋白与超氧化物协同作用引起。

表 1-1 嗜酸性粒细胞释放的结晶颗粒蛋白

	部位	分子量($\times 10^{-3}$)	等电点	细胞含量 10^6 细胞	
				μg	$\mu\text{mol/L}$
主要碱性蛋白(major basic protein,MBP)	核心	14	11.4	9	0.64
嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase,EPO)	基质	66	10.8	12	0.18
嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein,ECP)	基质	18~21	10.8	5	0.25
嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(eosinophil-derived neurotoxin ,EDN)	基质	18~19	8.9	3	0.16
主要碱性蛋白同系物(major basic protein homolog,MBPH)	14	8.7	未测定	未测定	

表 1-2 嗜酸性粒细胞的分泌物

细胞因子与化学活素	脂类介质
IL-1	LT B ₄ (少量)
IL-2	LT C ₄
IL-3	LT C ₅
IL-4	5-HETE
IL-5	5,15-diHETE 及 8,15-diHETE
IL-6	5-oxo-15-hydroxy-6,8,11,13-ETE
IL-8	PGE1 与 PGE2
IL-10	6-keto-PGF1
IL-12	血栓素 B ₂
IL-16	PAF
GM-CSF	酶类
RANTES	夏科-莱登结晶蛋白(Charcot-Leyden crystal protein)
TNF- α	溶血磷脂酶(lysophospholipase)
TGF- α	92-kd 明胶酶
TGF- β	胶原酶
MCP-1	弹性酶(可疑)
MIP-1 α	
PDGF-B	
VEGF	
反应氧化物(reactive oxygen intermediates)	
超氧阴离子(superoxide anion)	
过氧化氢(hydrogen peroxide)	
羟自由基(hydroxy radicals)	

注:HETE: 羟基二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid); diHETE: 双羟基二十碳四烯酸(di-hydroxyeicosatetraenoic acid); ETE: 二十碳四烯酸(eicosatetraenoic acid); TGF: 转化生长因子(transforming growth factor); MIP: 巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein); PDGF-B: 血小板衍生的生长因子 B(platelet-derived growth factor-B); VEGF: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor); RANTES: 调节活化正常 T 细胞表达与分泌趋化因子(regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted)

细胞因子与免疫球蛋白引起的嗜酸性粒细胞激活严格依赖 β_2 -整合素,尤其是巨噬细胞抗原复合体-1(Mac-1, $\alpha M\beta_2$)。 β_2 -整合素参与嗜酸性粒细胞超氧阴离子生产和 PAF、GM-CSF、交联 Fc γ RII(CD32)、分泌型 IgA 及 IgG 引起的嗜酸性粒细胞脱颗粒。Mac-1 的生理性配体是 ICAM-1,而 ICAM-1 包被表面促进 β_2 -整合素依赖性嗜酸性粒细胞活化。

另外,研究发现呼吸道合胞病毒可刺激嗜酸性粒细胞活化。

第三节 嗜酸性粒细胞增高及炎症的机制

临床疾病时嗜酸性粒细胞增多的机制:中度至重度嗜酸性粒细胞增多可以是寄生虫感染的病理生理反应。寄生虫感染引起的嗜酸性粒细胞增多是由于 Th2 细胞产生的 IL-5 所致,嗜酸性粒细胞参与针对寄生虫感染的免疫反应是通过其释放细胞毒性颗粒内容物来杀死寄生虫,然而,在小鼠体内用抗 IL-5 抗体耗竭嗜酸性粒细胞并不增加寄生虫感染的易感性。因为组织嗜酸性粒细胞增多是过敏性疾病的标志,并且嗜酸性粒细胞是这些疾病主要的效应细胞,嗜酸性粒细胞增多可作为过敏性疾病了解发病机制和后果的标准。

有 20%~30% 的正常人有过敏和应对环境常见抗原产生 IgE 抗体的遗传倾向,属于遗传性过敏症(genetic aspects of atopy)患者。很可能起作用的基因是染色体 5q31 上的 IL-4 和 IL-5 及高亲和力 IgE 受体基因。最近,基因图发现嗜酸性粒细胞增多的发生位于 6 号染色体的主要组织相容性复合体的 I 类基因附近。

很多过敏症患者在接触到变应原后 3~4h 出现进行性的临床反应,约 8h 达到高峰,几天后消退,这个过程称为延期反应(late-phase response),伴随大量炎性细胞包括许多嗜酸性粒细胞的聚集,其机制可能主要是反复暴露于一种变应原(如屋尘螨)引起的慢性炎症。在延期反应中,受 T 细胞控制的嗜酸性粒细胞是必需的效应细胞。

Th2 淋巴细胞与肥大细胞对嗜酸性粒细胞的调节(regulation of eosinophils by Th2 lymphocytes and mast cells):接触变应原后最初参与发作的有肥大细胞,但其在引发嗜酸性粒细胞增多方面的作用尚不清楚。IgE 触发激活后,肥大细胞可能通过产生炎性介质(如 IL-1 和肿瘤坏死因子- α)和嗜酸性粒细胞定向细胞因子(如 IL-4 和 IL-5)促进气道嗜酸性粒细胞性炎症反应,这些物质依次诱导趋化因子吸引嗜酸性粒细胞。但动物实验没有被证实,肥大细胞缺乏与 IgE 定向基因缺乏的变应原致敏小鼠,变应原激发后嗜酸性粒细胞向肺部的聚集没有受到损害。辅助性 T 淋巴细胞在延期反应中是必需的,它们产生三个促进过敏性反应的细胞因子:IL-4 和 IL-13 以及 IL-5,前两者调节 IgE 和 VCAM-1 的产生,参与的辅助细胞是 Th2 细胞。而 Th1 细胞产生干扰素和肿瘤坏死因子- β 。遗传因素和抗原暴露的情况决定肥大细胞和 T 细胞在调节嗜酸性粒细胞方面的作用大小,抗原呈递细胞不仅激活 Th2 细胞,也分泌促炎症反应介质,这些介质可诱发驻地细胞(如上皮细胞)产生趋化因子吸引嗜酸性粒细胞。

促炎症反应与细胞毒性效应(proinflammatory and cytotoxic effects):一旦嗜酸性粒细胞到达炎症部位,可能会发生细胞凋亡并迅速由巨噬细胞清除,但若受到 IL-3、IL-5 或 GM-CSF 刺激,嗜酸性粒细胞的生存时间延长,并对其他活化剂的反应加强,嗜酸性粒细胞活化途径中有许多细胞因子、免疫球蛋白和补体受体表达。

嗜酸性粒细胞产生独特的有毒炎症介质,这些介质储存在颗粒中,在细胞活化时释放出来。颗粒包含一个晶体核心与基质,核心含有主要碱性蛋白(MBP),基质含有嗜酸性粒细胞

阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)等。这些阳离子蛋白具有促炎症反应作用,例如,MBP、EPO、ECP对呼吸道上皮有细胞毒性影响;ECP和EDN是核糖核酸酶;ECP可导致靶细胞膜电压不敏感(voltage-insensitive)、离子非选择性毒性孔道(ion-nonselective toxic pores)开放,而这些孔道可方便其他有毒分子的进入;MBP可直接通过引起迷走神经功能障碍的 M_2 毒蕈碱受体增加平滑肌反应性,它也触发肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒。另外,嗜酸性粒细胞通过本身产生的趋化因子扩大炎症反应,如调节活化正常T细胞表达和分泌趋化因子(regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted,RANTES)、eotaxin、血小板活化因子,加快了嗜酸性粒细胞向炎症部位的聚集。嗜酸性粒细胞过氧化物酶产生过氧化氢和卤化酸,以及嗜酸性粒细胞呼吸暴发-氧化酶通路产生的超氧化物引起进一步损害。嗜酸性粒细胞也产生大量的半胱氨酰白三烯,白三烯 C_4 ,后者可代谢为白三烯 D_4 和白三烯 E_4 ,这三个脂质介质是过敏性慢反应物质,可增加血管通透性、黏液分泌和强烈收缩平滑肌。另外,激活的嗜酸性粒细胞产生广泛的炎症细胞因子有可能调节多个方面的免疫反应。

第四节 嗜酸性粒细胞增高性疾病的分类

研究发现患者中嗜酸性粒细胞增多的出现率为12%。嗜酸性粒细胞增多症可见于多种疾病(表1-3),根据外周血嗜酸性粒细胞计数分为三级:轻度($0.351 \sim 1.5 \times 10^6/L$),中度($> 1.5 \sim 5 \times 10^6/L$),重度($5 \times 10^6/L$ 以上)。全球最常见的病因是蠕虫感染,在工业化国家最常见的病因是过敏性疾病。

表 1-3 血液与组织中嗜酸性粒细胞增高的常见病因

1. 感染性疾病
(1)非寄生虫:球孢子菌病、I型HIV感染、瘤型麻风、猩红热、卡氏肺孢子菌感染、慢性肺结核;
(2)寄生虫:以蠕虫感染最多见,蛔虫病、部分原虫也可引起。
2. 过敏或特应性疾病
药物超敏反应;
药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症与全身症状综合征;
嗜酸性粒细胞增多性肌痛综合征;
剥脱性皮炎;
变应性血管炎;
急性变应性间质性肾炎;
慢性荨麻疹与血管性水肿。
3. 皮肤疾病
特应性皮炎;
大疱性类天疱疮;
嗜酸性蜂窝织炎(Well's syndrome);
嗜酸性粒细胞增多性毛囊炎;
发作性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多症;

(续 表)

妊娠疱疹。

4. 免疫学与风湿学疾病

变应性肉芽肿病伴血管炎(Churg - Strauss syndrome);

韦格纳肉芽肿病(Wegner granulomatosis);

类风湿关节炎合并嗜酸性粒细胞增多症;

干燥综合征与嗜酸性粒细胞增多症;

器官移植后反应;

原发性免疫缺陷综合征;

Job 综合征(Job's syndrome);

Omenn 综合征;

血清病。

5. 血液肿瘤与反应性嗜酸性粒细胞增多症

慢性嗜酸性粒细胞性白血病;

肥大细胞增多症;

原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤;

其他克隆性嗜酸性粒细胞增多症;

肿瘤反应性嗜酸性粒细胞增多症;

家族性嗜酸性粒细胞增多症;

特发性嗜酸性粒细胞增多综合征。

6. 呼吸系统疾病

变应性鼻炎;

鼻息肉、慢性鼻窦炎、变应性真菌性鼻窦炎、伴嗜酸性粒细胞增多综合征的非变应性鼻炎;

变应性支气管肺曲菌病;

变应性支气管肺青霉菌病;

支气管哮喘;

非哮喘嗜酸性粒细胞性支气管炎;

嗜酸性粒细胞增多性肺浸润;

嗜酸性粒细胞性胸腔积液;

嗜酸性肉芽肿;

慢性阻塞性肺病。

7. 其他疾病及原因不明疾病

放疗相关的嗜酸性粒细胞增多症;

胆固醇结晶栓塞;

嗜酸性粒细胞性筋膜炎;

嗜酸性粒细胞性脂膜炎;

嗜酸性粒细胞性肌炎;

结节病;

嗜酸性粒细胞性胃肠炎及其他消化系统疾病;

嗜酸性粒细胞增多性膀胱炎;

肾上腺功能减退或艾迪生病(Addison's disease)。

第五节 临床评价

嗜酸性粒细胞增多症鉴别诊断需要追问病史,如气喘、过敏性鼻炎。湿疹(提示变应性疾病);到蠕虫感染流行的地区旅游(如血吸虫病);饲养宠物犬(可引起犬弓蛔虫感染);癌症;或药物过敏史,由药物引起的嗜酸性粒细胞增多症通常是良性,但有时会伴随组织损伤,如变应

性肺炎。大多数情况下停药后嗜酸性粒细胞增多即消失,但在某些情况下尽管停药嗜酸性粒细胞增多持续存在,如由于摄食被色氨酸污染的食物引起的嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征。嗜酸性粒细胞的形态异常表现为:在骨髓或血液未成熟细胞增加,或核异型提示存在嗜酸性粒细胞性白血病。个别疾病时嗜酸性粒细胞仅在特殊器官聚集,如嗜酸性蜂窝织炎(韦尔综合征, Well's syndrome)、嗜酸性粒细胞性肺炎(如 Löffler's syndrome),以及嗜酸性粒细胞性筋膜炎(舒尔曼综合征, Shulman's syndrome)。与血管炎、神经病变以及哮喘病史相关的嗜酸性粒细胞增多症提示 Churg-Strauss 综合征的表现。无任何病因的中度至重度嗜酸性粒细胞增多症并有末梢器官受累,考虑特发性嗜酸性粒细胞增多综合征的诊断,这种疾病主要发生在男性且通常呈进行性加重,是缺乏有效治疗措施的致死性疾病。

中度至重度嗜酸性粒细胞增多症与需要住院的持续轻度嗜酸性粒细胞增多症患者要进行实验室检查,包括血液涂片形态学检查、尿液检查及连续的粪便虫卵和寄生虫检查。寄生虫感染引起嗜酸性粒细胞增多症通常限于蠕虫寄生虫,也包括 2 种肠道寄生虫:贝氏孢子球虫(isospora belli)与脆双核阿米巴(dientamoeba fragilis)。粪类圆线虫(strongyloides stercoralis)感染的诊断十分重要,因为在免疫抑制患者会导致致死性播散,其检测往往需要血清学检查。其他感染要排除丝虫性寄生虫、旋毛虫病等感染。必要时行骨髓和染色体分析以排除血液肿瘤,组织活检对一些嗜酸性粒细胞增多症具有确诊价值。嗜酸性粒细胞增多症的诊断与治疗流程,见图 1-2。

反应性嗜酸性粒细胞增多症的原因,见表 1-3。

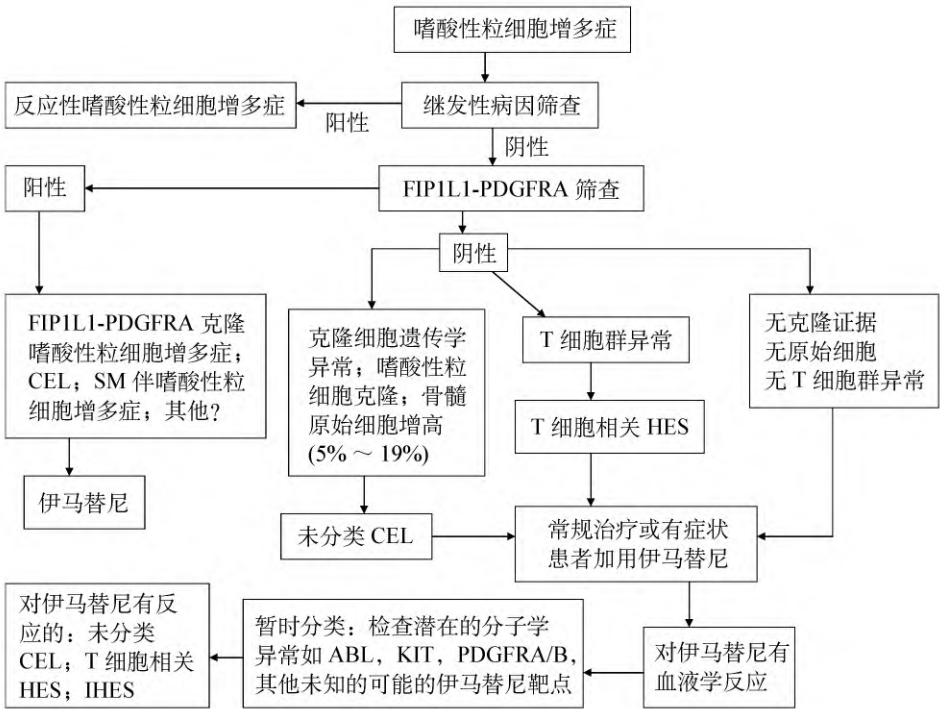


图 1-2 高嗜酸性粒细胞血症可能的诊断与治疗流程