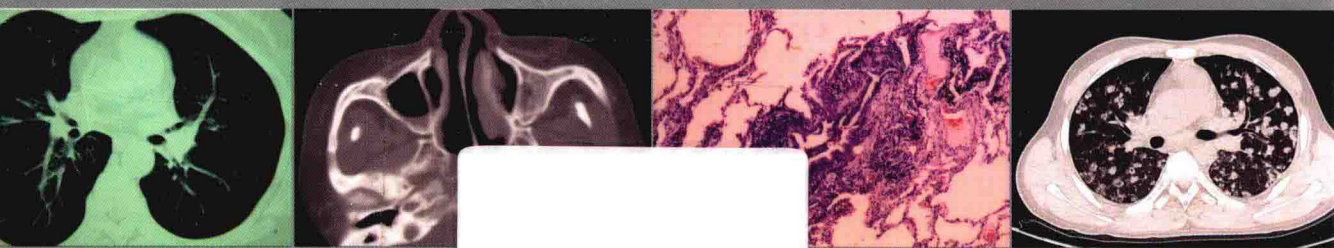




Diffuse Panbronchiolitis

弥漫性泛细支气管炎

主编 李惠萍



- 弥漫性泛细支气管炎常误诊于其它众多的弥漫性肺疾病
- 大环内酯类抗生素对弥漫性泛细支气管炎疗效甚佳
- 全书系统介绍了弥漫性泛细支气管炎，书后附真实案例分析
- 国内无同类医学专著
- 适于：呼吸科医师、影像科医师、病理科医师等参阅



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

弥漫性泛细支气管炎

Diffuse Panbronchiolitis

主 编 李惠萍

副主编 史景云 易祥华

编 者 (按姓氏笔画排序)

史景云 冯瑞娥 李 虹 李惠萍

何 荷 张 苑 陈娴秋 易祥华

周 瑛 韩 非

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

弥漫性泛细支气管炎/李惠萍主编.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-20791-1

I. ①弥… II. ①李…… III. ①支气管炎-诊疗
IV. ①R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 108032 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

弥漫性泛细支气管炎

主 编:李惠萍

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京顶佳世纪印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:8

字 数:160 千字

版 次:2015 年 7 月第 1 版 2015 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-20791-1/R·20792

定 价:52.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介

李惠萍, 同济大学附属上海市肺科医院呼吸科主任、教授、博士生导师和硕士生导师。中华医学会呼吸病学分会委员兼间质病学组副组长, 上海市医学会呼吸病学分会副主任委员兼间质病学组组长, 美国胸科医师学会资深会员(FCCP), 国家重点专科负责人, 上海市优秀学科带头人。



序

弥漫性泛细支气管炎 (DPB) 目前国内研究不多, 报道病例有限。其主要原因为对此疾病认识不够。李惠萍教授聚焦于此领域, 扎实积累临床病例, 例数居全国最多, 而且自主探索了一套以阿奇霉素为主的综合治疗方案, 收到了较好的疗效, 发表了有价值的学术论文。尤其可贵的是, 她一方面坚持不懈地进行科学研究, 探索新的诊治方法, 另一方面做了大量 DPB 基本知识的学术培训和诊治新方法的推广应用工作, 推动了我国在 DPB 领域的研究和临床诊治。

目前, 国内尚无 DPB 的学术专著, 此书填补了国内空白。书中有许多临床诊治经验和自主创新的治疗方案, 可以帮助临床医生提高认识和甄别能力, 使 DPB 患者得到及时诊治, 争取获得治愈的机会, 造福于患者。

由李惠萍教授主编的《弥漫性泛细支气管炎》专著, 集理论性和实用性为一体, 是非常有益的专业参考书。



2015 年 4 月

前 言

弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)是一种特殊的慢性气道炎症性疾病,是近20年来被国际公认的新病种。临床上主要表现为慢性咳嗽、较多脓痰和活动后气促,严重时可导致呼吸衰竭,易与慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、支气管哮喘等慢性气道疾病相混淆;影像学表现为弥漫性小结节影,需要与众多的弥漫性肺疾病相鉴别,误诊率较高。DPB预后良好,大环内酯类抗生素疗效甚佳,如果早期发现和及时治疗是一种可以治愈的疾病。

DPB全球报道发病例数以日本最多。我国大陆文献报道至今总共不超过500例。我国报道的DPB患者绝大多数都有因误诊而常年得不到有效治疗的经历。但随着诊治经验的积累,DPB诊断符合率和发现的病例数都有明显提高,可见DPB在中国人中并非少见,主要与临床医师认识不足有关。因此,普及DPB知识是提高DPB发现率和及时治疗的关键,直接影响患者的预后。同济大学附属上海市肺科医院呼吸科较早在国内进行DPB的研究,从2001年收治第一例DPB病人至2015年1月共诊治DPB患者超过400余例,是全国DPB病例较为集中的单位。经过多年的研究和积累,我科DPB诊断符合率达到85%以上,自主探索了一套以阿奇霉素为主的综合治疗方案,收到了很好的疗效,患者5年生存率超过了95%,积累了丰富的临床诊治经验。同时坚持不懈地进行了十余年的DPB基本知识培训和诊治新方法的推广应用,对我国在DPB领域的研究和临床诊治起到了很好地推动作用。

基于我国DPB诊治现状和国内外研究进展,很有必要适时地出版一部关于DPB的专著,系统地介绍DPB这种特殊的气道疾病,帮助临床医生提高临床诊治水平,提高DPB的诊断发现率和治疗有效率,改善患者的预后。其学术和应用价值体现在:①首次系统地介绍DPB,目前国内尚无同类医学专著;②结合国内外病例和作者诊治的病例,重点、详细地讨论临床诊断和治疗问题,为临床医师提供了一部既新颖,又实用,既有全面的理论阐述,又有具体的病例分析,既有国内外研究进展,又有大量临床经验总结的一部集理论性和实用性为一

体的医学专著。主要读者对象为各级医院的内科医师,尤其是呼吸内科医师、影像科、病理科医师、科研人员以及患者等。可作为临床医师的案头常备参考书。

本书的出版得到人民卫生出版社的大力支持、编写过程得益于各位作者的学术奉献、并得到国家科学技术学术著作出版基金的支持,在此一并致谢!

李惠萍

2015年4月于上海

目 录

第一章 绪论	1
第1节 命名及定义	1
第2节 历史背景	2
第二章 流行病学	6
第1节 国外资料	6
第2节 国内资料	7
第三章 病因及发病机制	15
第四章 临床表现	30
第1节 病史特点	30
第2节 临床症状	31
第3节 体格检查	31
第4节 伴发疾病和并发症	31
第五章 影像学表现	34
第1节 影像学检查方法	34
第2节 正常肺小叶解剖及 HRCT 表现	35
第3节 DPB 的 X 线表现	38
第4节 DPB 的 CT 表现	38
第5节 影像学鉴别诊断	45
第六章 病理变化及鉴别诊断	53
第1节 DPB 的病理变化	53

第2节 DPB 的病理鉴别诊断	57
第七章 肺功能及动脉血气变化	69
第1节 肺功能检查	69
第2节 DPB 肺功能变化	71
第3节 DPB 动脉血气变化	72
第八章 遗传学检查	75
第九章 痰液检查	78
第十章 其他辅助检查	80
第1节 血液常规检查	80
第2节 纤维支气管镜及肺泡灌洗液检查	81
第3节 免疫功能检查	84
第十一章 诊断标准	86
第十二章 鉴别诊断	90
第十三章 治疗措施	98
第十四章 预后和展望	104
第十五章 典型病例介绍	105

第一章 绪 论

第 1 节 命名及定义

细支气管是下呼吸道的重要组成部分。细支气管疾病在临床上并不少见,但是该类疾病的表现大多是非特异性的,因此诊断根据临床表现结合组织病理学特征,而且有些病的确诊依赖于病理诊断,所以这些疾病名称偏向于病理学。

Ryn 等^[1-2]把所有细支气管疾患归为 3 类:①以细支气管疾患为主的,主要包括缩窄性细支气管炎类(constrictive bronchiolitis),亦即闭塞性细支气管炎(obliterative bronchiolitis,OB)、急性细支气管炎、弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis,DPB)、粉尘性小气道疾病、滤泡性细支气管炎等;②肺实质病变兼有明显的细支气管受累,主要包括过敏性肺炎、伴发呼吸性细支气管炎的间质性肺疾病(respiratory bronchiolitis interstitial lung disease,RBILD)、原因不明的机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia,COP),即特发性闭塞性细支气管炎性机化性肺炎(idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia,iBOOP)和郎罕斯细胞组织细胞增多病;③累及细支气管的大气道疾病,主要包括支气管扩张、哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)等。

弥漫性泛细支气管炎属于第一类,是一种以两肺弥漫性呼吸性细支气管及其周围的慢性炎症为特征的独立性疾病。由于炎症病变弥漫性地分布并累及呼吸性细支气管壁的全层,故称之为弥漫性“泛”细支气管炎。突出的临床表现是咳嗽、咳痰和活动后气促,严重者可导致呼吸功能障碍。临床上易与其他慢性气道疾病混淆。该病从青年到老年都可发病,多合并有慢性鼻窦炎或既往慢性鼻窦炎的病史。

日本胸部临床 1994 年报道,DPB 为以两肺弥漫性存在的呼吸性细支气管的慢性炎症为特征,引起严重呼吸功能障碍的疾患,形态学表现为以呼吸性细支气管为中心的细支气管炎及其周围炎,有淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞浸润,往往伴有淋巴滤泡形成,呼吸性细支气管内肉芽组织和瘢痕灶,可导致管腔闭塞,病情进展可出现末梢支气管扩张。2006 年 Arata

Azuma 等^[3]指出 DPB 的病理组织学特征是弥漫性分布于两肺细支气管及其周围组织的炎症细胞浸润,临床表现为慢性鼻窦和支气管感染,主要发生于东亚地区,发病地区分布的不平衡可能与 HLA 基因异常有关,小剂量、长期大环内酯类药物治疗有确切疗效。

第2节 历史背景

发现 DPB 的历史背景可追溯到 1956 年,日本学者本间、山中等以肺部感染和心肺衰竭为题,报告了 3 例肺心病的尸检结果,发现其中 1 例 30 岁合并鼻窦炎且反复出现肺部感染 12 年的男性患者,其病变与文献记载的慢性支气管炎、肺气肿和肺纤维化症不符,最后临床诊断为“慢性支气管炎,肺纤维化症”。

1959 年山中又从该组尸检的肺标本中观察到其细支气管具有溃疡性炎症,并有继发细支气管扩张的表现,提出这种细支气管炎应视为一种特殊的炎症,临床上必须予以重视。本间日臣从尸解研究开始尽力收集病例,并对所谓“阻塞性”和“限制性”肺疾病的定义及概念进行分析,发现在临床上伴有支气管痉挛的呼吸系统疾病中,存在着阻塞性细支气管炎。1962 年本间对 Oswald、Stuart-Harris、Reid 等的理论提出疑义,提出慢性支气管炎通常出现气管痉挛,当持续发作时,不可避免地导致肺气肿。在慢性支气管炎中伴有支气管和细支气管的炎症,可引起肺部感染、肺气肿、细支气管扩张、肺纤维化,直至发生充血性心功能不全。同期其他学者也报告了相关的病例,1961 年黑川等报告经开胸活检的 3 例细支气管炎,其中 1 例为 DPB。次年(1962 年)沢崎等报告了 2 例开胸活检确诊为由肉芽肿所致的呼吸细支气管阻塞。1963 年中村等报告 8 例临床诊断为慢性肺气肿,尸解 3 例为慢性或亚急性末梢支气管炎,与 DPB 病变相同。

1966 年山中等整理了积累的病理资料,描述了在呼吸细支气管的形态和机能特征,阐述了其特殊的炎症模式及导致死亡的原因。但当时仍将其作为慢性支气管炎的一个特殊类型。此后对该疾病的病理形态进行了深入的研究。1966 年至 1969 年山中等观察到由于呼吸细支气管的管壁极薄,炎症易波及其周围,从而发生细支气管周围炎并导致小气道阻塞,进一步阐述了 DPB 的病理形态学特征,指出 DPB 不同于 Lange 最初报告的急性细支气管炎,强调无论在病理形态上还是临床上都应将 DPB 作为一种独立的疾病,首次把这种炎症病变累及呼吸性细支气管全层的细支气管炎称之为“泛细支气管炎”。1970 年在第 20 次肺气肿研究会上,本间等报告了 10 例尸检病例的临床特征,其中 7 例登载在日本胸部临床杂志上,明确了 DPB 的概念。然而,由于当时许多学者对这种细支气管的病变难以理解,该病尚未能得到广大医学界的普遍接受,仍将其列入慢性支气管炎的一个亚型,认为细支气管炎的病变系由于慢性支气管炎向下发展所致。直至 1975 年谷本等通过尸检研究指出,DPB 的

病变系集中于呼吸细支气管,该部以上的支气管并无损害,从而否认了DPB的病变系由慢性支气管炎下行扩散的结果。同年本间等对慢性阻塞性肺疾病的概念和既往分类及诊断名词进行了再推敲,编写了《慢性阻塞性肺疾患》(医学书院,1975年)一书,并再次对DPB的临床特点与病理改变进行了研究,并与相关疾病作了对照,证实了该疾病的改变仅限于呼吸细支气管,且常伴柱状支气管扩张,从而阐明了DPB的基本形态改变,强调无论在病理形态上或临床上,DPB均有别于一般的慢性支气管炎,应列为一种独立的疾病。同年在第15次日本胸部疾患学会总会上,本间受迁周会长的指派,在会上对DPB作了特别讲演,报告了病理形态表现和临床特征,受到了日本国内呼吸专科医生的广泛关注,并发表了多篇研究论文。

为了确立DPB的概念,1980年日本厚生省成立了间质性肺疾病研究组,从1980年至1982年在全国范围内进行了第一次普查^[3-4],共收集905例,确诊319例,82例经病理组织学证实为DPB,其中尸检42例、开胸肺活检10例、经支气管肺活检30例,其余为临床诊断。通过调查不仅明确了日本DPB的现状,而且还对本病的概念、病理特征、诊断标准、X线表现、实验室检查以及治疗对策等都制定了相关的规范,并将本病正式命名为:弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)^[5-7]。所谓DPB是以弥漫性分布两肺的以呼吸细支气管病变为主的慢性炎症,继而导致严重呼吸障碍的疾病,病理特征是以呼吸细支气管为中心的细支气管及细支气管周围炎症。根据呼吸细支气管管壁薄,炎症不仅容易侵及全层,也波及到周围,故命名者山中使用了“泛”字。

1983年Homma H^[8-9]第一次将该疾病完整报道在Chest杂志上,指出DPB是两肺弥漫性分布的局限于呼吸性细支气管的慢性炎症。该疾病的病理学特点为呼吸性细支气管管壁增厚,淋巴细胞、浆细胞及组织细胞的浸润,炎症波及细支气管及周围组织,累及细支气管全层,疾病进展期细支气管区域内会继发支气管扩张。上述病理改变在胸部影像上表现为弥漫性分布于两肺野的小叶中心性小结节阴影,肺功能表现为阻塞性呼吸功能受损,临床症状为喘息、咳嗽、咳痰,与肺气肿、支气管哮喘、慢性支气管炎的临床症状相似。在疾病进展期有与支气管扩张类似的大量脓痰,近中心(proximal)终末细支气管扩张。该疾病为一种独立疾病,能快速进展至呼吸衰竭致死。主要发病为男性,各年龄段均可发病。在日本已有可能超过1000例患者,82例经过组织病理确诊。由此DPB引起了全球的关注。

1990年,Fraser^[10]在*Diagnosis and Diseases of the Chest*, 3rd一书中对DPB进行了描述,由此DPB成为世界公认的新的病种。1981年我国在《内科讲座呼吸分册》书中对该疾病也有初步的介绍。20世纪90年代后,韩国、中国台湾、新加坡、泰国、马来西亚等亚洲国家和地区陆续有病例报道,意大利、英国、法国、美国等西方国家,拉丁美洲国家巴西也有零星病例报道,但有一半以上是亚裔移民,因此目前认为DPB是主要发生在东亚人种的疾病。我国

大陆 1996 年中华结核和呼吸杂志上,刘又宁^[11]和王厚东^[12]分别报道了 1 例有病理证实的 DPB(TBLB 和开胸肺活检)。截至 2010 年底国内报道共 250 余例,其中最大单中心报道为上海市肺科医院 2009 年报道的 72 例^[13]。

大多数 DPB 患者有长期的鼻窦炎病史,因此慢性的鼻窦-支气管感染是该疾病的普遍特征。在 20 世纪 80 年代中期之前,DPB 进展期如果出现铜绿假单胞菌感染,预后极差。日本工藤翔二教授由一位开业医生用红霉素小剂量长期“误治”的偶然机会发现,14 元环的大环内酯类药物对 DPB 有效,可以明显改善 DPB 的预后。基于此发现,工藤翔二组织了一个红霉素治疗 DPB 的临床研究,并于 1987 年发表了研究结果^[14],提出小剂量(400~600mg)、长期(至少 6 个月)使用红霉素治疗 DPB 可获得良好疗效。经过 4 年大量的临床病例观察,用红霉素 200mg,每日 2~3 次,平均服用 18 个月可达 68% 的有效率。患者的五年生存率从 70 年代的 58.6% 上升至 1985 年的 97.4%,病死率从 1985 年的 10% 急速下降至 1988 年的 2%。目前该疾病被认为是一种可以治愈的疾病。

日本于 1980 年首次推出 DPB 诊断标准后,1995 年日本厚生省进行了第一次修改,1998 年日本厚生省对 DPB 临床诊断标准进行了第二次修改,形成了 DPB 新的临床诊断标准^[15-18]:必需项目:①持续性咳嗽、咳痰,活动时呼吸困难;②合并有慢性鼻窦炎或有既往史;③胸部 X 线可见两肺弥漫性散在的颗粒样结节状阴影或胸部 CT 可见两肺弥漫性小叶中心性颗粒样结节状阴影。参考项目:①胸部听诊断续性湿啰音;②1 秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1 占预计值%)低下(70% 以下)以及低氧血症(动脉血氧分压 80mmHg 以下);③血冷凝集试验(CHA)效价增高(64 倍以上)。临床诊断:确诊:必需项目①、②、③,加上参考项目中的 2 项以上;一般诊断:必需项目①、②、③;可疑诊断:必需项目①、②。鉴别诊断包括:慢性支气管炎、支气管扩张症、纤毛不动综合征、阻塞性细支气管炎囊肿性纤维症,病理组织学检查有利于对本病的确诊。目前我国使用的也是这个临床诊断标准。

(李虹 李惠萍)

参 考 文 献

1. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolary disorders. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(11):1277-1292
2. 王以炳, 张天民, 张引. 细支气管炎疾病研究进展. 临床肺科杂志, 2006, 11(1):55-56
3. Arata AZUMA, Shoji KUDOH. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. Respiriology, 2006(11):249-261
4. 陈文彬, 李廷谦. 弥漫性泛细支气管炎的历史与现状. 中华内科杂志, 1992, 32(6):366-368
5. 本间日臣, 邓学文. 弥漫性泛细支气管炎概念的确立和意义. 日本医学介绍, 1989, 10(11):502-503
6. Izumi T, Doi O, Nobeichi A, et al. Nation-wide Survey of Diffuse Panbronchiolitis(Author's Translation). Annual Report on the study of interstitial lung disease in 1982. Grant-in Aid from the Ministry of Health and Welfare of

Japan, Tokyo, Japan, 1983;3-41

7. 谭朴泉. 弥漫性泛细支气管炎. 国外医学:呼吸系统分册, 1989, 9(3):123-127
8. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al. Diffuse panbronchiolitis: A disease of the transitional zone of the lung. Chest, 1983, 83(1):63-69
9. Azuma A, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. Respirology, 2006, 11(3):249-261
10. Fraser RG. Diagnosis and diseases of the chest. Philadelphia:Saunders W B, 1990
11. 刘又宁, 胡红, 张金铭. 十四及十五元环大环内酯类抗生素治疗弥漫性泛细支气管炎六例. 中华内科杂志, 1999, 38(9):622-624
12. 王厚东, 孙铁英, 李燕明. 弥漫性泛细支气管炎一例. 中华结核和呼吸杂志, 1996, 19(2):119
13. 李惠萍, 范峰, 李霞, 等. 弥漫性泛细支气管炎 72 例临床分析. 中国实用内科杂志, 2009, 29(4):328-332
14. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med, 157:1829-1832
15. 胡红. 弥漫性泛细支气管炎. 继续医学教育, 2006, 20(2):57-61
16. 中田紘一郎. DPBの診断指針改訂と重症度分類策定. 1998 年度ひび? まん性肺疾患调查研究. 东京: 日本卫生部, 1998:109-111
17. 李英红, 胡红, 工藤翔二. 弥漫性泛细支气管炎和大环内酯类药物疗法. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7):421-423
18. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. Am J Respir Med, 2002, 1:119-131

第二章 流 行 病 学

第1节 国 外 资 料

全球最先提出 DPB 概念的是日本的本间、山中等,他们于 1969 年在研究肺气肿的过程中,发现 7 例以呼吸性细支气管为主要病变的新的独立病种,并将其命名为弥漫性泛细支气管炎。1980 年在日本国家铁路公司雇员中进行的 DPB 流行病学调查,在 70 000 雇员中临床诊断 DPB 发病率为 0.00011。近年来该疾病发病率有下降的趋势。

1980 至 1982 年,日本厚生省组织了 DPB 第 1 次全国调查,确诊 319 例,82 例经病理组织学证实为 DPB。1988 年日本厚生省研究班组织 DPB 第 2 次全国调查,确诊 229 例。日本流行病学调查资料,总结 DPB 特点如下^[1-3]:①本病遍及日本各地,无地区分布差异;②患病性别:男女之比为 1.4:1,男性稍高,如考虑到就诊率,则性别间无明显差异;③发病年龄:从 10~80 岁各年龄组均有分布,以 40~50 岁为发病高峰,推算患病率为 11.1/10 万;④三分之二的患者不吸烟,没有明确的吸入有毒烟雾史,估计发病与吸入刺激性气体及吸烟无密切关系;⑤84.8% 患者合并慢性鼻窦炎或有既往史,并且 20.0% 患者有慢性鼻窦炎家族史,但发病时间与慢性鼻窦炎的发病久暂和手术时间无关;⑥发病的最初诊断:发病时初诊的病名有记载的共 260 例,诊断为 DPB 的仅占 10.0%,其他呼吸道疾病占 90%,其中慢性支气管炎占 30.4%,支气管扩张 26.2%,支气管哮喘 16.5%,慢性肺气肿 2.3%,其他 14.6%。

1986 年日本发现首例韩国男性 DPB 患者^[4],为在日居住第二代。1992 年 Kim YW 等^[5]报道韩国本土 5 例 DPB 患者,该 5 例均有 DPB 典型的临床症状和体征,以及慢性鼻窦炎病史,其中 2 例得到病理组织学证实,另外 3 例符合 DPB 典型的影像学表现,并排除了肺气肿、慢性支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张等其他疾病。

20 世纪 90 年代以后,意大利、英国、法国、德国、美国等西方国家也有零星病例报道^[6],但有一半以上是亚裔移民。1991 年 Randhawa P 等报道了北美洲 3 例 DPB 病例^[7],2 例为白种人,1 例为加拿大籍亚洲移民。1992 年 Poletti V 等^[8]报道了一例经支气管镜肺活检(Trans-

bronchial lung biopsy)确诊的意大利籍43岁男性DPB患者。1996年Brugiere O等^[9]报道在法国居住10年之久的亚裔居民在发病8年后经开胸肺活检确诊为DPB。Fitzgerald JE报道^[10]5例确诊DPB的美国居民,4例为白种人,1例为西班牙人,其中有3例从未去过远东地区,5例都有慢性鼻窦炎病史,3例无吸烟史。每例患者均有典型临床表现,高分辨力CT(HRCT)均表现为小叶中心性小结节,合并细支气管壁增厚和管腔扩张,肺功能表现为严重的气流受限。其中3例经过开胸肺活检示细支气管管腔内淋巴细胞、浆细胞浸润,巨噬细胞聚集,小剂量长期大环内酯类治疗能明显改善预后。Fitzgerald等同时还总结了欧洲和北美地区共10例DPB,其中1例为亚裔,1例曾到过东南亚。根据生活在国外的亚洲人较少患DPB的事实,Fitzgerald等提出环境因素对此病发生的重要性。1995年Homer RJ等^[11]报道了一名曾去过包括日本在内的远东地区的西班牙DPB患者,怀疑该疾病与上述地区可传播的感染因素有关。2003年Sandrini A报道^[12]加拿大一名DPB白人患者曾误诊为支气管哮喘,使用支气管扩张剂和皮质激素治疗三年病情未缓解,肺功能呈慢性进行性下降趋势。患者胸部CT表现为两肺弥漫性小叶中心性颗粒样结节状阴影,肺部活检为呼吸性及终末细支气管中淋巴细胞、浆细胞、泡沫细胞浸润的慢性支气管炎表现,符合DPB诊断,经过2月的克拉霉素治疗后症状明显改善。由此可见,DPB尽管在西方国家发病率低,但是对于存在持续性气道阻塞并伴有胸部影像学表现有弥漫性结节性阴影的患者,需将DPB作为需要鉴别诊断的疾病之一,以免延误诊治。

20世纪90年代后,新加坡^[13]、马来西亚、泰国等亚洲国家和地区陆续有病例报道。1996年Zainudin BM等^[14]首次报道马来西亚DPB病例,包括2名马来西亚籍中国人和1名马来西亚人,3例有相似的临床症状、影像学特点,其中一名患者经气管肺活检得到组织学证实。1999年Chantarotorn S首次报道^[15]了泰国DPB患者3例,该3例患者均有咳嗽、咳痰,活动后气短的典型临床表现,并经过组织学活检证实。

2000年Gulhan M等^[16]报道了土耳其首例DPB患者,并且对18名非亚洲国家报道的DPB患者诊断进行分析,认为在鼻窦炎合并肺部弥漫性小结节的病人中,应多考虑DPB的诊断。2000年Martinez JA等^[17]报道的非亚裔巴西DPB患者均未去过其他国家。2002年巴西Souza R等^[18]报道4例现居于巴西的DPB患者,2名为日本籍后裔,1名为日本人,另一名为黑人。上述报道的非亚洲国家的DPB患者数量也在不断增多,说明DPB不仅仅是局限于东亚国家的疾病,可能是一种全球性的疾病,但确有人种和地域的差异,以日本、韩国、中国为代表的东亚地区较为常见,但目前尚缺乏全球发病情况的调查资料。

第2节 国内资料

在我国70年代就曾有疑诊为DPB的病例报告^[19],但检查不全面,资料不完整,不能满

足 1980 年国际较为公认的诊断标准。

我国台湾地区 Chu YC^[20]曾于 1992 年报道了一名 33 岁的男性患者,咳嗽、咳黄脓痰数年,活动后进行性呼吸困难 1 年。入院体检发现杵状指,听诊双肺可闻及弥漫性分布的吸气相爆裂音和少量干啰音。胸部 X 线片提示两肺弥漫性分布的结节状阴影,胸部 CT 表现为两肺野弥漫性分布的结节状浸润灶,肺功能检查提示为阻塞性通气障碍,对支气管舒张剂反应良好。呼吸室内空气时动脉血气分析为轻度的低氧血症,经开胸肺活检符合 DPB 表现,最后确诊为 DPB。使用小剂量红霉素和支气管扩张剂后病情明显好转。

中国香港 Tsang KW^[21]1998 年将中国诊断的 7 名 DPB 患者的临床资料同日本诊断的病例进行对照。该 7 名患者均为非日裔中国人,既往无吸烟史,其中包括 3 名女性,平均年龄为 48 岁。临床表现、影像学符合 DPB 诊断,肺功能检查 7 位均有气流受限,5 名患者存在典型的阻塞性通气功能障碍。2 位经过开胸肺活检的患者有典型的细支气管内中性粒细胞、浆细胞浸润,细支气管管腔内泡沫样巨噬细胞聚集,HRCT 显示肺部过度充气,有弥漫性的小结节影,细支气管壁增厚扩张,支气管扩张,均符合 DPB 特征表现。但是与日本报道的 DPB 患者的特征表现有所不同,该 7 例患者以下各项检查均未见异常,包括:HLA-B₅₄、IgG 亚型、CD4/CD8 比例、冷凝集试验、IgA、IgG 和类风湿因子等。经过小剂量红霉素治疗后效果显著。

我国缺乏大样本的流行病学调查资料,1996 年我国《中华结核和呼吸杂志》上刘又宁等^[22]首次报道了得到国内外学术机构认同的 DPB 确诊病例,同年王厚东^[23]报道 1 例有病理证实的 DPB,截至 2010 年底国内报道 250 余例。

陶国高^[24]收集我国截至 1999 年 2 月报道的 8 例 DPB 资料进行归纳总结,8 例全为男性,年龄 17~74 岁,7 例鼻窦 X 线提示有鼻窦炎改变,另一例反复鼻塞流脓涕 3 年,鼻窦 X 线提示未有鼻窦炎改变,7 例存在典型的慢性咳嗽咳痰、活动后气短,6 例双肺闻及湿啰音。血清冷凝集检查 6 例均大于 1:64,人体白细胞抗原 B54 检查 4 例阳性,阳性率 50%,痰培养 7 例,铜绿假单胞菌生长 6 例。HRCT 检查典型两肺弥漫性小叶中心性颗粒状阴影 7 例。肺功能检查 FEV₁/FVC:气胸 1 例为 97.2%,余 7 例在 58.2%~76.7%之间,平均 56.2%;肺活量(VC)占预计值检查 6 例,检测值为 39.2%~75.8%,平均 58.2%;残气率(RV/TLC)检查 6 例,检测值为 27.8%~64%,平均 43.9%;一氧化碳弥散量(DLCO)占预计值检查 5 例,3 例下降(57%、31%、68%),2 例正常;动脉血氧分压(PaO₂)检查 6 例,检测值为 6~12kPa(1kPa=7.5mmHg),平均 7.9kPa,8 例中 3 例经病理证实,4 例经过红霉素或罗红霉素治疗后症状和肺功能明显改善。

李少文等^[25]2003 年回顾性分析了自 1996 至 2001 年国内文献经病理和(或)临床确诊的弥漫性泛细支气管炎 24 例,结果发现所有患者均有咳嗽、咳痰和活动后气促三大症状,所