

R56
L10

99146

系统性疾病和肺

林耀广 著



31/14

北京医科大学联合出版社
中国协和医科大学

C0169746



〔京〕新登字147号

内 容 提 要

肺不仅仅是人体单一的呼吸功能器官，还是一个具有多种重要内分泌功能的器官，因此，肺病变常与全身各系统疾病紧密相关联。《系统性疾病和肺》正是以肺病变为中心，纵横各系统和临床各科与肺有关的各种疾病编写而成的，是一本别具一格、颇有新意的有关内科呼吸系统疾病的专著。全书共分3篇62章，内容丰富，综合了作者多年的临床实践与医学研究经验，同时也概括了国内外最新研究成果和诊治技术，是一本理论与实践并重的书。

本书可供临床各科医师阅读，对临床工作有指导意义，同时也可供医学院校教学、科研人员与高年级医学生参阅。

21497/20

系统性疾病和肺

林耀广 著

责任编辑：山水 彭南燕

•

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

昌平星城印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

•

787×1092毫米1/16 23.25印张 561千字

1992年5月第1版 1994年12月北京第2次印刷

印数：3501—5500

ISBN 7-81034-118-8/R·118

定价：14.95 元

目 录

第一篇 主要累及肺的系统性疾病

第一章 肺嗜酸细胞综合征	(3)
第一节 嗜酸细胞及其对肺的影响	(3)
第二节 变态反应性支气管肺曲菌病	(9)
第三节 Löffler's综合征	(14)
第二章 过敏性肺炎	(16)
第三章 获得性免疫缺陷综合征的肺并发症	(23)
第四章 非感染性肺炎	(30)
第一节 特发性机化性肺炎	(30)
第二节 放射性肺炎	(33)
第三节 类脂性肺炎	(35)
第四节 风湿性肺炎	(37)
第五章 结节病	(39)
第六章 慢性肺泡充填性疾病	(50)
第一节 肺泡蛋白沉积症	(50)
第二节 肺泡微结石症	(57)
第三节 特发性肺含铁血黄素沉积症	(60)
第七章 特发性肺纤维化症	(66)
第八章 肺组织细胞增多症X	(76)
第九章 药物所致胸膜肺疾病	(80)
第十章 系统性疾病对胸膜的影响	(93)
第十一章 呼吸肌疲劳	(104)
第十二章 支气管肺畸形	(113)

第二篇 系统性疾病在肺部的表现

第十三章 结缔组织病	(123)
第一节 肺胸膜病变及其发病机制	(123)
第二节 肺部表现	(124)
第三节 Wegener's肉芽肿	(132)
第四节 复发性多软骨炎	(133)
第十四章 代谢和内分泌疾病	(136)
第十五章 血液疾病	(144)
第一节 白血病	(144)
第二节 淋巴瘤	(145)
第三节 骨髓移植的肺并发症	(149)
第十六章 鼻疾病	(153)

第一节	鼻窦支气管综合征	(153)
第二节	鼻疾病与支气管哮喘	(155)
第十七章	消化系统疾病	(157)
第一节	囊性肺纤维化	(157)
第二节	胃内容物吸入性肺疾病	(161)
第三节	肝脏病合并低氧血症	(165)
第四节	急性胰腺炎的胸内合并症	(166)
第十八章	心血管疾病	(171)
第一节	小儿心脏病对肺的影响	(171)
第二节	后天性心脏病的肺病变	(172)
第三节	肺梗塞	(173)
第十九章	肾疾病	(178)
第一节	肺出血肾炎综合征	(178)
第二节	全身性血管炎	(181)
第三节	慢性肾功能衰竭	(181)
第二十章	神经系统疾病	(186)
第一节	脊髓损伤对呼吸的影响	(186)
第二节	弥漫性神经肌病	(188)
第二十一章	妇产科疾病对肺的影响	(192)
第一节	妊娠对肺生理的影响	(192)
第二节	胸腔内子宫内膜异位症	(197)
第二十二章	转移性肺肿瘤和肺重复癌	(201)
第二十三章	术后呼吸系合并症	(208)
第一节	麻醉和手术对肺功能的影响	(208)
第二节	术后肺合并症的危险因素	(210)
第三节	术后呼吸合并症	(212)
第三篇 呼吸系统综合病征		
第二十四章	中毒性油综合征	(222)
第二十五章	过度通气综合征	(225)
第二十六章	肺泡低通气综合征	(232)
第二十七章	肺泡-毛细血管阻滞综合征	(235)
第二十八章	原发性肺泡低通气综合征	(237)
第二十九章	睡眠呼吸暂停综合征	(239)
第三十章	阿斯匹林哮喘	(246)
第三十一章	运动性哮喘	(251)
第三十二章	感冒综合征	(255)
第三十三章	原发性纤毛功能不全综合征	(261)
第三十四章	Williams-Campbell综合征	(264)
第三十五章	中叶综合征	(266)

第三十六章	咳嗽晕厥综合征	(270)
第三十七章	Fanconi-Hegglin综合征	(273)
第三十八章	破坏肺	(275)
第三十九章	消失肺	(277)
第四十章	蜂窝肺综合征	(279)
第四十一章	Poncet's病	(281)
第四十二章	Mounier-Kuhn综合征	(284)
第四十三章	Bourneville-Pringle病	(286)
第四十四章	弯刀综合征	(289)
第四十五章	Swyer-James综合征	(292)
第四十六章	Hughes-Stovin综合征	(295)
第四十七章	胸腔出口综合征	(297)
第四十八章	Hamman综合征	(299)
第四十九章	闭锁肺综合征	(301)
第五十章	泰齐氏综合征	(304)
第五十一章	肋骨尖端综合征	(306)
第五十二章	肺尖肿瘤综合征	(308)
第五十三章	肺癌异位分泌综合征	(311)
第五十四章	上腔静脉阻塞综合征	(325)
第五十五章	Pseudo-Meigs综合征	(329)
第五十六章	肺动脉高压	(331)
第一节	原发性肺动脉高压	(331)
第二节	继发性肺动脉高压	(333)
第五十七章	肺水肿	(336)
第五十八章	成人呼吸窘迫综合征	(343)
第五十九章	后灌注肺综合征	(351)
第六十章	新生儿呼吸窘迫综合征	(353)
第六十一章	Wilson-Mikity综合征	(357)
第六十二章	Marie-Bamberger综合征	(359)

第 一 篇

主要累及肺的系统性疾病

第一章 肺嗜酸细胞综合征

嗜酸细胞是肺的正常细胞成分，但在许多病理情况下，如哮喘、肺肉芽肿病、血管炎、某些间质性肺疾病和累及肺的寄生虫感染时，血、气道分泌物和肺组织可见嗜酸细胞增多。这一组伴有肺嗜酸细胞增多 (pulmonary eosinophilia) 的病症称为肺嗜酸细胞综合征 (pulmonary eosinophilic syndrom)。事实上几乎每一种病理类型都可见到嗜酸细胞增多，但肺嗜酸细胞增多症传统上指胸部X线可见一过性阴影合并血嗜酸细胞增多的综合征。肺嗜酸细胞综合征也可以是原发性或继发性系统性嗜酸细胞综合征的一部分。

第一节 嗜酸细胞及其对肺的影响

一、嗜酸细胞的产生和组织分布

成人的大部分嗜酸细胞由骨髓产生并释放入血，出现时间约为60~80小时，在循环中的半寿期8~12小时，组织半寿期估计为24小时以上。骨髓产生嗜酸细胞过程可能受到T细胞衍生因子的影响，目前已能从特异抗原激发的T细胞、未受刺激的单核细胞和特异抗原激发的T细胞克隆识别出人嗜酸细胞集落刺激因子 (eosinophil colony stimulating factors, EO-CSFS)。嗜酸细胞集落形成细胞 (eosinophil colony forming cell, EO-CFC) 可能是无效细胞。CSF α (集落刺激因子 α)和其他嗜酸细胞集落刺激因子也直接激活嗜酸细胞。与其他粒细胞不同，嗜酸细胞主要是组织型的细胞。组织内的嗜酸细胞虽偶尔可见有丝分裂，但通常认为是晚期的成熟细胞。非骨髓组织嗜酸细胞的数量与骨髓相当，约为血中的200~400倍。也有人报道每1个循环嗜酸细胞约相当200个成熟嗜酸细胞存在于骨髓和500个存在于疏松的粘膜下结缔组织。这是一种骨髓产生和经血输送到组织部位之间的倒置现象。

嗜酸细胞的骨髓来源与其他白细胞不同，它受单独的嗜酸细胞生成因子所控制。先天性或后天性粒细胞减少症或中性白细胞减少症患者循环嗜酸细胞水平并不减低。

嗜酸细胞自骨髓释放到外周血液，4~10小时后进入组织，最多分布于具有丰富肥大细胞的呼吸、胃肠、泌尿生殖道的粘膜下层。嗜酸细胞分布于组织的过程可能取决于局部产生的特异的趋化和化学激活因子、能增强嗜酸细胞游走的各种肽和脂质的细胞膜受体的存在。补体碎片或复合物、激活淋巴细胞产物 (嗜酸细胞刺激启动因子和淋巴因子)、肥大细胞衍生物 (组胺、嗜酸细胞过敏趋化因子)、脂质 (花生烯酸衍生物) 和维生素C均能使嗜酸细胞活力加强。趋化因子使嗜酸细胞向浓度梯度方向游走，化学激活因子则使其运动增强。多种趋化因子的失活有利于嗜酸细胞的局限和固定。

二、嗜酸细胞的结构

所有的嗜酸细胞都是以胞浆内存在大的颗粒为特征。人的嗜酸细胞直径约为10~15 μm ，

含大约200折射颗粒。颗粒一般呈球形或卵圆形，直径约 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ 。电子显微镜显示这些颗粒有不同的内部结构，因此嗜酸性颗粒可分三种类型：①原发颗粒：呈圆形，有均一的电子密度，是嗜酸性早幼粒细胞的特征；②特异性颗粒（或称继发性颗粒）：占颗粒的大部分，是细胞成熟过程中，由原发颗粒分化而来，具有电子密度高的核心。核心呈晶体样，有层状结构，是合成嗜酸颗粒主要碱性蛋白（major basic protein, MBP）的场所。核心周围环绕着低电子密度的基质，过氧化物酶活性局限于这一部分；③小颗粒：比原发颗粒和特异颗粒小，见于成熟嗜酸细胞和组织。它没有晶状中心，但酸性磷酸酶和芳香基硫酸酯酶着色很深。这种小颗粒估计由高尔基氏器衍生而来。

嗜酸细胞的核有两叶，外观与其他成熟粒细胞相似，含浓缩的染色质，紧靠核膜，核叶之间有丝状连接。核仁是核糖体核糖核酸产生部位，成熟细胞核仁消失表明主要合成过程停止。

三、嗜酸细胞的生化特性

（一）嗜酸细胞膜受体

嗜酸细胞浆膜有大量的识别单位，包括补体 C_3 碎片受体、IgG和IgE Fc部分的受体。这些受体的存在与嗜酸细胞接近寄生虫和细胞的效应器功能有关。

1. 补体受体

30%正常人和40%寄生性蠕虫感染的病人有补体受体。用玫瑰花结技术可以显示嗜酸细胞结合E- C_{3b} 和E- C_{3bi} ，此外还有E- C_4 受体。嗜酸细胞补体受体的表达比中性白细胞弱，但这种表达在接触嗜酸细胞过敏性趋化因子（eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis, ECF-A）四肽（Val-Gly-Ser-Glu和Ala-Gly-Ser-Glu）和组织胺后增强，如E- C_{3b} 和E- C_4 受体。但同样的因素不能使中性白细胞或单核细胞的补体受体发生改变，也不影响嗜酸细胞IgG-Fc受体。

2. IgG-Fc和IgE-Fc受体

这些Fc受体的存在与嗜酸细胞趋向靶细胞和寄生虫的效应器功能有关，糖皮质激素可以防止Fc受体表达。人嗜酸细胞和中性白细胞的Fc-r受体的结构可能不同。实验表明人和大鼠嗜酸细胞的Fc受体与IgE的亲合力低。嗜酸细胞增多症患者低密度嗜酸细胞Fc-E受体的表达有所增强。在抗原性方面，嗜酸细胞的这些Fc-E受体与淋巴细胞和单核细胞上同样的低亲合力受体有关。

实际上不足10%的正常人血嗜酸细胞和20%以下明显嗜酸细胞增多的患者血嗜酸细胞可测出IgG-Fc受体。人嗜酸细胞经趋化因子孵育后，其形态增加了许多玫瑰花结，后者由被复着人骨髓瘤IgG亚型（如E-IgG₁，E-IgG₂，E-IgG₃，E-IgG₄）的红细胞所构成。机理还不清楚，但这种“受体增加”（receptor enhancement）现象可能有病理意义，也可能代表一种炎症反应扩大的特性。

最近证明30~50%的人和大鼠嗜酸细胞有IgE-红细胞玫瑰花结形成，后者可受IgE聚集和Fc-E受体的抗体所抑制。IgE受体的功能性作用可能是参与嗜酸细胞介导的曼氏血吸虫杀灭作用。感染这种血吸虫的大鼠和人的血清也显示介导杀灭血吸虫。这种活性因子不耐热，其杀灭作用受IgE聚集和含抗血吸虫抗体的人血清所抑制。

嗜酸细胞本身是异型性的, 因为它们的密度不同, 有低密度带 (light density bands 或 hypodense bands) 和正常密度带 (normal density bands, normodense bands) 之分。支气管哮喘、肺嗜酸细胞综合征和其他合并嗜酸细胞增多症的患者所含嗜酸细胞属低密度嗜酸细胞。与正常密度细胞比较, 这些细胞的胞浆所含颗粒极少, $Fc\gamma$ 和 $Fc\epsilon$ 膜受体表达增加的同样个体, 低密度细胞对蠕虫幼虫的细胞毒作用更强, IgE - Fc 和补体受体更多, 用覆盖 IgG 的颗粒孵育后产生的 LTC_4 更多, 代谢更活跃。晶状颗粒也可能完全或部分丢失。另一方面, 即使同样是正常密度嗜酸细胞, 来自血嗜酸细胞计数增高患者的嗜酸细胞对血吸虫的细胞毒作用明显强于正常人嗜酸细胞。低密度细胞是否真是激活的嗜酸细胞, 还是仅仅代表成熟的阶段目前还有许多争论。T 细胞衍生因子、单核细胞活素、脂类介质、 $CSF\alpha$ 、肥大细胞衍生产物、蠕虫衍生产物等因子可能起“激活”嗜酸细胞的作用。

(二) 颗粒蛋白

嗜酸细胞与酸性染料伊红的亲合力是由于它的颗粒内存在一些碱性蛋白。

1. 主要碱性蛋白 (major basic protein, MBP)

MBP 的命名是由于: ①它占颗粒整个蛋白含量的 50~55%; ②碱性很强, 等电点 (PI) 10 以上; ③这种成分的本质是蛋白质。MBP 的分子量 10 000 道尔顿*左右, 富含精氨酸 (13%), 是构成特异颗粒核心晶状体的成分。MBP 也存在于嗜碱细胞, 但每个细胞含量仅为嗜酸细胞的 3~4%。中性白细胞、肥大细胞、淋巴细胞和浆细胞不含 MBP。主要碱性蛋白对曼氏血吸虫等寄生虫、鼠类细胞、人支气管上皮、人呼吸上皮和某些其他哺乳动物细胞系有毒性作用。

2. 嗜酸细胞阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP)

ECP 含于特异颗粒的基质, PI 高于 11, 分子量 21 000~29 000 道尔顿。ECP 和 MBP 性质不同, 分子也异。ECP 无杀菌或酯水解活性, 不收缩豚鼠回肠, 对组织胺引起的或豚鼠过敏毒素 (anaphylotoxin) 引起的回肠收缩没有抑制作用。它结合肝素, 中和抗凝活性, 对凝血有显著的作用。ECP 作为一种强力的神经毒素 (neurotoxin) 引起豚鼠 Gordon 现象时的浓度很低, 仅为嗜酸细胞衍生神经毒素的 1/10~1/100。ECP 对曼氏血吸虫和新生 T. Spiralis 幼虫的毒性作用也比 MBP 强得多。

3. 嗜酸细胞衍生神经毒素 (eosinophil-derived neurotoxin, EDN)

EDN 是一种很强的神经毒素, 对有髓鞘神经元有明显损伤作用, 可导致 Gordon 现象。人嗜酸细胞 EDN 分子量约 18 000, 存在于颗粒基质。最近还发现另一种颗粒衍生蛋白, 即嗜酸细胞蛋白 X (eosinophil protein X, EPX), 它与 EDN 和 ECP 很相似。

4. 嗜酸细胞的颗粒酶和相关酶

嗜酸细胞颗粒含许多酶, 可与中性白细胞的溶酶体媲美, 但嗜酸细胞没有溶菌酶。嗜酸细胞过氧化物酶、 β -葡萄糖苷酸酶、酸性磷酸酶含量比中性白细胞高 2~3 倍。嗜酸细胞的某些颗粒酶和阳离子多肽在肺嗜酸细胞增多症和过敏性反应过程中特别重要。

嗜酸细胞过氧化物酶 (eosinophil peroxidase, EPO) 分布于特异颗粒的基质, 分子量 71 000~77 000, 碱性很强, PI 11 以上。纯的 EPO 在过氧化氢、碘、氯、溴存在的情况下显示杀病毒、某些细菌、霉菌、肥大细胞和肿瘤细胞的作用。因为 MBP 也有毒害肿瘤细胞的作用, 而且嗜酸细胞往往浸润肿瘤, 因此嗜酸细胞可能起限制肿瘤扩展的作用。此外, $EPO +$

*书中分子量单位均为道尔顿, 1 道尔顿 = 0.992u, 按此值换算成原子质量单位。

H_2O_2 +卤化物系统可引起肥大细胞脱颗粒并释放组织胺。然而,却降低 LTC_4 对平滑肌的生物活性和 LTB_4 的趋化活性。

另外,还有大量的酶与嗜酸细胞有关,如胶原酶、乙酰胆碱酯酶、酸性甘油磷酸酶、腺苷三磷酸酶、 α -甘露糖苷酶、芳香基硫酸酯酶、过氧化氢酶、 β -葡萄糖苷酸酶、核糖核酸酶、组织蛋白酶、酸性和碱性磷酸酶、组织胺酶、磷酸脂酶D。最近还有人报道磷脂交换蛋白(phospholipid exchange protein)与嗜酸细胞有关。

(三) 嗜酸细胞膜衍生介质

嗜酸细胞经钙离子载体(calcium ionophore)刺激以后可产SRS-A硫化肽白三烯(LTC_4 , LTD_4 , LTE_4)。用被覆IgG的颗粒刺激的嗜酸细胞也可产生SRS-A白三烯,用趋化因子预刺激的激活嗜酸细胞和低密度细胞产生白三烯的量尤其多。

离子载体刺激的嗜酸细胞还能产生多量血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)。用外源性花生四烯酸培养的嗜酸细胞也显示离子载体刺激产生15-脂氧酶衍生物。

嗜酸细胞和嗜碱细胞内表面还存在charcotleyden结晶(crystals)蛋白,简称CLC蛋白。这种蛋白的分子量17 000,含溶血磷脂酶。CLC、MBP、EPO都不引起Gordon现象。

四、嗜酸细胞与肺嗜酸细胞综合征

肺、心血管、皮肤、血液、内分泌腺、泌尿道、中枢神经系统等疾病均可发生嗜酸细胞增多症。后者也可见于感染、结缔组织病、免疫缺陷、辐射和药物过敏反应,这里重点讨论与肺嗜酸细胞综合征有关的问题。

(一) 嗜酸细胞趋化性

嗜酸细胞主要分布于组织内,其特有功能的表达要求它直接进入,聚集在特异组织反应部位并被激活。大量来源不同的特定因子可选择性地使嗜酸细胞趋化。至今认为PAF是嗜酸细胞最强有力的趋化因子。虽然肥大细胞衍生产物在过敏性组织反应的早期,在嗜酸细胞聚集过程中可能起重要作用,但T细胞和单核细胞衍生因子大概也参与维持嗜酸细胞的浸润。

肥大细胞衍生的嗜酸细胞趋化因子可分氨类、酸性肽(acidic peptides)、脂质因子三种。嗜酸细胞过敏性趋化因子(eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis, ECF-A)是一组关系密切的酸性肽,分子量360~1000,存在于肥大细胞颗粒内,与其他肥大细胞衍生介质共存。虽然它们对嗜酸细胞和中性白细胞有许多作用,如趋化性、化学增殖作用、嗜酸细胞聚集、趋化性失活和补体受体增强作用等,但最近的研究表明ECF-A是相当弱的趋化因子。氨类趋化因子的作用也很弱。组织胺及其主要分解产物,如咪唑乙酸(imidazoleacetic acid)也显示趋化性和化学增强作用。各种脂类介质,如 LTB_4 等控制着嗜酸细胞、中性白细胞的趋化性。细菌产物和后生动物寄生虫衍生物也具有这两种细胞的趋化特性。动物实验还显示一些T细胞衍生的嗜酸细胞趋化因子,这些因子可能与嗜酸细胞增多症有关,后者也可伴随迟缓型过敏反应和寄生虫相关性肉芽肿。

循环和组织嗜酸细胞受不同因子所控制,前者受皮质激素所抑制,这时循环中性白细胞可见增多。组织里释放的趋化因子控制着从血移入组织的嗜酸细胞的数量。

(二) 嗜酸细胞与变态反应

后生动物寄生虫感染和过敏性反应是人体血和组织嗜酸细胞增多症的最常见原因。除了免疫缺陷患者的卡氏肺囊虫感染以外,线虫、吸虫、绦虫均以引起宿主嗜酸细胞增多为特征,

蠕虫感染的组织侵袭期,嗜酸细胞增多最明显。虽然组织侵袭的早期,少量嗜酸细胞趋化活性直接由蠕虫引起,但多数嗜酸细胞的趋化活性的产生是致敏的宿主肥大细胞、巨噬细胞和淋巴细胞对寄生虫抗原发生反应的结果。当感染转为慢性时,嗜酸细胞增多的程度有所缓和。

最近证明嗜酸细胞在机体防御中的主要保护作用是抑制和破坏后生动物寄生虫。嗜酸细胞靠C_{3b}-和IgG-依赖性机制与蠕虫粘连并发生脱颗粒。上述成熟细胞特异性颗粒所含的MBP、EPO、ECP和EPX均可使蠕虫中毒。颗粒蛋白沉积于蠕虫表面。ECPs杀血吸虫和其他蠕虫的活性比MBP强10倍。EPO可直接杀伤血吸虫,当它与H₂O₂和卤化物结合时,这种杀伤作用更强。

某些因子可以增强嗜酸细胞杀寄生虫的能力。T淋巴细胞产生的淋巴细胞活素(lymphokine)增强嗜酸细胞的刺激,使嗜酸细胞释出芳香基酯酶增多,同时刺激LTs的产生。嗜酸细胞杀曼氏血吸虫卵的能力也因此而提高。肥大细胞产生的因子也可增强嗜酸细胞杀蠕虫的能力。用嗜酸细胞趋化因子培养的嗜酸细胞可见其膜上F₀和补体受体的数量增多,杀血吸虫的能力增强。组织胺同样能增加嗜酸细胞补体受体的量并刺激嗜酸细胞产生过氧化氢。 α 型集落刺激因子、血单核细胞衍生的嗜酸细胞激活因子(eosinophil-activating factor)、蠕虫衍生因子(worm-derived factors)、血吸虫释放的因子都能以不同的机制增加嗜酸细胞杀伤寄生虫的能力。

嗜酸细胞对肥大细胞依赖性过敏反应的调节是相当复杂的,包括刺激和抑制两方面。对蠕虫感染产生反应时嗜酸细胞被吸引到即刻型过敏反应的部位并被激活,这种过敏反应主要由肥大细胞衍生的介质(如ECF-A和LTB₄)引起,但嗜酸细胞的某些活性因素可抑制此过程,如PGE₂(抑制肥大细胞释放介质)、未受损害的嗜酸细胞(摄入肥大细胞颗粒)、结合肝素的主要碱性蛋白、能够降解介质的高特异性酶、组织胺酶(使组织胺失活)、磷脂酶D(粘附磷脂血小板激活因子,即PAF-acether,或乙酰甘油醚磷酸胆碱,简称AGEPC)。嗜酸细胞EPO在H₂O₂和卤化物存在的情况下还可使C-6肽白三烯氧化成效力低或无活性的甾类。

总的来说,与嗜酸细胞有关的变态反应性疾病属即刻型过敏反应,IgE致敏的肥大细胞参与这些过程,后者由特异抗原所触发。但是IgE-Fc的II型受体的抗体封闭嗜酸细胞,而不封闭识别IgE的肥大细胞。除了寄生虫以外,常见的例子为枯草热、其他类型过敏性鼻炎、外源性支气管哮喘、全身性过敏反应(如对某些药物或昆虫的过敏)。

现在有证据阐明,致敏肥大细胞(或其他带有Fc-E受体的细胞,如巨噬细胞和T细胞)与特异抗原相互作用导致嗜酸细胞趋化因子释放。趋化性和化学增殖作用使嗜酸细胞向脱颗粒的肥大细胞所在部位移动。可是,到达即刻型反应部位后嗜酸细胞确切地起什么作用目前还不很清楚。有人认为这时嗜酸细胞在减弱肥大细胞活性方面可能起附加的调节作用。

嗜酸细胞引起或增强过敏反应的能力表示肥大细胞刺激和嗜碱细胞激活的功能,也代表嗜酸细胞产生介质的靶器官所受影响的基本情况。嗜酸细胞是组织型细胞,它能够增强和延长肥大细胞和嗜碱细胞引起的即刻和随后的反应,也可抑制和终止这些反应。在过敏反应过程中,嗜酸细胞-肥大细胞的相互作用的结果与每一型细胞相应的数量、各自的激活程度、其他因子和细胞对整个反应的影响有关。嗜酸细胞本身或与肥大细胞、巨噬细胞协同,可以参与宿主的防御机制,也可促进损伤宿主组织的过程。嗜酸细胞还可能与组织纤维化、凝血

和纤维蛋白溶解、细胞免疫调节有关。虽然嗜酸细胞增多症可发生于许多疾病，但一般来说与外界环境直接接触的器官系统（主要为皮肤、胃肠道、呼吸道）的疾病最为明显。

（三）嗜酸细胞及其产物对组织的损伤

嗜酸细胞能杀伤寄生虫，也能杀伤哺乳动物细胞。嗜酸细胞对组织的损伤很可能靠它的颗粒和膜的产物。MBP对多种哺乳动物细胞（包括腹水肿瘤细胞、单核吞噬细胞、有纤毛的呼吸上皮细胞等）有毒性作用。实验显示低浓度（10μg/ml）MBP可破坏气管上皮，并导致损伤细胞脱落。高浓度（50~100μg/ml）时，上皮广泛损伤、纤毛和毛刷样细胞分离，细胞破坏。更高浓度时，整个粘膜层脱落，细胞溶解。MBP引起的异常与支气管哮喘时很相似。

嗜酸细胞某些活性酶广泛参与花生四烯酸的氧化作用，其环氧酶途径产生PGE₂。在脂氧酶途径中，15-脂氧酶与5-脂氧酶活性的比例与嗜酸细胞刺激物的来源、性质及阶段有关。多数情况下15-脂氧酶活性占优势，结果产生15-HETE，8,15-di-HETE₄和14,15-di-HETE₄等代谢产物。后一组的某些产物抑制天然杀伤细胞活性，而15-HETE则选择性地作用于5-脂氧酶活性的表达。嗜酸细胞的5-脂氧酶途径主要产生白三烯C₄（Leukotriene C₄，LTC₄）和少量LTD₄、LTE₄、LTB₄。LTC₄是强有力的支气管收缩剂和支气管上皮细胞、腺体分泌的促进剂。

嗜酸细胞在支气管哮喘的发病机制上起关键作用。血嗜酸细胞与非特异性支气管过敏的程度呈反相关性。因哮喘死亡者的支气管粘液栓里、受损伤的上皮表面，基底膜下均可测出MBP，因此有人认为在组织损伤中，它可能起重要的作用。

原因不明的致纤维化性肺泡炎患者支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）的嗜酸细胞常预示不良的预后。人间质性肺疾病的BALF分离的嗜酸细胞也证明可使猫的肺上皮细胞产生自发性细胞毒性作用（spontaneous cytotoxicity），这表明在慢性下呼吸道的炎症疾病中，嗜酸细胞可能起一定的作用。

常见肺嗜酸细胞综合征（表1-1）包括六种类型，下面介绍较常见的变态反应性肺霉菌病和Löffler's综合征。

表 1-1 肺嗜酸细胞综合征

疾 病	发 病 机 制	临 床 特 征	病 理 及 生 化	治 疗
急性肺嗜酸细胞增多症（人蛔虫引起）	幼虫在肺移行，肺里嗜酸细胞使幼虫和组织破坏。可能为后期IgE依赖性反应。	低热，阵咳，痰很少，不适。	周围嗜酸细胞增多，中度IgE升高。肺组织学显示嗜酸细胞肺脓肿伴血管炎。痰或胃吸出物查到幼虫即可确诊。	虫体成熟前不太需要特异治疗。驱蛔灵、噻嘧啶、甲苯咪唑有效。
药物所致肺嗜酸细胞增多症	还不清楚属哪一型过敏反应。哮喘引起嗜酸细胞增多症可能与IV型过敏有关。	非哮喘引起嗜酸细胞增多症；症状同上；哮喘引起嗜酸细胞增多症；症状比上述明显，而亚急性或慢性患者症状可以很少。	多数急性药物所致肺嗜酸细胞增多症患者血嗜酸细胞增多，IgE升高；亚急性、慢性哮喘引起反应者没有这些典型特征。组织学改变：急性药物所致嗜酸细胞增多症；嗜酸细胞肺脓肿而无血管炎；亚急性、慢性哮喘引起反应：间质性炎症伴血管阻塞。	终止原来药物治疗，可使急性反应消退；亚急性、慢性哮喘引起反应，停药并用皮质，激素治疗可加快恢复。

续表1-1

疾 病	发 病 机 制	临 床 特 征	病 理 及 生 化	治 疗
变态反应性支气管肺曲菌病	可能与I型、Ⅲ型变态反应有关。嗜酸细胞性和变态反应性组织损伤可能与后期IgE依赖性反应有关。细胞介导的过敏反应可能与某些肉芽肿性病变有关。	喘伴肺浸润, 抗菌素无效; 原有哮喘者, 喘鸣症状加重。	嗜酸细胞增多, IgE升高; 即刻皮试反应强, 曲霉的沉淀抗体阳性; 早期和后期FEV ₁ 降低; 痰曲霉菌丝阳性, 中心性支气管扩张。组织学: 嗜酸细胞性肺泡浸润, 气道曲霉菌丝聚积。	泼尼松: 开始约为0.5mg/kg, 以后逐渐减量, 至少维持至症状和肺浸润影消失。
热带(丝虫性)嗜酸细胞增多症	丝虫感染存在; 具有IgE介导的即刻过敏反应的特征, 但肺容量限制和弥散减少, 与哮喘不同; 还可能有后期IgE依赖性反应引起组织嗜酸细胞增多和嗜酸细胞介导的损伤。	远东地方性流行病; 全身症状: 低热、体重减轻、疲倦、呼吸困难、咳嗽; 肺干、湿啰音; 年轻患者常见周身淋巴结肿大。	嗜酸细胞极高, 血清IgE增高; 典型的胸部X线为双肺底斑片浸润; 血中微丝蚴阴性, 但抗丝虫抗体滴度高。组织学: 早期肺嗜酸细胞脓肿, 发展为混合性白细胞肉芽肿性反应。	海群生: 8~12mg/kg, 两周。常需要重复治疗。治疗以后尽管症状改善, 但肺纤维化可能持续存在。
慢性嗜酸细胞性肺炎	可能为局限性过敏反应, 但属何类型尚不清楚。	对生命有危险的亚急性、慢性肺病变伴高热、体重减轻、严重呼吸困难、盗汗; 多见女性; 常有哮喘的基础疾病; 有些病人确诊本病时刚发作哮喘。	多数患者嗜酸细胞增多; 典型的胸部X线改变为“影像阴性的肺水肿”。组织学: 嗜酸细胞脓肿, 肺实质多核巨细胞可见, 可表现血管炎而无坏死, 常残留阻塞性细支气管炎。	泼尼松: 开始1mg/kg, 病情常很快改善, 24小时后症状缓解。其后逐渐减量。
变态反应性肉芽肿病(Churg-Strassman综合征)	可没有特殊原因, 也可有特异抗原, 但即刻过敏反应与其发病机制有关, 免疫复合物可能与血管炎有关(抗原未明)。	在哮喘的基础上发生全身性血管炎; 多见于妇女; 在痰病的高峰期, 全身症状为发热、贫血、体重减轻。	所有病人嗜酸细胞增多, 有些病人IgE升高; 全身所有器官都可发生血管炎; 肺实质梗塞、坏死和肉芽肿性嗜酸细胞血管炎伴纤维蛋白样坏死都可见到。	长期的皮质激素治疗可使多数病人改善; 有些病人若激素治疗不满意, 可给予免疫抑制治疗。

第二节 变态反应性支气管肺曲菌病

变态反应性支气管肺曲菌病 (allergic broncho pulmonary aspergillosis, ABPA) 是一种炎症性支气管和间质性肺疾病, 其特征是组织和血中嗜酸细胞增多, 它的发生与机体对移生于支气管的某些曲霉产生免疫反应有关。虽然大多数患者原已存在哮喘, 但囊性纤维化的病人和某些健康人, 本病的发生率也较高。急性型患者主要表现发热性支气管炎或肺炎, 慢性型则以近端型支气管扩张为主, 极少数患者可为支气管中心性肉芽肿病。

Hinson等 (1952) 最早报道了伦敦胸科医院的8例, 其后病例报道逐渐增多, 表明本病实际并非少见。Mccarthy等 (1971) 报道, ABPA占肺嗜酸细胞增多症的80%, 占伴有哮喘的肺嗜酸细胞增多症的90%。但Middleton等 (1977) 报道, 本病占伴有哮喘的肺嗜酸细胞增多症的59%, 日本为48%, 北京协和医院至今也已报道20多例。

近年的研究表明,非曲霉属的霉菌,如青霉菌也可引起类似的变态反应性支气管肺损伤,因此也有人使用变态反应性支气管肺霉菌病(allergic bronchopulmonary mycosis, ABPM)的名称以描述这一类疾病。

一、病因和发病机制

曲霉属约有135种以上,为半知菌类之一,与丛梗孢属(前称念珠菌属)、青霉属、木霉属同归丛梗孢科。曲霉在自然界广泛存在,尤其是发霉的干草、麦秆、稻草、树叶、绿草及它们构成的堆肥含大量的孢子,是空气传播孢子的主要来源。据估计,室外空气中曲霉孢子浓度是 $0\sim 600/\text{m}^3$,医院室内空气中的含量为 $0.3\sim 2300/\text{m}^3$,牛棚为 $1.2\sim 2.1$ 千万/ m^3 。有些作者认为停留在肺里的孢子必须达到一定数量才会引起动物的感染,如鸡犬约需要1.6千万,而约有一半圈养的奶牛有良性感染的证据,主要表现为肺病变含星形体和菌丝。与ABPA和人体疾病关系最大的是烟曲霉(*aspergillus fumigatus*, Af)、黄曲霉(*aspergillus flavus*),它们能产生许多毒性代谢产物。稻属曲霉菌(*aspergillus oryzae*)广泛用于酿酒、制造味精、酱油。近年来,日本陆续报道这种曲霉引起ABPA,其沉淀抗体与烟曲霉没有交叉反应。

除了曲霉以外,文献还报道青霉属、念珠菌属、毛霉菌属引起类似的变态反应性支气管肺霉菌病。

曲霉属为半知菌类真菌,因其繁殖方式属有性生殖或无性生殖还不清楚,与青霉相似。但曲霉与青霉之间不具有共同的分类学特征。半知菌类虽是真菌四大类群之一,但只是一个临时的分类群。然而也有人认为曲霉靠无性孢子进行增殖。

曲菌孢子在Sabouraud血琼脂和单纯麦芽琼脂培养基上, 37°C 时生长良好。常规苏木精和伊红染色虽能从组织中鉴别出曲菌,但过碘酸-Schiff染色和银染色显示形态特征更清楚。曲霉的菌丝直径 $7\sim 10\mu\text{m}$,有分隔。

曲霉孢子飘逸于空气之中,很容易被吸入并沉积在大支气管中。由于气道中稠厚的粘液成为良好的培养基,因此孢子生长增殖很快。

ABPA的免疫发病机制为I型即刻反应和Arthus反应的结合。IgE介导的过敏反应的根据是皮肤的即刻反应和高含量的IgE。Arthus反应表现为皮试的迟缓反应、沉淀抗体、发热和吸入曲霉后FEV₁减少的晚反应。能够证明的抗霉菌沉淀抗体也可能只是代表一种偶然的现象。强烈的嗜酸细胞浸润代表后期(late phase)的IgE依赖性反应。曲霉属抗原和IgE抗体依附于支气管肺肥大细胞,其结果是组织胺、白三烯、嗜酸细胞趋化因子释放,这可以解释支气管痉挛、支气管粘膜通透性增加,更多曲霉抗原吸收以及肺和周围嗜酸细胞增多的原因。与原来形成的特异性IgG抗体产生反应的抗原产生微小沉淀物,激活补体并导致支气管和支气管周围组织的炎症反应。这些成分是否也引起肉芽肿性和纤维化改变还不清楚。一些作者认为IV型免疫反应也起致病作用,其根据是曲霉属抗原能使T淋巴细胞致敏。一致的观点认为免疫复合物激活的杀伤性T细胞侵害覆盖抗体的靶细胞,这是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用。当然,免疫学异常不能单独解释本病的发病机制。哮喘和囊性纤维化时支气管上皮的损伤大概促进曲霉成分的沉积、吸收和持续存在。ABPA与遗传的关系尚难肯定。

ABPA患者嗜酸细胞也可进一步刺激肥大细胞释放介质并通过释放主要碱性蛋白和其他嗜酸细胞阳离子蛋白直接损伤肺组织。由嗜酸细胞释放的介质,如LTC₄也可引起支气管收

缩、支气管腺体和上皮细胞的分泌增多。

二、病 理

ABPA的病理改变与病变有关,支气管扩张均见于段和亚段支气管的近端部分。病变支气管管腔不规则,腔内充满粘液、炎症细胞和曲霉菌丝。支气管壁和支气管周围肺实质可见单核细胞、大量嗜酸细胞浸润和肉芽肿形成。在实变区,肺泡含大量嗜酸细胞,呈嗜酸细胞肺炎的表现。Symmers假道,菌丝靠其囊状结构附着于增厚的基底膜。偶尔可见菌丝体丝穿过基底膜进入固有层。肺组织标本培养无曲霉属生长。ABPA的突出特征是富含嗜酸细胞的非干酪性肉芽肿。Liebow等称之为支气管中心性肉芽肿病。主要的改变是累及和破坏支气管的严重坏死性肉芽肿性炎症,但血管炎极为轻微。

三、临床表现

ABPA患者的年龄分布很广,从婴儿到70多岁的老年人,但多数患者确诊时的年龄为20~40岁,无明显性别差异。

文献报道的患者,90%以上存在哮喘。后者通常从童年时开始发作,其中大部分属特异性体质,常有哮喘的家族史,普通抗原皮试常为阳性。皮质激素依赖型哮喘可能是ABPA的危险因素,发生率约为14%。

症状发作可为急性或慢性,但前者更为多见,在多雨的季节尤其容易发作。患者常有低热,偶见高热,也可不发热。咳嗽不剧烈,但痰多为粘液脓性,往往含血丝,有时痰中可分离出直径2~3mm的棕黄色痰栓。部分患者有不适和胸膜炎型胸痛。

大部分患者可闻哮喘音或干啰音。一半的患者可出现局部叩浊和破裂性啰音,有时上肺可有实变。慢性型患者可有杵状指。

ABPA的自然病史可分五期:

I期(急性期):具备本病的各种典型改变,泼尼松治疗效果良好,肺浸润消散,血清总IgE下降,症状体征消失。

II期(缓解期):胸部X线所见和血清总IgE维持正常6个月以上,某些患者可停用皮质激素。

III期(复发加重期):急性期症状再度出现,尤其是肺部出现新的浸润阴影,血清IgE升高2倍以上。这样的发作有时可见于缓解数年以后。

IV期(皮质激素依赖性哮喘期):此期用于控制哮喘所需的口服激素剂量通常不足以防止ABPA的加重。有时很难鉴别哮喘加重或ABPA发作,或两者兼之。

V期(肺纤维化期):胸部X线显示广泛的纤维化改变,肺功能呈不可逆的损害,尤以阻塞性通气障碍为明显。患者可表现慢性支气管炎、肺心病,甚至因呼吸衰竭而死亡。

四、胸部X线表现

由于病期的不同,胸部X线可为永久性或暂时性的改变。暂时性改变可因用激素或自然消散,这与肺实质浸润、粘液栓塞和支气管分泌有关。主要表现为:①肺门周围浸润,很象肺门淋巴结病;②扩张的近端支气管内充满液体和沉渣,形成气液平面;③单侧或双侧大片均匀实变;④浸润性阴影;⑤牙膏(toothpaste)征,为受损支气管出现粘液栓塞的表现;⑥指

套征 (glovesfinger), 代表扩张的支气管远端闭塞, 腔内充满分泌物。在X线上, 它与牙膏征表现不同, 后者呈带状, 长约2~3cm, 宽5~8mm, 但均可在咳嗽后消失。胸片上还可可见轨道征 (tram line), 指胸部X线上可见两条平行的细线从肺门沿着支气管向外延伸, 较同级支气管稍宽, 其横断面呈环形, 为支气管扩张的征象。轨道征和中心性 (近端) 支气管扩张的改变都是永久性损害。晚期的X线改变包括肺纤维化、空洞形成, 局限性肺气肿等。因支气管扩张最常发生于上叶, 因此这些改变以上叶为明显, 有时可引起上叶萎缩。胸部体层的主要改变是近端囊性支气管扩张。

五、实验室检查

(一) 肺功能

ABPA患者肺总量、肺活量、一秒用力呼气量 (FEV₁)、用力肺活量、弥散量都可见显著异常, 但与ABPA或哮喘的病期不平行, 与ABPA的病变范围无明确关系。

(二) 常规实验室检查

嗜酸细胞计数均高于 $0.5 \times 10^9/L$ ($500/mm^3$), 通常在 $1 \times 10^9/L$ ($1000/mm^3$) 以上。几乎所有病人痰嗜酸细胞增多。急性患者, 白细胞总数和血沉也可有轻度增高。痰可找到菌丝体。

(三) 痰培养

在血、麦芽糖琼脂或复合培养基上曲霉属很容易生长, 特别是加上抗菌素控制细菌污染时。然而, 确诊的ABPA患者, 痰曲霉培养的阳性率不很高, 只略高于50%。在支气管内, 远端闭锁的粘液栓可有曲霉生长, 但咳出的痰未必能找到曲霉。由痰中分离培养出来的曲霉属不能诊断为体内形成的菌落或侵袭性霉菌, 因为鼻咽腔和实验室污染经常发生。

(四) 皮肤免疫学试验

皮试所用烟曲霉或曲霉属混合提取液均有市售。90%的活动性疾病患者在数分钟内出现阳性的风团和潮红反应。约1/3患者可出现双相皮肤反应, 即除了即刻反应 (I型反应) 外, 4~6小时后皮试局部可出现红斑、水肿、触痛等反应, 其范围可大于即刻反应。这是Arthus或III型免疫复合物反应。若针刺试验以后不发生这种迟缓性的后期反应, 可皮内注射1:100的曲霉属提取液0.1ml进行皮内试验。

(五) 体外试验及血清学检查

ABPA患者血清IgE水平通常比正常人高2倍以上。肺嗜酸细胞增多症刚要出现及其存在期间, IgE升高, 若病人具备其他诊断标准, 则血清IgE达到1000国际单位或更高时, 对ABPA急性发作的诊断有价值, 对预后的估计也有一定意义。

同样, 急性发作患者, 对曲霉属抗原的血清沉淀抗体几乎都存在。它比血清总IgE更为特异, 但量少, 反映临床变化较慢。

与临床有关的第三种试验是放射变态反应吸附试验 (radioallergosorbent test, RAST), 是检查IgE抗体的方法。

用烟曲霉作支气管激发试验时, ABPA患者可表现双相反应, 常见气体流速即刻降低, 4~10小时后又发生气道阻塞。速发反应可用 β_2 受体兴奋剂来预防, 激素则可阻止迟发反应。色甘酸钠对两者都有预防作用。这种激发试验有一定的危险性, 通常不必用以诊断ABPA。