

· 短篇论著 ·

支气管肺泡灌洗在弥漫性肺实质疾病预后评估中的价值

兰学立 穆兰 丁明超

【摘要】 目的 探讨支气管肺泡灌洗(BAL)在弥漫性肺实质疾病(DPLD)预后评估中的价值。**方法** 回顾分析57例DPLD患者临床资料及支气管肺泡灌洗液(BALF)结果,对该组患者进行随访,观察BALF中细胞成分与预后的关系。**结果** 本组患者中,男33例,女24例,24~79岁,平均(62±13)岁,其中特发性肺间质纤维化(IPF)10例,隐源性机化性肺炎(COP)9例,非特异性间质性肺炎(NSIP)12例,过敏性肺炎(HP)10例,胶原血管病所致间质性肺病(CVD-ILD)16例,病情缓解29例,加重10例,死亡18例;淋巴细胞比例与中性粒细胞比例与生存时间的Cox回归分析显示淋巴细胞百分比为保护因素($OR=0.948, 95\% CI 0.914 \sim 0.991, P=0.019$)。中性粒细胞百分比为危险因素($OR=1.024, 95\% CI 0.997 \sim 1.042, P=0.065$)。**结论** BAL在DPLD预后评估中具有重要价值,淋巴细胞增高为保护因素,中性粒细胞增高为危险因素。

【关键词】 支气管肺泡灌洗; 弥漫性肺实质疾病

弥漫性肺实质疾病(diffuse parenchymal lung diseases, DPLD)是一组异质性疾病。病变呈弥漫性分布,主要累及肺间质,同时也常常累及肺实质。因DPLD的临床及影像学表现相似,组织病理表现的多样性和不典型性等特点给该组疾病的诊断带来了困难。作为该组疾病重要诊断依据组织病理学诊断由于病变弥漫分布、多样化等特点,经支气管透壁肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)等微创检查获取的标本往往不具有代表性,而开胸肺活检(open lung biopsy, OLB)在临床实际工作中由于并发症较多具有一定的局限性^[1]。支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)作为一种无创伤、可重复性好的检查手段,近些年来研究发现在DPLD诊断和预后评估中发挥重要作用^[2]。为进一步探究BAL与DPLD预后关系,回顾分析2005年1月至2010年1月于我院诊断为DPLD的患者,观察BAL在DPLD预后评估中的价值。

一、资料和方法

1. 入组标准:2005年1月至2010年1月在航天中心医院住院的DPLD患者,包括特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)、胶原血管病(collagen-vascular diseases, CVD)所致间质性肺病(CVD-ILD)、过敏性肺炎(hypersensitive pneumonia, HP)。

2. 排除标准:(1)病理诊断为肺癌或感染性疾病;如肺泡癌、结核、肺孢子菌感染等;(2)其他类型的间质性肺病;如继发于药物间质性肺炎、肺蛋白沉积症、结节病、弥漫性肺泡出血等。

3. 观察内容:(1)统计患者的基本临床、影像学资料,支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞分类。(2)对患者进行随访。根据主观症状,肺功能改善情况分为缓解组、加重组和死亡组。缓解组标准:呼吸困难及活动后气促症状改善,肺功能肺总量、肺活量、弥散功能至少一项改善;加重组标准:呼吸困难及活动后气促症状加重,肺功能指标下降;死亡组记录死亡原因。

4. 统计学分析: BALF中淋巴细胞和中性粒细胞比例与预后关系采用Cox回归分析。

二、结果

1. 一般资料:收集符合入组标准的病例共57例。其中男33例,女24例,年龄24~79岁,平均(62±13)岁。诊断包括:特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)10例,隐源性机化性肺炎(cryptogenetic organizing pneumonia, COP)9例,非特异性间质性肺炎(non-specific interstitial pneumonia, NSIP)12例,HP 10例, CVD-ILD 16例。以上患者均行气管镜及BAL检查。

2. 随访结果:对该组患者进行随访,平均随访时间(2.6±1.3)年。缓解组29例,男17例,女12例,平均(58±13)岁,其中接受口服激素治疗14例,激素联合免疫抑制剂治疗10例,中药治疗5例;加重组10例,男3例,女7例,平均(62±16)岁,其中接受口服激素治疗6例,激素联合免疫抑制剂治疗3例,中药治疗1例;死亡组18例,男13例,女5例,平均(65±13)岁,其中接受口服激素治疗9例,激素联合免疫抑制剂治疗7例,中药治疗2例。

3. BALF细胞构成比与预后关系:根据本组患者BALF构成比分为6组:淋巴细胞增高为主11例,中性粒细胞增高为主12例,中性粒细胞、淋巴细胞均增高9例,淋巴细胞、嗜酸粒细胞均增高9例,中性粒细胞、嗜酸粒细胞均增高8例,淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞均增高8例,每组预后情况见表1。

表1 BALF 细胞构成与预后对照(例)

BALF	缓解	加重	死亡
L ↑	10	1	0
N ↑	0	2	10
L ↑ N ↑	5	3	1
L ↑ E ↑	8	1	0
N ↑ E ↑	1	1	6
L ↑ N ↑ E ↑	5	2	1

注:L:淋巴细胞;N:中性粒细胞;E:嗜酸粒细胞

对本组患者的淋巴细胞比例与中性粒细胞比例与生存时间的 Cox 回归分析显示淋巴细胞百分比为保护因素($OR = 0.948, 95\% CI 0.914 \sim 0.991, P = 0.019$)。中性粒细胞百分比为危险因素($OR = 1.024, 95\% CI 0.997 \sim 1.042, P = 0.065$)。

三、讨论

由于 BAL 能直接获取肺内炎症免疫效应细胞,是探讨肺局部免疫病理过程的一种比较安全和有用的检查方法。对某些肺疾病,特别是弥漫性间质性肺疾病、肺部肿瘤以及免疫受损患者的肺部感染等已成为辅助临床诊断和预后判断的重要检测手段。近些年来,BAL 作为肺部疾病的一种诊断方法开始得到广泛应用;2002ATS/ERS 间质性肺病共识中对 BAL 在 DPLD 诊断中的作用做出评估^[3]。近年来,有人将 BAL 检查称之为“液性肺活检”。

BAL 最早被用来研究 DPLD 的发病机制,因此它在 DPLD 诊断及预后评估具有一定的理论基础。当人体吸入有害物质或抗原后,首先累及肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,进一步激活肺泡巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞及肥大细胞。目前认为,肺泡巨噬细胞(Am)在致纤维化中起到一个中心环节作用。IPF 的发病机制可能是原因不明的抗原进入机体后,首先激活 B 淋巴细胞,产生免疫球蛋白(IgG),在 IgG 介导下抗原-抗体结合形成免疫复合物,激活 Am 不断自发的分泌、释放活化多形核白细胞(PMN)趋化因子和促成纤维细胞活化增殖的生长因子,PMN 趋化因子趋化吸引中性粒细胞(也吸引嗜酸粒细胞和单核细胞)使之从循环血迁移至肺泡结构中聚集并活化。HP 则是在吸入外界有机粉尘抗原物质引起肺部肉芽肿疾病,T 淋巴细胞(CD8)为主要参与细胞。一项 710 例 DPLD 患者 BALF 结果分析显示,若 BALF 淋巴细胞百分比小于 30%,伴有中性粒细胞减少,结节病或 HP 的可能性由 33.7% 增加到 68.1%;若 BALF 淋巴细胞百分比小于 30%,伴中性粒细胞百分比增高,UIP 的可能性由 15.8% 增加到 33.3%^[4];一项 74 例临床诊断 IPF 患者中,6 例患者 BALF 中淋巴细胞百分比超过 30%,该 6 例患者最终被证实 3 例为 NSIP,3 例为 HP。故该研究推荐将 BALF 中淋巴细胞百分比拐点定为 30% 鉴别 IPF 与其他疾病^[5]。

Crystal 在 20 世纪 80 年代根据有限的临床病例提出:IPF 患者 BALF 中嗜中性粒细胞 >10%,提示是高密度肺泡炎,病变处于活动期,应使用激素。淋巴细胞比例增高对激素治疗效果好,如出现嗜酸粒细胞增高,提示疾病处于晚期,激素疗效差^[6]。本研究 Cox 回顾分析显示,BALF 中显示淋巴细胞百分比为保护因素;中性粒细胞百分比为危险因素。

BAL 是一种安全性较高的检查方法,并发症发生率为 <3%,低于 TBLB 的 7% 和开胸肺活检的 13%,至今尚未见到直接由 BAL 引起的死亡病例。2008BTS 也明确提出 BAL 不增加支气管镜检查额外风险^[7]。BAL 的副作用多不严重,包括灌洗时咳嗽、喘息,灌洗后数小时出现发热、寒战,术后 24 h 灌洗肺段短暂的肺泡浸润,肺功能如肺活量(VC)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)、氧分压(PO_2)可有暂时下降。

本研究进一步证实 BAL 作为一种安全性较好的检查手段,在 DPLD 的预后评估中起到重要作用。当 BALF 中淋巴细胞比例增高提示对激素治疗反应好,预后好;当 BALF 中中性粒细胞比例增高则提示对激素治疗反应差,预后差。

参 考 文 献

- [1] Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*, 2001, 17: 175-179.
- [2] Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, et al. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2008, 133: 226-232.
- [3] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 277-304.
- [4] Welker L, Jörres RA, Costabel U, et al. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*, 2004, 24: 1000-1006.
- [5] Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care*

Med, 2009, 179:1043-1047.

- [6] Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR. Bronchoalveolar lavage. The report of an international conference. Chest, 1986, 90:122-131.
- [7] Bush A. Interstitial lung disease guideline. Thorax, 2009, 64:548.

(收稿日期:2011-03-31)

(本文编辑:戚红丹)

兰学立,穆兰,丁明超. 支气管肺泡灌洗在弥漫性肺实质疾病预后评估中的价值[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(11):3310-3312.