论著

文章编号:1000-5404(2011)12-1280-04

难治性哮喘与慢性阻塞性肺病患者临床特征及诱导痰中炎症细胞分类的比较

陈华萍,王 斌,杨 丽,白 莉,程晓明,张 巧,林科雄,马千里,王长征 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

【摘要】 **目的** 比较难治性哮喘和慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者的临床特征和诱导痰炎症细胞分类,为难治性哮喘炎症类型研究及诊疗提供参考。**方法** 收集2009年10月至2010年10月在我院呼吸内科门诊和住院治疗的难治性哮喘患者32例和COPD患者21例,分析临床资料,经瑞氏-吉姆萨染色后比较分析诱导痰中炎症细胞的分类百分比。**结果** ①71.9%(23/32)的难治性哮喘患者存在严重的气流受限(FEV1 <60%预计值),仅6.3%(2/32)的患者FEV1占预计值百分比>80%;60%患者(9/15)气道阻塞可逆性>12%,与COPD组临床特征相似。②68.8%(22/32)的难治性哮喘患者诱导痰中嗜酸性粒细胞增多(嗜酸性粒细胞比例≥3%),28.1%(9/32)的患者中性粒细胞增多(中性粒细胞比例≥61%);仅1例(3.1%)患者诱导痰中出现嗜酸性粒细胞和中性粒细胞增高。难治性哮喘组诱导痰中嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的比例与COPD组差异有显著性($P<0.05$),而中性粒细胞性哮喘组与COPD组比较则差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 依据诱导痰中炎症细胞的分类百分比,难治性哮喘可分为嗜酸性粒细胞和中性粒细胞哮喘两种亚型,其中,中性粒细胞性哮喘与COPD诱导痰检测有明显的相似性。

【关键词】 难治性哮喘;肺疾病,慢性阻塞性;痰;肺嗜酸粒细胞增多;中性白细胞
【中图法分类号】 R562.25;R563.8;R447 【文献标志码】 A

Clinical characteristics of patients with refractory asthma and chronic obstructive pulmonary disease and types of inflammatory cells in sputum induced from them: A comparative study

Chen Huaping, Wang Bin, Yang Li, Bai Li, Cheng Xiaoming, Zhang Qiao, Lin Kexiong, Ma Qianli, Wang Changzheng (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the clinical characteristics of patients with refractory asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and types of inflammatory cells in sputum induced from them. **Methods** Clinical data about 32 refractory asthma patients and 21 COPD patients admitted to our hospital from October 2009 to October 2010 were analyzed. Inflammatory cells in sputum induced from them were detected with Wright-Gimsa staining. **Results** Severe airflow limitation (FEV1 <60% predicted value) was observed in 71.9% (23/32) of the asthma patients, and the FEV1/predicted value >80% was found in 6.3% (2/32) of these patients. In addition, the bronchial reversibility was over 12% in 60% (9/15) of these patients, which was similar to that in COPD patients. The number of eosinophils (EOS) and neutrophils (NEU) in sputum induced from the patients increased in 68.8% (22/32) of refractory asthma patients (>3%) and in 28.1% (9/32) of refractory asthma patients (>61%), respectively. The EOS and NEU were detected only in sputum induced from 1 patient (3.1%), and were significantly in sputum induced from refractory asthma patients than from COPD patients ($P<0.05$). However, no significant difference was found in NEU between refractory asthma and COPD patients ($P>0.05$). **Conclusion** Refractory asthma can be divided into EOS and NEU subtypes of asthma according to the types of inflammatory cells in sputum induced from the patients. Inflammatory cells detected in sputum induced from EOS asthma patients are similar to those detected in sputum induced from NEU asthma patients.

【**Key words**】 refractory asthma; chronic obstructive pulmonary disease; sputum; pulmonary eosinophilia; neutrophil

Corresponding author: Wang Changzheng, Tel: 86-23-68774303, E-mail: czwang@netease.com

【通信作者】 王长征,电话:(023)68774303,E-mail:czwang@netease.com

目前采用以吸入激素(inhaled corticosteroids,ICS)为主的长期治疗可以使多数哮喘患者的症状得到很好的改善。Bateman 等[1]研究结果显示,虽然约 2/3 的哮喘患者经 ICS 联合长效 β_2受体激动剂(long acting β2-Agonist,LABA)治疗可以获得良好的临床控制,但仍有部分中重度患者即使使用高剂量 ICS 或 ICS 联合 LABA 治疗,却仍达不到基本的哮喘控制,且时常出现哮喘加重,这部分患者被称为"难治性哮喘"[2-3]。过往研究表明哮喘患者中有嗜酸性粒细胞增高的现象,经治疗好转后,检测发现诱导痰中酸性粒细胞恢复正常,故诱导痰中嗜酸性粒细胞有望用来评价哮喘患者的炎症程度。而在难治性哮喘中,根据其诱导痰中炎症细胞的比例不同主要可分为嗜酸性粒细胞性哮喘和中性粒细胞性哮喘两种临床亚型[4],但这两种亚型对激素的治疗反应明显不同,后者的治疗反应与慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)更为接近。Orie 等提出的"荷兰学说"认为:哮喘和 COPD 的炎症具有共同来源,属于同一类气道疾病。因此,对比难治性哮喘和 COPD 患者在临床特征和气道炎症上的特点,对于认识难治性哮喘不同的气道炎症类型对临床诊疗可能有重要的指导意义。基于此,本研究对我科就诊的难治性哮喘及 COPD 患者临床特征和诱导痰中炎症细胞的分类进行了初步研究,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2009 年 10 月至 2010 年 10 月期间在我院呼吸内科门诊和住院治疗的难治性哮喘患者 32 例(男性 13 例,女性 19 例),年龄(50.7 ±9.6)岁;COPD 患者 21 例(男性 20 例,女性 1 例),年龄(66.2 ±8.4)岁。难治性哮喘患者入选标准符合中华医学会呼吸分会发表的"难治性哮喘诊断与处理专家共识"的定义[5],主要依据具有典型的哮喘发作病史在 6 个月以上,并经支气管扩张剂治疗能缓解,经相当于氟替卡松 500 μg/d 联合 LABA 或口服激素仍达不到 GINA 的部分控制标准;COPD 患者入选标准符合我国 2007 年修订的《慢性阻塞性肺病诊治规范》[6],排除 COPD 合并哮喘患者。

1.2 实验方法

1.2.1 肺功能检测 入选患者给予肺通气功能和支气管可逆性测定,先行通气功能测定,然后吸入沙丁胺醇 200 μg,15 ~ 20 min 后再次测定通气功能。肺功能检查完后,行诱导痰检查。

1.2.2 诱导痰检测 参照中华医学会呼吸分会推荐的方法进行[7],入选患者给予超声雾化吸入 3% 高渗盐水,2 ~ 5 min 后,深咳痰液,收集痰液。取无唾液成分的痰液放入离心管中,加入 4 倍体积的 0.1% DTT 37 ℃孵育 30 min,期间摇晃几次,2 000 r/min 离心 10 min,细胞沉淀涂片,37 ℃烤干后用甲醇固定 10 min,瑞氏-吉姆萨混合染色 10 min,光镜下进行 400 个非鳞状细胞分类计数,包括嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核-巨噬细胞。诱导痰中嗜酸性粒细胞百分比 >3% 定义为嗜酸性粒细胞增多[8],中性粒细胞百分比 >61% 定义为中性粒细胞增多[9]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件对各组数据进行两个样本间比较,采用 t 检验,实验数据以百分比(%)表示。

2 结果

2.1 患者一般情况

本组难治性哮喘患者中的女性(占 59.4%)多于男性,大多数患者发病年龄大于 12 岁。肺功能检查显示多数患者存在重度阻塞性通气障碍,71.9% (23/32) 患者存在严重的气流受限[第 1 秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比(%) <60% 预计值],仅 6.3% (2/32) 的患者 FEV1 占预计值百分比 >80%。有 15 例患者行支气管可逆性测定,有 60% (9/15) 患者气道阻塞可逆性 >12%。从用药情况看,6 例患者经常使用口服激素。多数患者不吸烟,仅 4 例患者有吸烟史,3 例已戒烟,1 例近期仍在吸烟(表 1)。

表 1 患者一般情况

临床指标	难治性哮喘组(n =32)	COPD 组(n =21)
性别		
男/女	13/19	20/1
年龄(岁)	50.7 ±9.6	66.2 ±8.4
病程(年)	8.9 ±11.3	13.0 ±9.2
发病年龄[例(%)]		
>12 岁	28(87.5)	21
<12 岁	4(12.5)	0
过敏性疾病史[例(%)]	5(38.5)	–
吸烟(包括过去吸烟)[例(%)]	4(12.1)	20.0 ±95.2
FEV1 占预计值百分比	53.6 ±19.3	39.6 ±10.8
FEV1/FVC(%)	47.3 ±13.8	36.7 ±9.3
气道可逆性[例(%)]		
>12%	9(60.0)	–
控制用药情况[例(%)]		
ICS + LABA	27(81.8)	–
口服激素	6(18.2)	–

2.2 诱导痰检查

难治性哮喘组患者中尽管都使用 ICS 或口服激素治疗,但仍有 68.8% (22/32) 患者出现嗜酸性粒细胞增多。其患者比例占 28.1% (9/32)。6.3% (2/32) 的患者嗜酸性粒细胞和中性粒细胞比例均不增加,仅 1 例(3.1%)患者的嗜酸性粒细胞和中性粒细胞比例均高于定义的折点,分别是 6.8% 和 72.2%。

嗜酸性粒细胞和中性粒细胞性哮喘患者诱导痰的细胞分类比较显示,2 组患者诱导痰中嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的比例差异有显著性(P <0.05,表 2),但 2 组患者的基本临床特征差异无显著性(P >0.05,表 3)。将中性粒细胞性哮喘组与 COPD 组诱导痰结果进行比较发现,2 组中性粒细胞比例非常相近,差异无统计学意义(P >0.05)。此外,虽然中性粒细胞哮喘组的嗜酸性粒细胞比例稍高于 COPD 组,但差异无统计学意义(P >0.05),见表 2。

表2 嗜酸性粒细胞、中性粒细胞哮喘、慢性阻塞性肺病诱导痰炎症细胞分类（%，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	嗜酸性细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
难治性哮喘组	32	9.6±8.1	41.2±26.1	3.3±2.3	49.1±24.8
嗜酸性粒细胞性哮喘亚组	22	10.7±8.5	3.3±2.1	31.4±19.9	54.7±20.0
中性粒细胞性哮喘亚组	9	1.5±2.0[a]	74.2±7.9[a]	3.4±3.4	19.1±6.7
COPD组	21	0.5±0.4	73.9±8.5	2.3±1.6	23.0±9.2

a：$P<0.05$，与嗜酸性粒细胞性哮喘亚组比较

表3 嗜酸性粒细胞性哮喘、中性粒细胞性哮喘患者基本特征比较

基本特征	嗜酸性粒细胞性哮喘组（$n=22$）	中性粒细胞性哮喘组（$n=9$）
性别		
男/女	8/14	2/7
年龄（岁）	48.8±8.7	55.5±9.8
病程（年）	17.1±7.9	22.2±16.6
发病年龄>12岁[例（%）]	20(90.0)	7(77.8)
发病年龄<12岁[例（%）]	2(90.0)	2(22.2)
FEV1占预计值百分比	41.6(13.5)	52.0(21.8)
FEV1/FVC（%）	42.0(11.2)	51.6(13.3)

3 讨论

本组难治性哮喘患者中，女性多于男性，近90%的患者发病年龄大于12岁，且大多数是非特应性患者，其肺功能损害严重，与国外报道情况大致相似[10]。诱导痰嗜酸性粒细胞是哮喘气道炎症的重要生物学标志物之一。多数哮喘患者对激素的治疗反应良好，经激素治疗后体内嗜酸性粒细胞可显著减少，甚至完全消失。但部分哮喘患者尽管经大剂量激素治疗后仍有气道内明显的嗜酸性粒细胞炎症[4]。本研究收集的难治性哮喘患者中，近70%的患者虽然经过大剂量吸入激素治疗，部分患者甚至是口服激素治疗，但仍有明显的嗜酸性粒细胞增多。表明这些患者对激素治疗不敏感，即所谓“激素抵抗或激素依赖性哮喘”。但是，多数激素抵抗性哮喘都是相对性的激素抵抗，往往加大激素剂量后临床症状会获得一定程度的改善[11]。所以，诱导痰的嗜酸性粒细胞检测对临床的治疗具有重要指导意义。Green等[12]报道通过监测诱导痰中嗜酸性粒细胞指导重症哮喘的治疗，较按照哮喘指南原则治疗可以获得更好的哮喘控制。治疗后诱导痰中嗜酸性粒细胞<3%的患者，其急性加重率明显少于嗜酸性粒细胞增多的患者。

中性粒细胞与哮喘发病的关系并不太清楚。Wenzel等[4]最早报道部分重症哮喘患者的支气管黏膜内有显著的中性粒细胞增多。我们甚至在更早以前也发现哮喘有中性粒细胞活化的表现[13]。但中性粒细胞在哮喘中的作用仍没有引起足够的重视。本研究发现难治性哮喘有28%的患者诱导痰中中性粒细胞比例显著增多。在嗜酸性粒细胞性哮喘和中性粒细胞性哮喘的诱导痰细胞分类比较也可以发现两者的嗜酸性粒细胞和中性粒细胞比例有非常显著的差异，仅1例患者同时有嗜酸性粒细胞和中性粒细胞增多。这提示难治性哮喘存在不同的气道炎症类型。我们将中性粒细胞性哮喘与COPD诱导痰细胞分类进行比较，发现两组的细胞类型基本一致，提示这两类患者的气道炎症存在一定的相似性。而中性粒细胞在COPD发病中的研究已有报道[14]，且中性粒细胞的增加在一定程度上可反映COPD患者对激素治疗的抵抗作用。这两类疾病患者的气道炎症存在一定的相似性，从气道炎症的角度部分可揭示二者在治疗反应上相似的本质。

Wenzel[15]认为中性粒细胞性哮喘可能与吸烟、肥胖、病毒感染以及大剂量激素治疗等有关。本研究也发现，1例肥胖患者和长期吸烟患者诱导痰表现为中性粒细胞性炎症。但本研究中嗜酸性粒细胞哮喘和中性粒细胞性哮喘，在发病年龄、病程和肺功能损害等方面并无显著差异，其临床意义仍有待更多的研究。

对哮喘气道组织的病例研究[4]发现，除存在嗜酸性粒细胞和中性粒细胞性炎症外，还有少数患者未能发现气道内有嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞增多。这类患者被称为“寡细胞性”（paucigranulocytic）哮喘[15]。本研究中也发现2例（6.3%）患者符合“寡细胞性”哮喘的特征。这类患者经过了大剂量ICS或口服激素治疗仍不能控制症状，但诱导痰中却未发现有炎症细胞增多。这类患者的发病机制尚不清楚，有人提出可能有肥大细胞、气道上皮等组织细胞参与发病，但还缺乏足够的依据[15]。

研究难治性哮喘的炎症细胞类型为进一步阐明哮喘的发病机制和治疗提供重要依据。新近文献报道，对伴嗜酸性粒细胞增多的难治性哮喘给予抗IL-5单抗治疗可以获得哮喘控制状况的改善[16]，中性粒细胞性哮喘用大环内酯类抗生素治疗有一定的益处[17]。但不同炎症类型对哮喘的临床防治的指导意义还需要更多的深入研究。

参考文献：

[1] Bateman E D, Boushey H A, Bousquet J, *et al*. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(8): 836-844.

[2] American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6): 2341-2351.

[3] 林科雄，王长征. “难治性哮喘”的特点及机制[J]. 第三军医大学学报，2003，25(5)：451-453.

[4] Wenzel S E, Schwartz L B, Langmack E L, *et al*. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics [J]. Am J Respir

Crit Care Med, 1999 , 160(3) :1001 - 1008.
[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(8) :572 - 577.
[6] 中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1) :8 - 17.
[7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6) :407 - 413.
[8] Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, *et al*. Inflammatory subtypes in cough-variant asthma : association with maintenance doses of inhaled corticosteroids [J]. Chest, 2010, 138(6) :1418 - 1425.
[9] Cowan D C, Cowan J O, Palmay R, *et al*. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma [J]. Thorax, 2010, 65(5) :384 - 390.
[10] Moore W C, Meyers D A, Wenzel S E, *et al*. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(4) :315 - 323.
[11] 王长征. 难控制支气管哮喘[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2) : 155 - 157.
[12] Green R H, Brightling C E, McKenna S, *et al*. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts : a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2002, 360(9347) :1715 - 1721.
[13] 王长征, 郭先健, 王顺朝, 等. 过敏性哮喘患者的中性粒细胞激活[J]. 中华内科杂志, 1991, 30(4) :219 - 221.
[14] Sozanska E, Barczyk A, Biedron-Machura M, *et al*. Usefulness of induced sputum in the diagnostics of selected chronic inflammatory airway diseases [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2009, 77(4) :349 - 356.
[15] Wenzel S E. Asthma : defining of the persistent adult phenotypes [J]. Lancet, 2006, 368(9537) :804 - 813.
[16] Haldar P, Brightling C E, Hargadon B, *et al*. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma [J]. N Engl J Med, 2009, 360(10) :973 - 984.
[17] Simpson J L, Powell H, Boyle M J, *et al*. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(2) : 148 - 155.

(收稿 2010-12-31 修回 2011-02-18)
(编辑 王 红)

文章编号 :1000-5404(2011)12-1283-01

个案与短篇

特发性浆细胞淋巴结病 1 例

王 劲[1],肖华亮[2],周 旭[1],刘 瑜[1],彭翠翠[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所 :血液科[1],病理科[2])

【关键词】 特发性浆细胞淋巴结病 ;诊断
【中图法分类号】 R551.2 【文献标志码】 B

特发性浆细胞淋巴结病(idiopathic plasmacytic lymphadenopathy, IPL)由 Mori 等于 1980 年首次报道,此后陆续有病例报道,表现为以淋巴结中浆细胞增殖、浸润为特征,临床上具有与多中心型 Castleman 病(multicentric Castleman 's disease, MCD)相似且易混淆的特点 :如高免疫球蛋白血症,高血清 IL-6 水平和贫血等[1] ;但 IPL 的临床及病理特征在某些方面又不同于 MCD,包括 :MCD 具有较高的侵袭性,患者常因感染或衰竭死亡,而 IPL 在组织学检查中表现出低侵袭性特点且部分有自限性临床过程 ;IPL 的淋巴小结有正常的生发中心,而大部分 MCD 生发中心呈玻璃样萎缩 ;IPL 没有滤泡间细胞血管增生,但这却是 MCD 最主要的组织学特征 ;MCD 的生发中心 T 淋巴细胞 CD57 阳性率较 IPL 低 ;IPL 在淋巴小结中滤泡树突状细胞(FDC)通常表达正常,而 MCD 大多数淋巴小结表达出异常“紧密的/同心圆”样 FDC 网[2]。IPL 发病率低,临床表现多,但特异性不强,需病理诊断鉴别,我们诊断 1 例 IPL 患者,报告如下。

1 临床资料

患者,男性,62 岁,因反复血尿 4 年余,面色苍白、疲乏无力及活动后心悸近 1 年于 2009 年 9 月入院。半年中体质量下降 4 kg,家族史无特殊。4 年前因肉眼血尿曾住院,查血清总蛋白 90.3 g/L,白蛋白 25.6 g/L,球蛋白 64.7 g/L,血清蛋白电泳为多克隆型 ;免疫球蛋白示 :IgG 42.7 g/L,IgA 8.81 g/L,IgM 4.8 g/L ;尿潜血 +++ ,尿红细胞 2 640/μl,尿蛋白 +++ ;当时体检发现有全身浅表淋巴结肿大,拟行淋巴结活检及膀胱镜检查但患者拒绝,输血治疗好转后出院。此后患者反复呈发作性肉眼血尿,均院外输液治疗缓解,未续就诊,具体治疗情况不详。入院体格检查发现皮肤及睑膜苍白,一般情况无发热、呼吸困难 ;双下肢Ⅰ度水肿,双侧颈部、腋下、腹股沟多发淋巴结肿大,直径 0.5 ~ 3.5 cm,质中,可活动,无触痛,胸部正常,肝、脾未触及。实验室检查 :Hb 59 g/L,MCV 63.7 fl,MCH 18.6 pg,MCHC 292 g/L,WBC 6.1×10^9/L,PLT 211×10^9/L,血清总蛋白 111.1 g/L,白蛋白 16 g/L,球蛋白 95 g/L,血清蛋白电泳为多克隆型 ;免疫球蛋白示 :IgG 55.8 g/L,IgA 7.88 g/L,IgM 5.72 g/L,κ 轻链 32 g/L,λ 轻链 25.5 g/L ;CRP 166 mg/L,血糖 4.58 mmol/L ;尿潜血 ++++ ,尿红细胞 3 320/μl,尿蛋白 + ,尿本周蛋白阴性。肾功及肝功正常 ;IL-6 :20 pg/ml,IL-2 :1 005 U/ml,均明显增高。相关检查排除阵发性睡眠性血红蛋白尿、自身免疫性疾病、肝病、传染病及内分泌系统疾病,骨髓穿刺检查结果示成熟浆细胞比例占 8% ,成熟红细胞呈缗钱样排列,幼稚红细胞内外铁均阴性。

颈淋巴结活检 :滤泡增生,滤泡生发中心结构正常(图 1A),可见正常的滤泡树突状细胞网 ;滤泡间血管增生不明显 ;滤泡间细胞区见成熟浆细胞,免疫组织化学染色表达 CD38+ 及 κ、λ 轻链的阳性(图 1B)。

(下转 1288 页)

【通信作者】 王 劲,电话 :(023)68757131,E-mail :wangj5768@ yahoo. com. cn