DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.18.024
第25卷第18期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 18
2003年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2003

文章编号:1000-5404(2003)18-1649-03

论著

经支气管肺活检结合免疫组织化学方法对肺间质纤维化的诊断价值

王兴胜,崔社怀 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所呼吸内科,重庆 400042)

提 要:目的 评价经支气管肺活检(Transbronchial lung biopsy, TBLB)结合免疫组织化学方法对不同原因肺间质纤维化诊断价值。方法 在X线透视下,对20例不同原因导致的肺纤维化患者,包括9例特发性肺纤维化(IPF)和11例COPD继发肺纤维化(PF-COPD),行纤维支气管镜肺活检取得肺组织,切片行HE染色,Masson三色染色及免疫组化检测Ⅰ型、Ⅲ型胶原蛋白的表达,比较IPF与PF-COPD之间在病理形态学、胶原纤维增生程度、类型及分布特点方面的区别。结果 IPF胶原纤维增生程度明显高于PF-COPD($P<0.01$),IPF以较粗大的Ⅰ型胶原纤维增生为主;而PF-COPD则以较纤细的Ⅲ型胶原纤维为主。结论 IPF与PF-COPD在临床特点、病理表现、纤维增生程度及胶原纤维类型等方面均有很大的区别;TBLB结合免疫组化方法对肺间质纤维化具有一定的诊断价值。

关键词:经支气管肺活检;诊断;肺纤维化
中图法分类号:R446.6;R446.8;R563.13 文献标识码:A

Diagnostic value of transbronchial lung biopsy combined with immunohistochemistry in pulmonary interstitial fibrosis and the clinical significance

WANG Xing-sheng, CUI She-huai (Department of Respiratory Diseases, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqiong, 400042)

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value in pulmonary interstitial fibrosis by transbronchial lung biopsy(TBLB) and immunohistochemistry. **Methods** The lung tissue samples were obtained from 20 cases of pulmonary fibrosis due to different causes, including 9 cases of idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) and 11 cases of pulmonary fibrosis caused by chronic obstructive pulmonary disease (PF-COPD), by means of transbronchial lung biopsy. Hematoxylin and eosin staining, Masson trichrome staining and immunostaining with anti-type Ⅲ collagen and anti-type Ⅰ collagen multiclonal antibodies were performed. Differences in clinical characteristics, pathological manifestations, levels, types and distribution of proliferation of collagen fibers between IPF and PF-COPD were compared. **Results** The proliferation of collageneous fibers was significantly higher in IPF than in PF-COPD($P<0.01$). Type Ⅰ collagen was mainly found in IPF, while type Ⅲ collagen mainly in PF-COPD. **Conclusion** There are differences in clinical characteristics, pathological manifestations, degree and type of proliferation of collagen fibers between IPF and PF-COPD. TBLB combined with immunohistochemistry is an easy and useful method for the diagnosis of pulmonary interstitial fibrosis.

Key words: transbronchial lung biopsy; diagnosis; pulmonary fibrosis

弥漫性间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)中不明病因者占65%,其中以特发性肺间质纤维化(IPF)研究最多。其病变主要发生于肺间质,主要病理改变为肺间质纤维化。近年来,很多证据表明某些慢性阻塞性肺疾病(COPD)可继发肺间质纤维化[1~3]。肺纤维化的诊断最终要靠组织活检,在各种活检方法中,开胸肺活检最有确诊价值,但是国内不易被患者接受。经支气管肺活检(TBLB)取得肺组织过少,难以见到病变的全貌,或取得肺组织但病理学为非特异性炎症或非肺间质纤维化,其诊断价值受到一定的限制。本研究探讨了TBLB结合免疫组织化学等方法在不同原因肺纤维化诊断中的作用,比较IPF与慢性阻塞性肺疾病继发肺间质纤维化(PF-COPD)在临床表现以及病理形态学、胶原纤维类型及分布特点方面的区别。

1 资料和方法

1.1 临床资料

研究对象为我院1999年6月至2002年5月期间住院的

作者简介:王兴胜(1973-),男,山东省聊城市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事肺纤维化诊断与治疗方面的研究。电话:(023)68774603
通信作者:崔社怀,电话:(023)68757265
收稿日期:2002-09-11;修回日期:2002-12-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

IPF 与 PF-COPD 患者，共 20 例，男 9 例，女 11 例，46～74 岁平均年龄 61 岁。

IPF 组：9 例，平均年龄 57 岁(45～72 岁)，IPF 符合 1999 年美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)制定的 IPF 诊断标准。

PF-COPD 组：11 例，平均年龄 64 岁(48～76 岁)，具有 COPD 的各项临床特点，符合 1997 年中华医学会制定的 COPD 诊治规范(草案)。但部分病例可有：肺部可闻及典型 Velcro 罗音或可见杵状指(趾)；肺功能测定结果不完全符合阻塞型通气功能障碍；X 线胸片表明，除具有肺气肿征象外还显示肺间质纤维化征象，HRCT 显示肺气肿和肺间质纤维化的双重特点。

对照组：选取没有肺部弥漫性病变且心肺功能正常的同期住院病人 10 例作为对照，年龄 44～75 岁，平均 59 岁。

1.2 方法

纤支镜检查前查凝血象、血小板计数、心电图。纤支镜检查操作按常规，在 X 线透视下，将活检钳伸出，在病灶相对密集处的肺段取材，每例取肺组织 3～5 块。活检组织用 10％福尔马林固定，常规脱水，石蜡包埋，切片后 HE 染色、Masson 三色染色、免疫组化 SABC 染色。应用 Olympus OX-50 光学显微镜观察并进行图像定量分析，测定Ⅲ型胶原纤维及Ⅰ型胶原纤维的积分吸光度(A)值以确定其含量。

1.3 统计学方法

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，行 t 检验和方差分析。

2 结果

2.1 HE 染色观察

IPF 和 PE-COPD 两组均可见明显纤维化改变，肺泡结构异常，部分塌陷或消失，间质出现大量胶原纤维和成纤维细胞。不同之处在于：IPF 光镜下所见呈多样性，不均匀、分布多变，包括间质纤维化，间质炎症及蜂窝样改变与相对正常肺组织间呈灶状分布、交替出现。大部分纤维变区域由无细胞成分胶原束构成，但在炎症区、纤维变区和蜂窝变区能发现“纤维母细胞灶”，由增生活跃的肌纤维母细胞和纤维母细胞组成。PF-COPD，光镜下炎性浸润细胞以淋巴细胞为主，细支气管周围、部分呼吸性细支气管周围及肺泡壁上纤维组织增生，部分肺血管内膜纤维组织增生，中膜平滑肌偏心及不规则增厚，外膜结缔组织增生。

2.2 Masson 三色染色观察及胶原定量分析

IPF 组及 PF-COPD 组均可见明显肺间质纤维化，IPF 组的胶原纤维大量聚集、增生丰富，弥漫分布于肺泡壁及间质，PF-COPD 组增生的胶原纤维相对较少，分布于细支气管及呼吸细支气管周围，胶原纤维在肺泡壁上呈间断分布。图像定量分析显示：胶原纤维 A 值 IPF 组及 PF-COPD 组较对照组均有明显增高($P<0.01$)；IPF 组较 PF-COPD 组高($P<0.01$)。表 1 表明，两组肺组织都有明显胶原纤维增生，但与 IPF 组相比 PF-COPD 组增生的程度相对轻得多。

2.3 免疫组织化学染色

通过Ⅰ型胶原及Ⅲ型胶原染色观察，IPF 肺组织纤维增生主要为粗大的Ⅰ型胶原纤维及少量的Ⅲ型胶原纤维，PF-COPD 主要为纤细的Ⅲ型胶原纤维及少量的Ⅰ型胶原纤维。图像定量分析显示：IPF 及 PF-COPD 组Ⅰ型胶原纤维 A 值均明显高于 Control 组，IPF 组($P<0.01$)，PF-COPD 组($P<0.05$)，两组比较，PF-COPD 组低于 IPF 组($P<0.01$)；IPF 及 PF-COPD 组Ⅲ型胶原纤维 A 值均较对照组明显增加($P<0.01$)，两组比较，PF-COPD 组低于 IPF 组($P<0.01$)；IPF 组Ⅰ型胶原纤维 A 值明显高于Ⅲ型胶原纤维，Ⅰ型/Ⅲ型比值约为 3∶1，而 PF-COPD 组Ⅰ型胶原纤维 A 值明显低于Ⅲ型胶原纤维，Ⅰ型/Ⅲ型比值约为 1∶4，见表 2。

表 1 不同原因肺纤维化的胶原纤维积分吸光度值的比较(A，$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Proliferation of collagen fibers in IPF and PF-COPD(A, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	A
IPF	9	3 126.1±481.1 *
PF-COPD	11	624.2±162.5 *#
Control	10	142.3±41.0

*：$P<0.01$ *vs* control；#：$P<0.01$ *vs* IPF

表 2 不同原因肺纤维化的Ⅲ型与Ⅰ型胶原纤维积分吸光度值的比较(A，$\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Type of collagen fibers proliferating in IPF and PF-COPD(A, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Collagen Ⅲ	Collagen Ⅰ
IPF	9	788.7±179.4 **	2 325.7±481.5 **
PF-COPD	11	478.4±185.9 *##	121.2±23.7 *##
Control	10	91.9±26.6	52.8±17.0

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* control；##：$P<0.01$ *vs* IPF

3 讨论

特发性肺间质纤维化以及 COPD 继发肺纤维化的诊断最终要靠组织活检，在各种活检方法中，开胸肺活检最有确诊价值，但是国内不易被患者接受，临床现在多采用经支气管肺活检(TBLB)，取得肺组织进行病理检查，TBLB 有助于诊断某些类似 IPF 的疾病[4]，但 TBLB 不能对寻常性间质性肺炎做出肯定诊断[5]。由于 TBLB 取得肺组织过少(2～5 mm)，难以见到病理学的全貌，或取得肺组织但病理学为非特异性炎症或肺间质纤维化，非特异性肺间质纤维化是各种肺间质疾病的发展后果，其诊断价值受到一定的限制。但如果把 TBLB 与免疫组织化学等方法相结合，其在肺间质纤维化诊断方面的作用将大大提高。

本研究通过 TBLB 结合 Masson 染色、免疫组织化学染色等方法观察显示，特发性肺间质纤维化与 COPD 继发肺纤维化都有胶原的过度沉积，但两者胶原纤维积分吸光度值比较前者明显高于后者($P<0.01$)。另一方面，IPF 增生的是以纤维直径较粗的Ⅰ型胶原纤维增生为主，以肺泡壁、肺泡纤维化斑为特点，早期即导致严重弥散功能障碍[6]。而 COPD 继发肺纤维化则主要是较纤细的Ⅲ型胶原纤维，这种Ⅲ型胶原纤维在肺泡壁上呈不连续的间断分布；其纤维化

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的分布区域以支气管各级分支周围为主，病情进一步发展病变累及肺泡壁时才会造成气血屏障增厚。COPD 继发肺纤维化主要发生部位在支气管各级分支，特别是Ⅴ级以下的支气管分支周围，病变严重的病例出现了管壁周围灶状结节[3]。少数病例出现了肺泡壁的灶状纤维化，反映肺组织结构已受到较严重的损害。可以认为肺间质和肺泡纤维化是病变随病程向纵深处发展的结果，也是造成肺通气与换气功能障碍的原因。

肺纤维化的病因很多、机制复杂，目前还不十分清楚。COPD 继发肺纤维化也已引起广大医务工作者的极大兴趣，由于双重的病理损伤使肺组织结构受到严重破坏，造成肺的通气与换气功能严重障碍，势必影响 COPD 患者的预后。因此尚待从包括遗传基因、环境因素、机体的免疫状态等多方面进一步研究，深入探讨该病的确切机制，进而发现早期预防措施和有效的治疗方法。

参考文献：

[1] Keller C A, Naunheim K S, Osterloh J, *et al*. Histopathologic diagnosis made in lung tissue resected from patients with severe emphysema undergoing lung volume reduction surgery[J]. Chest, 1997, 111(4): 941－947.
[2] 单兆运，陈治安，马文富，等. 慢性阻塞性肺疾病的光镜、电镜及免疫病理研究[J]. 中华结核和呼吸杂志，1990, 13(5): 311－313.
[3] 杜敏捷，王辰，曹大德，等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化的病理学研究[J]. 中华结核和呼吸杂志，1999, 22(1): 30－32.
[4] Martinez T Y, Pereira C A, dos Santos M L, *et al*. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2000, 117(6): 1627－1632.
[5] Primack S L, Mayo J R, Hartman T E, *et al*. MRI of infiltrative lung disease: comparison with pathologic fingings[J]. J Comput Assist Tomogr, 1994, 18(2): 233－238.
[6] Dami J I, McCue P A. Histopathology: A color atlas and textbook[M]. Maryland: Williams & Wilkins, 1996. 127－129.

（编辑 刘洪娥）

文章编号：1000-5404(2003)18-1651-01

个案与短篇

66 例女性自发性气胸临床分析

A clinical analysis of sixty-six female cases with spontaneous pneumothorax

蔡建清，王建春，钱桂生 （第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所，重庆 400037）

自发性气胸是呼吸科的常见急诊，发现率约 5～47/10 万，女性发病率远低于男性。由于其病因多，发病急，易复发，仍为临床上一个较为棘手的问题。本研究分析了我科 1981 年至 2000 年共 813 例自发性气胸中的 66 例女性病例，结果如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

66 例女性中年龄最小 4 岁，最大 76 岁，平均 38.3 岁，18 岁以下 6 例，18～60 岁 49 例，60 岁以上 11 例；其中 51 例为首次发生气胸，第二次发生气胸的 11 例，2 次以上者 4 例。

1.2 自发气胸原发病

慢性阻塞性肺疾病(COPD) 15 例(22.7%)，其中 10 例为 60 岁以上患者；支气管哮喘 6 例(9.1%)，肺结核 6 例(9.1%)，肺部感染 4 例(6.1%)，放射性肺炎 1 例(1.5%)；特发性气胸 28 例(42.4%)。

1.3 诱因

有咳嗽、用力、憋气等诱因的 25 例，无诱因的 41 例；月经期发病的共 4 例，有 1 例于 6 年内发生自发性气胸 5 次，均在经期，4 例中有 2 例发病 2 次以上。

1.4 主要临床表现

见表 1。

表 1 主要症状与体征

	例数	%
症状		
呼吸困难	57	86.4
咳嗽	43	65.2
胸痛、胸闷	36	54.5
心慌	8	12.1
肩背痛	5	7.6
咯血	1	1.5
体征		
一侧呼吸音减低	56	84.8
气管移位	45	68.2
发热	3	4.5

1.5 X 线胸片

左侧气胸 25 例(37.9%)，右侧气胸 37 例(56%)，双侧气胸 2 例(3%)，左侧气胸合并纵隔气肿 2 例(3%)；肺压缩 30%以下 13 例(19.7%)，30%以上 53 例(80.3%)；24 例合并少量胸腔积液。

1.6 动脉血气分析

34 例有动脉血气资料，其中呼吸性碱中毒 19 例，Ⅰ型呼吸衰竭 9 例，Ⅱ型呼吸衰竭 2 例。

作者简介：蔡建清(1972－)，男，福建省莆田市人，主治医师，主要从事呼吸内科方面的研究，现在武警福建省总队医院呼吸科。电话：(0591)3506786

收稿日期：2002-01-18；修回日期：2002-06-10

（下转 1655 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net