

支气管肺泡灌洗在自身免疫特征的间质性肺炎与结缔组织病相关间质性肺疾病中的应用*

杜毅鹏 葛欣宜 周 晨 张雪阳 沈 宁** 贺 蓓

(北京大学第三医院呼吸科, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨自身免疫特征的间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)与结缔组织病相关间质性肺疾病(connective tissue disease-Interstitial lung disease, CTD-ILD)中支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)细胞分类计数及其他临床特征的异同。 **方法** 回顾性分析 2014 年 1 月~2017 年 12 月我科行支气管肺泡灌洗检查的间质性肺疾病 47 例的临床资料,其中 CTD-ILD 组 28 例(干燥综合征 12 例,类风湿关节炎 4 例,肌炎/皮肌炎 11 例,系统性硬化 1 例),IPAF 组 19 例。比较 2 组临床表现、BALF 特征、肺功能及影像学表现等的差异。 **结果** CTD-ILD 组 BALF 中性粒细胞计数较 IPAF 组显著增高[中位数 $2.27(0.03 \sim 18.90) \times 10^4/\text{ml}$ vs. $0.60(0.09 \sim 5.19) \times 10^4/\text{ml}$, $Z = -2.613$, $P = 0.009$]。CTD-ILD 组比 IPAF 组更年轻[(56 ± 13)岁 vs. (65 ± 10)岁, $t = -2.546$, $P = 0.014$],皮肤表现多[46% (13/28) vs. 11% (2/19), $\chi^2 = 6.714$, $P = 0.010$],干燥症状少[18% (5/28) vs. 53% (10/19), $\chi^2 = 6.299$, $P = 0.012$]。2 组性别构成、其他症状、肺功能无显著性差异($P > 0.05$)。2 组血清学自身抗体及影像学表现均无显著性差异($P > 0.05$)。 **结论** BALF 中性粒细胞升高可能是 CTD-ILD 区别于 IPAF 的特异性表现。

【关键词】 支气管肺泡灌洗液; 自身免疫特征的间质性肺炎; 结缔组织病相关间质性肺疾病; 临床特征

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)03-0220-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.03.008

Application of Bronchoalveolar Lavage in Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features and Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease Du Yipeng, Ge Xinyi, Zhou Chen, et al. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Shen Ning, E-mail: shenning1972@126.com

【Abstract】 Objective To explore the characteristics of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cytology and clinical features of patients in interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) and connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). **Methods** A retrospective analysis was performed in 47 cases of interstitial lung disease admitted to our hospital and received bronchoalveolar lavage from January 2014 to December 2017, including 28 patients with CTD-ILD [12 cases of Sjögren's syndrome (SS), 4 cases of rheumatoid arthritis (RA), 11 cases of polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) and 1 case of systemic sclerosis (SSc)] and 19 patients with IPAF. Clinical manifestations, BALF cytology, pulmonary function and radiological features were compared between CTD-ILD and IPAF. **Results** Patients with CTD-ILD had a significant higher neutrophil counts as compared with patients with IPAF [median, $2.27(0.03 \sim 18.90) \times 10^4/\text{ml}$ vs. $0.60(0.09 \sim 5.19) \times 10^4/\text{ml}$, $Z = -2.613$, $P = 0.009$]. As compared with patients with IPAF, patients with CTD-ILD were younger [(56 ± 13) years old vs. (65 ± 10) years old, $t = -2.546$, $P = 0.014$], had more skin lesions [46% (13/28) vs. 11% (2/19), $\chi^2 = 6.714$, $P = 0.010$] and fewer dry symptoms [18% (5/28) vs. 53% (10/19), $\chi^2 = 6.299$, $P = 0.012$]. The difference of gender composition, other symptoms, lung function, serum autoantibodies and radiological features between the two groups did not show statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** An increase of neutrophilia counts in BALF may contribute to the early identification of CTD-ILD as compared to IPAF.

【Key Words】 Bronchoalveolar lavage fluid; Interstitial pneumonia with autoimmune features; Connective tissue disease-associated interstitial lung disease; Clinical characteristics

* 基金项目:北京大学第三医院种子基金

** 通讯作者, E-mail: shenning1972@126.com

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)包括 200 余种不同的疾患,其中结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是常见的原因之一。多种结缔组织疾病都可以出现 ILD,如类风湿关节炎(rheumatic arthritis, RA)、系统性硬化(systemic sclerosis, SSc)、多发性肌炎和皮肌炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)等,并且 ILD 可能是 CTD 首发且唯一的临床表现^[1,2]。近年临床上发现部分 ILD 虽然临床症状、自身血清学抗体及高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)等影像学特征均提示可能有潜在的自身免疫紊乱,但却不满足 CTD-ILD 的诊断要求,欧洲呼吸学会/美国胸科学会(European Respiratory Society/American Thoracic Society, ERS/ATS)于 2015 年提出了“自身免疫特征的间质性肺炎”(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)的定义^[3],同时制定 IPAF 诊断标准,为进一步深入研究这类疾病提供了可能。但目前对于 IPAF 的临床特征的认识尚不充分,与 CTD-ILD 的异同也不明确。支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)是经支气管镜获取下呼吸道肺泡来源的细胞与生化成分,探讨肺脏局部免疫病理过程的一种较为安全的临床检查手段,又被称为“液性肺活检”,在多种肺部疾病的诊断和治疗中发挥重要作用^[4]。特别在 ILD 的诊断中, BAL 结合临床、影像学表现可以支持某种 ILD 诊断或缩小鉴别诊断的范围^[5]。与 HRCT 和肺功能检查相比较, BAL 检查敏感性更高,可以更早地发现 ILD 导致的肺泡炎改变;而与外科肺活检相比较, BAL 检查创伤小,安全性更好,病人更容易接受,临床可操作性更佳。本研究对 2014 年 1 月~2017 年 12 月符合诊断标准的 IPAF 和 CTD-ILD 进行回顾性分析,比较两者在基本资料、临床表现、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)细胞分类计数、肺功能及影像学上的异同,为进一步早期识别 IPAF 和 CTD-ILD 提供基础。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

CTD-ILD 组 28 例,男 6 例,女 22 例。年龄 30~77 岁, (56 ± 13) 岁。呼吸系统表现咳嗽、咳痰 22 例,呼吸困难 19 例;肺外多系统表现为皮肤表现 13 例(包括 Gottron 征或技工手 9 例,眼睑紫红色皮疹 2 例,手指浮肿 1 例,远端指尖皮肤溃疡 1 例),关节症状 13 例(包括关节畸形 4 例,关节炎或多关节晨僵 8 例,雷诺现象 1 例),肌痛、肌力下降 5 例,干燥

症状 5 例。肺功能检查提示通气功能正常 6 例,限制性通气功能障碍 21 例,混合性通气功能障碍 1 例;弥散功能降低 20 例,正常 2 例(6 例未作弥散功能检查)。BALF 中性粒细胞升高(>3%) 21 例(3.5%~80%),淋巴细胞升高(>15%) 16 例(16%~66%),嗜酸性粒细胞升高(>1%) 12 例(1.5%~49%),正常 1 例。肺 HRCT 表现为网格状影 16 例,斑片状影 16 例,磨玻璃影 15 例,胸膜增厚 7 例,支气管牵拉征象 6 例。血清学抗核抗体 ≥ 1:320 9 例,抗 SS-A 抗体(+) 10 例,抗 SS-B 抗体(+) 4 例, RF(+) 9 例,抗 CCP 抗体(+) 4 例,抗 RNP 抗体(+) 4 例,抗 Jo-1 抗体(+) 2 例,抗 Ro-52 抗体(+) 2 例。其中诊断干燥综合征 12 例,类风湿关节炎 4 例,肌炎/皮肌炎 11 例,系统性硬化 1 例。

IPAF 组 19 例,男 7 例,女 12 例。年龄 45~78 岁, (65 ± 10) 岁。呼吸系统表现为咳嗽、咳痰 16 例,呼吸困难 14 例;肺外多系统表现为皮肤表现 2 例(包括手指浮肿 1 例,远端指尖皮肤溃疡 1 例),关节症状 8 例(包括关节炎或多关节晨僵 7 例,雷诺现象 1 例),肌痛、肌力下降 3 例,干燥症状 10 例。肺功能检查提示通气功能正常 9 例,限制性通气功能障碍 10 例;弥散功能降低 15 例,正常 2 例(2 例未作弥散功能检查)。BALF 中性粒细胞升高 11 例(4%~61%),淋巴细胞升高 13 例(16%~88%),嗜酸性粒细胞升高 12 例(2%~47%),正常 1 例。肺 HRCT 表现为网格状影 14 例,斑片状影 13 例,磨玻璃影 11 例,胸膜增厚 7 例,支气管牵拉征象 7 例。血清学抗核抗体 ≥ 1:320 4 例,抗 SS-A 抗体(+) 4 例,抗 SS-B 抗体(+) 2 例, RF(+) 7 例,抗 CCP 抗体(+) 2 例,抗 RNP 抗体(+) 1 例,抗 Jo-1 抗体(+) 2 例,抗 Ro-52 抗体(+) 2 例。

1.2 方法

1.2.1 诊断流程和标准 患者均就诊于呼吸科或风湿免疫科,肺 HRCT 检查证实存在 ILD,然后进行 BAL、肺功能及自身抗体检查,进一步根据临床表现完善泪腺分泌试验或唇腺活检、心电图或肌活检、关节 X 线片等检查以明确 CTD 的诊断。行 BAL 前发热、血白细胞升高或痰培养阳性者考虑存在肺部感染,予以排除。

CTD-ILD 诊断标准:同时符合 HRCT 提示 ILD 且排除其他可能引起 ILD 的疾病,并患有以下一种疾病:①干燥综合征:符合 2012 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)干燥综合征分类标准^[6];②类风湿关节炎:符合 2010 年 ACR 类风湿关节炎分类标准^[7];③肌炎/皮肌炎:符合 1975 年 Bohan 等^[8]提出的诊断标准;④系统性硬化

症:符合 ACR 于 2013 年提出的诊断标准^[9]。

IPAF 诊断标准:符合 2015 年 ERS/ATS 提出的 IPAF 共识的标准^[3]。首先符合 3 个必要的前提条件:①HRCT 或外科肺活检证实存在 ILD;②除外其他已知原因所致 ILD;③不符合任何一种既定结缔组织疾病的诊断标准。在临床表现、血清学特点、影像学或病理学 3 个领域中至少 2 个领域有 1 个以上特性存在,方可诊断为 IPAF。

1.2.2 BAL 方法 对弥漫性间质性肺疾病选择右肺中叶或左肺上叶舌段,局限性病变为相应支气管肺段进行 BAL。灌洗液体使用常温生理盐水,每次 50 ml,总量 100 ~ 150 ml,一般不超过 300 ml。立即用负压吸引以 50 ~ 100 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)负压回收灌洗液,通常回收率为 30% ~ 60%。将回收液体立即送实验室检查,在 2 小时内处理。

BALF 细胞总数和分类计数检测:把回收的 BALF 经双层无菌纱布过滤后以 1500 r/min 离心 10 min,沉淀的细胞成分用生理盐水冲洗后,加 Shandon 细胞收集液制成细胞悬液并固定细胞。取原液 1 μl 在细胞计数板上计数,结合 BALF 回收总量计算 BALF 细胞总数。将细胞沉淀重悬后调整细胞浓度,涂片,做瑞士-吉姆萨染色,在高倍镜下按一定方向数 400 个非上皮的有核细胞,分别计数出中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞所占细胞总数的百分比。根据 ATS 2012 年相关临床指南对 BALF 的操作、处理及结果的解读^[10],按 BALF 细胞学分析结果分类,分为淋巴细胞为主型(淋巴细胞 > 15%),中性粒细胞为主型(中性粒细胞 > 3%),嗜酸性粒细胞为主型(嗜酸性粒细胞 > 1%)。

BALF 中 T 淋巴细胞亚群检测:采用流式细胞仪计数法,将回收的 BALF 过滤,用磷酸盐缓冲液制成细胞悬液,经贴壁处理去除肺泡巨噬细胞。通过单克隆抗体 CD3、CD4 和 CD8 作用 2 分钟后,通过流式细胞仪计数。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS19.0 完成。计量资料以 Shapiro-Wilk 法检验正态性,正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验;不满足正态分布时用中位数(最小值 ~ 最大值)表示,2 组比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。2 组计数资料比较采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 BALF 细胞总数及分类计数的比较

CTD-ILD 组 BALF 表现为淋巴细胞 + 中性粒细胞 + 嗜酸性粒细胞混合升高 4 例,中性粒细胞 + 淋巴细胞混合升高 6 例,中性粒细胞 + 嗜酸性粒细胞混合升高 7 例,淋巴细胞 + 嗜酸性粒细胞混合升高 1 例,中性粒细胞单独升高 4 例,淋巴细胞单独升高 5 例,正常 1 例;IPAF 组 BALF 表现为淋巴细胞 + 中性粒细胞 + 嗜酸性粒细胞混合升高 4 例,中性粒细胞 + 淋巴细胞混合升高 2 例,中性粒细胞 + 嗜酸性粒细胞混合升高 4 例,淋巴细胞 + 嗜酸性粒细胞混合升高 4 例,中性粒细胞单独升高 1 例,淋巴细胞单独升高 3 例,正常 1 例。

2 组 BALF 细胞总数及分类计数的比较见表 1,CTD-ILD 组 BALF 中性粒细胞计数较 IPAF 组显著增高(*P* = 0.009)。对 T 淋巴细胞进行亚群分析,2 组 CD4⁺ 淋巴细胞百分比及 CD8⁺ 淋巴细胞百分比组间比较均无显著性差异(*P* > 0.05)。

表 1 2 组 BALF 细胞总数及分类计数的比较

组别	细胞总数 (× 10 ⁴ /ml)	巨噬细胞计数 (× 10 ⁴ /ml)	淋巴细胞计数 (× 10 ⁴ /ml)	中性粒细胞计数 (× 10 ⁴ /ml)	嗜酸性粒细胞计 数(× 10 ⁴ /ml)	CD4 ⁺ 淋巴细胞 百分比(%)	CD8 ⁺ 淋巴细胞 百分比(%)
CTD-ILD 组 (<i>n</i> = 28)	8.50 (1.75 ~ 147)	3.08 (0.28 ~ 88.11)	1.49 (0 ~ 57.33)	2.27 (0.03 ~ 18.90)	0.11 (0 ~ 7.14)	42.5 ± 22.0	41.4 ± 19.1
IPAF 组 (<i>n</i> = 19)	11.00 (5.00 ~ 67.00)	5.06 (0.59 ~ 57.42)	2.40 (0.18 ~ 16.97)	0.60 (0.09 ~ 5.19)	0.26 (0 ~ 5.20)	42.3 ± 25.7	42.3 ± 26.2
<i>t</i> (<i>Z</i>) 值	<i>Z</i> = -0.597	<i>Z</i> = -1.268	<i>Z</i> = -0.845	<i>Z</i> = -2.613	<i>Z</i> = -1.161	<i>t</i> = 0.029	<i>t</i> = -0.136
<i>P</i> 值	0.551	0.205	0.398	0.009	0.246	0.977	0.892

CTD-ILD:结缔组织病相关间质性肺疾病;IPAF:自身免疫特征的间质性肺炎;BALF:支气管肺泡灌洗液

2.2 2 组临床资料及肺功能比较

见表 2,CTD-ILD 组比 IPAF 组更年轻,皮肤表现多,干燥症状少,差异有显著性(*P* < 0.05),2 组性别构成、其他症状、肺功能无显著性差异(*P* >

0.05)。

2.3 2 组血清学自身抗体及影像学表现的比较

见表 3,2 组血清学自身抗体及影像学表现(肺 HRCT)均无显著性差异(*P* > 0.05)。

表 2 2 组临床资料及肺功能的比较

组别	年龄(岁)	性别		咳嗽/咳痰	呼吸困难	皮肤表现	关节症状
		男	女				
CTD-ILD 组(<i>n</i> = 28)	56 ± 13	6	22	22(79%)	19(68%)	13(46%)	13(46%)
IPAF 组(<i>n</i> = 19)	65 ± 10	7	12	16(84%)	14(74%)	2(11%)	8(42%)
<i>t</i> (χ^2) 值	<i>t</i> = -2.546	χ^2 = 1.344		χ^2 = 0.011	χ^2 = 0.184	χ^2 = 6.714	χ^2 = 0.086
<i>P</i> 值	0.014	0.246		0.917	0.668	0.010	0.770

组别	肌痛/肌力下降	干燥症状	FEV1%	FVC%	TLC%	DL _{CO} %
CTD-ILD 组(<i>n</i> = 28)	5(18%)	5(18%)	67 ± 17	67 ± 18	74 ± 15	56 ± 19
IPAF 组(<i>n</i> = 19)	3(16%)	10(53%)	73 ± 20	71 ± 20	75 ± 18	57 ± 29
<i>t</i> (χ^2) 值	χ^2 = 0.000	χ^2 = 6.299	<i>t</i> = -1.106	<i>t</i> = -0.715	<i>t</i> = -0.207	<i>t</i> = -0.143
<i>P</i> 值	1.000	0.012	0.275	0.478	0.837	0.887

CTD-ILD: 结缔组织病相关间质性肺疾病; IPAF: 自身免疫特征的间质性肺炎; FEV1%: 第 1 秒用力肺活量占预计值百分比; FVC%: 用力肺活量占预计值百分比; TLC%: 肺总量占预计值百分比; DL_{CO}%: 一氧化碳弥散率占预计值百分比

表 3 2 组血清学自身抗体及影像学表现的比较

组别	抗核抗体 ≥ 1:320	抗 SS-A 抗 体(+)	抗 SS-B 抗 体(+)	RF(+)	抗 CCP 抗 体(+)	抗 RNP 抗 体(+)	抗 Jo-1 抗 体(+)
CTD-ILD 组(<i>n</i> = 28)	9(32%)	10(36%)	4(14%)	9(32%)	4(14%)	4(14%)	2(7%)
IPAF 组(<i>n</i> = 19)	4(21%)	4(21%)	2(11%)	7(37%)	2(11%)	1(5%)	2(11%)
χ^2 值	0.696	1.163	0.000	0.111	0.000	0.253	0.000
<i>P</i> 值	0.404	0.281	1.000	0.739	1.000	0.615	1.000

组别	抗 Ro-52 抗体(+)	网格状影	斑片状影	磨玻璃影	胸膜增厚	支气管牵拉征
CTD-ILD 组(<i>n</i> = 28)	2(7%)	16(57%)	16(57%)	15(54%)	7(25%)	7(25%)
IPAF 组(<i>n</i> = 19)	2(11%)	14(74%)	13(68%)	11(58%)	7(37%)	6(32%)
χ^2 值	0.000	1.341	0.609	0.086	0.759	0.245
<i>P</i> 值	1.000	0.274	0.435	0.770	0.384	0.621

CTD-ILD: 结缔组织病相关间质性肺疾病; IPAF: 自身免疫特征的间质性肺炎

3 讨论

ILD 亦称弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD), 病因包括已知与未知两大类, 已知病因中以 CTD 最常见。目前 CTD-ILD 的发病机制尚不清楚, 可能与免疫、感染、药物、化学、射线以及遗传等有关^[11]。其中与细胞因子及细胞亚群变化的关系最为密切, TNF- α 、TNF- β 及炎症介质, 还有 CD4⁺ 淋巴细胞及 B 淋巴细胞协同产生的大量抗体, 均在 CTD-ILD 的发生发展中起至关重要的作用。它们共同作用于成纤维细胞, 使成纤维细胞激活增生。成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 产生大量胶原蛋白, 最终导致肺纤维化的形成, 大量肺泡结构破坏^[12,13]。IPAF 在临床上介于特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 与 CTD-ILD 的交叉领域, 患者以 ILD 为主要或唯一表现, 同时存在部分血清学自身抗体阳性或多系统肺外表现, 如晨僵、雷诺现象、干燥症状等, 而根据这些血清学自身抗体和(或) 临床表现, 又难以确诊某一既定的 CTD^[14]。由于 ILD 是影响 CTD 预后的重要因素, 及时准确地在 IPAF 患者中识别出 CTD, 是治疗成功的关键。

BALF 检查是获取下呼吸道炎症细胞及分泌物

的安全、有效的方法, 在 CTD-ILD 诊断中得到广泛应用, 但未见 BALF 在 IPAF 中应用的报道。CTD-ILD 的肺损伤与炎症细胞、免疫细胞在下呼吸道聚集导致肺肺炎有关, 之后发展为肺泡间质结构不可逆的破坏, 出现临床 ILD 的表现, 所以肺肺炎是 ILD 始动的最早期的异常。Otylia 等^[15] 认为, BALF 肺肺炎尤其是中性粒细胞肺炎与影像学更严重的肺部间质改变有关。Strange 等^[16] 报道 132 例 HRCT 表现为磨玻璃影的系统性硬化症相关 ILD, 其中 86 例(65%) BALF 检查具有肺肺炎改变, 尤其是中性粒细胞肺炎。类风湿关节炎相关研究^[17] 证实 BALF 的中性粒细胞肺炎与 HRCT 中 ILD 的严重程度有关, 但淋巴细胞与 HRCT 是否出现 ILD 无关。PM/DM 的研究^[18] 也有类似的结果: 50% ~ 100% PM/DM 相关 ILD 患者的 BALF 表现为中性粒细胞和(或) 淋巴细胞升高。而干燥综合征的研究^[19] 结果则有所不同: BALF 以淋巴细胞升高最常见, 占 44% ~ 55%; 中性粒细胞升高不常见, 占 4% ~ 17%; 而嗜酸性粒细胞比例多正常。本研究观察到 CTD-ILD 患者 BALF 的中性粒细胞计数较 IPAF 显著增高。鉴于中性粒细胞肺炎在多种 CTD-ILD 中存在, 我们认为 BALF 出现中性粒细胞升高可能是 CTD-ILD 区别于 IPAF 的一个特异性表现。

本研究结果还显示,IPAF 和 CTD-ILD 均以女性多见,男女构成比 2 组差异无统计学意义。IPAF 与 CTD-ILD 临床表现相似,呼吸系统主要症状为咳嗽、咳痰、呼吸困难,肺外多系统症状主要为干燥症状、关节症状、皮肤表现、肌痛及无力。CTD-ILD 组 46% (13/28) 存在皮肤表现,多于 IPAF 组的 11% (2/19) ($P=0.010$)。这些皮肤表现包括 Gottron 征或技工手 9 例,眼睑紫红色皮疹 2 例,手指浮肿 1 例,远端指尖皮肤溃疡 1 例,其中 12 例经进一步肌电图或肌活检等检查诊断为肌炎/皮肌炎或系统性硬化症,说明特征性皮肤表现在诊断 CTD-ILD 时具有一定的特异性。另外,53% (10/19) 的 IPAF 有干燥症状,较 CTD-ILD 的 18% (5/28) 多 ($P=0.012$),但这些患者行泪腺分泌试验或唇腺活检未能确诊为干燥综合征,说明干燥症状在诊断 CTD-ILD 方面缺乏特异性。2 组肺功能、血清自身抗体及影像学表现均无显著性差异,故依靠临床表现、血清自身抗体及影像学检查难以完全鉴别 IPAF 与 CTD-ILD。外科肺活检可为是否存在 CTD 提供线索,但是该检查创伤大,风险高,临床上很难被患者接受。本研究 47 例均未接受外科肺活检。

本研究具有一定的局限性,由于肺部感染时 BALF 的中性粒细胞百分比可明显升高,可能影响研究结果,故入组时严格筛选并排除感染的患者(结合临床及病原学检查等),其结果导致本研究入组例数较少。尚需大样本前瞻性研究进一步明确 BALF 在 CTD-ILD 和 IPAF 中的异同及其与疾病预后的关系。

综上所述,本研究中,我们观察到 CTD-ILD 组 BALF 的中性粒细胞计数较 IPAF 显著增高,其可能是 CTD-ILD 区别于 IPAF 的特异性表现。由于经支气管镜检查获得 BALF 的方法操作简便,安全性好,易于开展,因此,BALF 在早期识别 CTD-ILD 和 IPAF 患者、指导临床治疗可能具有重要的意义,值得深入探讨。

参考文献

- Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*, 2012, 380 (9842) : 689 – 698.
- Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2013, 143 (3) : 814 – 824.
- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*, 2015, 46 (4) : 976 – 987.
- Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in humans-past necessity and future imperative. *Lung*, 2000, 178 (5) : 271 – 293.
- Ammayappa C, Ranganathan D, Madhavan J. Bronchoalveolar lavage cellular analyses in conjunction with high resolution computed tomography imaging as a diagnostic intervention for patients with suspected interstitial lung disease. *Lung India*, 2016, 33 (3) : 287 – 291.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (4) : 475 – 487.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (9) : 2569 – 2581.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*, 1975, 292 (7) : 344 – 347.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 (11) : 1747 – 1755.
- Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (9) : 1004 – 1014.
- Chen X, Cyclin G. A regulator of the p53-Mdm2 network. *Dev Cell*, 2002, 2 (5) : 518 – 519.
- Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2002, 47 (6) : 614 – 622.
- Sugiura Y, Banno S, Matsumoto Y, et al. Transforming growth factor betal gene polymorphism in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2003, 30 (7) : 1520 – 1523.
- 赛晓焱, 蔡后荣. 具有自身免疫特征的间质性肺炎研究进展. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16 (3) : 300 – 304.
- Otylia KB, Krzysztof K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations; review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40 (1) : 73 – 88.
- Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (1) : 91 – 98.
- Biederer J, Schnabel A, Muhle C, et al. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*, 2004, 14 (2) : 272 – 280.
- Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2005, 32 (1) : 58 – 64.
- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (6) : 632 – 638.

(收稿日期:2018-02-01)

(修回日期:2018-02-22)

(责任编辑:王惠群)