

### 【临床研究】

近年来,随着空气和环境污染的加剧,免疫力较弱儿童的肺部疾病发生率明显上升,如肺炎支原体感染<sup>[1]</sup>、哮喘<sup>[2]</sup>、间质性肺疾病(interstitial lung diseases,ILD)<sup>[3]</sup>等。儿童 ILD 主要由多种病因引起限制性肺功能损伤,并累及肺间质,进而引起持续性低氧血症。儿童 ILD 的病因较为复杂,且临床特征多变,预后不佳<sup>[4]</sup>。目前,临床上多采用胸部 X 线片结合支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)检测结果进行诊断。研究显示,铁蛋白是由多个亚基组成的高分子贮藏多聚体蛋白质,能够储存大量铁原子<sup>[5-6]</sup>。当体内铁等金属离子稳态受损后,可介导氧化应激反应相关炎症疾病,导致 BALF 中铁蛋白表达升高。动物实验显示,大鼠通过吸入过量铁导致持久性肺损伤后,其 BALF 中铁蛋白水平显著升高<sup>[8]</sup>。本研究旨在探讨 ILD 患儿 BALF 中铁蛋白水平的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 8 月至 2015 年 2 月随州市妇幼保健院收治的 ILD 患儿 24 例,男 11 例,女 13 例,发病时间 1.5~3 个月,年龄 2~12 岁,平均(5.2±4.5)岁;ILD 类型:过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis,HP)9 例(HP 组),男 4 例,女 5 例,平均年龄(4.7±3.5)岁;特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia,IIP)11 例(IIP 组),男 5 例,女 6 例,平均年龄(5.2±4.8)岁;特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis,IPH)4 例(IPH 组),男 2 例,女 2 例,平均年龄(5.0±4.6)岁。另外,随机选取行支气管镜检查后诊断为非 ILD 患儿 30 例为对照组,其中男 14 例,女 16 例,年龄 3~9 岁,平均(4.8±3.1)岁。各组患儿的性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患儿家长签订知情同意书。

1.2 支气管肺泡灌洗 患儿进行局部麻醉,选取左肺舌叶或右肺中叶进行灌洗,活检孔注入灭菌生理盐水后吸取 BALF,回收容量>40%即可。回收的 BALF 用纱布过滤后 1 500 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,获得沉淀细胞,用细胞收集液调整细胞密度为每个低倍视野下 15~20 个细胞,采用细胞离心图片装置制片,无水乙醇固定 30 min 后进行苏木精-伊红染色,光学显微镜下检测 BALF 中的细胞分类。同时,采用酶联免疫吸附试验检测 BALF 中铁蛋白水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较采用  $t$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者 BALF 细胞学检查结果比较 结果见表 1。HP 组、IIP 组和 IPH 组患儿 BALF 中细胞总数、巨噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞数均显著高于对照组( $P<0.05$ )。HP 组、IIP 组和 IPH 组患儿 BALF 中细胞总数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );HP 组、IIP 组和 IPH 组患儿 BALF 中巨噬细胞及中性粒细胞数比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),HP 组患儿 BALF 中淋巴细胞数显著高于 IIP 组和 IPH 组( $P<0.05$ ),IIP 组与 IPH 组患儿 BALF 中淋巴细胞数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 各组受试者 BALF 细胞学检查结果比较  
Tab.1 Comparison of BALF cytology in the groups  
( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	细胞总数/ ( $\times 10^7\text{ L}^{-1}$ )	巨噬细胞/ ( $\times 10^7\text{ L}^{-1}$ )	淋巴细胞/ ( $\times 10^7\text{ L}^{-1}$ )	中性粒细胞/ ( $\times 10^7\text{ L}^{-1}$ )
对照组	30	9.1±3.3	7.2±3.8	1.0±0.4	0.2±0.1
HP 组	9	42.3±13.2 <sup>a</sup>	14.9±4.2 <sup>a</sup>	24.2±7.5 <sup>a</sup>	1.6±0.6 <sup>a</sup>
IIP 组	11	45.7±18.5 <sup>a</sup>	20.5±6.2 <sup>ab</sup>	11.3±4.8 <sup>ab</sup>	12.8±5.3 <sup>ab</sup>
IPH 组	4	38.7±11.3 <sup>a</sup>	30.6±7.6 <sup>abc</sup>	12.4±5.2 <sup>ab</sup>	3.7±1.1 <sup>abc</sup>

注:与对照组比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 HP 组比较<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 IIP 组比较<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.2 受试者 BALF 中铁蛋白水平比较 HP 组、IIP 组、IPH 组患儿和对照组 BALF 中铁蛋白水平分别为(0.2±0.1)、(0.9±0.3)、(10.0±1.9)、(0.3±0.1) g·L<sup>-1</sup>,IIP 组和 IPH 组患儿 BALF 中铁蛋白水平显著高于对照组和 HP 组( $P<0.05$ ),IPH 组患儿 BALF 中铁蛋白水平显著高于 IIP 组( $P<0.05$ ),但 HP 组患儿 BALF 中铁蛋白水平与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3 讨论

儿童 ILD 的病理改变与成年患者类似,呈现不同程度的肺间质炎症和纤维化,临床上以咳嗽、呼吸困难、运动不耐受为主要表现。研究显示,ILD 可能与肺泡上皮组织破坏等引起的生长异常密切相关<sup>[10]</sup>。一般认为,免疫细胞积聚活化、成纤维细胞增殖、内皮细胞减少及肺泡隔细胞凋亡会引起肺泡上皮完整性破坏<sup>[11-12]</sup>。BALF 中含有炎症细胞和免疫细胞,通过对其进行细胞计数和淋巴细胞亚群的检测,可为特发性肺间质等疾病的诊断和鉴别提供一定的帮助,同时也是较为安全有效的 ILD 检查方法<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,HP 组、IIP 组和 IPH 组患儿 BALF 中细胞总数、巨噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞数均显著高于对照组;表明患儿肺泡上皮细胞受到不同程度的损伤。铁蛋白可通过增加血管渗透性诱导平滑肌细胞肥大和上皮细胞凋亡,是重要的

促炎调节因子。研究显示,氧化和抗氧化的失衡可能参与肺纤维化的病理进程<sup>[9]</sup>。内皮细胞通过分泌血红素加氧酶 1 和铁蛋白可抵御对氧化介导的损伤,其中铁蛋白在该过程中起到最重要的作用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,IIP 组和 IPH 组患儿 BALF 中铁蛋白水平显著高于对照组和 HP 组,IPH 组患儿 BALF 中铁蛋白水平显著高于 IIP 组;机体铁蛋白水平上升表明患者有严重的组织损伤和炎症,BALF 中铁蛋白可作为 ILD 患儿特别是 IPH 患儿的检测指标。另外,IPH 患儿 BALF 中铁蛋白水平上升与肺出血的出现有密切的相关性<sup>[14]</sup>。

综上所述,本次研究通过对 HP、IIP 和 IPH 3 种类型的 ILD 患儿 BALF 细胞学和铁蛋白浓度检测,发现 ILD 患儿免疫细胞显著升高,且 BALF 的铁蛋白水平明显上升,表明 BALF 中铁蛋白可作为儿童 ILD 的生物标志物,对临床诊断及疾病进展的评估起到一定的指导作用。当然,对于 ILD 患儿是否与 BALF 中升高的铁蛋白浓度有直接相关性,还需要更多的临床样本进行验证。

参考文献:

[1] 李忠娜,韩子明.阿奇霉素不同疗程治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床效果[J].新乡医学院学报,2015,32(1):71-73.

[2] 刘传合,沙莉,邵明军,等.北京市城区儿童支气管哮喘诊断与管理状况的调查[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(16):1212-1215.

[3] 杨海明,李惠民,唐晓蕾,等.经支气管镜肺活检术对儿童间质性肺疾病的诊断价值[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(16):1227-1228.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾

儿童肺间质疾病诊断程序专家共识[J].中华儿科杂志,2013,51(2):101-102.

[5] 崔明辰,向国艳,王建国.单纯性肥胖儿童血清铁蛋白测定的临床意义[J].中国全科医学,2013,16(15):1776-1777.

[6] 曹永彤,王萍,赵千子,等.血清铁蛋白与系统性红斑狼疮疾病活动度的相关性研究[J].中华检验医学杂志,2014,37(6):516-518.

[7] GHIO A J,ROGGLI V L,SOUKUP J M,*et al.* Iron accumulates in the lavage and explanted lungs of cystic fibrosis patients[J].*J Cyst Fibros*,2013,12(4):390-398.

[8] SHANNAHAN J,SCHLADWEILER M,PADILLA-CARLIN D,*et al.* The role of cardiovascular disease-associated iron overload in Libby amphibole-induced acute pulmonary injury and inflammation[J].*Inhal Toxicol*,2011,23(3):129-141.

[9] PAPP Á,BENE Z,GÁSPÁR I,*et al.* Decreased VEGF level is associated with elevated ferritin concentration in bronchoalveolar lavage fluid of children with interstitial lung diseases[J].*Respiration*,2015,90(6):1-8.

[10] BERNARD KINANE T,刘秀云,彭芸,等.儿童间质性肺疾病的分类、诊断和治疗的新观点[J].中国循证儿科杂志,2013,8(1):1-4.

[11] 瞿卫星,麦斌,黄国日.肺功能检查在间质性肺炎患儿病情评估中的应用与临床意义[J].临床肺科杂志,2013,18(12):2246-2248.

[12] 李敏,魏泽红,闫欣,等.儿童间质性肺炎 70 例病理分型[J].临床儿科杂志,2014,32(8):727-731.

[13] 徐佳,黄媛,吴卫,等.改良支气管肺泡灌洗液细胞分类计数制片及染色法[J].临床检验杂志,2014,32(2):98-101.

[14] KINNULA V L,MYLLÄRNIEMI M. Oxidant-antioxidant imbalance as a potential contributor to the progression of human pulmonary fibrosis[J].*Antioxid Redox Signal*,2008,10(4):727-738.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )

( 上接第 989 页 )

参考文献:

[1] 师萍,杨万浩,周艳. 不孕不育妇女血清中抗心磷脂抗体、抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体和抗精子抗体的检测价值[J]. 吉林医学,2013,34(26):5320-5322.

[2] 乔杰. 不孕不育患者抗精子抗体和抗心磷脂抗体检测的临床价值[J]. 医学理论与实践,2015,28(2):245-246.

[3] 李松. 不孕不育患者血清中抗精子抗体与抗心磷脂抗体的检测价值[J]. 检验医学与临床,2012,9(13):1554,1558.

[4] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2005:381.

[5] 钟志敏,王维,莫云丹,等. 血清顶体蛋白酶抗体与精子蛋白 17 抗体对不孕不育症的临床价值探讨[J]. 检验医学,2013,28(4):276-279.

[6] 蒋玉清,林英立,马建国,等. 抗精子抗体和抗心磷脂抗体在不育夫妇血清中的表达及意义[J]. 中国性科学,2010,24(11):11-14.

[7] 战思恩. 抗生殖免疫抗体与不孕不育相关性研究综述[J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(4):251-253.

[8] 印炜,董君肖,董炳君. 抗精子抗体、抗子宫内膜抗体及抗心磷

脂抗体在不孕不育患者中的检测意义[J]. 当代医药论丛,2015,13(4):47-48.

[9] HAVRYLYUK A,CHOPYAK V,BOYKO Y,*et al.* Cytokines in the blood and semen of infertile patients[J]. *Cent Eur J Immunol*,2015,40(3):337-344.

[10] 钟永红,何剑芬,吴勤如,等. IL-6 和 TNF- $\alpha$  在子宫内膜异位症合并不孕症患者血清和腹腔液中的表达[J]. 中国民康医学,2012,24(7):769-770.

[11] 安利峰,胜利,赵霁,等. 不孕症患者外周血中 Th1、Th2 细胞因子与自身抗体产生的相关性[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2014,3(5):527-529.

[12] 赵桐,杨安钢,温伟红. IL-12 用于肿瘤基因治疗的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2015,31(10):1424-1428,1432.

[13] ANDREOLI C G,GENRO V K,SOUZA C A,*et al.* T helper (Th)1, Th2, and Th17 interleukin pathways in infertile patients with minimal/mild endometriosis[J]. *Fertil Steril*,2011,95(8):2477-2480.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )