

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.023

变态反应性支气管肺曲霉病患者烟曲霉特异性 IgE 及临床特征分析*

马燕, 刘业海[△], 邱建新, 里晓红, 方平

安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科变态反应室, 安徽合肥 230022

摘要:目的 分析变态反应性支气管肺曲霉病患者烟曲霉特异性 IgE 特点及其临床特征。方法 收集整理 2016 年 1 月至 2018 年 8 月该院收治的 16 例变态反应性支气管肺曲霉病患者临床资料, 分析其烟曲霉特异性 IgE、总 IgE、嗜酸性粒细胞检测结果及相关临床特征。结果 16 例变态反应性支气管肺曲霉病患者烟曲霉特异性 IgE 水平为 0.65~35.40 kU/L, 中位数为 7.02 kU/L。16 例患者总 IgE 水平为 496~3 800 mIU/mL, 中位数为 980.50 mIU/mL; 12 例患者嗜酸性粒细胞百分比及绝对值大于参考值范围。根据烟曲霉特异性 IgE 水平, 将患者分为轻中度组(7 例), 中重、重度组(9 例), 两组总 IgE、嗜酸性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞绝对值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 但中重、重度组明显高于轻中度组。结论 变态反应性支气管肺曲霉病以双肺侵犯为主, 患者多表现为中度及中重度过敏反应; 烟曲霉特异性 IgE 升高时, 总 IgE、嗜酸性粒细胞可能随之升高, 与病程和受侵肺叶无明显关系。

关键词: 变态反应性支气管肺曲霉病; 烟曲霉; 特异性 IgE**中图分类号:** R563.9, R331**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2019)24-3630-03

变态反应性支气管肺曲霉病(ABPA)是由曲霉菌抗原寄生于支气管内引起的过敏性反应, 常合并支气管囊性纤维化或哮喘, 临床表现为支气管扩张、难以控制的哮喘, 其主要致病菌包括烟曲霉菌、黄曲霉菌、土曲霉菌等^[1]。由于 ABPA 的临床表现及影像学特征较复杂, 该病的诊断标准也未能统一, 直到 2013 年国际人类和动物真菌学会专家组建议修订了该病的诊断标准^[2], 包括以下几个方面: (1) 诱因, 支气管囊性纤维化或哮喘。(2) 必要的诊断条件(2 项须同时符合)。①血清总 IgE $>1\ 000$ IU/mL; ②烟曲霉皮试阳性或血清烟曲霉特异性 IgE 水平升高(若其他标准的 3 条均符合, 则 IgE 可低于 1 000 IU/mL)。(3) 其他标准(3 项中符合 2 项)。①未使用激素时外周血嗜酸性粒细胞计数超过 500 个/微升; ②影像学检查出现肺部浸润影; ③血清中出现烟曲霉沉淀素或 IgG 抗体。血清烟曲霉特异性 IgE 在 ABPA 诊断中起到至关重要的作用。在安徽省内, 本院率先开展血清烟曲霉菌特异性 IgE 检测技术, 因此, 本研究收集了 ABPA 患者的临床资料, 探讨烟曲霉特异性 IgE 在 ABPA 诊断中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 8 月本院呼吸内科、变态反应门诊收治的 16 例 ABPA 患者为研究对象, 其中男 6 例, 女 10 例; 年龄 24~74 岁, 中位年龄 48 岁。患者临床表现均为咳嗽、咳痰、喘

息; 病程 1 周至 30 年; 肺部 CT 呈支气管扩张伴感染, 支气管纤维镜可见大量痰栓, 部分堵塞管腔。10 例双肺病变, 4 例左肺病变, 2 例右肺病变; 2 例合并过敏性鼻炎, 2 例有家族性哮喘病史。

1.2 方法

1.2.1 烟曲霉特异性 IgE 的检测 采用瑞典 Phadia 公司的 Phadia100 进行检测。取受试者的血清上样, 按 IDM 软件提示加入烟曲霉特异性 IgE, 试剂加满后, 经过 2.5 h 的运转, 自动将结果传入电脑的 IDM 软件中。根据烟曲霉特异性 IgE 检测结果, 将患者分为 7 级: 0 级, <0.35 kU/L; 1 级(轻度过敏), $0.36\sim0.70$ kU/L; 2 级(中度过敏), $0.76\sim3.50$ kU/L; 3 级(中重度过敏), $3.51\sim17.50$ kU/L; 4 级(重度过敏), $17.51\sim50.00$ kU/L; 5 级(极重度过敏), $50.10\sim100.00$ kU/L; 6 级(严重过敏), >100.00 kU/L。

1.2.2 总 IgE 的检测 采用化学发光免疫分析法, 定量检测总 IgE 水平, 试剂盒为罗氏公司生产的 Cobas C800 总 IgE 试剂盒。总 IgE 的参考值为 <100 mIU/mL。

1.2.3 嗜酸性粒细胞的检测 采用希森美康 XE-2100 全自动血液分析仪分析血常规指标。嗜酸性粒细胞百分比参考值为 $0.40\%\sim8.00\%$; 嗜酸性粒细胞绝对值参考值为 $0.02\times 10^9/L\sim0.52\times 10^9/L$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。等级资料采用百分数表示, 组间比较采用秩和检

* 基金项目: 安徽医科大学第一附属医院国家自然科学基金青年科学基金培养计划项目(2015KJ01)。

[△] 通信作者, E-mail: liuyehai616@qq.com。

验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 烟曲霉特异性 IgE 水平 16 例 ABPA 患者烟曲霉特异性 IgE 水平为 0.65~35.40 kU/L,中位数为 7.02 kU/L;过敏级别中,1 级(轻度过敏)1 例(6.25%),2 级(中度过敏)6 例(37.50%),3 级(中重度过敏)6 例(37.50%),4 级(重度过敏)3 例(18.75%)。75.00%(12/16)患者存在中度及中重度过敏,轻度及重度过敏较少,占 25.00%(4/16)。将患者按病程小于 1 年和大于 1 年分为两组,两组烟曲霉特异性 IgE 水平分别为 12.04(8.81,12.71)kU/L 和 11.20(2.50,25.37)kU/L,差异无统计学意义($Z = -0.26, P = 0.80$)。单肺病变和双肺病变患者的烟曲霉特异性 IgE 分别为 7.37(2.59,23.21)kU/L 和 5.64(0.81,13.45)kU/L,差异无统计学意义($Z = -0.23, P = 0.82$)。

2.2 总 IgE 的水平 16 例 ABPA 患者总 IgE 水平为 496~3 800 mIU/mL,中位数为 980.50 mIU/mL;8 例患者在 1 000 mIU/mL 以下,8 例患者在 1 000

mIU/L 以上。病程小于 1 年和大于 1 年两组患者的总 IgE 水平分别为 881.00(541.00,1 307.00) mIU/mL 和 1 080.00(551.50,1 205.50) mIU/mL,差异有统计学意义($Z = -2.59, P = 0.01$)。单肺病变和双肺病变患者的烟曲霉特异性 IgE 水平分别为 980.50(602.00,1 255.25) mIU/L 和 977.00(536.25,1 220.00) mIU/L,差异无统计学意义($Z = -0.43, P = 0.66$)。

2.3 嗜酸性粒细胞的水平 16 例 ABPA 患者嗜酸性粒细胞百分比为 0.54%~29.54%,中位数为 11.62%。有 12 例患者(75.00%)嗜酸性粒细胞百分比大于 8.00%,4 例患者嗜酸性粒细胞百分比在参考值范围内;12 例患者嗜酸性粒细胞绝对值大于 $0.52 \times 10^9/L$,有 4 例患者嗜酸性粒细胞绝对值在参考值范围内。

2.4 烟曲霉特异性 IgE 分级与总 IgE、嗜酸性粒细胞百分比、绝对值的相关性 根据烟曲霉特异性 IgE 水平,将患者分为轻中度组(7 例),中重、重度组(9 例),两组总 IgE、嗜酸性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞绝对值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 烟曲霉 sIgE 等级与总 IgE、嗜酸性粒细胞百分比、绝对数之间关系 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	<i>n</i>	总 IgE(mIU/mL)	嗜酸性粒细胞百分比(%)	嗜酸性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$)
轻中度组	7	560.00(522.50,1 045.25)	6.20(0.81,12.09)	0.61(0.07,1.09)
中重、重度组	9	1 220.50(741.00,1 298.00)	11.96(8.86,18.26)	1.07(0.80,1.80)
<i>Z</i>		-0.79	-1.54	-1.32
<i>P</i>		0.43	0.13	0.19

3 讨 论

ABPA 并非一种罕见病,在哮喘门诊中,该病的患病率可高达 13%,在激素依赖性哮喘患者中占比为 7%~14%,在肺囊性纤维化患者中占比为 7%~15%^[3-4]。ZOU 等^[5]收集了山东大学齐鲁医院 50 例 ABPA 患者进行研究,发现患者以青中年多见,咳嗽和咳痰是最常见的症状,烟曲霉菌皮试阳性。文献^[6-7]报道 ABPA 主要临床表现为难以控制的咳嗽、咳痰、喘息、反复加重、迁延不愈,可能合并其他过敏性疾病或家族史,CT 显示肺部浸润影、肺不张、黏液栓塞、中心型支气管扩张等。本研究也显示,16 例患者临床症状均表现为咳嗽、咳痰、喘息,肺部 CT 显示患者均为支气管扩张伴感染,支气管纤维镜可见大量痰栓,部分堵塞管腔;10 例患者伴有双肺病变,4 例患者有左肺病变,2 例患者有右肺病变,仅有 2 例合并过敏性鼻炎,2 例有家族性哮喘病史。

有研究显示,烟曲霉特异性 IgE 水平是诊断 AB-

PA 灵敏度最高的指标,血清烟曲霉特异性 IgE 抗体 > 0.35 kU/L 诊断 ABPA 灵敏度达 100%,烟曲霉皮试诊断 ABPA 灵敏度为 88%~94%,因此,所有哮喘患者应常规采用烟曲霉特异性 IgE 水平进行早期诊断^[5]。本研究发现,16 例 ABPA 患者烟曲霉特异性 IgE 均为阳性,均大于 0.35 kU/L,75.00%的患者为中度及中重度过敏,6.25%的患者为轻度过敏,18.75%的患者为重度过敏,中度及中重度过敏患者占比较高;本研究和文献^[5]报道相似。但也有研究认为,烟曲霉特异性 IgE 应用于监测 ABPA 治疗反应时,作用有限,仅可作为诊断 ABPA 的参考指标^[6-8]。

总 IgE 水平的影响因素较多,在健康人、过敏性疾病和 ABPA 患者中均存在较大波动,用于诊断 ABPA 的血清总 IgE 临界值尚缺乏统一标准,目前建议使用 $> 1 000$ mIU/mL 作为诊断的临界值^[2]。AGARWAL 等^[8]研究发现,总 IgE 在监测 ABPA 患者的治疗反应具有非常重要的作用。本研究发现,总 IgE $> 1 000$

mIU/mL 的患者占 50.00%，且患者病程长，这可能与总 IgE 在 ABPA 治疗反应中可以明显变化有关。有研究者对 372 例 ABPA 患者中分别进行曲霉菌皮试、血清曲霉菌特异性 IgE、血清总 IgE、血清烟曲霉沉淀素、影像学、嗜酸性粒细胞等检测，结果显示，外周血嗜酸性粒细胞计数大于 500 个/微升诊断 ABPA 的特异度和灵敏度分别为 75.3% 和 78.9%，且部分患者嗜酸性粒细胞升高不明显^[9]，原因可能为患者在确诊之前已使用过激素或抗过敏类药物，下调了外周血嗜酸性粒细胞水平。本研究发现，75.00% 的患者嗜酸性粒细胞百分比及绝对值超过参考值范围，对于未升高的患者，通过追问病史，了解到此部分患者在入院前使用过激素，与文献[10]报道一致。本研究将烟曲霉等级分成轻中度组和中重、重度组，两组总 IgE、嗜酸性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞绝对值的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，原因可能和入组样本量较少相关，今后将扩大样本量进行深入的研究。

ABPA 是呼吸和变态反应门诊的常见病，临床表现多样，较易误诊为哮喘或肺囊性纤维化^[11]，因此需要提高医生对 ABPA 认识，需要进行烟曲霉特异性 IgE、总 IgE、血常规及影像学检查等明确诊断。同时，有研究显示，重组烟曲霉抗原组分(F1、F2、F3、F4、F6、F11、F16、F27、F34)与烟曲霉特异性 IgE 联合检测可能有助于 ABPA 的诊断，F4 与 ABPA 的临床相关性可能更大^[12-13]。

综上所述，ABPA 以双肺侵犯为主，患者多表现为中度及中重度过敏反应；烟曲霉特异性 IgE 升高时，总 IgE、嗜酸性粒细胞可能随之升高，与病程和受侵肺叶无明显关系。

参考文献

- [1] HOGAN C, DENNING D W. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(6): 682-692.
- [2] AGARWAL R, CHAKRABARTI A, SHAH A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(8): 850-873.
- [3] PATTERSON K, STREK M E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2010, 7(3):

237-244.

- [4] AGARWAL R, CHAKRABARTI A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: epidemiological, clinical and therapeutic issues [J]. *Future Microbiol*, 2013, 8(11): 1463-1474.
- [5] ZOU M F, YANG Y, LIU L, et al. Clinical Characteristics of Fifty Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(9): 1108-1109.
- [6] RISCILI B P, WOOD K L. Noninvasive pulmonary Aspergillus infections [J]. *Clin Chest Med*, 2009, 30(2): 315-335.
- [7] PHUYAL S, GARG M K, AGARWAL R, et al. High-Attenuation Mucus Impaction in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Objective Criteria on High-Resolution Computed Tomography and Correlation With Serologic Parameters [J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2016, 45(3): 168-173.
- [8] AGARWAL R, AGGARWAL A N, SEHGAL I S, et al. Utility of IgE (total and Aspergillus fumigatus specific) in monitoring for response and exacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *Mycoses*, 2016, 59(1): 1-6.
- [9] AGARWAL R, AGGARWAL A N, GARG M S, et al. Cut-off values of serum IgE (total and A. fumigatus -specific) and eosinophil count in differentiating allergic bronchopulmonary aspergillosis from asthma [J]. *Mycoses*, 2014, 57(11): 659-663.
- [10] 曹小佩, 谢敏. 变应性支气管肺曲霉病再认识 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(8): 625-628.
- [11] AGARWAL R, AGGARWAL A N, DHOORIA S, et al. A randomized trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma [J]. *Euro Respir J*, 2015, 47(2): 490-498.
- [12] 张明强, 高金明. 北京协和医院 77 例变应性支气管肺曲霉病住院患者临床特征分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(3): 352-357.
- [13] MUTHU V, SEHGAL IS, DHOORIA S, et al. Utility of recombinant Aspergillus fumigatus antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(9): 1107-1136.

(收稿日期: 2019-03-05 修回日期: 2019-07-12)