

· 标准与规范 ·

嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗 中国专家共识

广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心
中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

通信作者:周新,上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科,
Email: xzhou53@163.com; 陈荣昌,广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心 国家
呼吸系统疾病临床医学研究中心 深圳市人民医院 深圳市呼吸疾病研究所,
Email: chenrc@vip.163.com

【摘要】 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病 (EPD) 是指以气道和 (或) 肺 (实质、间质、肺泡) 和 (或) 胸膜腔嗜酸粒细胞 (EOS) 增多为特征的一组异质性临床疾病, 伴或不伴外周血 EOS 增多。EPD 的临床评估和诊断决策是具有挑战性的问题, 我国尚无 EPD 诊疗专家共识。广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心联合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组广泛征求国内外多学科专家意见, 借鉴和参考现有的国际 EPD 诊疗指南和临床研究, 结合我国 EPD 诊治经验, 制定了本共识, 系统介绍了 EPD 的发病机制、诊断标准、分类、病因、评估与治疗等, 旨在帮助临床医师从寻找 EPD 病因的角度, 根据可利用的医疗资源, 制定全面合理的诊治策略。

【关键词】 嗜酸粒细胞增多; 肺疾病; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82070026); 广东省自然科学基金面上项目 (2019A1515010622); 广州市临床特色技术项目 (2019TS24); 广东省钟南山医学基金 (ZNSA-2020013); 广州呼吸健康研究院/广州医科大学附属第一医院国家临床研究中心临床自主探索课题基金 (2019GIRHZ02); 广州市重大疑难疾病中西医协同治疗示范单位建设项目

第一部分 概述

嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病 (eosinophilic pulmonary diseases, EPD) 是指以气道和 (或) 肺 (实质、间质、肺泡) 和 (或) 胸膜腔嗜酸粒细胞 (eosinophilic, EOS) 增多为特征的一组异质性临床疾病, 伴或不伴外周血 EOS 增多。EPD 可单发于肺或是全身系统性疾病的肺部表现, 是呼吸学科疑难疾病诊治难点。国内外文献报道曾用多种名称, 以嗜酸粒细胞性肺病 (eosinophilic lung diseases, ELD) 为最常用^[1-2]。本共识采用 EPD 而非 ELD 命名, 是由于本共识涵盖了嗜酸粒细胞性胸腔积液

(eosinophilic pleural effusions, EPE), 而文献描述的 ELD 均不包括 EPE。因此, 经专家共同讨论, 本文采用 EPD 命名。

EPD 的临床评估和诊断决策是具有挑战性的临床问题。为指导临床评估 EPD 的病因和建立疾病队列提供参考, 广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心联合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 组织国内的呼吸科、风湿科、血液科、肿瘤科、变态反应科、感染科、耳鼻喉科、影像科和病理科等多学科专家联合讨论, 形成了本共识。在撰写本共识的过程中, 力求“从常见到少见, 从简易到复杂”, 以便避免

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210929-02187

收稿日期 2021-09-29 本文编辑 吕相征

引用本文: 广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(1): 21-35. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210929-02187.



“撒大网式检查”,尽可能节约医疗资源。其目的是帮助临床医师从寻找EPD病因的角度,根据可利用的医疗资源,制定全面合理的诊治策略。

一、推荐强度与证据质量

本共识采用推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)分级系统来评价推荐强度与证据分级^[3-4],推荐强度分为强、弱2级(表1),证据质量分级分为高、中、低、极低4级(表2)。由于缺乏多中心、随机、对照试验,本共识所有建议均为有条件性推荐,指导建议的证据水平普遍较低。

表1 推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)推荐强度

推荐强度	描述
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表2 推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)证据质量分级

证据级别	描述
高(A)	共识小组非常确信真实值与效应估计值接近
中(B)	共识小组对效应估计值有中等程度信心;真实值很可能与估计值接近,但仍存在二者根本不同的可能性
低(C)	对效应估计值的确信程度有限;真实值可能与估计值存在很大差异
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心;真实值很可能与估计值大不相同

二、文献来源和检索方式

根据EPD相关临床问题确定对应的检索策略。

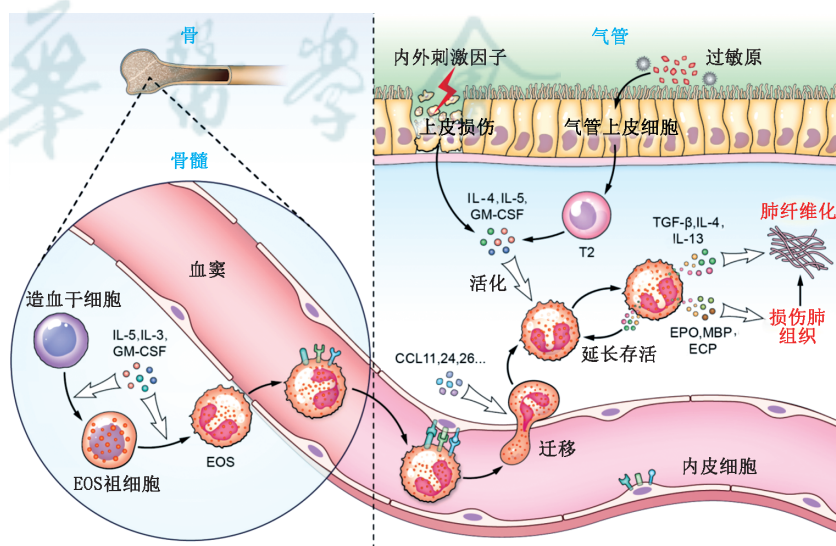
通过 Pubmed/Medline、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、中文科技期刊数据库等数据库检索文献,检索时间截至2021年8月30日。

第二部分 EPD发病机制

总的来说,EPD是体内外多种刺激因素导致机体以EOS为主的炎症细胞浸润肺部的疾病群。近年来,随着对EOS的生物学研究的进展,对EOS的分化、产生和募集等环节的调节因子认识加深,从而促进了对EPD的发病机制的认识。机体受到内、外界相关因素刺激时,在

粒-单核系集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、白细胞介素(interleukin, IL)、嗜酸粒细胞趋化因子-1等多种细胞因子介导下,骨髓中的共同髓系祖细胞(common myeloid progenitors, CMP)定向分化为粒-单核系祖细胞(granulocyte-monocyte progenitor cells, GMP),再分化发育为EOS祖细胞(progenitors of eosinophil, EoP),最终发育为成熟的EOS,成熟的EOS在嗜酸粒细胞趋化因子-1、2、3(分别也称为CCL11、CCL24、CCL26)介导下,穿过血管及气道上皮屏障进入肺组织(图1),通常伴随其他炎症细胞(如淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞等)浸润。在众多的细胞因子中,IL-5对促进EOS的分化、增殖、募集和存活起重要的作用,IL-5升高与以EOS增多为特征的几种疾病发病有密切相关性。针对EOS调节相关靶点的药物研发是研究的热点。其中抗IL-5药物美泊利单抗分别在2015年、2017年及2020年先后被FDA批准用于12岁及以上儿童及成人重度嗜酸粒细胞性哮喘(eosinophilic asthma, EA)、成人嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)及持续≥6个月12岁及以上儿童及成人高嗜酸粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)的治疗^[5-6]。2021年11月美泊利单抗已正式获得中国国家药品监督管理局批准,适用于EPGA成人患者治疗。

关于EOS致病的机制,目前认为EOS通过其特异性的嗜酸粒细胞过氧化物酶(eosinophil



注:EPD为嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病;CCL为趋化因子配体;ECP为嗜酸阳离子蛋白;EOS为嗜酸粒细胞;EPO为嗜酸粒细胞过氧化物酶;GM-CSF为粒-单核系集落刺激因子;IL为白细胞介素;MBP为主要碱性蛋白;T2为辅助型T细胞2;TGF-β为转化生长因子-β

图1 EPD相关的发病机制



peroxidase, EPO) 及主要碱性蛋白 (major basic protein, MBP) 产生氧化应激, 破坏细胞外基质的结构组织, 通过颗粒蛋白 (如嗜酸阳离子蛋白) 或通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用, 引起组织损伤。EOS 浸润还可能通过释放转化生长因子- β 、IL-4 和 IL-13 来直接促进纤维化, 或通过 EPO 或 MBP 刺激组织上皮细胞表达纤维化介质而间接促进纤维化。

第三部分 EPD 诊断标准及分类

推荐意见 1: EPD 的诊断标准^[7-9]: EPD 作为一类疾病的总称, 满足以下 4 条标准中任何 1 条即可诊断 (1C): (1) 肺部浸润伴外周血 EOS 增多 ($>0.5 \times 10^9/L$); (2) 支气管肺泡灌洗液 (broncho-alveolar lavage fluid, BALF) 中 EOS 增多 ($>10\%$); (3) 外科活检或经支气管镜活检证实组织 EOS 浸润; (4) 胸腔积液中 EOS 增多 ($\geq 10\%$)。

推荐意见 2: EPD 病因分类包括病因明确的 EPD (继发性) 与起因不明的 EPD (特发性) 两大类 (1C)。继发性 EPD 最多见, 以变态反应、感染和风湿性疾病为最常见的基础疾病, 但亦可见于多种疾病中, 包括肿瘤、血液病、药物相关疾病、间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 等 (1C)。

目前国外尚无公认的 EPD 分类标准^[2, 7, 10]。本共识按病因学分为继发性与特发性 EPD 两大类的目的, 是强调病因学评估在 EPD 管理中的重要地位。继发性 EPD 的基础病较多 (表 3), 与感染相关的包括寄生虫、病毒、细菌、结核、真菌感染等; 变态反应性疾病多见 EA、变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 等; 风湿性疾病包括 EGPA、IgG4 相关性疾病 (IgG4 related disease, IgG4-RD)、木村病 (Kimura's disease, KD)、嗜酸粒细胞增多-肌痛综合征 (eosinophilia-myalgia syndrome, EMS) 和嗜酸性筋膜炎 (eosinophilic fasciitis, EF) 等; 肿瘤性疾病多见于血液肿瘤、实体肿瘤; 其他病因如嗜酸粒细胞性

细支气管炎、支气管中心性肉芽肿病 (bronchocentric granulomatosis, BG)、ILD、药物、放疗、肺移植和造血干细胞移植等亦会导致 EPD。特发性 EPD 发病率不高, 为排他性诊断, 需排除继发原因后才能诊断。特发性 EPD 包括: 特发性急性嗜酸粒细胞性肺炎 (idiopathic acute eosinophilic pneumonia, IAEP)、特发性慢性嗜酸粒细胞性肺炎 (idiopathic chronic eosinophilic pneumonia, ICEP)、原发性单纯性肺嗜酸粒细胞增多症 (simple pulmonary eosinophilia, SPE)、特发性嗜酸粒细胞性胸腔积液 (idiopathic eosinophilic pleural effusion, IEPE)、特发性高嗜酸粒细胞增多综合征 (idiopathic hypereosinophilic syndrome, IHES)。此共识强调, 依据病因分类来寻找病因或基础疾病, 有利于提高评估的效率和改善患者的预后。

第四部分 EPD 评估和诊断程序

推荐意见 3: 对 EPD 患者详细的病史询问应覆盖详细的发病过程、既往史、药物接触史、家族史和个人史, 结合细致的体格检查, 并按评估诊治流程规范辅助检查, 根据初步评估结果, 针对受累器官及继发性 EPD 常见病因选择特殊检查 (1D)。

一、详细的病史和体格检查

详细的发病经过、既往病史、用药历史、环境因素等, 结合细致的体格检查, 有助于缩小诊断范围, 提供病因诊断线索, 甚至得出初步诊断并指导经验性治疗; 也可以指导个体化选择有关检查, 从而能更快地明确病因诊断。

1. 现病史: 需要详细询问疾病的起病情况、主要症状及伴随症状的特点、病情发展与演变、诊疗过程、与鉴别诊断相关的阳性或阴性症状及资料等, 是病因评估的基础。

2. 既往史: (1) 过敏性疾病: 鼻炎、哮喘、湿疹、荨麻疹等; (2) 非过敏性的上下气道及肺部疾病: 鼻窦炎、支气管扩张、囊性纤维化等; (3) 感染性疾病;

表 3 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病 (EPD) 分类

病因明确的 EPD (继发性)	起因不明的 EPD (特发性)
1. 感染相关性: 寄生虫、病毒、细菌、结核、真菌等	1. 特发性急性嗜酸粒细胞性肺炎
2. 变态反应性疾病: 嗜酸粒细胞性哮喘、变应性支气管肺曲霉病等	2. 特发性慢性嗜酸粒细胞性肺炎
3. 风湿性疾病: 嗜酸性肉芽肿性多血管炎、IgG4 相关性疾病、木村病等	3. 原发性单纯性肺嗜酸粒细胞增多症
4. 肿瘤性疾病: 血液肿瘤、实体肿瘤	4. 特发性嗜酸粒细胞性胸腔积液
5. 其他: 嗜酸粒细胞性细支气管炎、支气管中心性肉芽肿病、间质性肺疾病、药物、放疗、移植等	5. 特发性高嗜酸粒细胞增多综合征



(4)风湿性疾病;(5)肿瘤及其治疗(化疗或放疗等)史;(6)实体器官或造血干细胞移植病史;(7)胸部创伤或侵入性手术病史。

3. 药物接触史:可能引起EOS增多的药物和可以降低EOS的药物,例如:激素、免疫抑制剂、含激素的药粉或药丸等。

4. 家族史:特别是过敏性疾病、风湿性疾病、恶性肿瘤及HES的家族史等。

5. 个人史:吸烟史、吸毒史、冶游史、旅游史、特殊职业、环境接触史、寄生虫接触史、动物饲养及传染性接触史。

二、基本的检查

EPD患者的常规检查应包括血细胞计数、动脉血气分析、胸部影像学、肺功能、气道炎症评估和系统器官功能评估。

1. 血常规:外周血EOS增多的分度包括:正常:($0.05\sim 0.5$) $\times 10^9/L$;轻度:($0.5\sim 1.5$) $\times 10^9/L$;中度:($1.5\sim 5$) $\times 10^9/L$;重度: $>5\times 10^9/L$ 。需注意血EOS数值的波动和全身激素或其他药物对血EOS计数的影响。

2. 动脉血气分析。

3. 胸部影像学检查:胸部X光摄片和CT检查是评估肺部是否受累的主要方法,起始诊断时优先推荐胸部高分辨CT(high resolution CT, HRCT)。

4. 肺功能检测:常用肺通气功能和弥散功能检测。有气流受限的患者,需要增加支气管舒张剂吸入试验和动态监测肺功能的变化。考虑有哮喘或气道高反应性者,增加支气管激发试验。

5. 评估气道炎症类型和程度的检查:诱导痰细胞学分类、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)等。

6. 常规重要器官功能评估:所有患者必须同时行尿常规、粪常规、肝肾功能、电解质、心肌酶学、凝血功能、红细胞沉降率、C反应蛋白、心电图、鼻窦CT、肝胆脾胰彩超、泌尿系彩超及心脏彩超检查等。

推荐意见4:全身激素的使用可以快速降低血EOS水平,掩盖相关症状和体征,影响EPD的评估(1C)。对于未明确诊断的患者,如病情许可,可在密切监测条件下停用或逐渐递减全身激素,当出现症状反复或完全停用1~2周后,再次复查上述1、2、3、4、5项检查(1D)。

三、进一步的受累器官针对性检查

通常根据患者受累的器官以及相应的临床症状、体征及初步评估结果,选择下列的针对性检查。

1. 气管镜检查:可以评估患者气道情况,获取BALF进行细胞学等检查,还可以进行肺活检获取病理学诊断。

2. 鼻腔镜检查:可以评估鼻黏膜的情况和获取鼻黏膜活检进行病理检查。

3. 胸腔积液的检查:有胸水的患者可以胸腔穿刺抽液进行细胞学和常规、生化等检测。有适应证的患者还可以进行经皮闭式胸膜针刺活检、B超或CT引导的胸膜活检或者经胸腔镜胸膜活检。

4. 皮肤活检:对有皮肤受累的患者是首选的活检和病理检查方法,相对创伤少,病理诊断率高。

5. 淋巴结评估:浅表淋巴结肿大可以通过详细的体查发现;B超、CT、MRI和全身正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)有助于发现未能触及的淋巴结,包括深部淋巴结。淋巴结活检病理检查有助于部分疾病的诊断,例如淋巴瘤等。

6. 神经系统检查:头颅MRI可以更加敏感地评估头颅情况;肌电图检查可以评估周围神经功能。

7. 胃肠镜检查:怀疑消化系统受累的患者建议行胃肠镜评估消化道病变,行胃肠黏膜活检评估消化道病变性质及有无EOS消化道浸润。

8. 外周和肺血管的检查:怀疑血栓形成的患者推荐行血管加压彩超或CT血管造影评估有无局部血栓形成;肺CT增强扫描或核医学肺通气/灌注检查可以评估肺血管和肺部血流灌注与通气是否匹配;全身红外显像可以无创评估四肢的血供情况。

9. 肾脏检查:怀疑肾脏受累可行肾活检明确,具体肾活检指征参照文献[11]。

10. 肌肉:可选择肌电图、肌炎抗体谱和(或)肌肉活检。

11. PET-CT检查:经无创检查未提示相关EPD继发病因患者,如果血EOS $\leq 1.5\times 10^9/L$ 或血EOS $> 1.5\times 10^9/L$ 但血液相关检查阴性者,建议行PET-CT检查,有助于发现全身受累的器官,指导病理活检的部位,协助病因诊断。

四、针对不同病因的相关检查

1. 感染:针对寄生虫、真菌、病毒、细菌、结核的血清学(如:粪镜检、寄生虫血清学检查,真菌G试验、GM试验,病毒血清学,降钙素原,结核菌素试验、结核感染T细胞检测、结核杆菌抗体检测等)、



病原学进行检查,若考虑免疫功能受损所致感染,检查血 HIV 及 T 细胞亚群评估免疫状态。

2. 变态反应疾病:血清总 IgE、特异性 IgE、过敏原皮肤点刺试验等。当怀疑有哮喘时,行肺通气功能检查,按指征选择支气管激发试验,最大呼气峰流速动态监测等检查。

3. 风湿性疾病:血清风湿性疾病相关自身抗体谱、补体、免疫球蛋白(含血清 IgG4/IgG)、蛋白电泳、肌炎抗体谱等检查。

4. 血液肿瘤:(1)外周血涂片及骨髓穿刺涂片细胞学分类计数;(2)骨髓活检病理学;(3)血清维生素 B12;(4)血液或骨髓行荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)或聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测 FIP1L1-PDGFR 融合基因(如 FIP1L1-PDGFR 融合基因阳性,则进一步检测 PDGFR, PDGFRB, FGFR1 或 PCM1-JAK2 基因重排);(5)血液或骨髓行 PCR 检测 T 细胞受体基因重排;(6)血液或骨髓行流式细胞术测定免疫表型;(7)骨髓染色体核型分析(如染色体提示有 5q31~33 或 8p11~12 或 9p24,则需进一步 FISH 检测 PDGFRB, FGFR1 或 JAK2 基因重排);(8)骨髓基因的二代测序(next generation sequencing, NGS);(9)血清类胰蛋白酶水平(如血清类胰蛋白酶水平升高,则需进一步行骨髓 CD117、类胰蛋白酶及 CD25 免疫组化检测)。

5. 实体肿瘤:血肿瘤标志物、全身多器官影像学检查、病理活检等。

推荐意见 5:EPD 的诊治流程遵循以下原则:先覆盖常见病,再考虑少见病;先简单,后复杂;依据患者特征进行个体化的 EPD 病因筛查;特发性 EPD 必须行全面排查后诊断;病情允许时,先诊断,后治疗;建立“治疗-随访-再评估-调整”的诊疗策略(2D)。具体见图 2。

第五部分 EPD 的病因、诊断与鉴别

一、病因明确的 EPD(继发性)

(一)感染相关 EPD

感染相关 EPD,包括寄生虫、真菌、病毒、细菌相关 EPD,其中,寄生虫及真菌较为多见。

1. 寄生虫感染:是 EPD 的常见原因之一,尤其是可侵入肠道黏膜的多细胞的蠕虫(含吸虫、钩虫、蛔虫、粪类圆线虫等)感染^[12-13]。

寄生虫的流行病学史和生活史对诊断非常重要,常见的危险因素包括有疫区生活史及疫水或污染土壤接触史^[14-16],进食生或不熟的水生动物(如:虾、蟹、蜊蛄、鱼类)、爬行类及两栖类动物(如:蛇、青蛙等)、家畜(猪、狗、羊等)、野生动物(如:狼等)。

寄生虫病临床表现轻重不一,从无症状到多器官受累,甚至器官功能衰竭都可能发生^[17-18],但多呈亚急性或慢性病程,症状较为轻微。并发 EPD 的寄生虫病分类、危险因素及临床特征见附录 1(扫描本文首页二维码可查阅附录 1)。

实验室检查:除了 EPD 常规的检查以外,寄生虫感染相关的检查包括:(1)血清免疫学检测寄生虫抗体:是诊断寄生虫感染的重要检查,在弓首线虫、裂头蚴、肺吸虫等的诊断意义相对较高,但是由于抗体的特异性不高,存在交叉阳性的可能,要结合流行病学资料和临床判断。(2)病原学检查:患者的大便、痰液、BALF 或病理标本找到虫卵、囊孢子、滋养体、幼虫等,可作为确诊依据。(3)NGS:可检测 BALF、病变组织等,对寄生虫种类进行鉴别,对不能找到病原体的寄生虫病的诊断有重要的临床价值^[19]。

影像学检查:不同寄生虫感染的肺部影像表现不一,肺部的病变多呈多形性和游走性,可表现为游走性的肺实变影、网格状或结节状影、粟粒影、支气管扩张、空气潴留以及纵隔淋巴结增大和胸腔积液等^[17]。

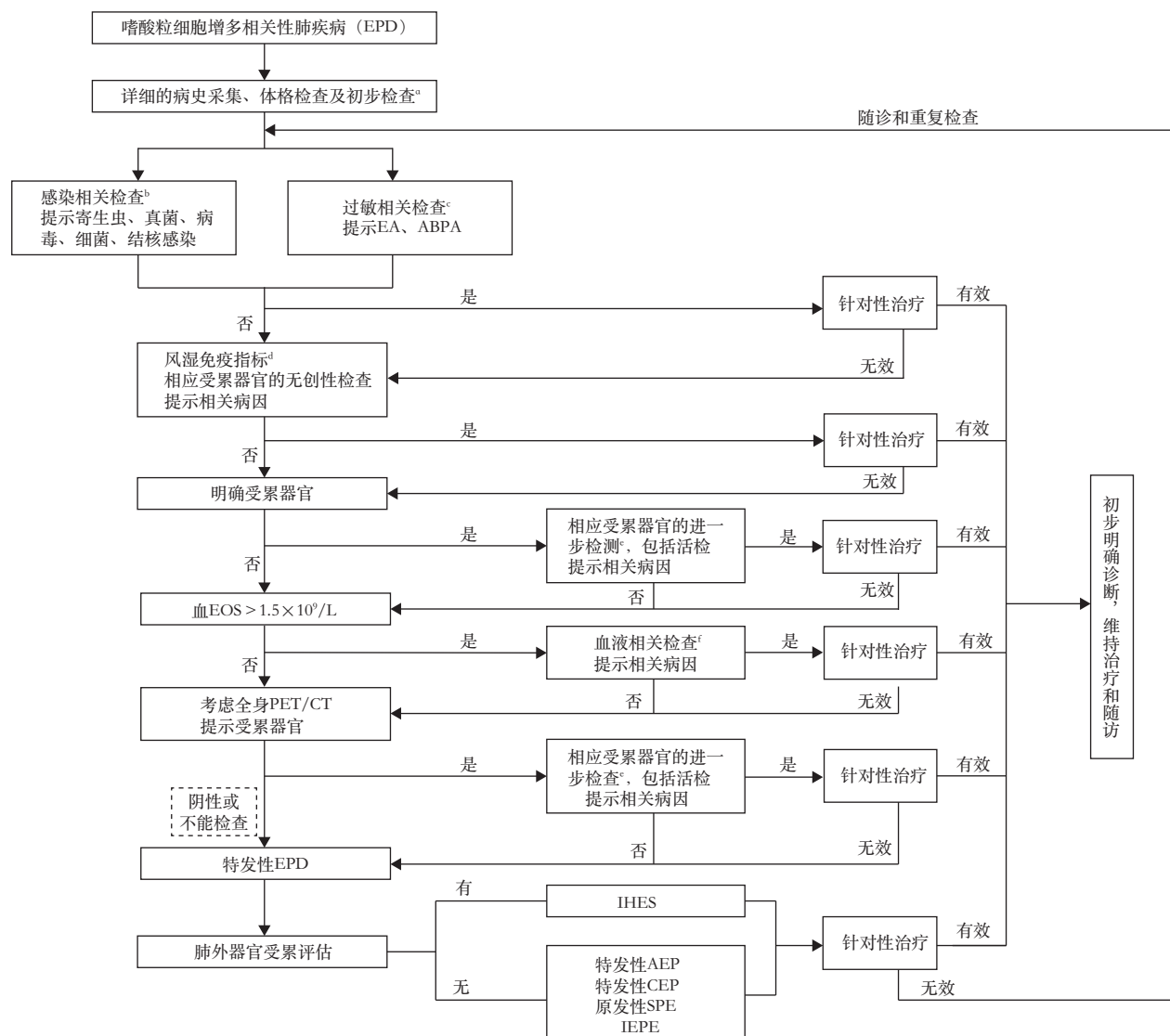
病理学改变:可见肉芽肿病灶,常常有 EOS 浸润,可直接找到寄生虫虫体、虫卵或虫体组织器官等。

治疗:寄生虫的治疗包括病原治疗、对症治疗和手术治疗。针对不同的寄生虫,可采用不同的抗寄生虫药物及治疗方法^[18, 20],见表 4。在病原治疗的同时可以使用糖皮质激素以减轻或预防寄生虫所致的组织水肿,但免疫功能缺陷者激素慎用。

推荐意见 6:寄生虫感染相关 EPD 诊断必须结合寄生虫流行病学资料与生活史、寄生虫病的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查综合判断(1D)。尽管检测到病原体是确诊的依据,但阳性率低。对于病原体检查阴性,但临床又高度怀疑此疾病时,可根据所怀疑的寄生虫种类进行诊断性驱虫治疗(2D)。

2. 真菌感染:能引起 EPD 的常见真菌病有球孢





注:EA为嗜酸粒细胞性哮喘;ABPA为变应性支气管肺曲霉病;AEP为急性嗜酸粒细胞性肺炎;CEP为慢性嗜酸粒细胞性肺炎;SPE为单纯性嗜酸粒细胞增多症;IEPE为特发性嗜酸粒细胞性胸腔积液;IHES为特发性高嗜酸粒细胞增多综合征。^a初步检查:包括血常规、血气分析、胸部影像学、肺功能、气道炎症检查及常规重要器官功能评估。^b感染相关检查:针对寄生虫、真菌、病毒、细菌、结核的血清学、病原学进行检查;若考虑免疫功能受损所致感染,检查血HIV及T细胞亚群评估免疫状态。^c过敏相关检查:血清总IgE、特异性IgE、过敏原皮肤点刺试验等;当怀疑有哮喘时,行肺通气功能检查,按指征选择支气管激发试验,最大呼气峰流速动态监测等检查。^d风湿免疫指标:血清风湿性疾病相关自身抗体谱、补体、免疫球蛋白(含血清IgG/IgG)、蛋白电泳、肌炎抗体谱等检查。^e相应受累器官的进一步检查:①气管镜检查;②鼻腔镜检查;③胸腔积液检查;④皮肤活检;⑤淋巴结评估;⑥神经系统检查;⑦胃肠镜检查;⑧血管检查;⑨肾脏检查;⑩肌肉检查等。^f血液相关检查:外周血涂片、骨髓穿刺涂片、骨髓活检,血/骨髓液基因及染色体检测等

图2 EPD诊治流程图

子菌、副球孢子菌、马尔尼菲篮状菌。其他有报道的真菌包括有多育赛多孢子菌^[21]、曲霉(侵袭性肺曲霉病)^[22]、隐球菌(播散性隐球菌病)^[23]、毛霉^[24]。相应的临床表现和诊断标准请参照真菌病相关的专著。

3. 病毒感染:可引起EPD的常见病毒包括呼吸道合胞病毒、A型流感病毒、副流感病毒、腺病毒、EB病毒、鼻病毒、嗜肺病毒、巨细胞病毒等。其发

病机制可能与病毒感染后激活内源性宿主免疫反应,引起T细胞、EOS、中性粒细胞等多种炎症细胞在肺内募集,继发一系列的炎症反应和组织损伤等有关。

4. 细菌感染:尽管细菌感染引起EPD的发生率不高,但有报道肺炎链球菌、分枝杆菌、溃疡棒状杆菌、肺炎支原体、葡萄球菌等感染可并发EPD。其发病机制可能与细菌感染所致的机体适应性免疫

表 4 各种寄生虫病的抗寄生虫药物选择

疾病	药物
肺吸虫病	吡喹酮、三氯苯咪唑
血吸虫病	吡喹酮
包虫病	阿苯达唑或甲苯咪唑(单一用药或联合手术),也可选择吡喹酮
裂头蚴	吡喹酮(单一用药或联合手术治疗)
蛔虫病	阿苯达唑
弓首线虫病	阿苯达唑、甲苯咪唑
粪类圆线虫病	伊维菌素、阿苯达唑
弓形虫病	磺胺嘧啶+乙胺嘧啶+叶酸 克林霉素(或阿托伐醌 atovaquone)+乙胺嘧啶+叶酸 磺胺甲噁唑+甲氧苄啶(SMZ-TMP)

反应相关^[7]。EOS 局部浸润、增多,并与 T 细胞相互作用,诱导了气道内 T2 型炎症反应。同时,EOS 分泌 T2 型细胞因子 IL-4 和 IL-13,进一步放大肺内 T2 型炎症反应。

(二)变态反应性疾病相关 EPD

主要包括 EA 和 ABPA 等。

哮喘具有多种临床和炎症表型,EA 是其中最常见的一种哮喘表型,其诱导痰中 EOS 增高,支气管黏膜、黏膜下及肺组织中可见 EOS 浸润^[25]。重度 EA 是重度哮喘 2 型炎症表型[正使用高剂量吸入糖皮质激素或最低剂量口服糖皮质激素维持治疗者,且血 EOS 计数 $\geq 150/\mu\text{l}$ 和(或)FeNO ≥ 20 ppb 和(或)痰 EOS $\geq 2\%$ 和(或)哮喘症状由过敏原诱发^[26]]中的常见类型。许多 EPD 最初表现为 EA,需注意鉴别。EA 的治疗根据 2021 年哮喘全球防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)^[26]阶梯治疗方案,重度 EA 可从针对 2 型炎症通路生物靶向治疗如抗 IL-5/5R 药物和抗 IL-4R/13 药物中获益。

ABPA 是烟曲霉致敏引起的一种变应性肺部疾病,2013 年国际人类和动物真菌学会提出的 ABPA 诊断标准:(1)有相关基础肺疾病:常见于哮喘、支气管扩张症或囊性纤维化,偶见于慢阻肺。(2)必备条件:①烟曲霉特异性 IgE 升高(>0.35 kU/L)或烟曲霉皮试速发反应阳性;②血清总 IgE 升高($>1\,000$ U/ml),如果 $<1\,000$ U/ml,但符合 ABPA 诊断的其他全部标准时,也可诊断为 ABPA。(3)其他条件(至少符合 2 项):①外周血 EOS $>0.5\times 10^9/\text{L}$ (可以是既往或目前的检查结果);②血清烟曲霉特异 IgG 抗体或沉淀素阳性;③影像学符合 ABPA 的表现,包括中心性支气管扩张、黏液痰栓、“指套征”“牙膏征”、游走性肺实变及结节影等^[27-28]。ABPA 的病理学特征包括:(1)支气管腔内黏液栓塞,EOS 等炎症细胞浸润,可见夏科-莱登结晶;(2)富含

EOS 的非干酪性肉芽肿,主要累及支气管和细支气管;(3)嗜酸粒细胞性肺炎;(4)支气管扩张。有时病变肺组织中可见曲霉菌丝。ABPA 的治疗目标包括控制症状,预防急性加重,防止或减轻肺功能受损。在抑制机体曲霉变态反应的同时,清除气道内曲霉定植,防止支气管及肺组织出现不可逆损伤。

推荐意见 7:对于伴外周血 EOS 和总 IgE 异常升高的所有哮喘患者,均应及时检测曲霉特异性 IgE,排查 ABPA 的可能性(1C)。曲霉特异性 IgE 及胸部 CT 上高密度黏液栓分别是诊断 ABPA 高敏感性和高特异性的指标^[29-30](1C)。ABPA 的治疗包括避免接触变应原、口服激素、抗真菌治疗等;口服激素是 ABPA 的基础治疗,激素的剂量、疗程取决于临床分期^[28](1C)。

(三)风湿性疾病相关 EPD

可引起 EPD 的风湿免疫性疾病,常见的包括 EGPA, IgG4-RD、KD、EMS、EF 等,其中最常见的是 EGPA。其他风湿免疫性疾病,例如肉芽肿性多血管炎、系统性红斑狼疮等肺部也可见 EOS 浸润。

1. EGPA:EGPA 是一种少见的可累及全身多个系统的自身免疫性疾病,主要表现为外周血及组织中 EOS 增多、浸润及中小血管的坏死性肉芽肿性炎症,属于抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性血管炎^[31]。EGPA 临床表现多样性,以重度哮喘样表现、鼻-鼻窦、肺浸润和血 EOS 增多为特征。EGPA 全身症状主要表现为全身不适、发热、乏力、食欲缺乏、体重减轻等,可持续数月至数年不等,无特异性。与其他血管炎不同,EGPA 最早且最易累及呼吸道和肺,绝大多数首发表现为喘息样发作和鼻-鼻窦炎症状,常被误诊为难治性哮喘。随着病情进展,全身多系统均可受累并造成不可逆的器官损害。因此,EGPA 早期诊断十分重要。文献报道 BALF 中 EOS 比例常高达 25% 以上。ANCA 可阳性。EGPA 诊断参考 1990 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)提出的分类标准:(1)哮喘样表现;(2)外周血 EOS 增多($>10\%$);(3)单发或多发性神经病变;(4)肺非固定性浸润影;(5)鼻窦病变;(6)活检提示血管外 EOS 浸润。符合 4 条或以上可诊断。EGPA 和哮喘鉴别的要点为:哮喘极少出现累及其他器官的表现、外周血



EOS 比例一般为轻度增高或正常、弥散功能多正常,无游走性肺部浸润影等影像学表现;ANCA 阴性;活检多以支气管黏膜及黏膜下 EOS 浸润为主、偶可见肺组织少量 EOS 浸润、无血管 EOS 浸润特征的表现。难治性哮喘,长期糖皮质激素的使用常常会掩盖其外周血 EOS 升高的特点,因此,临床实践时需要提高警惕。临床偶可见 EGPA 合并 ABPA 患者。治疗方面,根据 2021 年 ACR/血管炎基金会制定的 ANCA 相关性血管炎的治疗指南^[32],通过对 EGPA 的活动性、重症、非重症、缓解、难治性、复发等疾病状态进行定义,予以相应治疗。诱导缓解治疗方案主要包括激素和(或)免疫抑制剂或生物靶向治疗;对于非重症 EGPA,优先推荐激素联合美泊利单抗。诱导缓解后予以维持治疗。中西医结合治疗有一定优势,EGPA 属“肺络痹”,活动期应搜风逐邪、通络宣痹,缓解期应扶正通络、祛风化痰活血。

推荐意见 8: 难治性哮喘伴鼻窦炎、外周血 EOS>10% 或绝对值 $>1.5 \times 10^9/L$ 的 EPD 患者,要警惕 EGPA 可能,应注意评估肺外器官是否受累(1C)。长期全身激素的应用可以掩盖 EGPA 的表现,在停用全身激素后评估血 EOS、肺部渗出病变和肺外病变,有助于鉴别难治性哮喘与 EGPA(1C)。

2. IgG4-RD^[33-35]: IgG4-RD 为多器官受累的自身免疫疾病,常累及泪腺、唾液腺、胰腺、胆道系统、腹膜后软组织、肾脏、肺、主动脉、淋巴结等,呼吸系统受累患者可无症状,或出现鼻塞、失嗅、咳嗽、喘息、气短等。影像学可表现为:肺门/纵隔淋巴结肿大、支气管壁/支气管血管影增厚、肺小叶间隔增厚、结节影、浸润性阴影、胸膜增厚和(或)胸腔积液。血清学检查提示血清 IgG4 水平 $>1\ 350\ mg/L$, IgG4/IgG 升高伴低补体血症。受累器官组织由于大量淋巴细胞和 IgG4 阳性浆细胞浸润伴纤维化而有肿大或结节/硬化性病变,肺部病理肺间质支气管血管周围、小叶间隔和(或)胸膜内大量淋巴浆细胞浸润, IgG4+/IgG+ 浆细胞比例 $>40\%$ 和(或) IgG4+ 浆细胞数 >10 个/高倍视野;伴闭塞性静脉炎或闭塞性动脉炎;且席纹状纤维化或浸润的淋巴细胞周围有纺锤状细胞增生。推荐参考 2019 年 ACR/欧洲风湿病联盟制定的分类标准^[36-37]进行诊断。治疗方面:糖皮质激素是一线药物,联合免疫抑制剂可更有效控制疾病,减少复发,难治性或复发性 IgG4-RD 可选

用生物制剂(如利妥昔单抗)。复发者需根据复发器官、既往用药情况制定治疗方案。

3. KD^[38]: KD 亦称嗜酸粒细胞增多性淋巴肉芽肿,主要临床表现为头颈部无痛性皮下软组织肿块,大涎腺和周围淋巴结常受累。98% 患者外周血 EOS 增高,血清 IgE 升高。确诊需依据病理组织学检查:(1)病变位于皮下深处,侵犯真皮层和肌肉;(2)炎症细胞增生与浸润,各病变组织中形成广泛淋巴滤泡样结构,大量 EOS、淋巴细胞及肥大细胞充斥于滤泡间,多形成嗜酸性微脓肿;(3)血管增生反应;(4)不同程度的纤维化。淋巴滤泡及嗜酸性微脓肿是重要特征。治疗方面,小剂量放疗、手术切除及加用糖皮质激素治疗。

4. EMS^[39]: EMS 是与环境因素相关的多系统受累的罕见疾病,86%~97% 患者有左旋色氨酸接触史,以亚急性起病,外周血 EOS 升高和全身弥漫性肌痛为主要特征,肺主要为肺间质病变或纤维化,血管周围炎性细胞浸润,肺泡渗出物中见单核和(或)EOS 浸润,肺肺炎,血管周围炎,纤维增生。诊断方面,2001 年修订:(1)自发病起 6 个月内出现以下 3 个表现(可同步或先后出现):①EOS 增多;②肌痛;③皮疹、水肿、肺部受累或神经病变至少其中之一。(2)起病前可有或无诱因,自发病起 24 个月内出现以下综合征之一:①筋膜炎、神经病变、肌痛或肌肉痉挛;②发病起 6 个月出现筋膜炎、肌病、神经病变或 EOS 增多中至少 3 项。(3)诊断时需注意排除:旋毛虫病、血管炎以及任何可解释临床表现的感染、过敏、肿瘤、结缔组织病或其他疾病等。当满足条目 1 或条目 2 时,可诊断 EMS。治疗上,暂停可引起疾病的药物,糖皮质激素治疗。

5. EF^[40-41]: EF 是罕见结缔组织病,以皮肤硬皮病样改变但缺乏雷诺现象、毛细血管扩张和内脏受累为主要特征。典型表现为疼痛性、对称性水肿伴进行性皮肤和软组织硬化,主要累及四肢和躯干。内脏少受累,少数患者可因胸廓受限导致轻度肺功能受限。2014 年 Pinal-Fernandez 等提出:(1)主要标准:①对称或不对称性,弥漫性(如四肢、中线或腹部)或局限性(如四肢)肿胀、硬化,皮肤和皮下组织增厚;②受累部位皮肤的全层楔形活检提示筋膜增厚,伴淋巴细胞、巨噬细胞,伴或不伴 EOS 浸润。(2)次要标准:①外周血 EOS $>0.5 \times 10^9/L$;②血清高丙种球蛋白血症 $>1.5\ g/L$;③肌肉乏力或血清醛缩酶水平升高;④“沟槽征”和(或)橘皮样皮肤表现;⑤T2 加权磁共振提示筋膜高信号。(3)排除标准:



已诊断系统性硬化症。符合全部主要诊断标准,或符合一条主要标准及两条次要标准,可诊断 EF。糖皮质激素是一线治疗药物。联用免疫抑制剂能提高疗效。光疗可改善 EF 皮肤硬化。

(四) 肿瘤性疾病相关 EPD

1. 血液肿瘤相关 EPD: (1) 非克隆性 EOS 增多: 许多 B 系和 T/NK 系淋巴细胞增殖性肿瘤, 包括淋巴瘤、白血病、肥大细胞增多症等可发生反应性 EOS 增多, 尤其是 CD4⁺ 的 T 细胞淋巴瘤。IL-5 增加可能是 EOS 增多的重要机制。(2) 血液肿瘤克隆性 EOS 增多^[42]: 包括: ① 髓系和淋系肿瘤伴 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2、ETV6-JAK2 或 BCR-JAK2 融合基因表达阳性; ② 慢性嗜酸粒细胞白血病-非特指型, 包括那些伴 ETV6-ABL1、ETV6-FLT3 或其他激酶融合基因; ③ 不典型慢性髓性白血病伴 EOS 增多; ④ 慢性粒单核细胞白血病伴 EOS 增多; ⑤ 慢性髓性白血病加速期或急变期(偶见); ⑥ 其他骨髓增殖性肿瘤急变期(偶见); ⑦ 急性髓系白血病伴 EOS 增多, 特别是伴 t(8;21)(q22;q22) 或 inv(16)(p13;q22)(仅偶见); ⑧ 急性淋巴细胞白血病, 且证实 EOS 为恶性白细胞克隆的一部分; ⑨ 系统性肥大细胞增多症(EOS 证实为克隆性)。血液肿瘤相关 EPD 诊治流程见图 3。

推荐意见 9: 外周血 EOS > 1.5 × 10⁹/L, 经常规排查未找到明确病因时, 需进行血液肿瘤相关 EPD 排查(1C)。外周血和骨髓涂片、骨髓活检及相关基

因重排和染色体检查有助于病因诊断, NGS 检查血液肿瘤相关基因突变可提高病因诊断率(1D)。

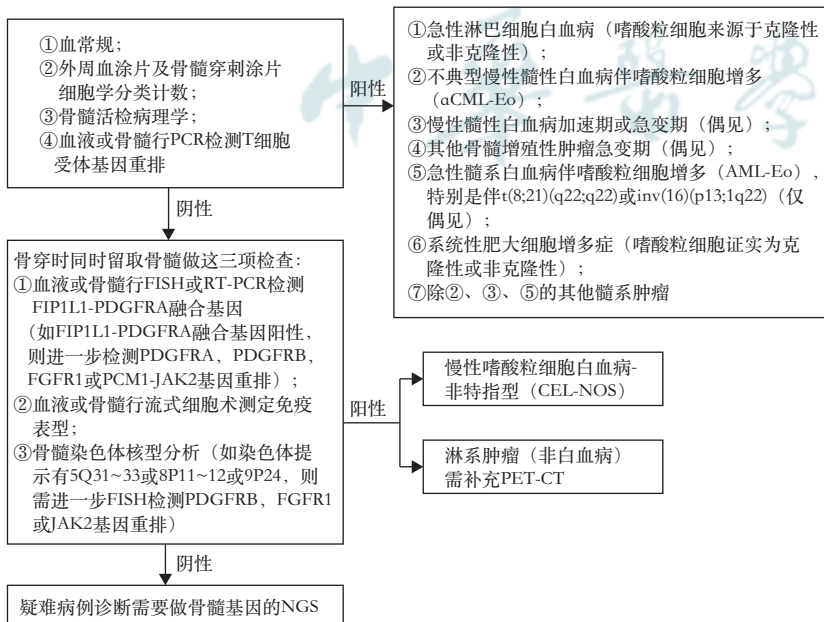
2. 实体肿瘤相关 EPD: 多种实体肿瘤均有并发 EPD 的报道, 可发生在肿瘤的各个阶段, 通过影像学及病理学对肿瘤进行诊断。实体肿瘤相关 EPD 的治疗主要针对原发肿瘤的治疗。

(五) 其他少见继发性 EPD

其他少见继发性 EPD 包括: 嗜酸粒细胞性细支气管炎、BG 及 ILD、药物、放疗、肺移植、异基因造血干细胞移植相关 EPD 等。ILD 并发 EPD 以肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH) 最为常见, 结节病、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 等也有并发 EPD 的报道。

1. 嗜酸粒细胞性细支气管炎^[43-44]: 以慢性咳嗽、呼吸困难为主要表现, 血及 BALF 中 EOS 增高, CT 检查示: 双肺弥漫的小叶中心结节、广泛的细支气管管壁增厚。诊断标准: (1) 血 EOS > 1 × 10⁹/L [和(或) BALF EOS > 25%]; (2) 肺通气功能提示持续的气流阻塞及其他闭塞性细支气管炎的特征改变: 用力呼出气量为 25%~75% 肺活量时的平均流量(forced expiratory flow 25%~75%, FEF_{25%-75%}) 与用力肺活量(forced vital capacity, FVC) 的比值降低或残气量(residual volume, RV) 与肺总量(total lung capacity, TLC) 比值升高; (3) 肺活检提示细支气管炎并细支气管壁 EOS 浸润[和(或) HRCT 中显示小叶中心性支气管结节影等细支气管炎的征象]。治疗方面, 吸入支气管扩张剂和吸入糖皮质激素效果不理想, 全身激素治疗疗效迅速并显著, 能有效缓解症状, 完全逆转气道阻塞。

2. BG^[45-50]: 临床上以中青年发病居多, 起病较急, 常有发热, 咳嗽, 喘息, 呼吸困难, 痰多为黏液脓性, 有时可见棕黄色黏液栓; 血 EOS 增高, 曲霉属皮试呈立即强阳性, 痰培养曲霉阳性。CT 示浸润性阴影, 单发或多发结节, 边缘可有毛刺, 肺不张, 多发生于肺上部, 单侧为主。确诊需依赖于肺组织活检: 病灶内可见大量 EOS 的非干酪性肉芽肿分布于细支气管及肺泡内, 小支气管



注: FISH 为荧光原位杂交技术; NGS 为二代测序; PET-CT 为正电子发射计算机断层显像

图 3 血液肿瘤相关 EPD 诊治流程



内可见黏液栓,特殊染色还可发现真菌菌丝。治疗主要采用糖皮质激素,激素无效者可采用硫唑嘌呤治疗,必要时可加用抗真菌药物。病理诊断明确后可手术切除病灶。

3. PLCH^[51-52]: 以 20~40 岁的男性患者多见, >90% 有吸烟史,表现咳嗽和呼吸困难,部分患者可出现气胸,可伴肺外系统受累(包括垂体、肺、骨、皮肤、前列腺、肝脏、淋巴结和胸腺等),垂体受累时表现为尿崩症。CT 示:多发的不规则囊腔,囊壁厚薄不等,伴有细支气管周围结节,结节边缘不规则呈星芒状,结节可演变为囊腔灶;病灶主要分布于上、中肺野,肺底部及肋膈角区少见。确诊需结合临床与肺组织活检,病理组织学见:细支气管中心分布的朗格汉斯细胞增生,并向肺间质浸润形成“星形”纤维化病灶,伴囊腔形成为病理改变特征,伴淋巴细胞、EOS 等炎症细胞渗出,免疫组化 CD1a、S-100、CD207(Langerin)以及 CD68 染色阳性。BAIF CD1a 阳性的细胞数>5% 提示为 PLCH。治疗应戒烟;对于严重或进行性加重的患者,需应用糖皮质激素治疗;激素联合细胞毒药物适用于弥漫性 PLCH 及进展性的 PLCH;终末期 PLCH 或合并肺动脉高压是肺移植适应证。对 BRAF 基因突变者,可考虑 BRAF 抑制剂维罗非尼、达拉非尼等治疗,或选用 BRAF 下游 MEK1/2 抑制剂曲美替尼等靶向药物治疗^[53]。

4. 药物相关 EPD^[54-55]: 多种药物可以引起 EPD, 药物引起呼吸系统疾病网站(www.pneumotox.com)列出了大量能引起 EPD 的药物。临床表现呈多样性,从轻微的 SPE 样表现到爆发性急性嗜酸粒细胞性肺炎(acute eosinophilic pneumonia, AEP)样表现,也可以表现为逐渐进展的 CEP 样表现。常见临床表现有呼吸系统症状及发热、皮疹、疲乏、关节痛等全身症状。伴 EOS 增多和系统症状的药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)综合征是一种严重药物不良反应,表现为发热、皮疹、EOS 增多和淋巴结肿大,可以累及肝、肾、肺等多器官。临床上没有明确的诊断标准,诊断的关键是相关用药史与临床表现的时序性以及外周血 EOS 计数,停用相应药物后缓解。治疗原则是停用相关的药物,大部分患者停用相应药物后可以缓解;如病情严重可短期使用糖皮质激素,有助于病情恢复。DRESS 综合征对全身糖皮质激素反应良好。

5. 放疗继发 EPD^[56-57]: 临床少见,常出现在放疗

结束之后 3~5 个月,多发生于既往有哮喘或过敏史的患者,多见于女性,几乎所有报道病例均为乳腺癌,主要症状是咳嗽和呼吸困难,文献报道血 EOS 常在 $1 \times 10^9/L$ 以上、BALF 中 EOS 多>40%,肺部放疗区域可见阴影,也有双肺受累,表现为游走性阴影。诊断应根据病史,血、BALF 中 EOS 增高及影像学表现,排除其他疾病。口服激素可迅速缓解,多无后遗症。有少部分患者在停药之后会复发。

二、起因不明的 EPD(特发性)

包括 IAEP、ICEP、原发性 SPE 和 IHES 等。

(一) IAEP^[7, 58-59]

临床特征为:起病急,常有呼吸困难和并发呼吸衰竭,血 EOS 通常不高, BALF 中的 EOS 显著增高(>25%),无复发。胸部影像学表现为:快速进展,大片肺磨玻璃密度影及实变影、肺小叶间隔增厚、“铺路石”征,多伴胸腔积液。诊断标准:(1)呼吸症状 ≤ 1 个月;(2)影像学显示肺部浸润性病灶;(3) BALF 中 EOS 的比例>25%,伴或不伴淋巴细胞和中性粒细胞比例升高,或肺组织活检见 EOS 浸润性肺炎;(4)排除其他 EPD,如 EGPA、HES、ABPA。治疗原则:(1)必须脱离可疑致敏原;(2)糖皮质激素治疗;起始治疗通常需要较大剂量(如甲泼尼龙 60~125 mg,每 6 小时 1 次,维持 24~48 h),通常数小时内呼吸系统症状就能缓解,呼吸衰竭纠正后在 2~4 周内逐渐减量并停用;1 个月内影像学即可完全吸收。

(二) ICEP^[60-61]

又称迁延型嗜酸粒细胞增多症,临床表现为慢性病程,通常为 2~6 个月,甚至超过 1 年;症状主要为慢性呼吸困难、咳嗽、发热和喘息;约 1/3 到 1/2 患者有过敏性鼻炎或鼻息肉等病史,2/3 有哮喘病史;伴血及 BALF 中 EOS 增高。影像学表现为弥漫性肺泡实变伴支气管气相和(或)磨玻璃影,尤其以外周分布为主,呈“反向肺水肿”征,复发常在原来的部位。诊断标准:(1)呼吸系统症状>2 周;(2) BALF 中可见较多的 EOS(>25%)、血 EOS 增多和(或)肺部 EOS 浸润的证据;(3)典型的胸部影像学表现;(4)排除已知引起 EPD 的原因(如药物、感染)。对于已接受糖皮质激素治疗的患者,临床评估时外周血或 BALF 中 EOS 可能无明显升高,在诊断时应尤其注意。糖皮质激素是最主要的治疗药物,常用初始剂量为泼尼松 40 mg/d。待症状好转和肺部病变吸收后逐渐减量,疗程 4~6 个月。在激素减量过程或停药后,患者病情易复发,但多对再次使用激素治疗反应良好。



(三)SPE^[61-63]

又称吕弗勒综合征(Löffler's syndrome),常见继发于寄生虫感染、药物等因素,约 1/3 为原发性。呼吸系统症状常较轻微,包括咳嗽、咳少许黏液痰等,偶可有喘息、呼吸困难等;全身症状较少和较轻,可有轻微不适感、一般不发热或仅有低热;血及 BALF 中 EOS 增高,病程呈自限性,3~4 周内自行痊愈。胸部影像学表现为密度较低、边缘模糊的小片或大片阴影,呈非节段性分布,下肺野较多见,可呈游走性。阴影通常在 1~2 周内消失,可在其他部位出现新病灶,但一般不超过 1 个月。诊断依据包括临床表现、影像学特征、外周血和 BALF 中 EOS 增多、病程演变规律和排他性诊断。治疗上应去除病因及诱因,对症治疗,一般不考虑使用糖皮质激素。

(四)IHES^[42, 64-66]

典型的临床表现包括隐袭出现的全身症状(衰弱、疲乏)、咳嗽及呼吸困难,常有皮肤、消化道、心脏、神经系统等多器官系统受累表现,伴血及 BALF 中 EOS 明显增高。影像学方面,肺部病变可有不明显,可出现一过性肺实变,偶见双肺结节影。当有心功能不全时,可出现继发的肺水肿和(或)胸腔积液。诊断时,需要:(1)特别重视除外血液系统疾病、家族性高嗜酸粒细胞增多、反应性嗜酸粒细胞增多症等;(2)血 EOS 绝对计数 $>1.5 \times 10^9/L$ 持续 ≥ 6 个月;多器官组织受累的证据。HES 一般以重要器官受累和功能障碍作为主要治疗指征。此外,推荐外周血 EOS $1.5 \sim 2.0 \times 10^9/L$ 开始治疗。如有心脏、神经、血栓并发症等,或 EOS 显著增多($>100 \times 10^9/L$)或快速升高,需立即治疗。治疗可参照中华医学会血液学分会《嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识》给予相应处理。

推荐意见 10:特发性 EPD 的诊断原则是先行排他性诊断,再根据疾病缓急、累及的器官和相关的病理结果,通过综合分析来诊断不同类型的特发性 EPD(2D)。初步诊断后,还需要纵向随访治疗反应来论证或调整诊断(2D)。

三、EPE

EPE,也称胸水嗜酸粒细胞增多症(pleural fluid eosinophilia, PFE),是一组胸水中 EOS 比例 $\geq 10\%$ 的临床综合征,可伴或不伴血 EOS 增多。EPE 可单发于胸腔或者是其他 EPD 的胸膜腔的表现,多为渗出性胸腔积液,约占渗出性胸腔积液的 5%~

16%^[67]。EPE 临床表现主要为胸痛、呼吸困难、咳嗽、发热或其他原发病症状,因病因不同而各有差异。若呼吸困难程度与胸水量不相称,应高度怀疑肺栓塞^[68],绝大多数未确诊的 EPE 患者应对肺栓塞进行排查,如果血 D-二聚体增高,应进一步做肺 CT 增强扫描或核医学肺通气/灌注检查。胸水性质为漏出液时,需注意心力衰竭、肝硬化继发的漏出性 EPE。

EPE 诊断后需进一步明确病因,与以下疾病鉴别:恶性嗜酸粒细胞性胸腔积液(malignant eosinophilic pleural effusion, MEPE)、血液肿瘤相关 EPE、气胸、血胸、结核性胸膜炎、寄生虫相关性胸腔积液(pleural parasitic infestations, PPI)^[69]或其他感染性疾病所致胸膜受累、风湿性疾病伴发胸腔积液、肺栓塞继发胸腔积液、心肝肾胰等基础疾病所致胸腔积液、良性石棉胸腔积液、药物或特殊物质接触引起的 EPE^[70]等。对于无其他疾病相关证据的患者可排除性诊断为 IEPE^[71-73]。

EPE 的治疗主要包括对症治疗和原发病治疗,对症治疗如胸腔穿刺抽液引流、缓解症状、预防胸膜肥厚;原发病治疗包括抗寄生虫、抗细菌、抗肿瘤等原发疾病;全身性糖皮质激素对 AEP、CEP、HES、IEPE 及创伤相关的 EPE 有效^[74]。

推荐意见 11:胸腔积液中 EOS 比例 $\geq 10\%$ 即可诊断 EPE。EPE 可由多种病因引起,需要积极寻找病因,并针对病因治疗。对于无其他疾病相关证据的患者可排除性诊断为 IEPE(2D)。

第六部分 展望

EPD 涉及多个不同学科,病因复杂。目前我国尚缺乏详尽的 EPD 的流行病学报道,人们对此类病还有很多方面认识的不足。本文是经过多学科专家组反复讨论,形成建议的临床排查流程。期盼能够给临床工作提供参考的同时,也能为建立疾病队列的病例资源库提供参考。同时,希望能够提高学界对 EPD 的关注,激励更多学者从多学科的角度,共同努力探索 EPD 的发病机制和优化诊治流程。展望未来,在探索 EPD 发生机制、EOS 在各疾病过程所起的作用和临床诊治标准方面,任重道远。

共识制定专家组

顾问:钟南山(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、呼吸疾病国家重点实验室、广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医学科);



黄晓军(北京大学人民医院、北京大学血液病研究所);
Kian Fan Chung(钟建恒,英国帝国理工大学心肺疾病研
究所)

组长:周新(上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症
医学科)

副组长:沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重
症医学科)

执笔人:张清玲(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学
中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、呼吸疾病国家
重点实验室、广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医学科)

成员(以姓氏拼音排序):蔡绍曦(南方医科大学南方医院呼
吸与危重症医学科);曾庆思(广州医科大学附属第一医院
放射科);陈淮(广州医科大学附属第一医院放射科);陈荣昌
(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、国家呼吸
系统疾病临床医学研究中心、呼吸疾病国家重点实验室、
广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医学科);深圳市人民医
院、深圳市呼吸疾病研究所);陈志华(浙江大学医学院附属
第二医院呼吸与危重症医学科);崇雨田(中山大学附属第
三医院感染性疾病科);代华平(中日友好医院呼吸与危重
症医学科);戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);
傅应云(深圳市人民医院、深圳市呼吸疾病研究所呼吸与
危重症医学科);顾莹莹(广州医科大学附属第一医院国家
呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院呼吸病理中心);郭雪君
(上海交通大学医学院附属新华医院呼吸内科);姜林娣(复
旦大学附属中山医院风湿免疫科);巨春蓉(广州医科大学附属
第一医院国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院呼
吸与危重症医学科);孔灵菲(中国医科大学附属第一医院
呼吸与危重症医学科);赖宁(广州医科大学附属第一医院
国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医
学科);李靖(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中
心、广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医学科);李雯(浙江
大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);梁振宇
(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、广州呼
吸健康研究院呼吸与危重症医学科);林炳亮(中山大学附
属第三医院感染性疾病科);刘先胜(华中科技大学同济医学
院附属同济医院呼吸内科);穆荣(北京大学第三医院风湿
免疫科);彭军(山东大学齐鲁医院血液科);邱晨(深圳市人
民医院、深圳市呼吸疾病研究所);沈虹(浙江大学医学院附
属第二医院肿瘤内科);孙永昌(北京大学第三医院呼吸与
危重症医学科);谭获(广州医科大学附属第一医院血液
科);陶爱林(广州医科大学附属第二医院过敏反应科、呼吸
疾病国家重点实验室、广东省过敏反应与免疫重点实验
室);田新平(北京协和医院风湿免疫科);汪金林(广州医
科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研
究院呼吸与危重症医学科);王春燕(广州医科大学附属第
一医院血液科);王秋萍(中国人民解放军东部战区总医院耳
鼻咽喉科);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科);谢佳星
(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、广州呼

健康研究院呼吸与危重症医学科);叶枫(广州医科大学附
属第一医院国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院呼
吸与危重症医学科);叶珊慧(广州医科大学附属第一医院风
湿科);应颂敏(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重
症医学科);喻清和(广州医科大学附属第一医院中医科);
张清玲(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、广
州呼吸健康研究院呼吸与危重症医学科);张文(北京协和
医院风湿免疫科);张筱嫻(广州医科大学附属第一医院国
家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医
学科);周露茜(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中
心、广州呼吸健康研究院呼吸与危重症医学科)

秘书处成员(以姓氏拼音排序):邓振安、董聪、黄培楷、
黄伟华、李游、廖永康、林慧敏、欧昌星、丘敏枝、苏小芬、
王璐琳、魏书珊、文俊杰、吴鹏辉、薛玲娜、杨晓婧(广州医
科大学附属第一医院国家呼吸医学中心、国家呼吸系统疾病
临床医学研究中心、呼吸疾病国家重点实验室、广州呼吸健
康研究院呼吸与危重症医学科);马健娟(广州医科大学附
属第一医院国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院呼
吸与危重症医学科);贵州医科大学附属医院儿科血液专科)

参与讨论专家(以姓氏拼音排序):曹会娟、揭育胜(中山大
学附属第三医院感染性疾病科);陈乐锋(中山大学孙逸仙
纪念医院风湿免疫科);陈启宪(珠海市人民医院、暨南大学
附属珠海医院呼吸与危重症医学科);陈伟、施涛(中国人民
解放军东部战区总医院耳鼻咽喉科);冯琦(山东大学齐鲁
医院血液科);付悦(中国医科大学附属第一医院呼吸与危
重症医学科);胡秋蓉、马冉、沈盼晓、时旭、王万钧、杨峰、
朱政(广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心);
梁世秀、赵海金(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医
学科);马莉莉(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);王婧(北
京大学人民医院、北京大学血液病研究所);王娟(浙江大学
医学院附属第二医院肿瘤内科);王荧(苏州大学附属第
一医院血液科);夏旻(浙江大学医学院附属第二医院呼吸
与危重症医学科);张霞(北京协和医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Price M, Gilman MD, Carter BW, et al. Imaging of eosinophilic lung diseases[J]. Radiol Clin North Am, 2016, 54(6):1151-1164. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.05.008.
- [2] Bernheim A, McLoud T. A review of clinical and imaging findings in eosinophilic lung diseases[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208(5): 1002-1010. DOI: 10.2214/AJR.16.17315.
- [3] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [4] 黄笛,黄瑞秀,郭晨煜,等.临床实践指南制定方法——证据分级与推荐强度[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(7): 769-776. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.01.



- [5] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1921-1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
- [6] Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(6): 1397-1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
- [7] Cottin V. Eosinophilic lung diseases [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3): 535-556. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.015.
- [8] Fernández Pérez ER, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases [J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(6): 1163-1187. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.08.006.
- [9] Ferreiro L, San José E, González-Barcala FJ, et al. Eosinophilic pleural effusion: incidence, etiology and prognostic significance [J]. *Arch Bronconeumol*, 2011, 47(10):504-509. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.06.011.
- [10] Bhatt NY, Allen JN. Update on eosinophilic lung diseases [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(5): 555-571. DOI: 10.1055/s-0032-1325164.
- [11] MacGinley R, Champion De Crespigny PJ, Gutman T, et al. KHA-CARI Guideline recommendations for renal biopsy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(12):1205-1213. DOI: 10.1111/nep.13662.
- [12] 全国人体重要寄生虫病现状调查办公室. 全国人体重要寄生虫病现状调查报告 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2005, 23(z1):332-340. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7423.2005.z1.004.
- [13] Torgerson PR, Devleeschauwer B, Praet N, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: a data synthesis [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(12): e1001920. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001920.
- [14] Kapoor S. Katayama syndrome in patients with schistosomiasis [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2014, 4(3): 244. DOI: 10.1016/S2221-1691(14)60239-2.
- [15] Ross AG, Vickers D, Olds GR, et al. Katayama syndrome [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(3): 218-224. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70053-1.
- [16] Dillon R, Riedel DJ. Strongyloid hyperinfection [J]. *Am J Med*, 2018, 131(10): e411-e412. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.033.
- [17] Ranasuriya G, Mian A, Boujaoude Z, et al. Pulmonary toxocariasis: a case report and literature review [J]. *Infection*, 2014, 42(3): 575-578. DOI: 10.1007/s15010-014-0587-3.
- [18] Carpio A, Romo ML, Parkhouse RM, et al. Parasitic diseases of the central nervous system: lessons for clinicians and policy makers [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(4):401-414. DOI: 10.1586/14737175.2016.1155454.
- [19] Hino A, Maruyama H, Kikuchi T. A novel method to assess the biodiversity of parasites using 18S rDNA Illumina sequencing; parasitome analysis method [J]. *Parasitol Int*, 2016, 65(5 Pt B): 572-575. DOI: 10.1016/j.parint.2016.01.009.
- [20] Hong ST. Albendazole and praziquantel: review and safety monitoring in Korea [J]. *Infect Chemother*, 2018, 50(1): 1-10. DOI: 10.3947/ic.2018.50.1.1.
- [21] Mejia-Zuluaga M, Rosas S, Posada Vélez V, et al. Hypereosinophilia secondary to disseminated paracoccidioidomycosis [J]. *Am J Case Rep*, 2017, 18: 1114-1117. DOI: 10.12659/ajcr.904520.
- [22] Kudo F, Ohta H, Nagai Y, et al. A young immunocompetent patient with spontaneous aspergillus empyema who developed severe eosinophilia [J]. *Respir Med Case Rep*, 2017, 22:220-223. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.08.022.
- [23] Joosten SA, Hannan L, Heroit G, et al. *Penicillium marneffei* presenting as an obstructing endobronchial lesion in an immunocompetent host [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(6): 1540-1543. DOI: 10.1183/09031936.00156911.
- [24] Kim DW, Heo ST, Jeon SY, et al. Invasive paranasal mucormycosis with peripheral eosinophilia in an immunocompetent patient [J]. *Med Mycol*, 2010, 48(2): 406-409. DOI: 10.1080/13693780903177790.
- [25] 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘专家组, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(3):179-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.007.
- [26] Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. [2021-07-08]. <https://ginasthma.org/>.
- [27] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 703-708. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.08.007.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管哮喘曲霉病诊治专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(34): 2650-2656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.34.003.
- [29] Sehgal IS, Agarwal R. Specific IgE is better than skin testing for detecting aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma [J]. *Chest*, 2015, 147(5): e194. DOI: 10.1378/chest.15-0069.
- [30] Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61105. DOI: 10.1371/journal.pone.0061105.
- [31] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(7): 514-521. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.07.002.
- [32] Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8):1366-1383. DOI: 10.1002/art.41773.
- [33] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 1-14. DOI: 10.1007/s10165-011-0508-6.
- [34] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 315-347. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
- [35] Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease [J]. *Respir Investig*, 2016, 54(2): 130-132. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.
- [36] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 77-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.



- [37] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG₄ 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(3): 192-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726.
- [38] Buder K, Ruppert S, Trautmann A, et al. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura's disease—a clinical and histopathological comparison[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2014, 12(3): 224-228. DOI: 10.1111/ddg.12257_suppl.
- [39] Hertzman PA, Clauw DJ, Duffy J, et al. Rigorous new approach to constructing a gold standard for validating new diagnostic criteria, as exemplified by the eosinophilia-myalgia syndrome [J]. Arch Intern Med, 2001, 161(19): 2301-2306. DOI: 10.1001/archinte.161.19.2301.
- [40] Das J, Chinoy H, Dick J, et al. A literature review of eosinophilic fasciitis with an illustrative case[J]. Curr Rheumatol Rev, 2017, 13(2): 113-120. DOI: 10.2174/1573397112666161007154703.
- [41] Pinal-Fernandez I, Selva-O' CA, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 379-382. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.019.
- [42] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7): 561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.001.
- [43] Cordier JF, Cottin V, Khouatra C, et al. Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognised syndrome [J]. Eur Respir J, 2013, 41(5): 1126-1134. DOI: 10.1183/09031936.00099812.
- [44] Kobayashi T, Inoue H, Mio T. Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis clinically mimicking diffuse panbronchiolitis: four-year follow-up[J]. Intern Med, 2015, 54(9): 1091-1094. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3767.
- [45] Özdemir C, Sökücü SN. Bronchocentric granulomatosis in an immunocompetent patient[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2018, 54(1): 45-46. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.017.
- [46] Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction, and hypersensitivity reactions to fungi[J]. Am Rev Respir Dis, 1975, 111(4): 497-537. DOI: 10.1164/arrd.1975.111.4.497.
- [47] Ward S, Heyneman LE, Flint JD, et al. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients[J]. Clin Radiol, 2000, 55(4): 296-300. DOI: 10.1053/crad.1999.0380.
- [48] Westhoff M, Welim B, Müller KM. Bronchocentric granulomatosis[J]. Pneumologie, 2005, 59(11): 804-810. DOI: 10.1055/s-2005-915590.
- [49] Danila E, Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies[J]. Intern Med, 2008, 47(24): 2121-2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.
- [50] Frechen D, Smith J, Cornelissen C, et al. Differential diagnosis and therapy of pulmonary diseases with angitis and granulomatosis[J]. Pneumologie, 2011, 65(11): 675-683, 684. DOI: 10.1055/s-0030-1256896.
- [51] Luis Ciales J, Palomino LE, Sandoval-Zárate J. Langerhans cell histiocytosis. Pulmonary parenchyma involvement[J]. Gac Med Mex, 2000, 136(4): 387-388.
- [52] Jouenne F, Chevret S, Bugnet E, et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement [J]. Eur Respir J, 2020, 55(2). DOI: 10.1183/13993003.01190-2019.
- [53] Radzikowska E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 582581. DOI: 10.3389/fmed.2020.582581.
- [54] Cooper JA, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs[J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(2): 321-340. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.2.321.
- [55] Cooper JA, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs[J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(3): 488-505. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.3.488.
- [56] Cottin V, Frogner R, Monnot H, et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer[J]. Eur Respir J, 2004, 23(1): 9-13. DOI: 10.1183/09031936.03.00071303.
- [57] Chaaban S, Salloum V. Chronic eosinophilic pneumonia in a breast cancer patient post-radiation therapy: a case report[J]. Respir Care, 2014, 59(5): e81-e83. DOI: 10.4187/respcare.02458.
- [58] De Giacomi F, Vassallo R, Yi ES, et al. Acute eosinophilic pneumonia. causes, diagnosis, and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(6): 728-736. DOI: 10.1164/rccm.201710-1967CI.
- [59] De Giacomi F, Decker PA, Vassallo R, et al. Acute eosinophilic pneumonia: correlation of clinical characteristics with underlying cause[J]. Chest, 2017, 152(2): 379-385. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.001.
- [60] Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-1-11.
- [61] Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias[J]. Allergy, 2005, 60(7): 841-857. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00812.x.
- [62] Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview[J]. Radiographics, 2007, 27(3): 617-639. DOI: 10.1148/rgr.273065051.
- [63] Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia[J]. J Bras Pneumol, 2009, 35(6): 561-573. DOI: 10.1590/s1806-37132009000600010.
- [64] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6): 1319-1325. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.022.
- [65] Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. Blood, 1994, 83(10): 2759-2779.
- [66] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2017, 92(11): 1243-1259. DOI: 10.1002/ajh.24880.
- [67] Ferreira L, San José E, González-Barcala FJ, et al. Eosinophilic pleural effusion: incidence, etiology and prognostic significance[J]. Arch Bronconeumol, 2011, 47(10): 504-509. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.06.011.
- [68] Kalomenidis I, Light RW. Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions[J]. Curr Opin Pulm Med, 2004, 10(4): 289-293. DOI: 10.1097/01.mcp.0000127902.37822.13.
- [69] Wang J, Luo W, Shen P, et al. Retrospective study of pleural parasitic infestations: a practical diagnostic approach[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 576. DOI: 10.1186/s12879-019-4179-9.



- [70] Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease[J]. Clin Chest Med, 2004, 25(1): 141-153. DOI: 10.1016/S0272-5231(03)00125-4.
- [71] Mitrović J, Anić B, Vergles JM. Idiopathic eosinophilic pleural effusion--case report[J]. Lijec Vjesn, 2012, 134(7-8):215-217.
- [72] 李虹, 殷少军. 嗜酸细胞增多性胸腔积液诊断和病因鉴别诊断[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(12):1082-1085.DOI: 10.7504/nk2016110601.
- [73] Luo W, Zeng Y, Shen P, et al. Diagnostic procedure for idiopathic eosinophilic pleural effusion: a single-center experience[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 82. DOI: 10.1186/s12890-020-1108-z.
- [74] Harrow EM. Eosinophilic pleural effusion in a patient with chronic eosinophilic pneumonia[J]. J Maine Med Assoc, 1980, 71(8):241-243.

· 文献速览 ·

计算机导航辅助全膝关节置换术与传统手术的结果比较： 一项双中心对照回顾性临床研究

Zampogna B, Campi S, Torre G, et al. Outcomes of computer-assisted total knee arthroplasty compared to conventional TKA: a bicentric controlled retrospective clinical study [J]. J Clin Med, 2021, 10(15).DOI: 10.3390/jcm10153352.

在过去的几十年里,全膝关节置换术(TKA)被认为是减轻重度骨关节炎等患者疼痛和恢复其关节功能的有效解决方案,因此TKA越来越普遍。然而,仍有20%左右的患者TKA术后不满意。假体安放精准性仍被认为是改善患者术后临床功能和提高术后患者满意度的关键因素之一。其中,计算机导航辅助(CAS)TKA被认为可辅助临床医师进行更为精准的假体安放。然而,目前对CAS在TKA中的应用效果评价的研究结论不一,且随访时间太短。因此,本研究的目的比较CAS辅助TKA与传统TKA在围手术期情况、术后临床功能情况和假体影像学指标的差异。

本研究是一项在意大利罗马生物医学自由大学骨科和意大利墨西拿骨科创伤临床研究所进行的双中心回顾性临床对照研究。研究将2017年1月至2018年12月的TKA患者分为CAS组和传统手术组,其中CAS组使用Exactech GPS计算机导航系统,这是一种被动的、不需要影像资料的计算机导航系统。使用以下评价指标对两组患者进行比较:(1)围手术期指标:患者一般信息、手术时间、术中出血量、围手术期并发症等;(2)临床功能指标:简明健康状况调

查量表(SF-12)、牛津膝关节评分(OKS)、膝关节协会评分(KSS)和人工关节遗忘评分(FJS-12);(3)影像学指标:髌膝踝角(HKA)、冠状面股骨组件角和冠状面胫骨组件角。

研究共纳入103例患者,其中CAS组42例(平均随访3.05年),传统手术组61例(平均随访2.99年)。在围手术期指标方面,CAS组手术时间长于传统手术组[(86.6±5.26)min比(62.5±6.94)min, $P<0.001$]。CAS组出血较少,但差异并无统计学意义。两组患者随访期内的假体生存率差异等也无统计学意义。术后2年时CAS组与传统手术组OKS、KSS、FJS-12的差异均无统计学意义(均 $P>0.01$)。两组患者术后HKA、冠状面股骨组件角和冠状面胫骨组件角偏移的绝对值差异也无统计学意义(均 $P>0.01$)。

综上,本研究并未发现CAS-TKA与传统TKA在患者临床功能恢复和放射学假体位置精准性方面存在差异。未来需要设计更严谨的随机对照研究,扩大样本量,并延长随访时间,进行进一步研究。

(编译:何宜蓁 王鑫光 田华 北京大学第三医院骨科)

