

2007,13(8):807-815.

[18] Yong D,Shin JH,Kim S,et al. High prevalence of PER-1 extended-spectrum β -lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2003,47(5):1749-1751.

[19] Lim YM,Shin KS,Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *acinetobacter* isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 2007,45(3):902-905.

[20] Jawad A,Seifert H,Snelling AM,et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces:comparison of outbreak and sporadic isolates [J]. *J Clin Microbiol*,1998,36(7):1938-1941.

[21] Richards JJ,Reed CS,Melander C. Effects of N-pyrrole substitution on the anti-biofilm activities of oroidin derivatives against *Acinetobacter baumannii* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2008,18(15):4325-4327.

[22] Tomaras AP,Flaqler MJ,Dorsey CW,et al. Characterization of a

two-component regulatory system from *Acinetobacter baumannii* that controls biofilm formation and cellular morphology [J]. *Microbiology*,2008,154(Pt 11):3398-3409.

[23] Espinal P,Marti S,Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces [J]. *J Hosp Infect*,2012,80(1):56-60.

[24] Sahu PK,Iyer PS,Gaikwad MB,et al. An MFS Transporter-Like ORF from MDR *Acinetobacter baumannii* AIIMS 7 Is Associated with Adherence and Biofilm Formation on Biotic/Abiotic Surface [J]. *Int J Microbiol*,2012:490647.

[25] 金茜,杨青,胡海棠,等. 美罗培南联合舒巴坦对鲍曼不动杆菌体外抗菌活性的研究 [J]. *中华医学检验医学杂志*,2011,34(11):979-983.

(收稿日期:2013-02-19)

• 综 述 •

嗜酸性粒细胞增多与临床研究进展

宋 瑶 综述,朱朝敏[△]审校
(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科,重庆 400014)

关键词:嗜酸性粒细胞; 病因; 机制
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 10. 031 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)10-1268-03

嗜酸性粒细胞(EOS)增多是临床中较常见的血细胞改变,EOS 增多机制复杂,病因众多,治疗方案因其病因不同而差异较大。因此,EOS 增多的机制及病因探讨意义重大。

1 嗜酸性粒细胞增多发病机制

EOS 起源于骨髓造血干细胞分化的嗜酸性粒细胞集落形成单位,进而发育分化为成熟 EOS。整个发育成熟过程受到 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 3 种细胞因子的影响。3 种细胞因子中任何一种或几种过度产生即可出现 EOS 增多。由辅助性 T 细胞 2 产生的 IL-5 能特异性地促进其分化、发育、成熟和释放,在 EOS 生成增多中最为重要。有研究报道 IL-5 与 EOS 数量呈正相关^[1]。

此外,IL-5 还可促进 EOS 趋化、活化及释放炎症介质。活化的 EOS 有致炎与细胞毒效应。EOS 可抑制嗜碱性粒细胞和肥大细胞合成与释放活性物质,吞噬释放颗粒,并分泌组胺酶破坏组胺,从而起到限制过敏反应的作用。EOS 也参与对蠕虫的免疫反应,借助细胞表面的 Fc 受体和 C3 受体粘着于蠕虫体上,并释放颗粒内所含的碱性蛋白和过氧化物酶等酶类损伤蠕虫体。在嗜酸性细胞胃肠炎中,机体产生一系列细胞因子包括 IL-5 以及嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin),选择性调节 EOS 向炎症部位聚集与激活,尤其是 eotaxin-1 在 EOS 向胃肠道聚集中扮演重要角色。在用口服抗原建立胃肠道 EOS 浸润的小鼠模型中发现,eotaxin-1 缺陷的小鼠中,其胃肠道 EOS 聚集受到影响。相反,在无 eotaxin-1 缺陷的暴露小鼠中出现胃肠道 EOS 浸润^[2]。在局部组织聚集的 EOS 脱颗粒,释放毒性炎症介质,包括碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶以及嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素,还可合成血小板激活因子、白三烯等血管活性物质,进而导致组织破坏和更多 EOS 聚集^[3]。

2 外周血嗜酸性粒细胞增多分度

外周血 EOS 绝对计数大于 $0.5 \times 10^9/L$ 时为嗜酸性粒细胞增多。嗜酸性粒细胞增多分为轻、中、重 3 度。其中轻度:EOS 绝对计数 $(0.5 \sim 1.5) \times 10^9/L$;中度:EOS 绝对计数 $(1.5 \sim 5.0) \times 10^9/L$;重度:EOS 绝对计数大于 $5.0 \times 10^9/L$ ^[4]。

3 外周血嗜酸性粒细胞增多常见疾病

3.1 过敏反应性疾病 过敏反应性疾病包括支气管哮喘、过敏反应性鼻炎、药物过敏、荨麻疹、血管神经性水肿、特应性皮炎等。过敏反应是外周血 EOS 增多的常见原因之一。在李敦臣等^[5]研究的 40 例外周血 EOS 增高患者中,过敏反应性疾病占 30%,仅次于感染性疾病尤其是寄生虫感染。

外周血 EOS 增高在过敏反应性疾病中是一过性的。陈曦等^[6]对过敏反应性疾病不同时期血 EOS 水平进行研究,发现 EOS 仅在发病 1~2 d 增高,而在发病 1~6 h 及 1 周后与正常对照组差异无统计学意义,其中 1~2 d 的血 EOS($\bar{x} \pm s$)在支气管哮喘组、过敏性鼻炎组、慢性荨麻疹组、花粉症组、过敏性皮炎组分别是 $(620 \pm 325) \times 10^6/L$ 、 $(560 \pm 122) \times 10^6/L$ 、 $(720 \pm 374) \times 10^6/L$ 、 $(650 \pm 278) \times 10^6/L$ 、 $(880 \pm 482) \times 10^6/L$ 。

过敏反应性疾病的外周血 EOS 数量与临床症状密切相关。Jenerowicz 等^[7]报道重度变应性皮炎比较到中度的变应性皮炎外周血 EOS 增高明显。Massanari 等^[8]在 omalizumab(抗 IgE 单克隆抗体)治疗变应性哮喘研究中观察到临床症状的好转伴随着 EOS 的下降,相反临床症状的恶化伴随着 EOS 的升高。Yüksel 等^[9]在孟鲁斯特治疗儿童支气管哮喘的研究中报道,孟鲁斯特治疗 4 周后患儿临床参数及肺功能得到改善,伴随着 EOS 的下降,但均无统计学意义,考虑可能与 EOS

活化相关。外周血 EOS 数量并不代表活化的 EOS,只有活化的 EOS 才具有致炎与细胞毒效应。

3.2 寄生虫感染 寄生虫感染是引起 EOS 增多的又一常见病因,在李敦臣等^[5]的研究中发现外周血 EOS 增多的 40 例患者中寄生虫感染占 32.5%。寄生虫感染包括肺吸虫、蛔虫、钩虫、丝虫、绦虫、血吸虫,均可引起外周血 EOS 增多。陈韶红等^[10]在 89 例并殖吸虫感染患者的临床研究中发现,有 93.2% 的患者外周血 EOS 增高,其阳性率比痰卵检测及抗体检测高,提示有较高的敏感度。其中,89.8% 的患者外周血 EOS 以轻中度升高为主。

外周血 EOS 数量往往可作为评估疗效的一个参考指标。黄仁刚等^[11]在肝脏寄生虫感染临床分析中,血 EOS 在治疗前与吡喹酮治疗 5~7 d 后分别为 $(5.69 \pm 7.46) \times 10^9/L$ 和 $(2.09 \pm 1.74) \times 10^9/L$,差异有统计学意义。

有研究发现寄生虫感染者外周血 EOS 增高程度在不同年龄人群有差异。Mazur-Melewska 等^[12]在 Toxocara (弓蛔虫)感染患儿临床研究中发现,EOS 均数在 0~3 岁、4~6 岁、7~10 岁、11~15 岁、15~18 岁分别是 $4.023/\mu L$ 、 $5.96/\mu L$ 、 $5.34/\mu L$ 、 $2.94/\mu L$ 、 $2.63/\mu L$,EOS 升高在幼儿中表现更加明显,而在年长儿中 EOS 增高不明显。

3.3 嗜酸性细胞胃肠炎(EG) 在 EG 患者中,约 70%~80% 会出现外周血 EOS 增高^[13-15],外周血 EOS 增多伴有消化道症状是 EG 诊断重要线索。而腹痛、腹泻为最常见消化道表现^[13,15]。Hogan 等^[2]在动物实验中发现,胃肠道 EOS 浸润小鼠出现胃肠道功能紊乱,包括巨胃、食物排空延迟、体质量下降等表现。有研究根据 EOS 浸润程度将 EG 分为黏膜型、肌层型以及浆膜型。其中黏膜型最常见,以恶心、呕吐、腹痛、腹泻及消瘦为主要表现;肌层型次之,常表现为间歇性梗阻;浆膜型最少见,明显的 EOS 升高、腹水以及糖皮质激素治疗敏感的患者常为浆膜型^[16]。尽管病变可发生在胃肠道任何部位,但累及胃与近端小肠多见。樊景云等^[17]在嗜酸性细胞胃肠炎 30a 中文文献回顾分析中报道,82.2% 显示胃黏膜有病变,其中胃黏膜病变以胃窦为主,小肠病变者占 66.4%。

Tien 等^[14]在对儿童 EG 临床研究中指出,当出现周围血 EOS 增多、大便隐血阳性、贫血时需警惕 EG,内镜检查是必要的。但是外周血 EOS 数量会随着病情变化而波动,且约有 20% 的患者在整个病程中未见外周血 EOS 增多^[13-14],无外周血 EOS 增高者也不能完全排除 EG,内镜下活检胃肠道黏膜组织有 EOS 浸润(>20 个/HP)才是诊断关键。而内镜表现不具有特异度,包括充血红斑、水肿、结节、溃疡等,且病变散在分布,由于其浸润呈局灶性,故多点活检(6 点以上)可提高诊断率^[13,18]。

3.4 高嗜酸性粒细胞综合征(HES) HES 表现为一组不明原因的血及组织 EOS 增多伴多种多样临床症状的综合征。1975 年 Chusid 等^[19]首次提出 HES 诊断标准:(1)外周血 EOS 增多,持续 6 个月大于或等于 $1.5 \times 10^9/L$;(2)排除寄生虫感染、过敏反应以及其他已知原因的 EOS 增多;(3)存在与高 EOS 相关的器官损伤及功能紊乱。此诊断标准用时长,通常在出现严重的临床表现后才明确诊断并治疗。但此时,疾病通常发展到多器官功能损害甚至衰竭阶段。所以,近年来有研究者提出持续 6 个月的 EOS 增高不是诊断所必须,只要 EOS 绝对计数大于或等于 $1.5 \times 10^9/L$,在短期内可排除其他原因引起的 EOS 增多时即可考虑。在疾病早期,靶器官损害亦不是诊断的必要条件。Simon 等^[20]提出新的诊断标准:(1)至少 2 次不同时间血 EOS 绝对计数大于或等于 $1.5 \times 10^9/L$,或者有

显著 EOS 增多相关的组织器官损伤表现和显著血液中 EOS 增高;(2)排除继发性 EOS 增高,比如寄生虫或者病毒感染、过敏反应性疾病、药物介导的 EOS 增高、肾上腺功能减退、肿瘤。HES 临床表现均与 EOS 过度增多,释放细胞因子引起靶器官损伤有关。常见受累器官有皮肤、肺、胃肠道、心脏和神经系统,往往累及心脏与神经系统者预后差。综合评估病情时,行心脏彩超、消化内镜、胸片、肺功能、脑电图等检查是必要的。Ogbogu 等^[21]在一回顾性研究中报道 188 例 HES 患者,其中皮肤最常受累(37%),其次为肺(25%)与胃肠道(14%),小于 5% 的患者在诊断时即有心脏表现。目前治疗主要为减少 EOS 计数,减少脏器损伤。糖皮质激素是目前 HES 治疗的一线用药。予以糖皮质激素治疗能在短时间内有效的降低 EOS 数量。Ogbogu 等^[21]报道,在 141 例 HES 中,予以糖皮质激素单药治疗者有 85% 可获得完全或部分缓解。其中,强的松每天最大剂量最高可达 625 mg。在予以强的松治疗的 179 名患者中,有 72% 的患者进行维持治疗,每天维持剂量从 1~40 mg 不等,其中位数为 10 mg,疗程从 2 月到 20 年不等。而对于经糖皮质激素治疗无效者,则予以羟基脲或 α 干扰素联合糖皮质激素治疗,分别有 69%(25/36)和 75%(18/24)的患者可获得完全或部分缓解。当症状控制,EOS 绝对计数小于 $1.5 \times 10^9/L$ 时可考虑激素减量。而当症状反复、有器官损伤或者强的松维持治疗量大于 10 mg/d 而 EOS 依然显著增高时,需考虑加用其他药物治疗。

3.5 其他 肿瘤可引起 EOS 增多,包括实体肿瘤与血液肿瘤,尤其在一些特殊染色体或融合基因的白血病中可见 EOS 增多。有报道,合并有 EOS 增多的肿瘤一般已存在转移,预后差^[22]。但也有人提出 EOS 具有抗肿瘤作用。Costain 等^[23]从寄生虫感染小鼠体内分离出的 EOS 在体外与同源小鼠肿瘤细胞作用,发现可以在体外杀伤和溶解同源小鼠肿瘤细胞,从而提出 EOS 可诱导肿瘤细胞凋亡。

隐球菌感染者出现 EOS 增多时需警惕全身播散性隐球菌病可能。朱燕凤^[24]总结 5 例全身播散性隐球菌感染患者临床表现及转归情况,所有患者皆有 EOS 升高,但外周血 EOS 增高程度不等,最低者为 $0.9 \times 10^9/L$,最高者可达 $22.7 \times 10^9/L$,且在治疗后 EOS 数量皆有明显下降。EOS 是否在所有类型隐球菌病中都有增多的表现,以及 EOS 数量是否可评估临床疗效与预后,有待进一步临床观察。

4 小 结

外周血嗜酸性粒细胞增多常可见于各种过敏性疾病、寄生虫感染、嗜酸性细胞胃肠炎、高嗜酸性粒细胞综合征、肿瘤以及全身播散性隐球菌病,且临床表现各异。虽然其增多无特异度,但可为临床工作者提供诊疗思路,有助于疾病的早期诊断及治疗。嗜酸性粒细胞增多的意义还有待大量实验及临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] Zhang H, Zhang DL, Zhao JJ, et al. Significance of the examination of path between eosinophils in peripheral blood and marrow stem cells for evaluating the effect of hormone therapy in patients with allergic rhinitis[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2008, 43(7): 490-493.
- [2] Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation[J]. Nat Immunol, 2001, 2(4): 353-360.
- [3] Freeman HJ. Longstanding eosinophilic gastroenteritis of more

than 20 years[J]. Can J Gastroenterol, 2009, 23(9): 632-634.

[4] Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(1): 39-44.

[5] 李敦臣, 姜荣燕. 40 例儿童嗜酸性粒细胞增多症临床分析及远期随访[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2009, 14(3): 141-142.

[6] 陈曦, 刘灿, 翁义锐, 等. 过敏反应性疾病不同时期总 IgE 及 EOS 水平的探讨[J]. 中原医刊, 2006, 33(6): 85-86.

[7] Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Peripheral blood eosinophilia in atopic dermatitis[J]. Acta Dermatovenereol Alp Paenonica Adriat, 2007, 16(2): 47-52.

[8] Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma[J]. Respir Med, 2010, 104(2): 188-196.

[9] Yüksel B, Aydemir C, Ustündag G, et al. The effect of treatment with montelukast on levels of serum interleukin-10, eosinophil cationic protein, blood eosinophil counts, and clinical parameters in children with asthma[J]. Turk J pediatr, 2009, 51(5): 460-465.

[10] 陈韶红, 李浩, 陈家旭, 等. 对并殖吸虫病患者外周血中嗜酸性粒细胞相关性的初步观察[J]. 中国兽医寄生虫病, 2007, 15(1): 17-19.

[11] 黄仁刚, 江南, 杨兴祥, 等. 肝脏寄生虫感染 48 例临床分析[J]. 四川医学, 2012, 33(4): 608-611.

[12] Mazur-Melewska K, Mania A, Figlerowicz M, et al. The influence of age on a clinical presentation of Toxocara spp. infection in children[J]. Ann Agric Environ Med, 2012, 19(2): 233-236.

[13] Jeon EJ, Lee KM, Jung DY, et al. Clinical characteristics of 17 cases of eosinophilic gastroenteritis[J]. Korean J Gastroenterol, 2010, 55(6): 361-367.

[14] Tien FM, Wu JF, Jeng YM, et al. Clinical Features and Treatment Responses of Children With Eosinophilic Gastroenteritis[J]. Pediatr Neonatol, 2011, 52(5): 272-278.

[15] Maâmour N, Guellouz S, Belkahla N, et al. Eosinophilic gastroenteritis[J]. Rev Med Interne, 2012, 33(8): 421-425.

[16] Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, et al. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17): 2156-2161.

[17] 樊景云, 黄宗文, 郭佳, 等. 嗜酸性胃肠炎 30 a 中文文献回顾分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(28): 6758-6760.

[18] 陶利萍, 吴小丽, 黄智铭. 嗜酸性细胞性胃肠炎的临床及内镜特点分析[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(21): 3922-3924.

[19] Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature[J]. Medicine, 1975, 54(1): 1-27.

[20] Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(1): 45-49.

[21] 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.

[22] El-Osta H, El-Haddad P, Nabbout N. Lung carcinoma associated with excessive eosinophilia[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(20): 3456-3457.

[23] Costain DJ, Guha AK, Liwski RS, et al. Murine hypodense eosinophils induce tumour cell apoptosis by a granzyme B-dependent mechanism[J]. Cancer Immunol Immunother, 2001, 50(6): 293-299.

[24] 朱燕凤. 外周血嗜酸性粒细胞对隐球菌病疗效评估的展望[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(4): 49-51.

(收稿日期: 2013-01-12)

(上接第 1257 页)

国外很多国家已将不规则抗体筛查列入血液制品常规检验, 而我国尚未要求对血液制品中的不规则抗体进行筛查。血浆及血小板的输注原则是按照 ABO 血型相容输注, 不进行交叉配血。而多数血站在未对 RhD 阴性献血者血液进行抗体筛查的情况下, 就将血浆或血小板用于临床 RhD 阳性患者输注, 当输注的血液制品中含有不规则抗体时(如抗-D、-C), 则可能会引起急性或迟发性输血反应。因此为避免患者输用含有不规则抗体血液制品而引起输血反应, 采供血机构有必要考虑先对 RhD 阴性血浆进行抗体筛查, 特别是对有妊娠史或输血史的献血者进行不规则抗体筛选。对含有不规则抗体的血液, 可以使用洗涤红细胞, 从而避免血源的浪费, 提高输血的安全性和有效性, 减少临床输血不良反应及抗体的产生。

(志谢: 本研究受到深圳市血液中心输血研究所的支持, 在此对他们表示诚恳的谢意。)

参考文献

[1] 杨波. Rh 血型系统的多态性研究进展[J]. 中国输血杂志, 2007, 20(4): 355-358.

[2] 胡继征, 陆典瑞, 李启辉, 等. 全自动微板法筛查献血者 Rh 血型 D 抗原的检测方法[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2005, 23(4): 251.

[3] 赵桐茂. RhD 抗原变异体及其在输血中的意义[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(1): 1-4.

[4] Gassner C, Doescher A, Drnovsek TD, et al. Presence of RHD in

serologically D-, C/E+ individuals: a European multicenter study[J]. Transfusion, 2005, 45(4): 527-538.

[5] Daniels G, Poole J. Partial D and weak D: can they be distinguished[J]. Transfus Med, 2007, 17(2): 145-146.

[6] Avent ND, Martin PG, Arm strong-F isher SS, et al. Evidence of genetic diversity underlying Rh D-, weak D (Du), and partial D phenotypes as determined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the RHD gene[J]. Blood, 1997, 89(7): 2568-2577.

[7] Shao CP, Xiong W, Zhou YY. Multiple isoforms excluding normal RhD mRNA detected in Rh blood group Del phenotype with RHD 1227A allele[J]. Transfus Apher Sci, 2006, 34(2): 145-152.

[8] Wagner T, Kormoczi GF, Buchta C, et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells[J]. Transfusion, 2005, 45(4): 520-526.

[9] 庄杰, 赵龙友, 纪勇平, 等. 丽水市 Rh 阴性献血者血清学表型和不规则抗体调查[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(6): 578-579.

[10] 周国平, 谢云峥, 向东, 等. 上海市 Rh 阴性献血者 D 变异型与不规则抗体调查[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(3): 233-234.

[11] Flegel WA. Blood group genotyping in Germany[J]. Transfusion, 2007, 47(1 Suppl): S47-53.

[12] 章旭, 林凤秋, 李剑平, 等. DEL 型个体抗体筛选的调查分析[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(10): 796-799.

[13] 叶健忠, 杨向萍, 蔡于旭, 等. 海南汉族 RhD 阴性个体 RH D 基因研究[J]. 中国输血杂志, 2005, 18(2): 97-100.

[14] 马宏伟, 别立莉, 陈赞, 等. 河南省献血者 Rh 阴性表型调查分析[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(10): 831-833.

(收稿日期: 2013-01-18)