

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.035

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190911.1333.006.html>(2019-09-12)

## 肺灌洗液分析在几种职业性肺病中的应用及研究进展\*

刘欣综述,王永义<sup>△</sup>审校

(重庆市职业病防治院职业病与中毒医学科 400060)

**[摘要]** 支气管肺泡灌洗作为肺部疾病的一种有效的诊断与治疗手段,近年来已广泛应用于尘肺病及肺泡蛋白沉积症的治疗,以清除吸入肺内的粉尘、气道分泌物、炎症细胞、细胞因子等。随着职业病目录的修订,职业性肺病(OLD)诊断难度的提高,肺灌洗液分析在 OLD 诊疗中的应用日益增多,现将肺灌洗液在 OLD 中的应用及研究进展进行综述。

**[关键词]** 支气管肺泡灌洗液;职业性肺病;研究进展

**[中图分类号]** R135.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0499-05

### Application and research progress of bronchoalveolar lavage fluid analysis in several occupational lung diseases

LIU Xin, WANG Yongyi<sup>△</sup>

(Department of Occupational Diseases and Poisoning Medicine, Chongqing Municipal Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Chongqing 400060, China)

**[Abstract]** Bronchoalveolar lavage is an effective diagnose and treatment method for lung diseases and in recent years, this method has been widely employed to treat pneumoconiosis and pulmonary alveolar proteinosis for reducing the intrapulmonary dust, airway secretions, inflammatory cells and cytokines, etc. With revising of occupational disease catalogue and the diagnosis difficulties of occupational lung diseases (OLD) increase, the application of bronchoalveolar lavage fluid analysis in the diagnosis and treatment of OLD increases day by day. At present the application and research progress of bronchoalveolar lavage fluid analysis in OLD is reviewed.

**[Key words]** bronchoalveolar lavage fluid; occupational lung diseases; research progress

职业性肺病(occupational lung diseases, OLD)种类繁多,涉及学科包含职业病学及肺病学,其中以尘肺病最为常见。OLD是由于在职业活动中长期吸入不同致病性的生产性粉尘,并在肺内滞留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主要病变的肺部疾病。根据其粉尘性质及工种不同,尘肺病可分为硅沉着病、煤工尘肺、石墨尘肺、碳黑尘肺、石棉肺、滑石尘肺、水泥尘肺、云母尘肺、陶工尘肺、铝尘肺、电焊工尘肺、铸工尘肺。在我国 2002 年颁发的职业病目录中,除原有的 12 种尘肺外增加了“根据《尘肺病诊断标准》和《尘肺病病理诊断标准》可以诊断的其他尘肺”<sup>[1]</sup>,从而使过去被忽视的其他金属尘肺,被列入在法定尘肺中。而在 2013 年修订的《职业病分类与目录》其他呼吸系统疾病中,更是将“金属及其化合物粉尘肺沉着病(锡、铁、锑、钡及其化合物等)”和“硬金属肺病(hard

metal lung disease, HMLD)”进一步加以强调<sup>[2]</sup>。目前 OLD 的诊断主要依靠职业病危害因素接触史、高千伏胸片及胸部 CT,由于诊断鉴别手段的单一,OLD 诊断存在以下局限:(1)由于医师阅片能力及主观判断差异,导致误诊、漏诊可能;(2)在职业病诊断过程中,对于职业病危害因素接触史不清楚、用人单位及劳动者对“是否接触有害因素”这一观点存在争议时,缺乏更进一步的证据资料。对于如何确定 OLD 有害因素接触史,目前有以下 3 种方法:(1)现场职业卫生学调查,测定作业场所是否存在生产性粉尘或其他相关有害因素;(2)肺灌洗液分析;(3)肺组织活检。因此在这些疾病的诊断中,寻找可靠的病因学诊断依据显得尤为重要。

支气管肺泡灌洗作为肺部疾病的一种有效的诊断与治疗手段,近年来已广泛应用于 OLD 的治疗<sup>[3]</sup>。

\* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会指导项目(2015ZBXM040)。

作者简介:刘欣(1988—),主治医师,硕士,主要从事职业卫生

与中毒救治研究。△ 通信作者, E-mail: wyy5888@163.com。

并且,术后肺灌洗液的成分分析对研究 OLD 的发生、发展和诊断具有重要的理论价值和临床意义。因此,本文就应用肺灌洗液进行 OLD 的诊断及肺灌洗术在治疗中的应用进行综述。

## 1 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 的获取

应用纤维支气管镜对支气管以下肺段和亚肺段进行灌洗后,采集肺泡表面衬液可获得 BALF<sup>[4]</sup>。相较于外周血,肺灌洗液中的某些成分水平能够更灵敏地反映肺内病变,具有更重要的意义。

## 2 BALF 在特殊 OLD 辅助诊断中的应用

### 2.1 BALF 成分分析作为 OLD 病因学诊断手段

BALF 细胞内的粉尘种类、二氧化硅(SiO<sub>2</sub>)水平与接尘程度、工龄、职业防护、个体敏感性等多种因素有关,故存在较大的个体差异。但是,对已脱离粉尘多年的接尘者,因粉尘仍在肺内滞留,仍有一定的病因学诊断价值<sup>[5-6]</sup>。

#### 2.1.1 BALF 成分分析在石棉肺诊断中的应用

美国病理医师学会和肺部病理协会组建的国际石棉委员会于 2010 年制定的“新石棉肺病理诊断标准”中最重要的更新点为石棉小体的作用和石棉纤维分析的作用<sup>[7]</sup>。而用于石棉纤维定量分析的材料主要为肺消化物或者 BALF,通过光学显微镜、扫描电镜或透射电镜工具观察。CRUZ 等<sup>[8]</sup>通过对比肺组织活检与 BALF 检测石棉小体的诊断相关性,结论是这两种技术对于石棉水平的分析均有效,且相关性良好。而 BALF 标本的采集相对于肺活检来说,创伤更小,因此,通过测定 BALF 中特异性物质(如粉尘、石棉小体等)来确定职业病暴露史具有一定的价值。

#### 2.1.2 BALF 成分分析在职业性金属及其化合物粉尘肺沉着病诊断中的应用

职业性金属及其化合物粉尘肺沉着病,是指在职业活动中长期吸入锡、铁、锑、钡及其化合物等“惰性”金属粉尘,引起吞噬金属及其化合物粉尘的肺巨噬细胞在终末细支气管及周围肺泡腔内聚集并沉积的肺部疾病,可伴有轻度肺组织纤维增生<sup>[6]</sup>。该病的主要特点是:(1)其影像学特征是弥漫分布的密度增高、边缘清晰的小圆形阴影为主的 X 线征象,而肺组织无明显纤维化表现;(2)停止粉尘作业后,胸部 X 线上的点状阴影多无进展,部分患者数年后肺内结节影可逐渐变淡、减少,甚至消失,具有一定的“自净”作用<sup>[6,9]</sup>,且以肺门阴影尤为明显;(3)临床症状不明显。《职业性金属及其化合物粉尘肺沉着病的诊断》(GBZ 292-2017)规定:(1)职业接触锡、铁、锑、钡及其化合物粉尘 5 年以上;(2)胸部 X 线表现及胸部 CT 表现;(3)

临床症状。在职业接触史不明确的情况下, BALF 或肺组织活检检出锡、铁、锑、钡及其化合物可作为接触证据。由于职业性金属及其化合物粉尘肺沉着病具有“自净”特点,当病变发展或转归到某一阶段、达不到 X 线胸片诊断标准或需要做鉴别诊断时,可行纤维支气管镜灌洗液/肺组织活检进一步检查以明确诊断。

毛翎等<sup>[10]</sup>在对 3 例含铁颜料制造工尘肺报告中,对 3 例患者行大容量肺灌洗后回收液呈铁锈色(1 例)或灰黑色(2 例)。BALF 离心后涂片,可见含致密颗粒的细胞碎片,电镜 X 线元素分析显示高铁峰,与工作车间取得的矿砂粒碾细制样后分析出较高铁峰类似,而对照谱未见铁峰。相关患者在工作场所积尘样本组成和肺组织病理标本分析均提示存在铁尘沉积,有铁尘接触职业史;同时,其高千伏胸片及高分辨 CT 检查符合尘肺诊断标准,故诊断为铁尘肺。

#### 2.1.3 BALF 成分分析在 HMLD 诊断中的应用

HMLD 也有文献称之为硬质金属肺病、硬金属尘肺、钴病或碳化钨尘肺<sup>[11]</sup>。是患者由于长期或反复吸入硬金属粉尘(如钴、钨、钛等)而引起的一种以巨细胞肺间质性肺炎(giant cell interstitial pneumonia, GIP)为主要特征的 OLD。截至 2015 年, HMLD 累计报道病例 130 例,其中国外在 1962-2015 年报道病例 119 例。自 2006 年在我国报道了首例 HMLD 病例起,至今共报道相关病例 11 例<sup>[11]</sup>。在职业性 HMLD 的诊断中,需要同时满足 GIP 或过敏性哮喘的临床表现,胸片、HRCT 肺部影像学表现及明确的反复吸入硬金属粉尘的职业史。如果硬金属粉尘接触史不明确,可通过检测患者所接触粉尘中是否含有钨、钴成分,或在其肺组织或 BALF 中检测出钨、钴成分。典型的 HMLD 的 BALF 通常具有以下特征<sup>[11-12]</sup>:总细胞数增加,以巨噬细胞为主,伴有大量多核细胞,轻到中度淋巴细胞增多,以及 CD4/D8T 淋巴细胞比值倒置。国外有报道 HMLD 的肺组织中检测到硬金属成分,其中以钨为主要成分<sup>[13-14]</sup>。

#### 2.1.4 BALF 成分分析在职业性钨及其化合物中毒诊断中的应用

OMAE 等<sup>[15]</sup>在 2010 年提出了钨肺(Indium lung)的概念,认为钨化合物可导致肺部间质性疾病。有学者根据流行病学研究,提出了通过血清中的钨含量是否高于 3 ng/L 作为区分职业接触的阈值<sup>[16]</sup>。2003-2010 年,有 3 个国家报道了 10 例钨作业工人的临床肺部疾病,其中有 7 例是间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD), 3 例为肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)。患者均为男性,平均年龄 36 岁,平均工龄 4.5 年,接触物均为氧化钨锡(indium tin oxide, ITO)<sup>[17]</sup>。根据《职业性钨及其化合物中毒的诊断》(GBZ 294-2017)解读,对职业性钨及其化合物中毒主要是针对长期接触致病者,

包括以下 5 项诊断原则:(1)至少 6 个月以上接触较高浓度钢及其化合物的职业史;(2)以呼吸系统损害为主的临床表现;(3)胸部影像学 and 病理检查符合 PAP 或 ILD;(4)结合历年职业健康监护资料,参考现场职业卫生学调查和血钢的检测结果;(5)排除其他原因所致类似肺部疾病。目前,由于 PAP 及 ILD 的病因大多不明,钢及其化合物中毒所致钢肺中寻求钢接触证据对该诊断具有较高的参考价值,如接触者血钢浓度增高、工作场所空气中钢浓度超出职业接触限值规定及肺泡灌洗液检出钢。

### 2.1.5 BALF 成分分析在 OLD 鉴别诊断中的应用

BALF 成分分析可用于提供 OLD 诊断的病理学依据,同时也可以对其他非职业性 ILD 进行鉴别。BALF 的检测,对部分 ILD 有一定的鉴别意义。如在检查对象的支气管肺泡灌洗过程中,连续从灌洗液中检测出血液,且血液颜色呈逐渐增加,则表明检查对象可能存在 PAP;如受检的肺灌洗液呈现浑浊乳白色,且白色絮状物质沉淀到标本容器的底部,则表明检查对象可能存在肺泡蛋白沉积症;如检查对象肺泡灌洗液存在浑浊物质,但是低速离心后消失,则考虑肺泡微结石症可能性;如在受检肺泡灌洗液底层为油性物质分层,则考虑患者可能存在类脂性肺炎;如受检肺灌洗液离心后仍然存在黑色细胞沉淀物,则提示患者可能是吸烟者或暴露于空气中有大量的含碳物质<sup>[18]</sup>。

职业性尘肺病常合并肺结核,并发率为 30%~60%,其病理基础非常复杂,不存在特异性的影像表现,在临床上容易造成误诊、漏诊<sup>[19]</sup>。在痰涂片阴性及痰液稀少可疑肺结核合并症患者中,BALF 结核菌涂片、培养结核分枝杆菌检测<sup>[20]</sup>、核酸扩增试验<sup>[21]</sup>可提高诊断的准确率。对于职业性尘肺 III 期(大阴影)与肺癌病例,可通过支气管镜刷检、支气管内活检及 BALF 中脱落细胞学检查鉴别,但其中支气管镜刷检假阴性率低于支气管镜活检<sup>[22]</sup>。BALF 常规显微镜下检测、微生物培养,以及半乳甘露聚糖抗原(galactomannan,GM)检测<sup>[23]</sup>对合并侵袭性肺真菌感染的患者可提供一定的诊断价值。

## 2.2 BALF 常见检验项目、检测方法及临床意义

### 2.2.1 粉尘性质检测

粉尘性质检测可选择扫描电镜、透射电镜、X 线衍射能谱分析和偏光显微镜。CHRISTMAN 等<sup>[24]</sup>认为,偏光镜和扫描电镜在检测矿物粉尘中表现出的灵敏度、特异度和精确性具有不同的特点,二者较化学分析法精确性更高。肺灌洗液粉尘的矿物学成分主要为 SiO<sub>2</sub>、碳酸亚铁(FeCO<sub>3</sub>)、四氧化三铁(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)、磷酸镁钾[KMg(PO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]、β-氢氧化铝[β-AL(OH)<sub>3</sub>]等<sup>[25]</sup>。此外,可以对金属粉尘的 OLD 患者的肺灌洗液混合液、离心后上清液、沉淀物,使用电感耦合等离子体质谱仪(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)测量金属及类金属元素。测量范

围包括锆(Zr)、锌(Zn)、钨(W)、钒(V)、铀(U)、钛(Ti)、钽(Ta)、锶(Sr)、硅(Si)、硒(Se)、铼(Re)、铷(Rb)、铅(Pb)、镍(Ni)、铌(Nb)、钠(Na)、钼(Mo)、锰(Mn)、锂(Li)、钾(K)、铟(In)、锗(Ge)、镓(Ga)、铁(Fe)、铜(Cu)、铬(Cr)、钴(Co)、镉(Cd)、钙(Ca)、铋(Bi)、铍(Be)、钡(Ba)、硼(B)、砷(As)等金属及类金属元素<sup>[26]</sup>。BALF 特殊粉尘的性质检测对 OLD 的诊断有一定的辅助诊断意义。

### 2.2.2 细胞计数与分类

BALF 中的细胞主要分类为巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞。白玉萍等<sup>[27]</sup>分析了 115 例尘肺患者的 BALF,发现 BALF 中细胞数量为 10<sup>8</sup>~10<sup>9</sup>,细胞分类计数为巨噬细胞占 87%~95%,中性粒细胞和淋巴细胞占 5%~10%。而吴苏敏等<sup>[28]</sup>对 40 例煤工尘肺及 5 例硅沉着病的 BALF 细胞计数情况大致相同[(6.28±12.55)×10<sup>8</sup>/mL vs. (6.45±12.90)×10<sup>8</sup>/mL, P>0.05],其吞尘巨噬细胞均占 90%以上,提示在上述不同病种的 BALF 中细胞计数差别不大。张峰等<sup>[29]</sup>通过对 I、II 及 III 期尘肺病患者 BALF 中巨噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞百分比进行比较,差异均无统计学意义(P>0.05),但有随着尘肺分期进展,BALF 中巨噬细胞百分比呈现递增趋势。

### 2.2.3 细胞因子

张玮等<sup>[30]</sup>通过检测尘肺患者诱导痰液和全肺灌洗液中炎症因子的水平及其相关性,发现尘肺患者的诱导痰和全肺灌洗液中单核细胞趋化因子(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、硝酸盐/亚硝酸盐(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及白细胞介素(IL)-16 水平均呈明显正相关(P<0.05);诱导痰和全肺灌洗液中 TNF-α、MCP-1、NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>及 IL-16 与肺功能指标无明显相关关系(P>0.05),炎症因子巨噬细胞炎性蛋白(MIP-1α)与第 1 秒用力呼气容积/最大肺活量(FEV1.0/VC-max)、75%呼气中期流速(MEF25%)呈明显正相关关系(P<0.05)。提示尘肺患者 BALF 中炎症因子水平与痰液相似,可以反映早期肺损伤程度。而袁宝军等<sup>[31]</sup>通过对煤工尘肺及硅沉着病患者 BALF 中 IL-8、IL-12、IL-10 水平检测,发现 BALF 中 IL-18 水平在煤工尘肺患者中随期别增加而明显下降,而在硅沉着病患者中则随期别增加而上升。IL-12P70、IL-12P40 和 IL-10 水平在各期别间无明显变化。与单纯煤工尘肺比较,煤工尘肺合并肺气肿患者 BALF 中 IL-10 水平下降;但是,在硅沉着病患者中无此变化。此外,另有学者对硅沉着病患者的血清 IL-8 及 BALF 的 IL-6 进行联合检测,发现硅沉着病患者血清中 IL-8 水平、BALF 中的 IL-6 水平较普通肺部病变的对照组明显增高,且与肺功能检测均存在负相关<sup>[32]</sup>。因此,肺灌洗液中 IL-8、IL-10 及 IL-6 水平可能作为硅沉着病早期生物标志物之一,对鉴别尘肺期别及判断严重程度有一定价值。在一项分析石英粉尘、热电厂



粉尘染尘的大鼠早期 BALF 的基础研究中发现,染尘大鼠早期 BALF 中增高的乳酸脱氢酶活性、总蛋白和磷脂水平及肺组织中 TNF- $\alpha$  表达水平与粉尘的致病潜力一致<sup>[33]</sup>。

#### 2.2.4 肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)

PS 是肺泡 II 型细胞产生的磷脂和特异性蛋白组成的混合物,具有降低表面张力、宿主防御、调节免疫应答、识别和加速清除坏死和凋亡细胞,以及作为 ILD 活动的标志<sup>[34]</sup>。宋鸿鹏等<sup>[35]</sup>对煤尘作业者 BALF 中表面活性物质水平进行检测,发现煤尘接触者(尘肺 0 期)BALF 中表面活性蛋白 A(SP-A)水平、SP-A/磷脂(PL)和磷脂酰甘油(PG)/磷脂酰肌醇(PI)明显升高,且随煤工尘肺期别增加呈现出降低趋势,表明肺灌洗液中 SP-A 水平、SP-A/PL 和 PG/PI 升高可能是煤尘接触的早期效应指标。另有学者通过对比研究自体回输 PS 前后对肺灌洗患者呼吸功能恢复的影响,发现 PS 自体回输能降低肺灌洗患者术后的呼气阻力、呼吸功、气道压力,提高肺顺应性和氧分压<sup>[27,34]</sup>,提示 PS 自体回输后可促进肺灌洗患者肺功能恢复。

#### 2.2.5 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)/基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMPs)

家族 MMP 是一类结构高度同源的内肽酶的总称,MMP9 属于家族中的一员,是细胞外基质降解的主要介质,而 TIMP 是一种内源性的且分布广泛的 MMPs 的抑制剂。通过 MMPs 与 TIMPs 参与维持细胞外基质合成与降解的动态平衡,以维持肺泡正常结构<sup>[36]</sup>。尘肺患者血清中 MMP9 与 TIMP1 的平衡,可能与煤工尘肺的发生与发展有关。颜春鲁等<sup>[37]</sup>发现,黄芪及其提取物可以改善硅沉着病模型大鼠支气管肺泡灌洗液 MMP-2、MMP-9 的表达。

#### 2.2.6 新蝶呤

新蝶呤是人体内三磷酸鸟苷的代谢产物,是单核-巨噬细胞  $\gamma$ -干扰素刺激而产生的一种低分子嘧啶化合物。新蝶呤是反映“淋巴细胞-巨噬细胞轴”所介导的细胞免疫状态较好的标志物,也是用来评价氧化应激的强度,同时也是机体细胞免疫激活的一个早期标志<sup>[31]</sup>。吴静等<sup>[38]</sup>通过采用酶联免疫吸附法检测硅沉着病患者血清和肺灌洗液中新蝶呤水平,发现硅沉着病患者血清中新蝶呤水平随病情的加重有升高趋势,可能作为一项新的生化指标用于硅沉着病病损程度的判断,而肺灌洗液中新蝶呤水平能更敏感的反映硅沉着病病变损害的严重程度。

### 3 肺灌洗术在 OLD 治疗中的应用

自 1976 年 RAMIREZ 首次采用大容量全肺灌洗

治疗 PAP 以来,随着学者对肺灌洗治疗的研究加深,肺灌洗治疗方式也逐渐多样化、个体化,可根据患者肺部疾病类型、肺功能及身体状况等情况,分肺叶分期灌洗、单肺分期灌洗、双肺同期肺灌洗等方法进行<sup>[4]</sup>。陈志远等<sup>[39]</sup>报道,大容量肺灌洗治疗一侧肺可清除吞尘巨噬细胞  $10^7 \sim 10^9$  个,清除粉尘 3 000~5 000 mg,其中游离 SiO<sub>2</sub> 70~200 mg。肺灌洗治疗能清除沉积在气道及肺泡内游离粉尘及炎性物质,在一定程度上减少肺内粉尘的负荷,并能改善症状。另外,岳子勇等<sup>[40]</sup>通过研究肺灌洗及肺灌洗次数对早期硅沉着病鼠呼吸功能影响中发现,肺内沉积的有害成分,随灌洗的次数增加而增加了排除量,但过度的灌洗可造成 PS 的缺乏,从而可引起早期硅沉着病鼠呼吸功能的紊乱。中华预防医学会劳动卫生与职业病分会职业性肺部疾病学组对全肺灌洗在尘肺治疗中的作用持保守态度,认为虽然全肺灌洗治疗在短期内有明显改善临床症状的效果,能够排除沉积于呼吸道和肺泡中的少量粉尘及由于粉尘刺激所生成的与纤维化有关的细胞因子<sup>[41]</sup>,但是,目前没有确切研究证据表明肺灌洗对改善肺功能,特别是对肺纤维化有明确的治疗效果。因此,仅对有大量痰液淤积不易咳出并堵塞呼吸道的病例,在严格掌握全肺灌洗的适应证和禁忌证,并权衡利弊的情况下可以考虑外,全肺灌洗不应作为尘肺病的常规治疗方法。综上所述,肺灌洗治疗在学术界和临床应用中依然存在许多争议,支持和反对双方均提出支持自己观点的论据。因此,肺灌洗治疗需根据患者具体情况等进行综合分析,选择是否行肺灌洗治疗,以及适当的灌洗次数和灌洗量。

### 4 展 望

近年来,有关肺灌洗液和肺灌洗术应用于 OLD 的诊断及治疗的相关研究越来越多。肺灌洗液粉尘性质分析作为粉尘暴露的证据,是 OLD 病因学诊断依据之一,而肺灌洗液粉尘定量分析可作为评估肺灌洗疗效的观察指标。另外,肺灌洗液细胞计数和细胞因子检测能反映尘肺早期阶段及并发症某些成分改变,对发病机制研究有一定价值。

### 参考文献

- [1] 卫生部食品安全综合协调与卫生监督局,中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所.尘肺病[M].北京:化学工业出版社,2010:30-31.
- [2] 刘钊,徐应军,李宝平,等.锡、铁、锑、钡及其化合物等致尘肺沉着病研究进展[J].职业与健康,2015,31(1):125-127.
- [3] 薛敬如.大容量全肺灌洗术治疗尘肺病 215 例分析[J].中国工业医学杂志,2013,26(6):419-

- 420.
- [4] 易佳,王宋平.大容量肺灌洗术的临床应用于研究进展[J].国际呼吸杂志,2015,35(19):1517-1520.
- [5] 袁华敏.肺灌洗液的检查与临床应用的研究进展[J].现代检验医学杂志,2013,28(2):13-17.
- [6] 孙治平,李宝平,高丽妮.金属及其化合物粉尘沉着病的研究进展[J].中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(3):233-235.
- [7] ROGGLI V L, GIBBS A R, ATTANOOS R, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria report of the asbestosis committee of the college of American pathologists and pulmonary pathology society [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(3):462-480.
- [8] CRUZ M J, CURRULL V, PIJUAN L, et al. Utility of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of Asbestos-Related diseases[J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53(6):318-323.
- [9] CHONG S, LEE K, CHUNG M J, et al. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings[J]. Radiographics, 2006, 26(1):59-77.
- [10] 毛翎,周泽深,陈小维,等.3例含铁颜料制造工尘肺报告[J].中国职业医学,2005,32(4):34-35.
- [11] 罗英男,李西西,闫永建.国内硬金属肺病11例病例报道[J].中国职业医学,2015,42(6):629-632.
- [12] DAI J H, HUANG M, CAO M, et al. Giant cell interstitial pneumonia: unusual lung disorder and an update[J]. Chin Med J, 2014, 127(15):2819-2823.
- [13] NAKAMURA Y, NISHIZAKA Y, ARIYASU R, et al. Hard metal lung disease diagnosed on a transbronchial lung biopsy following recurrent contact dermatitis[J]. Internal Medicine, 2014, 53(2):139-143.
- [14] NUREKI S I, MIYAZAKI E, NISHIO S, et al. Hard metal lung disease successfully treated with inhaled corticosteroids[J]. Internal Medicine, 2013, 52(17):1957-1961.
- [15] OMAE K, NAKANO M, TANAKA A, et al. Indium lung-case reports and epidemiology[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2011, 84(5):471-477.
- [16] NAKANO M, OMAE K, TANAKA A, et al. Causal relationship between Indium compound inhalation and effects on the lungs[J]. J Occup Health, 2009, 51(6):513-521.
- [17] 郭孔荣,刘佳,张静波,等.钢化合物致肺部疾病的临床特点[J].中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(8):618-621.
- [18] GHARSALLI H, MLIKA M, SAHNOUN I, et al. The utility of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial lung diseases: A clinicopathological perspective [J]. Semin Diagn Pathol, 2018, 35(5):280-287.
- [19] 孙治平,李宝平,高丽妮,等.尘肺合并肺结核诊断方法的研究进展[J].职业与健康,2015,31(23):3356-3358.
- [20] GOWDA N C, RAY A, SONEJA M, et al. Evaluation of xpert<sup>®</sup> mycobacterium tuberculosis/rifampin in sputum-smear negative and sputum-scarce patients with pulmonary tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid[J]. Lung India, 2018, 35(4):295-300.
- [21] TIAN P W, SHEN Y C, WANG Y, et al. Diagnostic value of nucleic acid amplification tests on bronchoalveolar lavage fluid for smear-negative pulmonary tuberculosis: a meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2015, 35(4):1-9.
- [22] GRIFFIN J P, ZAMAN M K, NIELL H B, et al. Diagnosis of lung cancer: a bronchoscopist's perspective [J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2012, 19(1):12-18.
- [23] GRANCINI A, ORLANDI A, LUNghi G, et al. Evaluation of real time PCR aspergillus spp. in bronchoalveolar lavage samples [J]. New Microbiologica, 2018, 41(1):67-70.
- [24] CHRISTMAN J W, EMERSON R J, HEMENWAY D R, et al. Effects of work exposure, retirement, and smoking on bronchoalveolar lavage measurements of lung dust in vermont granite workers[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 144(6):1307-1313.
- [25] 丛梅,谭洪,刘萍.矽肺病人全肺灌洗回收液粉尘矿物学分析[J].铁道劳动安全卫生与环保, 1995, 22(3):167-169.
- [26] 文轲,丁春光,陈刚,等.尘肺病大容量肺灌洗液中金属及类金属的检测[J].中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(11):832-836.
- [27] 白玉萍,姚三巧,陈志远,等.尘肺患者大容量肺灌洗回收液中细胞计数与分类方法的探讨[J].中国职业医学,2007,34(6):488-489.
- [28] 吴苏敏,陈驰,马国宣.尘肺患者大容量肺灌洗回收液中细胞计数分析[J].中国疗养医学, 2008, 17(2):125-126. (下转第 509 页)

- inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2015,9(2):107-124.
- [29] MATRO R, MARTIN C F, WOLF D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development [J]. *Gastroenterology*, 2018,155(3):696-704.
- [30] HUYEN-TRAN N, MINAR P, JACKSON K A. Vaccinations in immunosuppressive-dependent pediatric inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (42): 7644-7652.
- [31] DEZFOLI S, HORTON H A, THEPYASUWAN N A, et al. Combined immunosuppression impairs immunogenicity to tetanus and pertussis vaccination among patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21 (8): 1754-1760.
- [32] CHEENT K, NOLAN J, SHARIQ S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2010,4(5):603-605.
- [33] COLOMBEL J F, SANDS B E, RUTGEERTS P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gut*, 2017, 66(5):839-851.
- [34] KOPYLOV U, RON Y, AVNI-BIRON I, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017,23(3):404-408.
- [35] SINGH S, HEIEN H C, SANGARALINGHAM L R, et al. Comparative effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor agents in biologic-naive patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016,14(8):1120-1129.
- [36] CHANDAR A K, SINGH S, MURAD M H, et al. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of crohn's disease:a systematic review and meta-analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015,21(7):1695-1708.
- [37] PAPP K, GOTTLIEB A B, NALDI L, et al. Safety Surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) [J]. *J Drugs Dermatol*, 2015,14(7):706-714.

(收稿日期:2019-05-14 修回日期:2019-09-28)

(上接第 503 页)

- [29] 张峰,孙庆亮,马祯一,等. 91 例尘肺患者肺泡灌洗液分析与尘肺分期相关性研究[J]. *健康前沿*, 2017,26(12):109-110.
- [30] 张玮,王瑞,张海东,等. 尘肺患者诱导痰与肺灌洗液中炎性因子的差异和相关性研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015,33(3):201-203.
- [31] 袁宝军,王冬梅,邹吉敏,等. 尘肺患者全肺灌洗液某些白细胞介素指标检测的意义[J]. *中国职业医学*, 2007,34(6):472-474.
- [32] 刘锐敏. 早期矽肺患者血清 IL-8 及支气管灌洗液 IL-6 含量的测定及与肺功能相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2015,20(9):1673-1675.
- [33] 黄召,葛晓娜. 热电厂粉尘对大鼠支气管肺泡灌洗液成分及肺组织细胞因子释放的研究[J]. *中国职业医学*, 2003,30(3):20-23.
- [34] 肖新宇,张小平,陈刚,等. 大容量肺灌洗中肺泡表面活性物质自体回输临床观察[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2017,35(1):11-14.
- [35] 宋鸿鹏,傅娟玲,邢景才,等. 煤尘职业接触者和早期煤工尘肺 BAL 液中表面活性物质研究[J]. *中国职业医学*, 2001,28(2):19-21.
- [36] 张海英,金泰虞,伍传仁,等. 煤工尘肺患者血清 MMP9 与 TIMP1 的表达[J]. *环境与职业医学*, 2007,24(5):484-486.
- [37] 颜春鲁,陈丽,胡继宏,等. 黄芪及其提取物对矽肺模型大鼠支气管肺泡灌洗液 MMP-2、MMP-9 表达的影响[J]. *西部中医药*, 2015,28(10):22-24.
- [38] 吴静,徐建,张映铭,等. 矽肺患者血清和肺灌洗液中新喋呤水平的分析[J]. *放射免疫学杂志*, 2008,21(4):352-353.
- [39] 陈志远,张志浩,车审言,等. 规范的大容量肺灌洗术治疗尘肺病[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85 (40):2856-2858.
- [40] 岳子勇,崔晓光,李文志. 肺灌洗对矽肺鼠呼吸功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2000,20(5):41-43.
- [41] 张志浩,刘贺,马国宣,等. 大容量全肺灌洗治疗尘肺病及其他肺疾患 5000 例次临床分析[J]. *中国疗养医学*, 2009,18(10):956-960.

(收稿日期:2019-05-12 修回日期:2019-09-26)