

# 母牛分支杆菌菌苗对哮喘豚鼠 气道收缩和炎症反应的影响

赵晓燕 谢强敏 陈季强 卞如濂

**【摘要】**目的 观察母牛分支杆菌菌苗(微卡)对致敏豚鼠抗原攻击后肺功能、气道炎症,离体气管平滑肌高反应性的影响。方法 71只豚鼠采用卵蛋白致敏形成豚鼠哮喘模型,测定肺阻力( $R_L$ )和动态肺顺应性( $C_{dyn}$ )、支气管肺泡灌洗液(BALF)中的炎症细胞以及卡巴胆碱(carbachol)诱导的离体气管平滑肌高反应性。结果 微卡单次肌肉注射预处理呈量效关系抑制致敏豚鼠抗原攻击后引起哮喘速发相反应。微卡2.5  $\mu\text{g}$ 组 $R_L$ (1~15min)平均增值为46.4%,7.5  $\mu\text{g}$ 组为29.6%,22.5  $\mu\text{g}$ 组为20.8%,而模型组为95.3%,用药各组与模型组比较,差异有显著性( $P<0.05$ 、 $<0.01$ );微卡2.5  $\mu\text{g}$ 组 $C_{dyn}$ (1~15min)平均下降值为26.8%,7.5  $\mu\text{g}$ 组为23.5%,22.5  $\mu\text{g}$ 组为21.5%,而模型组为38.7%,微卡用药各组与模型组比较,差异有显著性( $P<0.05$ )。微卡单次肌肉注射也能抑制哮喘的迟发相,微卡2.5  $\mu\text{g}$ 组BALF中的白细胞总数为 $(16.2\pm 3.2)\times 10^8/\text{L}$ ,微卡7.5  $\mu\text{g}$ 组为 $(14.6\pm 3.4)\times 10^8/\text{L}$ ,微卡22.5  $\mu\text{g}$ 组为 $(15.4\pm 2.5)\times 10^8/\text{L}$ ,而模型组为 $(22.3\pm 2.2)\times 10^8/\text{L}$ ,微卡用药各组与模型组比较,差异有显著性( $P<0.01$ 、 $<0.001$ );微卡2.5  $\mu\text{g}$ 组BALF中的嗜酸性粒细胞数为 $(11.6\pm 3.0)\times 10^8/\text{L}$ ,微卡7.5  $\mu\text{g}$ 组为 $(6.0\pm 1.5)\times 10^8/\text{L}$ ,微卡22.5  $\mu\text{g}$ 组为 $(2.2\pm 1.7)\times 10^8/\text{L}$ ,而模型组为 $(15.9\pm 5.2)\times 10^8/\text{L}$ ,微卡用药各组与模型组比较,差异有显著性( $P<0.01$ 、 $<0.001$ )。此外,微卡还能明显抑制致敏豚鼠气管平滑肌条对carbachol的高反应性,微卡单次肌肉注射组的气管平滑肌收缩50%幅度所需的carbachol半数有效浓度( $EC_{50}$ )2.5  $\mu\text{g}$ 组为0.140  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、微卡7.5  $\mu\text{g}$ 组为0.179  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,微卡22.5  $\mu\text{g}$ 组为0.236  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,而模型组为0.038  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。结论 微卡能改善致敏豚鼠抗原攻击后肺功能变化,抑制 $R_L$ 增加及 $C_{dyn}$ 下降,抑制气道嗜酸性粒细胞增多,减轻气道高反应性,为其防治哮喘提供了实验依据。

**【关键词】**微卡;肺功能;嗜酸性粒细胞;气道高反应性;哮喘

## Effects of vaccae on airway contraction and inflammation in asthmatic guinea pigs .

ZHAO Xiao-yan,ZIE Qiang-min,CHEN Ji-qiang,BIAN Ru-lian Zhejiang Respiratory Drugs Research Laboratory of State Drugs Administration of China,Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310031,China.

**【Abstract】 objective** To study the effects of Mycobacterium vaccae (M.vaccae) on the lung function, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a guinea pig model of asthma .**Methods** Asthma was induced with ovalbumin (OVA) in 71 guinea pigs .The changes( $R_L$ ) and dynamic lung compliance( $C_{dyn}$ ), the accumulation of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluids (BALF), and the contraction reaction curve of tracheal smooth muscles to carbachol in vitro were determined.**Results** Pretreatment with M.vaccae as a single dosage by intramuscular injection (i.m) inhibited the early phase of asthma in the sensitized guinea pigs in a dose -dependent manner.  $R_L$  (1 min to 15 min) increased 46.4% in the 2.5  $\mu\text{g}$  group, 29.6% in the 7.5  $\mu\text{g}$  group, and 20.8% in the 22.5  $\mu\text{g}$  group, which were lower than that in the model control group (95.3%) ( $p<0.05-0.01$ ), respectively. The mean decrease of  $C_{dyn}$  was 26.8% in the 2.5  $\mu\text{g}$  group, 23.5% in the 7.5  $\mu\text{g}$  group, and 21.5% in the 22.5  $\mu\text{g}$  group, which were

significantly lower than that in the model control group ( 38.7% ) (  $p < 0.05$  ), respectively. Pretreatment with *M. vaccae* in a dosage of 2.5  $\mu\text{g}$ , 7.5  $\mu\text{g}$  and 22.5  $\mu\text{g}$  (per guinea pig) i.m also inhibited the late phase of asthma .The total white blood cells in BALF was (  $16.2 \pm 3.2$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  in the 2.5  $\mu\text{g}$  group, (  $14.6 \pm 3.4$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  in the 7.5  $\mu\text{g}$  group, and (  $15.4 \pm 2.5$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  in the 22.5  $\mu\text{g}$  group, which were significantly lower than that in the model control group (  $22.3 \pm 2.2$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  (  $p < 0.01-0.001$  ), respectively. BAL eosinophil count was (  $11.6 \pm 3.0$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  in the 2.5  $\mu\text{g}$  group, (  $6.0 \pm 1.5$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  in the 7.5  $\mu\text{g}$  group, and (  $2.2 \pm 1.7$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  in the 22.5  $\mu\text{g}$  group, which were significantly lower than that in the model control group (  $15.9 \pm 5.2$  )  $\times 10^8 / \text{L}$  (  $p < 0.01-0.001$  ), respectively. *M. vaccae* significantly inhibited carbachol-induced airway hyperresponsiveness in the tracheal smooth muscle ( TSM ) from the sensitized guinea pigs .EC<sub>50</sub> ( the concentration of carbachol required to increase TSM contraction value by 50% from the baseline ) was 0.140  $\mu\text{mol/L}$  in the 2.5  $\mu\text{g}$  group, 0.179  $\mu\text{mol/L}$  in the 7.5  $\mu\text{g}$  group and 0.236  $\mu\text{mol/L}$  in the 22.5  $\mu\text{g}$  group, which were higher than in the model control group ( 0.038  $\mu\text{mol/L}$  ) .

**Conclusions** *M. vaccae* was found to improve lung function, inhibit airway inflammation and airway hyperresponsiveness in this animal model, which supports its application in the treatment of asthma.

**【Key words】** *M. vaccae*; Lung function; Eosinophil; Aypersensiveness; Asthma

支气管哮喘(简称哮喘)的主要特征为气道炎症与气道高反应性<sup>[1]</sup>。目前认为Th2型细胞合成和分泌的细胞因子调控上述过程<sup>[2]</sup>。母牛分支杆菌作为无毒力的分支杆菌,近年来已被国内、外用于结核病的免疫治疗。我们已经证明母牛分支杆菌菌苗(微卡)可抑制致敏小鼠抗原攻击后气道炎症,影响Th1、Th2型细胞分泌 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素4(IL-4),抑制Th2型细胞反应<sup>[3]</sup>。在此项研究中,我们评价微卡肌肉注射对致敏豚鼠抗原攻击后气道阻力(RL)、动态肺顺应性(C<sub>dyn</sub>)、支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症细胞、离体气管平滑肌高反应性的影响,进一步为微卡防治哮喘提供药理依据。

## 材料与方 法

### 一、材料

1. 动物: 6月龄Hartley品系豚鼠71只(浙江大学实验动物中心,合格证号: 20010014, 体重350~400g, 饲养条件: 室温, 湿度75%, 12h光照/12h黑暗, 自由饮水进食, 雌35只, 雄36只, 分笼饲养。

2. 药品、试剂与仪器: 微卡每瓶22.5  $\mu\text{g}$ (冻干治疗用母牛分支杆菌菌苗, 国药准字 S2001003, 安徽龙科马生物制药有限责任公司, 批号: 010101, 卵白蛋白(ovalbumin: Grade II, 美国Sigma Chemical, lot:120K1201), 卡巴胆碱(carbachol:美国Sigma Chemical Company, lot:0834), 超声雾化器由上海合力医疗器械厂提供, 压力换能器(Motorola)、MedLab生物信号采集处理系统(MedLad V5.0)由南京美易公司提供。

### 二、方法

1. 豚鼠致敏及给药: (1) 致敏: 每只豚鼠两腿各肌肉注射0.5ml, 临用前用0.9%灭菌生理盐水配置的10g/L卵白蛋白。(2) 给药: 致敏后第14天给药, 每瓶微卡(含22.5  $\mu\text{g}$  冻干治疗用母牛分支杆菌菌苗)注入1ml 0.9%灭菌生理盐水溶解, 剂量分别为: ①模型组11只: 肌肉注射0.9%灭菌生理盐水1ml。②低剂量组9只: 微卡2.5  $\mu\text{g}$  /只。③中剂量组6只: 微卡7.5  $\mu\text{g}$  /只。④高剂量组7只: 微卡22.5  $\mu\text{g}$  /只。⑤沙丁胺醇组8只: 4mg/kg, 肺功能测定

前1h灌胃。

2.  $R_L$ 和 $C_{dyn}$ 的测定<sup>[4]</sup>: (1) 调试MedLab生物信号记录分析系统并定标: 用注射器向体积描记箱注入1~5ml空气, 使信号记录反映出相应的量效曲线, 定出潮气量标准值。用空气泵接标准流量计输出100~200L/h的气体, 使信号记录反映出相应的量效曲线, 定出气道流速标准值。用“U”型水检压计形成10~20cm H<sub>2</sub>O (1cm H<sub>2</sub>O=0.098kpa)的压力, 使信号记录反映出相应的量效曲线, 定出标准跨肺压。潮气量、气道流速、压力值的变化在MedLab系统呈线性关系。(2) 潮气量、气道流速、跨肺压的测定: 上述各组豚鼠给药后第11天麻醉, 行气管插管, 在豚鼠前胸第4~5肋间行胸腔插管, 密闭体容积描记箱。将10g/L的卵白蛋白8ml置于超声雾化器的玻璃瓶中, 雾量为0.6ml/min, 喷雾30s。MedLab生物信号记录分析系统导出潮气量、气道流速、跨肺压。观察15min。数据处理时, 动态肺顺应性=潮气量/跨肺压; 气道阻力=跨肺压/气道流速。

3. 支气管肺泡灌洗 (BAL): (1) 致敏、给药方法如前, 分模型组、微卡2.5 μg/只、微卡7.5 μg/只、微卡22.5 μg/只和正常组, 每组6只豚鼠。(2) 抗原攻击: 模型组、微卡各剂量组豚鼠给药后第10天抗原攻击。将每只豚鼠置于4L玻璃钟罩内, 置10g/L的卵白蛋白8ml于超声雾化器的玻璃瓶中, 雾量为0.6ml/min, 共吸1.5min (其中喷雾1min)。(3) BAL: 所有豚鼠抗原攻击后第2天放血处死, 气管插管, 用含肝素的Krebs-Henseleit (K-H)液5ml灌洗支气管肺泡, 收集支气管肺泡灌洗液 (BALF), 回收率约50%~70%。(4) BALF炎症细胞计数和分类计数: 混匀收集的BALF, 取0.1ml与白细胞计数液1:1稀释, 用细胞计数板计数。将其余BALF离心, 1200r/min, 10min, 沉淀物涂片, 瑞氏染色后作白细胞分类计数。

4. 豚鼠离体气管平滑肌对carbachol高反应性的测定<sup>[5]</sup>: (1) 制备豚鼠离体气管平滑肌: 豚鼠BALF后, 分离气管, 置含氧的K-H液中, 横形剪成0.3cm宽的气管环, 并将气管软骨正中剪开。将气管片置37℃通氧K-H液水浴槽, 一端连于玻璃挂钩, 另一端连接张力换能器 (与MedLab生物信号采集处理系统相连)。气管平滑肌静息张力为1g, 在浴槽内稳定0.5h后开始实验。(2) 用累积剂量加药法加入0.01~10 μmol/L carbachol, 观察离体气管平滑肌高反应性。以10 μmol/L引起离体气管平滑肌收缩幅度为100%, 计算各组离体气管平滑肌在不同浓度carbachol时的收缩百分率。

5. 统计学处理: 用Sigma Stat统计软件 (Sigmastat 1.01 for Windows95,1992,Jandel corporation,USA) 统计实验数据, 95%可信限 (95%IC)、50%嗜酸性粒细胞肺部浸润所需的微卡剂量 (ID<sub>50</sub>) 和50%收缩幅度所需的carbachol半数有效浓度 (EC<sub>50</sub>) 用上海科学技术出版社POMS2.0版软件计算。实验数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示。

## 结 果

### 一、对致敏豚鼠 $R_L$ 和 $C_{dyn}$ 的影响

微卡肌肉注射能明显减少致敏豚鼠卵白蛋白抗原攻击后1~15min $R_L$ 值增加, 卵蛋白攻击前各组豚鼠 $R_L$ 基础值为0, 攻击后模型组1~15min $R_L$ 平均增加值为 (95.3±20.7)%, 而微卡2.5 μg/只为 (46.4±18.5)%, 7.5 μg/只为 (29.6±14.0)%, 22.5 μg/只为 (20.8±11.7)%。微卡肌肉注射能明显减少致敏豚鼠卵白蛋白抗原攻击后1~15min $C_{dyn}$ 值减少, 卵白蛋白攻击前各组豚鼠 $C_{dyn}$ 基础值为0, 攻击后模型组1~15min平均减少值为 (38.7±6.8)%, 而微卡2.5 μg/只为 (26.8±8.0)%, 7.5 μg/只为 (23.5±10.5)%, 22.5 μg/只为 (21.5±7.0)%, 见图1。

### 二、对BALF中炎症细胞的影响

微卡肌肉注射能明显抑制致敏豚鼠抗原攻击后引起的支气管肺白细胞总数和EOS增多 (表1)。将模型组白细胞总数 $22.3 \times 10^8/L$ 作为100%, 微卡2.5 μg/只、7.5 μg/只和22.5 μg/只白细胞总数分别减少27.4%、34.5%和30.9% (P<0.01或<0.001); 将模型组EOS数 $15.9 \times$

10<sup>8</sup>/L作为100%，微卡2.5 μg/只、7.5 μg/只和22.5 μg/只EOS分别减少27.0%、62.3%和86.2% (P<0.01或<0.001)；减少模型组ID<sub>50</sub>和95%可信限=13.3 (10.8~16.2) μg/kg以每只豚鼠400g体重计算)。

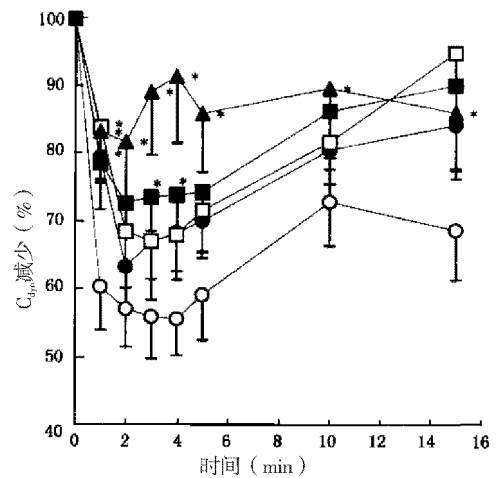
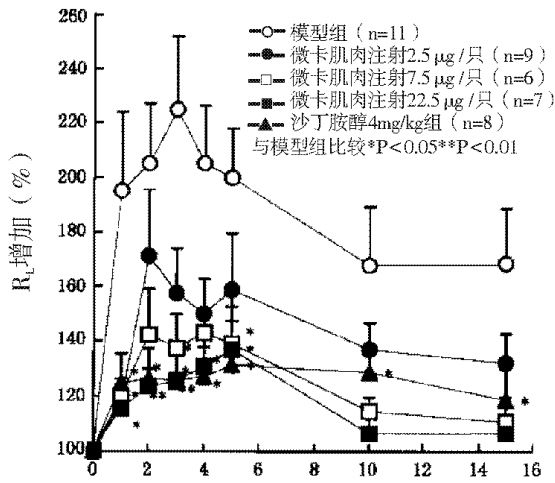


图1 微卡对致敏豚鼠抗原攻击后R<sub>L</sub>和C<sub>m</sub>变化的影响

表1 微卡肌肉注射对致敏豚鼠搞原攻击后气道内炎症细胞的作用 (x±s)

组别	鼠数	剂量	给药次数	白细胞总数 (1×10 <sup>8</sup> /L)	嗜酸性粒细胞 (1×10 <sup>8</sup> /L)	淋巴/单核 (1×10 <sup>8</sup> /L)
正常组	6			4.7±0.9 <sup>▲</sup>	0.0±0.0 <sup>▲</sup>	4.7±
0.9						
模型组	6	NS1ml/只	1	22.3±2.2	15.9±5.2	6.4±
4.7						
微卡	6	2.5 μg/只	1	16.2±3.2 <sup>△</sup>	11.6±3.0	4.6±1.7
微卡	6	7.5 μg/只	1	14.6±3.4 <sup>▲</sup>	6.0±1.5 <sup>△</sup>	8.6±4.0
▲	微卡	22.5 μg/只	1	15.4±2.5 <sup>▲</sup>	2.2±1.7 <sup>▲</sup>	13.2±1.2

### 三、对致敏豚鼠离体气管平滑肌高反应性的影响

微卡肌肉注射能明显降低致敏豚鼠离体气管平滑肌对carbachol的高反应性，以carbachol 10 μmol/L引起豚鼠离体气管平滑肌的收缩为100%，模型组达到EC<sub>50</sub>为0.038 μmol/L。微卡单次肌肉注射组的EC<sub>50</sub>2.5 μg/只为0.140 μmol/L, 7.5 μg/只为0.179 μmol/L, 22.5 μg/只为0.236 μmol/L, 分别是模型组的3.7、4.7和6.2 (表2) z。见图2。

表2 微卡对致敏豚鼠离体气道高反应性反应的抑制作用

组别	鼠数	剂量	给药次数	carbachol的EC <sub>50</sub> (95%可信限 μmol/L)	与模型组 EC <sub>50</sub> 比较的倍数
模型组	9	1ml/只	1	0.038(0.025-0.058)	3.7
微卡	8	2.5 μg/只	1	0.140(0.100-0.200)	3.7
微卡	13	7.5 μg/只	1	0.179(0.128-0.251)	4.7
微卡	9	22.5 μg/只	1	0.236(0.167-0.331)	6.2
正常组	9			0.283(0.208-0.396)	7.4

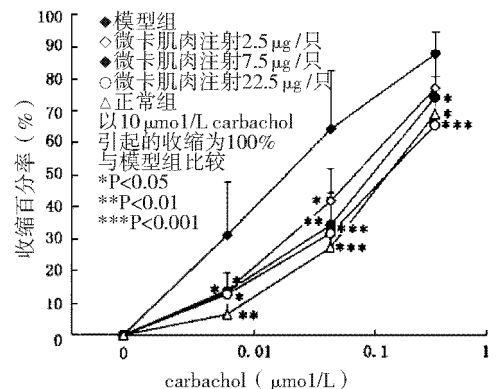


图2 微卡对抗原致敏攻击豚鼠离体气管平滑肌高反应性反应的影响

## 讨 论

西方国家哮喘发病率的不断上升引申出卫生学学说 (hygiene hypothesis), 该学说认为新生儿的免疫系统偏向于Th2细胞, 应该及时给予适当的环境刺激以产生Th1/Th2型反应平衡的免疫系统<sup>[6]</sup>。可增强Th1型免疫反应的措施包括: 感染结核分支杆菌、麻疹病毒、甲型肝炎病毒<sup>[7]</sup>与人群接触等。其共同特征是: 慢性接触、感染这类非致死性的微生物或其代谢产物意味着接触较高浓度内毒素<sup>[8]</sup>, 随之产生Th1型免疫应答, 且IFN- $\gamma$ 反应明显增强<sup>[9]</sup>, IFN- $\gamma$ 能抑制Th2型免疫反应细胞和IgE的产生, 降低罹患过敏性疾病如哮喘的可能性<sup>[10]</sup>。

微卡是M.vacciae经生物提取的混合物, 含有以细胞壁为主的膜磷脂成分、以蛋白为主的细胞因子诱导物质成分和具有强大免疫活性的胞嘧啶/鸟嘌呤脱氧寡核苷酸 (CpG-ODN) 成分。进入机体后可能通过启动Th1型免疫应答, 升高IFN- $\gamma$ 水平, 抑制Th2型免疫反应<sup>[11]</sup>, 我们已经证明了微卡气管内给药、皮肤划痕和肌肉注射可降低卵白蛋白致敏小鼠BALF及外周血中EOS绝对值, BALF中IFN- $\gamma$ 水平上升, IL-4水平下降, 反应以Th1型为主<sup>[3]</sup>。张立群等<sup>[12]</sup>在结核菌小鼠模型腹腔注射微卡, 肺组织免疫组化染色表现为: 感染全过程中以Th1应答为主, 即IFN- $\gamma$ 阳性细胞逐渐增多, 而IL-4阳性细胞一直维持在低水平, 未出现Th0平衡期。

致敏豚鼠在抗原攻击后, 抗原与IgE结合, 钙离子进入肥大细胞释放组胺、白三烯(LTs)、血小板激活因子(PAF)等, 使平滑肌发生痉挛, 即哮喘速发相。肺功能中R<sub>L</sub>能客观量化反映大气道平滑肌痉挛、黏膜水肿状况, 而C<sub>dyn</sub>反映了小气道平滑肌痉挛、阻塞及胸廓或肺的弹性状况。微卡2.5  $\mu$ g、7.5  $\mu$ g、22.5  $\mu$ g/只均可减轻致敏豚鼠再次吸入卵白蛋白抗原引起的R<sub>L</sub>增大及C<sub>dyn</sub>下降, 明显改善哮喘豚鼠肺功能, 说明它对哮喘速发相有较好的保护作用。

抗原攻击后肥大细胞释放白三烯B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)、PAF是EOS、中性粒细胞的强力趋化因子, 能吸引炎症细胞聚集于气道, 形成哮喘迟发相。微卡2.5  $\mu$ g、7.5  $\mu$ g和22.5  $\mu$ g/只单次肌肉注射也能抑制哮喘的迟发相, 使BALF中的白细胞总数和EOS减少。

气道高反应性是哮喘的病理特征之一, 它与气道炎症关系密切<sup>[13]</sup>。本实验中急性气道炎症伴随着气道黏膜充血、水肿, 上皮细胞损伤, 感觉神经末梢裸露, 使气道对理化刺激如冷空气、运动时过度通气、二氧化硫、炎症介质等皆易出现过强、过早的反应, 使气道平滑肌的刺激阈值明显降低。在我们的实验中, 采用致敏豚鼠抗原攻击, 形成气道高反应性模型<sup>[14]</sup>, 分离出气道平滑肌, 在离体试验中用carbachol刺激, 观察平滑肌carbachol反应阈值, 结果表明微卡能提高平滑肌对carbachol反应阈值, 呈剂量依赖抑制气管平滑肌的高反应性。

微卡能改善肺功能, 抑制气道EOS增多, 减轻气道的高反应性, 其作用机制与调节Th1/Th2平衡有关<sup>[3]</sup>, 为其用于临床研究提供了实验依据。

## 参 考 文 献

1、ational Institutes of Health.NIHLBI/WHO Workshop Report: Global strategy for asthma management and prevention.Available from: LRL:<http://www.ginasthma.com/xdocs.html>.

2、Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease.Jallergy Clin Immunol,2000,105:399-408.

3、谢强敏, 卞如濂, 吴康松, 等。微卡对致敏小鼠气道炎症和 Th1/Th2 比例变化的影响。中华结核和呼吸杂志, 2002, 25: 488-491。

4、Xie QM, Zeng LII, Zheng YX, et al. Brochodilating effects of banbuterol on bronchoconstriction in guinea pigs. Zhongguo Yao Li Xue Bao,1999,20:651-654.

5、Papi A,Amadesi S,Chitano P, et al. Bronchopulmonary inflammation and airway smooth muscle hyperresponsiveness induced by nitrogen dioxide in guinea pigs. Eur J Pharmacol,1999,374:241-247.

6、artinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. Respir Res, 2001,2:129-132.

7、irakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin

responses and atopic disorder. Science. 1997,275:77-79.

8、 achan DP. Family size, infection and atopy:the first decade of the "hygiene hypothesis".Thorax, 2000,55Suppl 1:2-10.

9、 Cereda JE, leung DY,Thatayatikom A, et al. Relation between housedust endotoxin exposure,type I T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. Lancet, 2000,355:1680-1683.

10、 von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect the development of atopy. Clin Exp Allergy, 2000,30:1230-1234.

11、 Gajewski TF ,Fitch FW. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation: I . IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. J Immunol, 1988,140:4245-4252.

12、 张立群, 马伟路, 笪冀平, 等。母牛分枝菌苗对结核病小鼠 Th1/Th2 细胞动力学及诱导型一氧化氮合酶表达影响的研究。中华结核和呼吸杂志, 2000, 23: 43-46。

13、 赵仕勇, 韦翊。气道高反应性在哮喘发病中的地位。中国医刊, 2000, 35: 31-32。

14、 Ben-Jebria A, Marthan R, Savineau JP. Effect of iv vitro nitrogen dioxide exposure on human bronchial smooth muscle response. Am Rev Respir Dis, 1992,146:378-382.

(收稿日期: 2002-07-05)

(本文编辑: 戎建琴)

## 巨大滑液囊结核一例

吕伟彪 方庆安

患者男性, 22 岁, 左小腿进行性肿痛 3 个月入院, 初时仅为左腓窝处肿大, 逐渐明显并扩大到小腿中下段, 伴胀痛, 红细胞沉降率 31mm/1 h, 血常规正常。左小腿皮肤紧张, 未见红肿、溃破及渗液, 皮肤温度稍高, 局部压痛, 有波动感, 边界不清, 腓肠肌用力收缩时未见疝出肿块, 屈伸膝关节活动无受限。辅助检查: 心肺及肝肾功能未见异常。局部 X 线平片见对应软组织肿胀, 胫腓骨骨质未见病变。B 超: 左小腿内侧软组织实性占位病变: CT 表示: 左侧胫骨中上内后侧区肌肉间隙内囊性占位, 考虑滑液囊肿: 穿刺检查: 有淡黄清亮液, 培养无细菌生长。

手术所见及治疗: 于小腿上段深筋膜及内侧腓肠肌肌间有一梭形肿物, 约 20cm×8cm, 包膜与肌肉有纤维性粘连, 囊内散在粟点状黄色变性, 深达骨间筋膜, 切开表面包膜, 内填充奶酪样组织, 伴有淡黄稍粘稠清亮液, 约 150ml, 囊腔近端通膝关节腔, 远端延至腓肠肌内外侧汇合处, 予完整切除; 另腓窝后淋巴结三枚, 大小约 2cm×1cm, 同进切除: 术中考虑结核可能性大, 予异烟肼稀释液冲洗, 术后病理检查结果为: 囊壁可见干酪样坏死及大量上皮样细胞团和郎罕细胞, 符合结核改变, 抗酸染色阴性。确诊该病为: 增殖型滑液囊结核, 予抗结核治疗, 随访 3 个月, 伤口 1 期愈合, 未见复发。

讨论 滑液囊结核发生率低, 可分血源性和侵蚀性两种。本例病灶巨大, 较为少见: 该病早期症状和体征潜在, 可不伴有或较少结核中毒症状, 需与软组织感染、非特异性滑液囊肿、脂肪瘤、软组织纤维瘤、肉瘤、血管瘤、肌疝等鉴别。早期诊断较困难, CT 诊断较 B 超准确, 病理检查可确诊。术中见病变组织有典型的结核病理改变, 应高度考虑为结核性, 术中予抗结核药物冲洗, 对治疗有良好效果。病理检查见典型结核病理改变, 但抗酸染色未能找到结核分支杆菌, 说明抗酸染色阳性率不高。滑液囊结核通过手术切除病灶及抗结核治疗, 效果较理想。