

# 农民肺的发病机制及诊疗

关里, 毛丽君, 关晓旭

(北京大学第三医院, 北京 100191)

**关键词:** 农民肺; 过敏性肺炎; 变态反应; 发病机制; 诊断

**中图分类号:** R139.5 **文献标识码:** C

**文章编号:** 1002-221X(2019)06-0493-03

**DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2019.06.027

农民肺 (farmer's lung disease, FLD) 是外源性过敏性肺炎或外源性过敏性细支气管肺炎的一种, 是最常见的过敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP), 因患者多为从事农业生产的劳动者, 故称之为农民肺<sup>[1]</sup>。它是农民或其他劳动者在作业环境中反复接触发霉的稻草、稻谷等有机粉尘后, 吸入含有嗜热放线菌等致病菌的化学活性物质所引起的外源性变应性肺炎, 在肺内形成巨噬细胞性肉芽肿和肺间质纤维化改变<sup>[2]</sup>。农民肺以农业人口居多, 在农业生产中劳动者与有机粉尘的接触机会更多, 致病有机粉尘为混合性植物颗粒或片段、微生物、霉菌及其孢子或毒性产物、蕈类培养基或其孢子、植物花粉、昆虫及其片段、饲料成分 (动植物粉、抗菌素等添加剂)、畜禽类排泄物及其分解物、动物皮毛以及鸟类、啮齿动物的血、尿以及蛋白成分等。通常根据暴露的作业环境和变应原的不同, 农民肺又分为打谷人肺、收割人肺、养鸟者肺、饲鸽者肺 (bird breeder's lung)、蔗尘肺 (bagassosis)、蘑菇工人肺 (mushroom worker's lung disease) 等。

1932年Campbell首次报道5例农民肺, 并提出吸入发霉的干草尘可引起此种肺部疾病, 但其发病机制不明; 直到1962年Pepys等在农民肺患者血清中发现了抗嗜热放线菌抗原的抗体, 确认该病是与Ⅲ型变态反应有关的疾病<sup>[3]</sup>。1978年在我国江苏大丰县调查了1054名饲料加工员, 发现农民肺发病率为6.4%~8.3%。1982年武汉医学院病理教研室报道我国第一例农民肺尸检病例后, 在湖北省洪湖县又相继发现了数例确诊患者, 进一步的病因学研究发现高温放线菌、白色高温放线菌、绿色高温放线菌和热吸水链霉菌为致病菌, 其中热吸水链霉菌的致病作用是国内外首次报道<sup>[4,5]</sup>。

## 1 病因和主要危险因素

干草小多孢菌 (micropolyspora faeni)、普通嗜热放线菌 (thermoactinomyces vulgaris) 是农民肺最常见的致病菌<sup>[3]</sup>。此外普通高温放线菌、白色嗜热放线菌、绿色嗜热单孢菌、热吸水链霉菌、各种曲霉菌属也可致病。嗜热放线菌在自然界分布甚广, 嗜潮湿, 最适生长温度为40~60℃。谷物、稻草、

植物残渣 (如甘蔗渣、蘑菇渣、土豆渣) 以及室内湿化器或空调器内的尘埃在上述温度、湿度下即可成为此类“嗜热”放线菌生长繁殖的“温床”。

以往, 本病主要见于饲养畜禽的农民, 单纯种植粮食的农民很少发生; 且多发生于寒冷潮湿的晚秋、早春季节。此时农民接触发霉的粮草、柴禾、饲料、粮食的机会较多, 容易造成较大量霉菌随粉尘吸入肺内, 引发病变。研究发现, 霉变的禾草在粉碎搅动时, 空气中可含霉菌1600万个/m<sup>3</sup>, 操作者吸入的霉菌可达75万个/min<sup>[6]</sup>。这些人群的作业内容常随季节的变化发生改变, 其接触的病原体也会不断变化; 此外, 其他变应原、化学物质、有毒气体、传染性病原体在引发呼吸道症状中也起着不可忽视的作用。

近年, 随农业生产的发展, 温室 (greenhouse, 农民称为“大棚”) 蔬菜种植技术日益普及, 种植者发生农民肺被特称为“温室肺”或“大棚肺”的比例日渐增加。2009年, 辽宁部分从事该项农业生产的人群中, “大棚肺”的发生率已达5.7%, 值得进一步关注<sup>[7]</sup>。

## 2 发病机制

农民肺发病与否及其严重程度主要取决于接触强度、频度及时间, 受染者本身对病原体抗原的易感性也具有重要作用。因此, 同样环境中的工作人员并非人人患病, 如农村中的非农业人口也可能吸入少量病原体, 但除在其血清可能发现有关沉淀素抗体外, 并不发病<sup>[2,8]</sup>。

嗜热放线菌即便吸入人体, 在37℃体温下并不能繁殖, 患者的痰液中也很难找到或培养出嗜热放线菌。一般认为吸入嗜热放线菌的孢子才能诱发变态反应。对机体而言, 放线菌的孢子是一大分子胶体异物, 具有抗原性, 吸入后可刺激机体产生免疫应答, 体液免疫和细胞免疫机制均介入本病的发病过程; 当被“致敏”的机体再次吸入该种孢子后, 即可迅速诱发过敏反应, 在数小时内引起变应性肺炎或间质性肺炎, 一般以Ⅲ型 (免疫复合物型) 和Ⅳ型 (迟发型细胞免疫型) 变态反应为主; 约有10%患者尚可出现支气管哮喘症状, 提示Ⅰ型变态反应也参与了本病的发病过程。

嗜热放线菌的孢子是一种较难溶解的颗粒, 它可随呼吸气在肺泡内作布朗运动, 借助呼吸运动和肺泡表面活性物质的作用, 经由呼吸细支气管、终末细支气管及气道清除出体外; 也可粘附在肺泡内表面或被巨噬细胞吞噬。孢子还可通过肺泡上皮的胞饮作用穿越细胞进入肺泡间质, 直接刺激致敏的T淋巴细胞使之向肺内集聚, 同时继发中性粒细胞浸润、激活以及使肺内白介素-1、白介素-8、肿瘤坏死因子-α等生成增加, 这些细胞因子的促炎和趋化作用, 进一步放大了炎症反应, 最终导致血管通透性增加及更多白细胞向肺内迁移,

收稿日期: 2019-03-10

基金项目: 2010年度国家临床重点专科建设项目 (职业病专科)

作者简介: 关里 (1976—), 女, 副研究员, 研究方向: 职业卫生。

加重组织损伤。激活的 T 淋巴细胞释放多种淋巴因子，特别是巨噬细胞趋化因子和激活因子，使巨噬细胞向肺内趋化聚集、活化，释出溶酶体酶、纤维化因子等物质，促进炎症反应。孢子抗原还会刺激记忆性 B 淋巴细胞加速分裂，产生新的记忆细胞和浆细胞，后者则产生大量抗体，诱发体液免疫。

一次吸入较大量嗜热放线菌孢子，常会导致剧烈的炎症反应，并迅速引起血管通透性增加，损伤肺功能，诱发缺氧；若长期反复吸入上述病原体，则会引起肺内胶原沉积及肺实质损伤，最终造成肺容量下降，肺功能障碍。

农民肺的急性期病变主要是肺间质充血、水肿，并有单核-巨噬细胞浸润（中性粒细胞较少，极少见到嗜酸细胞），形成巨噬细胞或类上皮细胞性肉芽肿，分布于细支气管周围、肺泡间隔和肺泡腔内；电镜下可见 II 型肺泡上皮细胞增生，提示同时存在受损肺泡的修复过程。如急性期内未能及时治愈，或又反复接触抗原，则使病程迁延不愈并诱发间质性炎症，间质有浆细胞、肥大细胞、组织细胞及淋巴细胞浸润，并出现无明显机化、非坏死性小肉芽肿，通常分布于细支气管周围。

一旦转为慢性，则可见肺间质纤维性增生，肉芽肿增多（肉芽肿是 IV 型变态反应的表现，但至纤维化晚期时可能消失），并有小瘢痕灶、闭塞性细支气管炎形成。此时，肺弹性减退，质硬，肺容积显著缩小，胸膜增厚，肺门淋巴结常呈慢性炎症反应。肺间质纤维化和瘢痕灶是农民肺的最终结局，瘢痕灶周围的肺泡多有扩张融合，形成灶周肺气肿，常可导致阻塞性通气功能障碍。以上病变亦会破坏肺泡的气血屏障结构，导致呼吸功能不全。肺内上述病变和缺氧进而引起肺循环阻力增加、右心室代偿性肥大，构成肺源性心脏病的病理学基础。

### 3 临床表现

根据发病特征、病情程度和病程长短，可分为三型<sup>[9-11]</sup>。

#### 3.1 急性型

多于吸入较大量嗜热放线菌孢子后 4~8 h 内发病，起病急骤，主要表现为畏寒、高热、多汗、全身不适、食欲不振、恶心、头痛，且伴胸闷、气短、干咳或仅少量黏液痰，极易误诊为“感冒”，但上呼吸道症状并不明显。体检可见呼吸急促，双下肺可能闻及少量湿啰音和捻发音，偶闻哮鸣音，心率加快等；胸部 X 线检查可见肺纹理增重，并出现散在边缘模糊的点片状阴影，严重者可以融合，并遍及各个肺区。另可见白细胞（主要是中性粒细胞，而非嗜酸性粒细胞）、血沉（ESR）、C 反应蛋白及免疫球蛋白水平升高，但这些指标并不具备诊断特异性，仅有参考价值。约有 10% 的患者可出现哮喘样发作、皮肤瘙痒和黏膜水肿等速发型变态反应症状。如吸入病原体量较多，病人尚可很快进展为急性呼吸衰竭甚至引起猝死。本型病例的自愈性很强，脱离抗原接触后上述症状可在 1 天或数天内消失，体征和胸部 X 线表现也可逐渐消失，预后良好，但再接触抗原时可复发。因此急性型农民肺诊断要点：（1）患者有明确的病原接触史，再次接触病原诱发典型症状发作，为诊断的重要依据；（2）临床症状符合急

性型农民肺表现，接触嗜热放线菌孢子后数小时内发病，乃重要临床特征之一；（3）胸部 X 线胸片或 CT 检查符合急性农民肺的特征性改变，病理学检查符合过敏性肺炎表现；（4）血清免疫学检查发现特异性抗体（如沉淀性 IgG 抗体），可提示受检者有病原接触史。

#### 3.2 亚急性型

吸入细菌抗原强度较小，但持续吸入者，其临床症状相对较轻。常无发热寒战，主要以咳嗽、咳白黏痰、胸闷、气短、食欲差、全身乏力为特点。多为急性延迟发展而来，症状较重，易于误诊。

#### 3.3 慢性型

多因长期反复大量接触致病性有机尘埃所致，病情长期不愈，导致不可逆性肺损伤。临床可见咳嗽、咳痰，稍活动甚至静息时出现呼吸困难，伴发绀、厌食、极度乏力、消瘦，继发感染者可有发热、多汗。体检可见两肺广泛湿啰音，少数可并发气胸，易误诊为“慢性支气管炎”。可见总肺活量（TLC）、用力肺活量（FVC）降低，提示存在限制性通气功能障碍，严重者还可出现阻塞性通气功能及弥散功能障碍，可引起慢性肺源性心脏病、杵状指，常可因呼吸衰竭导致死亡，死亡率接近 10%。

### 4 诊断依据

胸部 X 线检查可见肺纹理增强，双肺散在结节状、网状甚至条索状阴影。高分辨率 CT 为农民肺最可靠检查手段，可清楚显示肺纤维化状况，如肺野出现蜂窝状结构，支气管-血管周围分布有磨玻璃样结节等；CT 检查无异常发现多可排除慢性农民肺。

《职业性过敏性肺炎的诊断》（GBZ 60—2014）可供农民肺诊断参考。该病诊断原则为根据短时间或反复多次吸入生物性有机粉尘或特定的化学物质的职业史，出现以呼吸系统损害为主的临床症状、体征和胸部影像学表现，结合实验室辅助检查结果，参考现场职业卫生学调查，综合分析，排除其他原因所致的类似疾病后，方可诊断。其中相对特异性实验室检查有（1）特异性抗体：接触抗嗜热放线菌（或其亚型）血中可出现其沉淀素抗体，对诊断具有明确提示作用。这仅表示患者曾经感染过相应抗原，并不代表其发病。调查发现，接触抗原而未发病者该类抗体亦有 50% 左右呈现阳性；停止接触抗原，该种抗体可在数年内消失，如长期反复少量接触抗原时血清中抗体可长期存在（例如生活在农民肺流行区的非农业工作者）。（2）循环免疫复合物：血中发现嗜热放线菌的免疫复合物，对诊断意义较大。该种免疫复合物需及时检测，因其会在数月内消失。（3）激发试验：工作环境中吸入嗜热放线菌孢子后 4~8 h 发病是确诊的重要依据，此亦称自然激发试验（natural challenge test）。但实验室条件下进行激发可能存在一定风险；皮肤抗原试验亦可能产生严重不良反应，不宜常规使用。

### 5 治疗和预防

本病并无特殊疗法，脱离接触抗原环境是最根本、最有效的治疗措施。初次急性发作者脱离病原后大多有自限趋势，

对症支持治疗一般1~7 d均有明显好转,3~4周症状可完全消失,但胸片上病灶吸收及肺功能完全恢复还需持续数月。治愈后,应避免再次接触上述致病病原,以免疾病进展为慢性。避免接触嗜热放线菌是农民肺治疗和预防的根本措施,反复发作农民肺的患者应转换职业,离开发病环境;初次发病者在改善工作环境并采取预防措施后,仍可考虑从事原来工作<sup>[12]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (4): 314-324.
- [2] Cano-Jiménez E, Rubal D, Pérez de Llano LA. Farmer's lung disease: Analysis of 75 cases [J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 149 (10): 429-435.
- [3] Cano-Jiménez E, Acuna A, Botana MI, et al. Farmer's lung disease: A review [J]. *Arch Bronconeumol*, 2016, 52 (6): 321-328.
- [4] 邓正营, 刘必波. 接触霉变作物慎防农民肺 [J]. *农业机械*, 1985 (12): 8.

- [5] 张揆一. 农民肺的病因研究 [J]. *中国乡村医生杂志*, 1986 (4): 48.
- [6] 许永杰. 农民肺——易被忽视的职业病 [J]. *劳动安全与健康*, 2001 (10): 12.
- [7] 赵明静, 毛世涛, 王笑歌. 中国大棚作业农民过敏性肺炎现状分析与疾病负担 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39 (2): 119-122.
- [8] Soumagne T, Chardon ML, Dournes G. Emphysema in active farmer's lung disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0178263.
- [9] 刘翔, 毛世涛, 王笑歌. 过敏性肺炎, 何去何从话诊断 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39 (2): 95-102.
- [10] 刘翔, 陈东红, 付爽, 等. 大棚作业农民肺患病率调查及危险因素分析——中国东北部地区5 880名农民的流行病学调查 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (10): 785.
- [11] Morell F, Roger A, Reyes L, et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87 (2): 110-130.
- [12] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 732-760.

## 工作相关肌肉骨骼疾患研究现状及进展

康伏梅<sup>1,2</sup>, 张放<sup>2</sup>, 单永乐<sup>2</sup>, 冯斌<sup>2</sup>

(1. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; 2. 山东省医学科学院/山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

**关键词:** 工作相关肌肉骨骼疾患 (WMSDs); 患病率; 工效学; 生物标志物

**中图分类号:** R68 **文献标识码:** C

**文章编号:** 1002-221X(2019)06-0495-03

**DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2019.06.028

工作相关肌肉骨骼疾患 (work-related musculoskeletal disorders, WMSDs) 是一类由接触工作场所中的危险因素 (如重复操作、不良姿势、负荷、振动等) 所引起的肌肉、骨骼、神经及局部血液循环系统的损伤<sup>[1]</sup>。国际劳工组织 (ILO) 早在 1960 年就已将 WMSDs 列为职业病<sup>[2]</sup>。WMSDs 患病率高, 涉及行业和人群广泛, 不仅影响劳动者的工作效率和健康, 也给国家造成了巨大的经济损失, 因而关于 WMSDs 易发职业人群、危险因素、干预措施等问题备受国内外学者的关注。

### 1 WMSDs 的流行概况

#### 1.1 患病率高

国外研究显示<sup>[3]</sup>, WMSDs 在职业人群中具有很高的患病率, 在职业性疾病中居于第二位, 仅次于职业性皮肤病。2014 年比利时、意大利、西班牙和法国确诊的 WMSDs 病例数分别为 2 498、13 669、12 860 和 60 018 例, 占各国职业病总

病例数的 69.22%、68.89%、74.51% 和 87.55% (均高于 60%); 申请 WMSDs 鉴定诊断的人数在所有职业病中居首位<sup>[4,5]</sup>。在印度, 肌肉骨骼疾患位居该国职业病发病的首位<sup>[6]</sup>。调查显示, 油田修井工人和超声检查者的 WMSDs 患病率分别为 90.5% 和 80.2%<sup>[7,8]</sup>。手工艺者的肌肉骨骼疾患患病率在 38.5%~100% 之间<sup>[9]</sup>。我国职业人群中 WMSDs 也呈高发态势<sup>[10]</sup>, 个别行业患病率甚至超过 90%。

#### 1.2 涉及面广, 好发部位不一

WMSDs 涉及诸多行业, 存在发病部位差异。国外报道显示, 电子零件制造企业装配线工人的肌肉骨骼疾患涉及腰背部 (73.6%)、手腕/手部 (71.7%)<sup>[11]</sup>。孟加拉国服装作业工人腰背和颈部是受影响最多的部位<sup>[12]</sup>, 腰、颈等部位的肌肉骨骼疾患是多年残疾 (YLDs) 的主要原因<sup>[13]</sup>, 手工业制造者受影响最多的部位是颈部、背部和膝盖<sup>[9]</sup>。国内对 14 个行业共计 41 家企业 WMSDs 的调查显示, 作业人员腰部和颈部的患病率最高, 分别为 70.1% 和 63.8%<sup>[14]</sup>。内科医生 WMSDs 主要见于手腕、颈部和腰部<sup>[15]</sup>。这种差异可能与不同行业不同的作业条件、作业姿势和劳动强度有关。

### 2 WMSDs 的影响因素

研究表明, 工作中长时间体力负荷、强迫体位以及恶劣的工作环境均与 WMSDs 的发生有关<sup>[16]</sup>。某些工种作业空间狭窄, 例如煤矿工人<sup>[17]</sup>、航空航天人员<sup>[18]</sup>等, 作业时局部肌肉处于紧张状态, 导致血液循环障碍, 诱发 WMSDs 的发生。随着自动化水平的提高, 以流水线作业为主的作业方式因动

收稿日期: 2018-05-14; 修回日期: 2018-06-26

基金项目: 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目 (131031109000150003)

作者简介: 康伏梅 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 职业卫生。

通信作者: 单永乐, 研究员, E-mail: shanyongle@163.com。