- 华产科急救电子杂志, 2019,8(2):93-96.DOI: 10.3877/cma.j. issn.2095-3259.2019.02.007.
- [14] 陶亮,黄志.儿童重症肌无力治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2019,25(12):59-63.
- [15] WOLFE GI, WARD ES, DE HAARD H, et al. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis [J]. J Neurol Sci, 2021, 430: 118074. DOI: 10.1016/j.jns.2021.118074.
- [16] SHIGEO I.Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in neonatal myasthenia gravis [J]. Pediatrics and Neonatology, 2021,62(6):581-590.
- [17] GILHUS NE, HONG Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence [J]. Eur J Neurol, 2018, 25 (12):1402-1409.

(收稿日期:2021-11-04,修回日期:2021-12-26)

◇临床医学◇



肺泡蛋白沉着症1例并文献复习

蒋慧,杨树坤,乔伟

作者单位:皖北煤电集团总医院(蚌埠医学院第三附属医院)呼吸与危重症医学科,安徽 宿州234000

摘要: 目的 探讨肺泡蛋白沉着症(PAP)发病原因、临床特征、肿瘤标志物的动态变化、大容量全肺灌洗术的临床疗效及安全性、提高临床医生对肺泡蛋白沉着症的认识、减少漏诊、误诊。方法 回顾性分析1例肺泡蛋白沉着症病人2020年9月至2021年3月共3次在皖北煤电集团总医院呼吸与危重医学科住院的临床资料(包括吸烟史、职业暴露、临床表现、胸部影像学、肺功能、电子支气管镜检查、实验室检查、大容量全肺灌洗的临床疗效及安全性)。结果 吸烟及职业暴露是PAP的易患因素之一,临床症状缺乏特异性;胸部高分辨率CT(HRCT)提示"铺路石征",并呈"地图样"分布;肺功能提示一氧化碳(CO)弥散功能重度减低,限制性通气功能障碍;血气分析提示低氧血症并过度通气;肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)轻度升高,细胞角蛋白19片段(CYFRA211)明显升高,随着病情好转,数值逐渐下降。共进行3次大容量双肺同期灌洗术,病人临床症状及影像学均明显好转。结论 PAP是一种罕见的呼吸系统疾病,临床表现缺乏特异性,容易误诊,大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉着症安全、有效、值得临床推广应用。

关键词: 肺泡蛋白沉积症; 一氧化碳; 临床表现; 全肺灌洗术

A case of alveolar protein deposition and literature review

JIANG Hui, YANG Shukun, QIAO Wei

Author Affiliation:Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group(The Third Affiliated Hospital of Bengbu Medical College), Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To investigate the pathogenesis, clinical characteristics, dynamic changes in tumor markers, clinical efficacy and safety of large-volume whole-lung lavage, improve clinicians' understanding of alveolar proteinosis, and reduce missed diagnosis and misdiagnosis of pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Methods Retrospective analysis of clinical data (including smoking history, occupational exposure, clinical manifestations, chest imaging, pulmonary function, 2 electronic bronchoscopy, laboratory tests, clinical efficacy and safety of high volume whole lung lavage) of a patient with alveolar protein deposition who was admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the Wanbei Coal and Electric Power Group General Hospital on a total of three occasions from September 2020 to March 2021. Results Smoking and occupational exposure are factors that predispose individuals to PAP, and clinical symptoms are not specific. High-resolution CT of the chest (HRCT) indicated "paving stone signs" with a "map-like" distribution. Lung function suggested a severe reduction in carbon monoxide (CO) diffusion and restrictive ventilation. Blood gas analysis suggested hypoxemia and hyperventilation. Tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) was slightly increased, and cytokeratin 19 fragment (CYFRA211) was significantly increased, with values gradually decreasing as the condition improved. A total of 3 simultaneous high-volume double lung lavage procedures were performed, and the patient showed significant improvement in clinical symptoms and imaging. Conclusion PAP is a rare respiratory disease with a lack of specificity in clinical manifestations that is easily misdiagnosed. High-volume whole lung lavage is safe, effective and worthy of clinical application in the treatment of alveolar proteinosis.

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis; Carbon monoxide; Clinical manifestations; Whole lung lavage

肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)是一种以肺泡及终末呼吸性细支气管内大 量的表面活性蛋白及脂质沉积为特征的罕见疾病。 文献报道此病发病率为0.36~0.49/100万,中位发病 年龄为39岁,男女比例为2.1:1^[1]。PAP目前病因不 明,可能的发病机制为肺表面活性物质增多,刺激 巨噬细胞增生并大量吞噬表面活性物质,随之巨噬 细胞崩解,表面活性物质再次释放入肺泡腔并堆积 成团;或与粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimutaing factor, GM-CSF)的 缺乏有关[24]。PAP起病隐匿,临床表现缺乏特异 性,所以误诊率极高。为提高对本病的认识和确诊 率,本研究回顾性分析2020年9月至2021年3月皖 北煤电集团总医院收治的1例PAP病人连续3次的 住院临床、影像、肺功能、肿瘤标志物的动态变化及 大容量肺灌洗的疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 男,农民,47岁。"因为反复咳嗽咳 痰1年伴进行性加重活动后胸闷2月"于2020年9 月25日入院。病人1年前始出现咳嗽,咳少量白色 黏痰,多家医院就诊拟诊肺炎,反复予抗感染治疗 无效。2月前始出现动则喘息,日常生活明显受限。 病程中无发热、纳差、乏力、盗汗,进食可,体质量有 所下降。既往无其他疾病史。吸烟30年,每天约20 支。从事大理石切割打磨5年。体格检查:体温 36.5 ℃;脉搏100次/分;呼吸26次/分;血压125/85 mmHg。精神差,中度喘息貌,唇甲中度紫绀,心率 100次/分,律齐。双肺呼吸音粗,可闻及 Velcor 啰 音。无杵状指(趾),外周指脉氧80%(未吸氧)。实 验室检查:①血常规示白细胞(WBC)7.46×10°/L, GR 62.7%, LY26.3%, 红细胞(RBC) 5.71×10¹²/L, 血 红蛋白(HB)169 g/L,血小板(PLT)288×10°/L;结核 抗体阴性;肺炎支原体阴性;N-端脑钠肽(PBNP) 10.4 ng/L;凝血测试正常;肝肾功能、血脂、血糖、电 解质、C反应蛋白(CRP)正常;肿瘤标志物甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 125 (CA125)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞 癌相关抗原(SCC)正常,癌胚抗原(CEA)6.5 μg/L, 轻度升高,但细胞角蛋白19片段(CYFRA211)67.1 μg/L, 明显升高; 甲、乙、丙、丁、戊肝、人类免疫缺陷 病毒(HIV)、梅毒等传染病学筛查全阴性;自身抗体 12项及血管炎3项检查全阴性;T-SPOT 阴性;真菌 G实验GM实验阴性;血气分析(吸氧4L/min):pH 7.398、二氧化碳分压(PaCO,) 20.6 mmHg、氧分压 (PaO₂)76.2 mmHg. 降钙素原<0.05 μg/L。② 痰液涂 片检查:未见细菌、真菌、抗酸杆菌、革兰阳性球菌 少量;培养:阴性。 ③结核菌素试验(PPD)阴性。 ④超声及心电检查:肝、胆、胰腺、脾脏、双肾、输尿 管彩超正常;心脏彩超正常;心电图:正常。⑤影像 检查:胸部高分辨率CT(HRCT)(2020年9月26日) 提示双肺弥漫性渗出性改变呈"铺路石征"(图1A)。 ⑥ 肺功能提示限制性通气功能障碍,弥散功能重度 减低。⑦2020年9月28日在全身静脉麻醉下经三 通喉罩完成电子气管镜检查,镜下见气管-支气管无 明显异常,同一段管腔反复多次灌洗,灌洗液逐渐 变浑浊,呈牛乳状。灌洗液常规提示细胞计数26 133×10°/L,中性粒细胞比率55.8%,淋巴细胞比率 21.3%, 单核细胞比率 22.8%, 嗜酸性细胞比率 0.1%。PAS及AB染色阳性。限于实验室条件,未 行抗 GM-CSF 抗体检测。对于 PAP 严重程度分级, 目前尚无统一标准。有报道表明可根据病人临床 症状、血气分析和肺功能的指标将病情分为轻、中、 重三度[5],该病人双肺弥漫性病变,咳嗽明显,安静 状态仍感呼吸苦难,不吸氧状态下监测外周指脉氧 仅80%。第一次入院时肺功能检查提示一氧化碳 弥散量38.5%, 应属于重度PAP。

1.2 治疗经过 该病人病情危重,但考虑PAP首选 的治疗方法是大容量全肺灌洗术,2020年9月30日 第一次行大容量全肺灌洗术。术前6~8 h禁食水。 手术室备好监护仪、吸引装置、给氧装置、恒温箱、 灌洗装置、纤支镜、37 ℃生理盐水 500 mL×60 瓶。 病人入室后协助摆放平卧体位,长托宁0.5 mg、咪唑 安定 3 mg、舒芬太尼 25 μg/kg、依托咪酯注射液 20 mg、顺阿曲 0.2~0.3 μg/kg 静脉注射。在应用麻醉药 物的同时给予面罩吸氧,观察120 s,待病人意识丧 失,肌肉完全放松后,在可视喉镜下置入左型双腔 支气管导管,再通过纤支镜定位,待位置满意后给 予气管套囊和支气管套囊充气。最后用听诊器进 行听诊,确认双肺分隔满意。右侧肺纯氧通气,左 侧肺进行灌洗,灌洗瓶距腋中线约70 cm。开始时 候速度要慢,第一次灌洗1000 mL进行回抽,观察 回抽液的量和颜色。以后每次灌洗500~1000 mL 液体,每次尽量吸引"干净"并计算残留量。如果残 余总量大于1000 mL,要暂停观察,同时叩诊判断是 否有胸膜破裂引起胸腔积液。如果非上述原因所 致,观察3~5 min,同时拍击灌洗侧会再引流出150~ 200 mL液体。再继续灌洗的时候一次灌入量不要 超过1000 mL。术中见灌洗液呈牛乳状。随着灌洗 液的增多,逐渐变清亮。在灌洗的同时给予盐酸瑞 芬太尼 8~10 μg·kg⁻¹·h⁻¹、丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹静脉 维持麻醉。术中桡动脉穿刺检测动脉血压及血气 情况。左侧灌洗 16 000 mL, 回收 15 700 mL。双肺 通气1h后,相同方法再灌洗右侧。灌洗液体14000mL,回收13800mL.灌洗总时间340min。肺灌洗结束后待病人意识恢复、自主呼吸、肌力肌张力恢复、潮气量大于400mL,生命体征平稳,拔出气管插管,继续在手术室观察20min左右。在观察期病人会不停咳出残余的液体,要协助擦痰以防止误吸。病人清醒即感觉呼吸明显舒畅。返回病房继续监测生命体征,并给以鼻导管吸氧治疗。术后预防性感染治疗3d,无明显异常办理出院。而后在2020年12月28日及2021年2月28日又两次住院行双肺同期大容量灌洗术,每次住院时间1周左右。

2 结果

2.1 临床症状 第一次灌洗后病人即感觉咳嗽咳痰胸闷症状明显好转。日常活动不受限。但自2020年12月中下旬,又感觉活动后胸闷有所加重,2020年12月26日再次复查胸部HRCT同第一次灌洗后相比病灶有所增加。故再次行灌洗治疗。4天后复查胸部CT,病灶明显减少。第二次灌洗后病人感觉活动耐力同前相比明显增强,可从事一般的轻体力劳动。2021年2月26日复查胸部HRCT(图1B)同第二次灌洗后相比病灶明显吸收好转。病人要求再次行肺灌洗治疗,术中见灌洗液同前2次相比明显清亮。随访至今,病人已经无呼吸道不适症状,可从事中度体力劳动。



图1 灌洗前后胸部高分辨CT影像学改变:A为灌洗前;B为灌洗后

2.2 灌洗前后肺功能、肿瘤标志物、动脉血气变化 所有肺功能和灌洗前相比 FVC、FEV1、FEV1/FVC(%) D1CO% pred均有明显好转,总体呈逐渐好转趋势。病人第一次住院常规检查提示 NSE、SCC正常,CEA 轻度升高,CYFRA211 明显升高,当时考虑并存肺癌可能,灌洗治疗后复查,数值明显下降,动态变化和肺部病灶呈正相关。病人 3 次住院,在肺灌洗前 1 d 和肺灌洗后 2 d 均完成动脉血气检查,术后机体含氧量同术前相比明显好转。

3 讨论

PAP是一种特殊类型的弥漫性肺实质性疾病,以肺泡内过碘酸雪夫(periodic-acid Schiff, PAS)染色阳性脂蛋白类物质异常沉积在末梢气道及肺泡腔内而肺泡间隔正常且少有细胞浸润为特征,病因

尚不明确,临床罕见且易误诊。目前 PAP 分为三种 类型: 先天性、获得性及继发性^[2,4]。 获得性 PAP, 即自身免疫性或特发性PAP与GM-CSF抗体存在相 关,目前普遍认为此类型属于自身免疫性疾病。继 发性PAP发病机制与各种潜在的致病因素或基础 疾病密切相关;另外工业环境中有害物质吸入性暴 露的病人也归类于继发性PAP。该病人有长期大量 吸烟史,且从事大理石切割打磨,应该属于疾病的 易患因素。经过戒烟、脱离粉尘作业及大容量肺灌 洗后病情逐渐好转也佐证了这一点。本病起病隐 匿,以渐进性呼吸困难为主要症状,继发感染后可 出现发热、咳嗽,咯血少见[6-8],在临床容易误诊。该 病人自1年前开始出现咳嗽咳痰,反复多家医院就 诊均误诊为肺炎,给予对症治疗无好转。入院前2 月胸闷气喘明显加重,符合PAP发病特点。典型的 影像学特征是有"铺路石征",不典型病例也可表现 为网格影、索条影伴实变或结节影,病变部位与正 常肺组织境界欠分明[9-12]。血气分析主要表现为低 氧血症和或伴二氧化碳减低。肺功能提示以弥散 功能障碍为主的通气功能障碍。对于诊断PAP,支 气管镜检查及支气管肺泡灌洗是一种有效的检查 方法,可发现肺泡腔内充满不定形絮状或雾状无结 构嗜伊红染色蛋白质,支气管肺泡灌洗液(BALF)呈 乳白色浑浊液 PAS染色阳性率达 95.5% [13]。常用 的组织学检查手段包括经支气管肺活检(TBLB)、外 科肺活检(开胸肺活检和电视辅助胸腔镜肺活检)。 外科肺活检创伤大,在PAP诊断中不推荐使用。 TBLB由于存在取材部位不合理,不准确而未取到 肺组织或病变肺组织,组织太小等原因可能导致假 阴性结果。近年来,低温活检技术成为一种获得肺 组织的新技术[1,14]。该病人肺泡灌洗液如牛乳样, PAS染色强阳性,支持PAP诊断。越来越多的文献 报道,部分血清肿瘤标志物水平在 PAP 病人中升 高,特别是较为特异的血清学指标(如 CEA、CY-FRA21-1、NSE)也明显升高,导致临床常误认为 PAP 继发于肺癌、消化道肿瘤等[5,15-16]。病人第一次 住院常规检查提示 NSE、SCC 正常, CEA 轻度升高, 但CYFRA211明显升高,当时考虑并存肺癌可能,灌 洗治疗后复查,数值明显下降,动态变化和肺部病 灶呈正相关。目前关于 PAP病人中血清肿瘤标志 物表达升高的机制尚不清楚,对肺活检标本的免疫 组织化学研究表明,CEA、CYFRA21-1、NSE 定位于 呼吸性细支气管和肺泡的上皮细胞,尤其是在Ⅱ型 肺泡细胞中表达增加。Ⅱ型肺泡细胞的增殖和功 能障碍是PAP的病理特征之一,这提示PAP中肿瘤 标志物的升高可能是由于Ⅱ型肺泡细胞增殖和功

能失调所致。血清肿瘤标志物是否参与 PAP 的发 病机制、在疾病发展中起何作用,需要深入研究[9]。 PAP的治疗包括支持性氧疗、全肺灌洗、吸入或皮下 注射粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、利妥 昔单抗、血浆置换、肺移植等。首选的治疗方法是 肺泡灌洗(WLL), Ramirez1965年首次使用WLL治 疗PAP,现为目前治疗PAP的标志疗法,对各型PAP 均有一定疗效,总体有效率在60%~85%[16-17]。全身 灌洗术的适应证尚无统一标准,一些学者提出如下 适应证:(1)静息时候PaO₃<65 mmHg;(2)肺泡动脉 氧分压差≥40 mmHg;(3)分流率>10%~12%;(4)运 动后或休息时候出现严重呼吸困难[16-18]。该病人符 合全肺灌洗的适应证,在5个月时间内3次住院行 大容量双肺同期灌洗3次,无明显并发症,术后病人 症状明显好转、影像学提示肺部病灶明显减少、肺 功能改善、肿瘤标志物逐渐下降,疗效可靠。如果 治疗失败,则采用GM-CSF 替代治疗,可通过皮下注 射及吸入两种方法,总有效率为43%^[2-4]。若WLL 和 GM-CSF 替代治疗均失败或有不可逆的不良反应 时,可尝试利妥昔单抗,但缺乏确切有效的证据[1]。 当以上的治疗方法包括联合治疗效果均不满意时, 则可采用血浆置换及肺移植,但肺移植存在复发可 能,远期疗效尚不确定[18-23]。近年来,杜蓉等[4]得出 口服他汀类药物治疗自身免疫性PAP病人可获得 的很好的临床疗效。杨玲、李瑛[24]用中医中药治疗 1例PAP病人也获得临床症状及影像学缓解。

综上所述,PAP是一种罕见病,病因并不完全清楚,可能与吸烟或粉尘等颗粒刺激肺泡巨噬细胞诱发自身免疫有关。而同时伴有血清肿瘤标志物的升高,是否参与了肺泡蛋白沉着症的发生、发展,或者说是诱发 PAP的一种因素,仍需进行基础研究。大容量全肺灌洗治疗 PAP是首选的治疗方法,安全、有效、可行,值得临床推广。

参考文献

- [1] 杨磊,王颖.肺泡蛋白沉积症诊治的研究进展[J].山东医药, 2019,59(16):103-106.
- [2] 陈旭萍,周振兴,张艺,等.粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子吸 人治疗重症肺泡蛋白沉积症—例[J].中国呼吸与危重监护杂 志,2018,17(1):83-85.
- [3] 季婷,杨苗,张露,等.粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子吸入治疗肺泡蛋白沉积症两例[J].华西医学,2020,35(1):110-113.
- [4] 杜蓉,谢佳峻,徐维国,等.粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合降脂药治疗自身免疫性肺泡蛋白沉积症一例[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):975-977.
- [5] 赵稳,汪延生,王小凡,等.乳酸脱氢酶、肿瘤标志物与肺泡蛋

- 白沉着症患者病情严重程度的相关性分析[J]. 新医学, 2020, 51(10):765-769.
- [6] 陈露露,张艳秋,邱玉英,等.肺泡蛋白沉积症106例临床分析 [J].南京医科大学学报(自然科学版,)2018,38(6):804-806.
- [7] 龙颖姣,刘贵钱,彭红,等.肺泡蛋白沉积症的临床特征[J].中南大学学报(医学版),2021,46(2):156-161.
- [8] 莫琼娅,潘俊杰,董年.肺泡蛋白沉积症15例临床分析[J].中 国现代医生,2020,58(31);40-43.
- [9] 刘小琴,丁晶晶,赵琪,等.109例肺泡蛋白沉积症临床影像及 病理特征分析[J].临床肺科杂志,2020,25(5);649-653.
- [10] 杨帆,肖正远,温晓玲.肺泡蛋白沉积症低剂量容积数据高分辨率 CT 影像特征分析 [J].中国全科医学,2020,23(3):353-357
- [11] 韦碧妙,陈桂荣,廖明壮,等.肺泡蛋白沉着症多层螺旋CT表现分析[J].医学影像学杂志,2020,30(12):2330-2332.
- [12] 许传礼,许静,马严刚.肺泡蛋白沉着症的CT诊断与鉴别诊断 [J].中国中西医结合影像学杂志,2018,16(3):289-292.
- [13] 于芳, 冯倩倩, 张红雷, 等. 特殊染色在诊断和鉴别诊断肺泡蛋白沉积症中的应用[J]. 中日友好医院学报, 2019, 33(2): 120,122, 封 3.
- [14] 刘楠,周春玲,蔚岩,等.纳米铟锡氧化物致SD大鼠肺泡蛋白 沉积症的机制研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2020,38 (11):815-818.
- [15] 潘绵鸾,唐姝丹,曾文,等.44例肺泡蛋白沉积症患者临床特征与血清肿瘤标志物及乳酸脱氢酶相关性分析[J].国际呼吸杂志,2020,40(16);1232-1237.
- [16] 郭俊华,杨诚,杜焰家,等.大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白 沉积症三例分析[J].国际呼吸杂志,2019,39(3):225-229.
- [17] 张霞, 谭太蓉, 江渝丹, 等. 肺泡蛋白沉积症行全肺灌洗术的治疗体会[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(12): 35-36. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2019.12.020.
- [18] ZHANG N, JIANG ZL, SHAO CZ. Pulmonary alveolar proteinosis: a single center retrospective analysis of 14 cases [J]. Med Clin (Barc), 2021, 156(11):555-557.
- [19] BAI H, MENG, ZR, YING BW, et al. Pulmonary alveolar proteinosis complicated with tuberculosis: a case report[J]. World Journal of Clinical Infectious Diseases, 2021, 9(17):4400-4407.
- [20] ROSALES-CASTILLO A, CANTERO-NIETO LM, FERNANDEZ-ROLDAN C, et al. Pulmonary alveolar proteinosis and myelodys-plastic syndrome; a case report [J]. Med Clin (Barc), 2021, 157 (4):212-213.
- [21] 冷法宁,顾鹏.肺泡蛋白沉积症—例[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(1):109-111.DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.01.028.
- [22] 刘莹,谢兴宇.肺泡蛋白沉积症1例[J].现代医药卫生,2019, 35(2):318-320.
- [23] 依会秘,雷雯,李孟丽,等.肺泡蛋白沉积症1例并文献复习 [J].中国现代医药杂志,2020,22(11):66-67.
- [24] 杨羚,李瑛.中医治疗肺泡蛋白沉积症盗汗—例[J].现代养生, 2019(2):90-91

(收稿日期:2021-07-20,修回日期:2021-09-10)