

· CASE ANALYSIS ·

· 临床病例讨论 ·

大容量全肺灌洗术治疗合并严重低氧血症 肺泡蛋白沉积症 1 例并文献复习

陆蓉莉, 潘频华, 李园园, 胡成平, 李瑛

(中南大学湘雅医院呼吸内科, 长沙 410008)

[摘要] 对中南大学湘雅医院呼吸内科首例行大容量全肺灌洗术成功治疗合并严重低氧血症的肺泡蛋白沉积症患者的临床资料进行分析, 并复习相关文献。男性患者, 35 岁, 咳嗽、气促 2 年余入院。入院检查发现患者严重低氧血症, 双肺弥漫性间质病变, 经肺活检诊断肺泡蛋白沉积症, 在静脉全麻下经双腔气管插管, 大容量全肺灌洗术。并联合使用粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 皮下注射。术后患者自觉症状明显改善, 胸部 CT 及动脉血气均有明显改善。

[关键词] 肺泡蛋白沉积症; 全肺灌洗; 低氧血症; GM-CSF

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.10.019

Large-capacity whole-lung lavage in 1 patient with pulmonary alveolar proteinosis and severe hypoxemia and literature review

LU Rongli, PAN Pinhua, LI Yuanyuan, HU Chengping, LI Ying

(Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

To improve the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis, clinical data for the first successfully treated case of pulmonary alveolar proteinosis with severe hypoxemia by large-capacity whole-lung lavage in our hospital were analyzed, and relevant literatures were reviewed. A 35-year-old Han male initially presented two years ago with increasing cough and dyspnea was admitted to our hospital. Admission examination revealed severe hypoxemia, interstitial lung disease, and heavy protein deposition in the alveoli by lung biopsy. The patient received large-capacity whole-lung lavage in the operation room under general anesthesia and treatment of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). The patient's symptoms of dyspnea were alleviated markedly, and radiological findings improved and A-aDO₂ decreased.

KEY WORDS

pulmonary alveolar proteinosis; whole-lung lavage; hypoxemia; GM-CSF

肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 是一种病因未明的弥漫性肺部疾病, 其特征是

肺泡和细末支气管内大量过碘酸雪夫 (periodic acid-schiff, PAS) 染色阳性的磷脂蛋白样表面活性物质沉

收稿日期 (Date of reception): 2011-12-11

作者简介 (Biography): 陆蓉莉, 硕士, 医师, 主要从事肺癌以及重症医学方面的研究。

通信作者 (Corresponding author): 潘频华, Email: pinhuapan668@hotmail.com

积。既往 PAP 被认为是一种罕见疾病, 而近年来, 临床确诊病例逐渐增多, 以咳嗽, 咳痰, 渐进性气促和双肺弥漫性阴影为特征。其病因和发病机制仍未明了。目前全肺灌洗术是治疗 PAP 最有效的方法^[1]。本文针对我院(中南大学湘雅医院)近期以全肺灌洗术+粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)成功治疗的 1 例合并严重低氧血症的 PAP 患者进行总结分析并回顾有关文献, 以提高对 PAP 诊治的临床认知水平。

1 临床资料

患者, 男, 35 岁, 无业, 因“咳嗽、气促 2 年余, 加重 2 个月”入院。2 年前, 患者出现咳嗽, 伴有活动后气促, 在当地医院行“支气管肺泡灌洗术”, 洗出石灰水样液体, 症状好转。此后气促呈隐匿性加重, 渐伴有颜面、口唇及肢端发绀。抗感染治疗无效, 患者一般情况可。无长期有机化学物的接触史。入院时呼吸急促, 端坐呼吸, 口唇及肢端明显发绀, 双下肺可闻及细湿啰音。心率 108 min^{-1} , 律齐, 无明显杂音。血气分析: pH 7.40, PCO_2 35 mmHg, PO_2 42 mmHg, 氧饱和度 (SO_2) 78%。血常规: Hb 210 g/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 373.5 U/L, 癌胚抗原 (CEA) 50.58 ng/mL, 血沉 (ESR) 2 mm/h, 风湿全套及抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 阴性。肺功能: 重度限制性通气功能障碍; 重度弥散功能障碍。胸部 CT 提示: 双肺弥漫性间质病变 (图 1)。肺泡灌洗液外观为灰黄色浑浊液体, 静置后分层, 随着灌洗液的增加其浑浊度逐渐降低, 行 PAS 染色阳性 (图 2A~C)。肺活检示: 肺组织结构完整, 肺泡腔大量嗜酸性红染物质堆积, PAS (+) (图 2D)。结合病史, 辅助检查, 典型影像学表现及肺活检结果, 诊断为 PAP。

该患者合并严重低氧血症, 拟用全肺灌洗术。首选病变严重的左肺行全肺灌洗术, 术前 3 d 开始

皮下注射 GM-CSF 200 U, 每天 1 次, 持续使用。全麻下行左侧双腔气管插管, 插管到位后, 将气管导管套囊充气膨胀至完全封闭气道, 左右侧完全隔开并反复听诊证实双腔管的位置良好。用 100% O_2 去氮 (最少 20 min), 增加患者的氧储备能力。全肺灌洗具体措施: 将患者置于侧卧位, 通气肺在上, 灌洗肺在下。用血管钳阻断灌洗肺的通气, 观察单侧肺通气情况, 监测潮气量 (VT) 和呼气末二氧化碳分压 [$p(\text{ET CO}_2)$] 的变化, 调节呼吸参数, PaCO_2 保持在 35~45 mmHg。灌洗液为 37 °C 无菌生理盐水, 通过密闭无菌系统在重力作用下由三通管自然流入肺泡内, 灌洗时保持患者头高脚低位, 每次 500~1000 mL。三通管一端连接于双腔气管插管的灌洗侧肺接口上; 一端连于灌洗装置, 以右心房水平为零线, 灌洗高度不超过 50 cm; 另一端与负压引流瓶相连, 采用 80~100 cmHg 负压吸引, 吸引时保持患者头低脚高位, 待不透明液体通过闭合的硅胶管道完全流出, 才能开始下一轮灌洗。在灌入和引流过程中, 由一名理疗师实施强有力的胸部震荡 (胸部叩击法); 灌洗 4~5 次时, 行双侧肺通气。灌洗过程中监测患者的心电图、血压、动脉血氧分压及通气侧肺的呼吸音。若通气侧肺出现湿啰音, 或动脉血氧分压较术前明显下降, 需考虑是否有气管套囊渗漏或肺水肿, 应立即停止灌洗, 改双肺通气, 静注速尿, 待稳定后再予灌洗。灌洗结束时静注速尿, 防止发生肺水肿或减少肺内残余液体。重复上述过程, 直至回收液由混浊逐渐变清亮, 共重复 16 次, 总计注入 9 L 液体, 回收 8.7 L。术后, 患者症状明显改善, 气促减轻。3 d 后, 行第 2 次全麻下右肺灌洗术, 手术过程同前次, 术中灌洗液 10 L 液体。术后第 3 天, 复查肺部 CT, 与术前肺部 CT (图 1A) 对比, 术后 (图 1B) 明显好转, 患者肺部湿啰音明显减少, 气促症状明显好转出院。3 个月后, 患者来我院复查肺部 CT 示双肺磨玻璃影明显减少变淡 (图 1C)。



图 1 胸部 CT。A: 全肺灌洗术前。肺部 CT 双肺弥漫性病变, 毛玻璃状和斑片状阴影, 支气管充气征, 病变与正常肺组织有明显界限且边界不规则, 形成特征性的“地图样”改变。病变部位小叶间隔增厚, 可见典型碎石路样征象; B: 全肺灌洗术后 3 d。肺部 CT 示双肺病变明显好转; C: GM-CSF 治疗 3 个月后。复查肺部 CT 显示双肺病变进一步好转。

Figure 1 Chest CT. A: Prior large-capacity whole-lung lavage (WLL). HRCT scan through the lower lobes of the patient. Note the spared secondary pulmonary lobules in the lung giving a geographical margin. Thickened interlobular septa are visible within the densely opacified parenchyma producing a “crazy paving” pattern; B: 3 days after WLL. Radiological clearing shows in the HRCT scan; C: 3 months after GM-CSF treatment. Radiological clearing shows markedly.

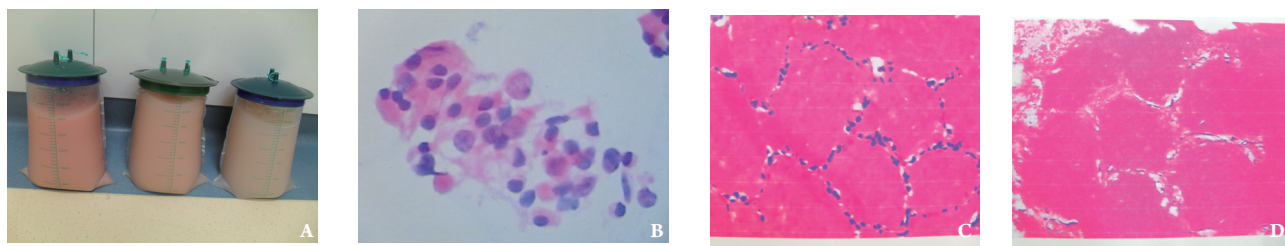


图 2 肺泡灌洗液及肺活检病理。A: 肺泡灌洗液。外观为灰黄色浑浊液体, 静置后分层, 随着灌洗量的增加其浑浊度逐渐降低; B: 肺泡灌洗液沉积物涂片 (HE, $\times 400$)。含有丰富脂质的肺泡巨噬细胞及大量无定形碎片; C: 肺活检 PAS 染色 (+) ($\times 40$)。肺组织结构完整, 肺泡腔大量嗜酸性红染物质堆积; D: 经淀粉酶消化后, PAS 染色 (+) ($\times 40$)。

Figure 2 Pathology of bronchoalveolar lavage and percutaneous lung biopsy. A: Bronchoalveolar lavage. Milky fluid appearances and its turbidity decreased gradually as the lavage fluid amount increase; B: Lavage fluid pathological examination (HE, $\times 400$). Both the large extracellular amorphous aggregates as well as material within pulmonary macrophages; C: Lung biopsy showing PAS staining (+) ($\times 40$). Alveoli and terminal bronchioles filling with a granular lipoproteinaceous substance which stains a deep pink with PAS stain. The alveolar architecture is usually well preserved; D: The granular lipoproteinaceous substance is PAS staining (+), while the lung tissue digested by amylase ($\times 40$).

2 讨论

PAP 是一种以肺泡内大量沉积磷脂蛋白样物质为特点的肺部弥散性疾病, 1958 年由 Rosen 等^[2] 首先报道, 为一种病因未明的、罕见慢性肺部疾病, 据文献报道男性发病率高于女性, 约为女性发病率的 2~4 倍, 发病年龄跨度很大, 从出生数月 到 80 岁均可发病, 但以 20~50 岁居多。PAP 可分为先天型 (占 2%)、继发型 (占 5%~10%) 和特发型 (90%)^[3-4]。

在临床表现上, PAP 最具特征性的表现为活动后气促, 咳嗽, 或有白黏痰, 继发感染后痰量增多, 可呈脓性。胸痛和咯血比较少见, 可发热, 持续性发热少, 但常有乏力、不适、体力下降。肺功能改变主要为限制性通气功能障碍、弥散功能障碍。血气分析显示低氧血症。其诊断主要依据胸部影像学表现和支气管肺泡灌洗。PAP 的胸部影像学有其特点, 典型的胸部 X 线表现为双肺弥漫性细小羽毛状或结节状浸润影, 边界模糊, 并可见支气管充气征, 这些病变以肺门区密度较高, 外周密度较低, 酷似心源性肺水肿。胸部 CT 尤其是高分辨率 CT (HRCT) 呈磨玻璃 / 网格状及斑片状阴影, 可以对称或不对称, 有时可见支气管充气征。病变与周围肺组织间常有明显的界限且边界不规则, 形成较特征性的“地图样”改变, 或见磨玻璃影及肺泡实变影与小叶间隔增厚交织形成“铺路石样”改变。但是影像学变化与临床表现并不平行, 胸部影像学的变化对于 PAP 的拟诊有重要意义。支气管肺泡灌洗和经支气管镜肺活检或 CT 引导下经皮肺活检是目前诊断 PAP 的主要手段, 也可行胸腔镜下肺活检。如支气管肺泡灌洗液外观浑浊, 呈灰黄色, 静置后可分层, 提示有 PAP 可能, 光镜下可见在弥漫的嗜酸颗粒背景中

有大的无细胞结构的嗜酸性小体, PAS 染色阳性, 而奥新蓝染色及黏蛋白卡红染色阴性, 则可明确诊断^[3, 5]。

本例患者为 35 岁男性, 主要表现是渐进性的活动后气促, 咳嗽咳痰。外院肺功能检查提示重度限制性通气功能障碍, 重度弥散功能障碍。血气分析示动脉血氧分压 42 mmHg, 重度低氧血症, Hb 210 g/L, 提示为慢性长期缺氧。外院曾行支气管肺泡灌洗出石灰水样液体, PAS 染色阳性。肺部 CT 扫描示双肺弥漫性病变范围极大 (图 1A), 呈毛玻璃状和斑片状阴影, 可见支气管充气征, 病变与正常肺组织有明显的界限且边界不规则, 形成特征性的“地图样”改变; 病变部位小叶间隔增厚, 可见典型碎石路样征象。其肺泡灌洗液外观为灰黄色浑浊液体, 静置后分层, 随着灌洗液量的增加其浑浊度逐渐降低, 行 PAS 染色阳性, 结合肺活检 PAS 染色 (图 2) 诊断为 PAP。

自 19 世纪 60 年代 Rogers 等提出全肺灌洗术治疗 PAP 以来, 全肺灌洗术一直为 PAP 的首选并且是最为有效的治疗方法。其可以缓解病人症状, 提高运动耐受能力、提高动脉血氧分压, 降低肺内分流, 改善肺功能^[6]。本例患者经大容量全肺灌洗术后症状明显好转, 动脉血氧分压上升, 并且动脉-肺泡血氧分压差 ($A-aDO_2$) 减小, 提示换气功能改善。

近 10 余年来, 原发性 PAP 的治疗最引人注目的突破为 GM-CSF 的替代疗法。最初人们发现在 GM-CSF 基因缺失的小鼠肺出现了与人类 PAP 类似的改变^[7]。进一步的研究表明, GM-CSF 既是肺泡巨噬细胞终末分化的关键, 也是中性粒细胞作用的一个重要调节因子。GM-CSF 在维持正常的肺泡表面蛋白

清除平衡中有重要作用,其作用通过一种叫 PU.1 的转录因子介导^[8]。原发性 PAP 患者体内肺泡巨噬细胞功能缺陷,不能有效清除无用的表面活性蛋白,而肺泡巨噬细胞的这种功能缺陷可通过补充 GM-CSF 或者行骨髓移植而恢复^[9-10]。目前国外有人提出约 90% 成人原发性 PAP 患者体循环中均存在 GM-CSF 中和抗体^[4,11],该抗体目前已成为原发性 PAP 重要的诊断因子,但在国内尚需大规模临床验证。该患者使用 GM-CSF 3 个月后复查肺部磨玻璃影较出院时明显减少,病灶范围明显缩小(图 1C),提示 GM-CSF 治疗有效。

实验室检查中,本例患者血清 LDH 明显升高,CEA 的水平明显升高(治疗前 50.4 ng/mL),血清 LDH 的水平与疾病严重程度相关,甚至在某些患者接受 GM-CSF 治疗后,血清 LDH 水平可下降,提示它对于判断病情以及治疗效果有重要意义^[12]。PAP 患者确有相当部分出现血清 CEA 的增高,但是此指标与病情及疾病的转归预后没有显著相关性,其意义有待进一步研究^[13]。

尽管对 PAP 的认识越来越多,但还有许多问题没有得到解决,关于 PAP 患者行全肺灌洗术的时机尚无明确的统一的规范,行全肺灌洗术的术式目前也没有统一的规定,在患者的长期治疗方面缺乏控制手段,这都是我们尚需努力的地方。

参考文献

- Shah PL, Hansell D, Lawson PR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis[J]. *Thorax*, 2000, 55(1): 67-77.
- Byun MK, Kim DS, Kim YW, et al. Clinical features and outcomes of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Korean population[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(3): 393-398.
- Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(26): 2527-2539.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(7): 752-762.
- Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15(5): 491-498.
- Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(4): 526-531.
- Dranoff G, Mulligan RC. Activities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor revealed by gene transfer and gene knockout studies[J]. *Stem Cells*, 1994, 12(1): 173-182.
- Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1[J]. *Immunity*, 2001, 15(4): 557-567.
- Sergeeva A, Ono Y, Rios R, et al. High titer autoantibodies to GM-CSF in patients with AML, CML and MDS are associated with active disease[J]. *Leukemia*, 2008, 22(4): 783-790.
- Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(4): 1143-1148.
- Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Chest*, 2006, 130(1): 227-237.
- Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Thorax*, 2006, 61(6): 528-534.
- 徐凯峰, 陈燕, 郭子健, 等. 肺泡蛋白沉积症患者血清中抗粒-巨噬细胞集落刺激因子抗体等血清学指标的临床意义[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(12): 824-828.
- XU Kaifeng, CHEN Yan, GUO Zijian, et al. Autoantibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other serum markers in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2004, 27(12): 824-828.

(本文编辑 郭征)