

大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症 三例分析



扫码阅读电子版

郭俊华 杨诚 杜焰家 黄娟

中山大学附属梅州医院 梅州市人民医院呼吸内科 514031

通信作者：郭俊华，Email: guojunhua168@163.com

【摘要】 目的 观察在双腔气管插管通气全身麻醉下行大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症的临床效果及安全性。方法 回顾性分析 2016 年 5 月至 2018 年 5 月在梅州市人民医院确诊的 3 例肺泡蛋白沉积症患者接受大容量全肺灌洗的临床资料。结果 大容量全肺灌洗术后，患者无一例死亡，并发症轻微；且患者临床症状、血气分析、肺功能及影像学均较前显著改善。结论 大容量全肺灌洗治疗肺泡蛋白沉积症安全、有效、可行。

【关键词】 大容量；全肺灌洗术；肺泡蛋白沉积症

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.03.013

Large-volume whole lung lavage in treatment of pulmonary alveolar proteinosis

Guo Junhua, Yang Cheng, Du Yanjia, Huang Juan

Department of Respiratory Medicine, Meizhou Hospital affiliated to Sun Yat-sen University, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, China

Corresponding author: Guo Junhua, Email: guojunhua168@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of large-volume whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) through double lumen tracheal intubation and ventilation under general anesthesia. **Methods** The clinical data of three cases of PAP who were confirmed and received large-volume whole lung lavage in Meizhou People's Hospital from May 2016 to May 2018 were retrospectively summarized and analyzed. **Results** After large-volume whole lung lavage, the three patients were all survived with slight complications, and their clinical symptoms, blood gas analysis, lung function and imaging lesions were significantly improved. **Conclusions** Large-volume whole lung lavage is an effective and safe therapeutic method in the treatment of PAP.

【Key words】 Large-volume; Whole lung lavage; Pulmonary alveolar proteinosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.03.013

肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, 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，临床表现主要为进行性气促、低氧血症、咳大量“牛奶”样泡沫痰。病理学检查肺泡内充满过碘酸雪夫 (periodic acid-Schiff, PAS) 反应阳性的蛋白样物质，含有大量脂质^[1]。PAP 是一种少见的肺部疾病，全肺灌洗术仍然是目前临床上最有效的治疗方法。目前开展全肺灌洗术治疗 PAP 的单位多为省级医院，暂无市级医院开展该项技术的报道。在我

国多个省级以上医疗机构，大容量全肺灌洗术治疗 PAP 已开展多年，技术成熟，安全性高。对未开展此类技术的医院，如何开展，如何让患者就近治疗，成为市级医院呼吸内科医师面临的难题。梅州市人民医院地处粤闽赣边区，距离广州约 400 km，是典型的市级医院。该院服务 500 多万梅州居民及周边地区民众，开展 PAP 大容量全肺灌洗术，可以减少患者到省城大医院就诊不便，减少医疗费用支出。本科室对 3 例经病理确诊 PAP 患者行大容量全肺灌洗术，术后患者症状及影像学较前均有明

显好转，并发症轻微，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例1，女，24岁，自由职业者，因“反复气促10年，加重3个月”于2016年5月5日入院。现病史：患者10年前无明显诱因出现气促，活动后加重，无明显咳嗽，休息后可缓解，未行规则就诊。3个月前患者气促加重，稍活动后气促，无法步行上2楼，伴有咳嗽，为黏白色痰，量多，每天约100 ml，无咯血，无胸痛，无发热。专科查体：呼吸急促，指脉氧96%，触觉语颤正常，未触及胸膜摩擦感，胸骨无叩痛，双肺叩诊呈清音，双肺呼吸音减弱，未闻及明显干湿啰音，听觉语音无明显异常，未闻及明显胸膜摩擦音。外院胸部CT提示双肺磨玻璃影、小叶间隔增厚及铺路石样改变，以右肺中下叶及左肺下叶为著，考虑双侧PAP可能性大。肺功能检查提示中度限制性通气功能障碍，肺弥散功能重度下降。初步诊断：PAP。

病例2，女，47岁，农民，因“反复气促3年余，加重3个月”于2016年5月17日入院。现病史：患者3年前无明显诱因下出现气促，以苦力劳动后明显，间有咳嗽、咳痰，痰为白色牛奶样，无明显喘息、胸闷、胸痛。曾至当地医院就诊，效果欠佳，当地胸部CT示双肺弥漫性斑片状渗出影。3个月前患者上述症状进一步加重，稍活动即感明显，伴咳嗽、咳白色牛奶样痰。专科查体：呼吸稍促，指脉氧96%，触觉语颤正常，未触及胸膜摩擦感，胸骨无叩痛，双肺叩诊呈清音，双肺呼吸音减弱，双肺未闻及明显干湿性啰音，听觉语音无明显异常，未闻及明显胸膜摩擦音。2016年4月15日胸部CT示双肺改变，符合PAP。初步诊断：PAP。

病例3，男，59岁，农民，因“反复咳嗽、咳痰1个月”入院。现病史：患者1个月前无明显诱因出现咳嗽，伴咳少量白色黏液痰，痰液易咳出，无咽痛、咽痒，无鼻塞、流涕，于当地医院经“左氧氟沙星、乙酰半胱氨酸泡腾片”治疗，效果欠

佳。专科检查：呼吸稍促，指脉氧98%，气管居中，触觉语颤正常，未触及胸膜摩擦感，胸骨无叩痛，双肺叩诊呈清音，双肺呼吸音稍增粗，散在少量湿啰音，未闻及明显干湿啰音，听觉语音无明显异常，未闻及明显胸膜摩擦音。胸部CT示双肺多发病灶，拟PAP与炎症鉴别。

1.2 治疗过程

1.2.1 麻醉 3例患者完善术前检查，均经静脉复合全身麻醉后，采用Carlens双腔气管插管插管到位后，确保双肺被完全隔离，将气管导管套囊充气膨胀至完全封闭一侧主支气管及气管，左右主支气管完全隔开，使一侧肺通气，另一侧肺灌洗。

1.2.2 灌洗方法及过程 将患者置于侧卧位，使通气肺在上，灌洗肺在下（通常先灌洗严重侧肺）。用血管钳阻断灌洗肺的通气，观察单侧肺通气情况（确保气囊位置，无漏气），调节呼吸参数，保持血氧饱和度达到95%以上。用三通管一端连接于双腔气管插管的灌洗侧肺的接口上，一端连于灌洗液，另一端与负压引流瓶相连。灌洗液为37℃生理盐水，挂于输液架上，距离三通管1 m。由于重力作用，灌洗液缓慢流入灌洗肺，开始灌洗时可采用头高脚低位，可促进灌洗液充分渗入肺泡，灌洗量达到500~1 000 ml时，可见灌洗液水平线达到气管插管接三通管位置或即将溢出气管插管末端时，提示灌洗液已充满全肺。采用80~100 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）负压吸引，观察回收液的颜色，并可采用头低脚高位，可促进灌洗液充分流出，每次灌洗后尽量回吸收灌洗液，改平卧位或头高脚低位，继续行灌洗，反复灌洗直至回收液颜色由“牛奶”样浑浊液体逐渐变为清亮为止，记录出入量。灌洗过程中监测患者的心电图、血压、血氧饱和度及通气侧肺的呼吸音。术后送ICU监护通气，情况稳定后再行另一侧肺灌洗。

2 结果

2.1 灌洗入出量及时间 3例PAP患者共行6次大容量全肺灌洗，灌洗入出量及灌洗时间见表1。

2.2 灌洗回收液外观 回收瓶可见大量沉淀物，

表1 3例肺泡蛋白沉积症患者6次大容量全肺灌洗入出量及灌洗时间

病例	右肺			左肺		
	灌入量 (ml)	回收量 (ml)	手术时间 (min)	灌入量 (ml)	回收量 (ml)	手术时间 (min)
1	3 500	3 200	200	11 000	10 500	210
2	15 000	14 500	198	11 000	10 500	160
3	10 000	9 400	195	10 000	9 400	210

注：病例1右肺为第1次灌洗，因术中出现低氧血症，提前结束手术，灌入量较小

随着灌洗液增多,回收沉淀物逐渐减少,回收液逐渐清澈(图1)。



注:图中1为第1次灌洗,余类推

图1 灌洗回收液逐渐变清澈,沉淀物逐渐减少

2.3 灌洗液病理 6次灌洗液均在术后留取标本送病理,镜下表现符合PAP的改变(图2)。

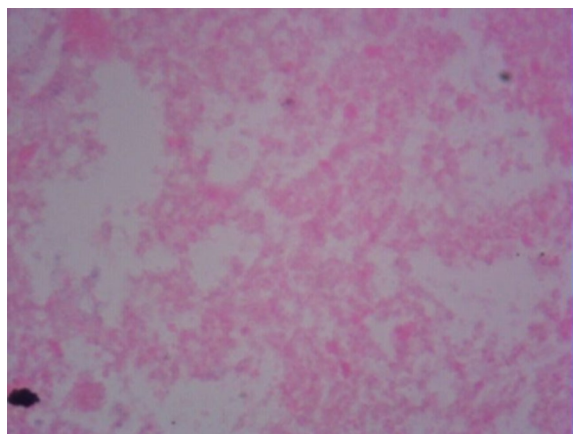
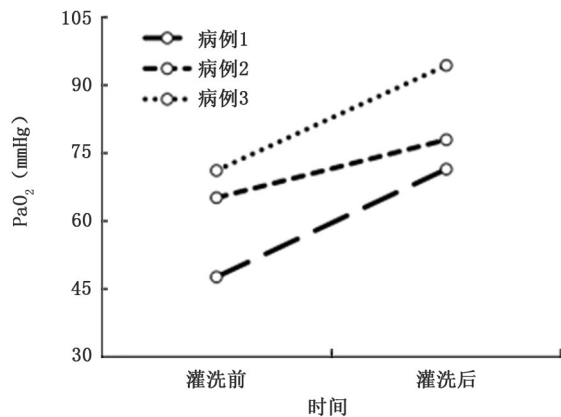


图2 灌洗液病理:镜下见大量淡红色颗粒状无结构物,PAS染色阳性 ×100

2.4 动脉血气分析 3例PAP患者灌洗后PaO₂、肺泡-动脉血氧分压差较灌洗前均有明显好转(图3、4)。

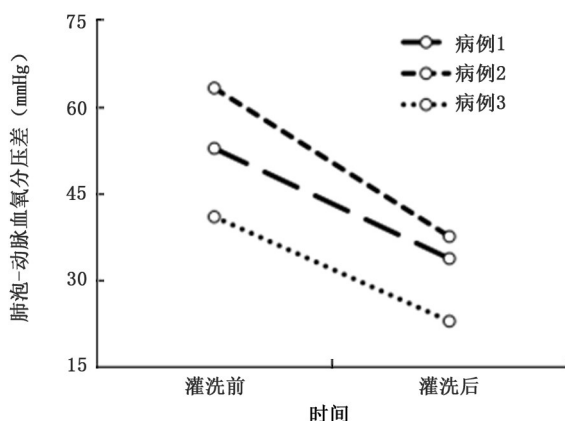
2.5 灌洗前后肺功能比较 2例PAP患者灌洗后FVC、FVC%pred、FEV₁及D_LCO%pred较灌洗前均有好转,病例3由于肺功能正常未行弥散功能检查。见表2。

2.6 灌洗前后影像学改变 3例PAP患者经6次全肺灌洗后复查胸部CT提示双肺斑片影较前明显吸收好转(图5)。



注:1 mmHg=0.133 kPa

图3 3例肺泡蛋白沉积症患者灌洗前后PaO₂变化



注:1 mmHg=0.133 kPa

图4 3例肺泡蛋白沉积症患者灌洗前后肺泡-动脉血氧分压差变化

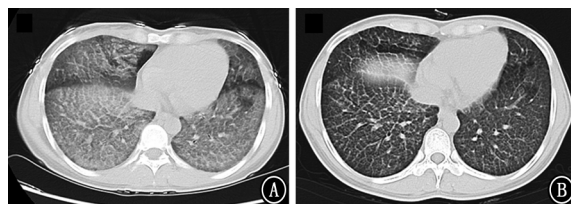


图5 3例肺泡蛋白沉积症患者治疗前后肺部影像变化
A:治疗前;B:治疗后

2.7 不良反应 病例1患者右肺灌洗时出现低氧血症,经床边纤维支气管镜检查,发现行左侧支气管插管,插管远端侧孔无法对准左上叶支气管开口

表2 3例肺泡蛋白沉积症患者灌洗前后肺通气及弥散功能变化

病例	FVC (L)		FVC%pred (%)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC (%)		D _L CO%pred (%)	
	灌洗前	灌洗后	灌洗前	灌洗后	灌洗前	灌洗后	灌洗前	灌洗后	灌洗前	灌洗后
1	2.02	2.49	58.53	69.40	1.97	2.23	90.01	99.30	24.80	30.82
2	1.57	1.61	61.10	56.70	1.46	1.59	109.00	115.80	16.80	18.50
3	3.12	3.50	85.47	97.53	2.59	2.67	95.00	99.01	-	-

注:-为病例3由于肺功能正常未行弥散功能检查

通气,仅左下肺通气,不能保持血氧饱和度大于90%,所以灌洗量较少。术后3例患者出现插管后咽喉痛,1 d后症状可自行缓解,无术后发热;未出现死亡病例。

3 讨论

1958年Rosen等^[1]首先报道,最早提出PAP的名称,PAP是一种以肺泡腔内及终末呼吸性细支气管内堆积过量的PAS染色阳性的磷脂蛋白样物质为特征的弥漫性肺部疾病。PAP可发生于各个年龄段,但多数见于20~50岁,全球预计发病率约为0.2/100万,男女比例为2~4:1,在不吸烟的患者中,男女之比为1:1^[2]。PAP起病隐匿,临床表现多样性^[3],主要是进行性的劳力性呼吸困难、咳嗽和血氧下降^[4]。咳白色牛奶样痰为特征性临床症状。肺功能改变主要为限制性通气功能障碍、弥散功能障碍,血气分析可提示低氧血症。本研究中病例1、2肺功能提示限制性通气功能障碍、弥散功能障碍,血气分析可见低氧血症。

在成人,“铺路石征”为自身免疫性PAP的典型表现^[5]。本研究中3例患者术前胸部CT均有较典型“地图样”改变。支气管肺泡灌洗液的细胞学检查和PAS染色可以作为确诊PAP的依据^[6],PAP临床误诊率较高^[3]。本研究中病例3主诉“咳嗽、咳痰1个月”,无明显咳“牛奶”样泡沫痰,初次住院时误诊肺炎,经抗炎后复查胸部CT提示病灶无明显吸收,再次住院时经大容量全肺灌洗后复查胸部CT提示双肺斑片影明显吸收,PAS染色阳性。

目前,全肺灌洗治疗仍然是PAP最有效的治疗方法,大容量全肺灌洗术的优势为灌洗较为彻底,疗效显著,维持时间长。Seymour和Presneill^[7]在44年间全部案例报道的统计资料中发现有7.9%的PAP患者可自行缓解。本研究中病例3气促症状不明显,但患者咳嗽症状较为严重,患者家属有强烈治疗意愿,经2次全肺灌洗后患者胸部CT磨玻璃样改变较前明显吸收好转。

本研究中病例1行右肺灌洗时左肺通气,患者血氧波动于80%~99%,经床边超细纤维支气管镜检查,发现行左侧支气管插管,插管远端侧孔无法对准左上叶开口通气,仅左下肺通气,不能保持血氧饱和度大于90%,患者充分吸引右肺灌洗液后给予双肺通气,双侧通气后患者血氧可上升至99%,共灌入37℃生理盐水3500 ml,回收3200 ml灌洗液,回收率为91.4%。病例3在第1次灌洗右肺时,在灌洗过程中,灌洗液无法灌入,

经床边超细纤维支气管镜发现气囊脱出至隆突上,阻塞进入右主支气管通道,经重新调整气管插管,仍效果欠佳,改变平卧位灌洗后,灌洗液可顺利灌洗,在调整插管过程中,患者术中血氧饱和度一度降至85%。全肺灌洗术灌洗回收率越低,术中、术后不良反应越多^[8]。周子青等^[9]通过全肺灌洗术治疗PAP 78例次,共有18例次出现术中或术后并发症,主要包括胸腔积液、喉头水肿、胸腔积液并肺部感染,及时给予针对性处理后,所有患者完全恢复。

由于PAP临床少见,误诊率高,目前国内仍然较缺乏临床应用大容量全肺灌洗术治疗PAP的大样本近期以及远期疗效评价,主要集中于个案报道^[10-12]。本研究中,病例2、3经随访2年,患者咳嗽、咳痰、气促无明显加重,来院复查胸部CT双肺磨玻璃样及“铺路石”样改变与前相仿,未提示病情加重,无需再住院行全肺灌洗术。

3例患者均经病理确诊为PAP。3例患者分6次进行灌洗,病例1间隔时间10 d,病例2间隔时间8 d,病例3间隔时间4 d。张杰等^[13]的研究中3例患者均在同一天序贯进行了双侧肺灌洗并获得肯定疗效且未发生并发症,可以减少患者住院费用,具有一定优势。

笔者总结经验如下:(1)术前病情评估。2例患者术前血气分析提示I型呼吸衰竭或低氧血症,肺泡灌洗为一侧肺通气,可能加重低氧血症,术前常规行肺功能检查,了解肺储备能力。(2)最为重要及关键的技术为手术室双腔气管插管,需要技术熟练的麻醉师完成。一般内套囊管插入左主气管,外套囊管位于气管内,然后给内套囊和外套囊充气膨胀,平卧位插管成功后,改为侧卧位时,主支气管气囊位置可能发生移位,需要床边纤维支气管镜引导下及时调整。(3)灌洗过程中应当注意肺灌洗液量平衡。正常情况下第1个循环回收液量较灌入量略少,以后二者几乎相等。若残留液量超过1.5~2 L时,应排除液体漏入胸膜腔或对侧肺内,应当停止操作,纤维支气管镜下了解气囊位置,听诊通气侧肺呼吸音情况。(4)灌洗液为37℃生理盐水,接近人体温度,可减少对肺泡刺激。在操作结束时,需要引流和吸引出肺内残余的生理盐水并且恢复100%氧气通气。(5)术后常规送ICU并给予无创通气,第2天可转至普通病房,无创通气可减少低氧血症、肺水肿等不良反应。

经过3例患者大容量全肺灌洗,笔者认为,市级医院如需要开展相关技术,应当具有如下技术及

设备：(1) 有熟练掌握双腔气管插管及监护的麻醉医护团队。双腔气管内插管位置不正确、灌洗液溢入通气肺中是大容量全肺灌洗术最主要的危险因素。在整个灌洗前及灌洗中，熟练地插管、及时检查是全肺灌洗术最基本的安全措施。(2) 具备床边超细纤维支气管镜。超细纤维支气管镜能准确了解气管插管及气囊位置，需要调整插管时，可在超细纤维支气管镜引导下调整气管插管位置。

总的来说，大容量全肺灌洗治疗 PAP 是安全、有效、可行的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 1958, 258(23): 1123-1142. DOI:10.1056/NEJM195806052582301.
- [2] Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(120): 98-107. DOI: 10.1183/09059180.00001311.
- [3] 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. DOI:10.3346/jkms.2010.25.3.393.
- [4] Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(5): 498-508. DOI:10.1055/s-0032-1325160.
- [5] Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Chest*, 2009, 136(5): 1348-1355. DOI:10.1378/chest.09-0097.
- [6] Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(117): 237-241. DOI:10.1183/09059180.00005510.
- [7] Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(2): 215-235. DOI:10.1164/rccm.2109105.
- [8] 段建勇, 陈刚, 马国宣. 大容量全肺灌洗术中灌洗液残余量的影响因素 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2008, 26(1): 48-50. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2008.01.014.
- [9] 周子青, 郭文亮, 陈愉, 等. 全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症围手术期并发症分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(7): 499-503. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.07.004.
- [10] 丁晶晶, 肖永龙, 代静泓, 等. 雾化吸入粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子对特发性肺泡蛋白沉积症的疗效及安全性 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(34): 2766-2770. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.34.007.
- [11] 周伟炜, 刘新民. 肺泡蛋白沉积症的诊治及长期随访 [J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45(1): 56-60. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.01.013.
- [12] 李妍, 田欣伦, 桂耀松, 等. 特发性肺泡蛋白沉积症患者血清生物标志物的临床意义 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 34(7): 497-501. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.07.004.
- [13] 张杰, 王婷, 王娟, 等. 双肺同期序贯全肺灌洗治疗肺泡蛋白沉积症 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(9): 707-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.09.026.

(收稿日期: 2018-07-31)

· 简 讯 ·

《协和呼吸病学》第二版

《协和呼吸病学》第二版是由蔡柏蔷、李龙芸教授主编，以北京协和医院为主的 86 位有丰富临床经验的专家与教授共同精心编写而成。全书 400 万字，分上下二册，共 16 篇，162 章，增加“指南解读篇”，新增章节 32 章。主要章节有：呼吸系统的基础理论和诊断、呼吸系统疾病治疗学、肺部感染、弥漫性肺部疾病、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、胸膜疾病、纵隔疾病、肺栓塞、肺癌、急性呼吸窘迫综合征、机械通气、呼吸监护和全身疾病的肺部表现等。本书第二版秉承第一版的宗旨，以呼吸内科临床为重点，既认真总结北京协和医院呼吸内科的临床经验，又注意与国际医学相接轨。力求反映 21 世纪初国内外有关呼吸内科的最新进展，也注重临床实用性。全书资料翔实，内容新颖，系统全面，包括最新学说，信息量大，是一部相当实用的呼吸病学专著。

本书已由中国协和医科大学出版社出版(地址:北京市东单三条九号 100005,电话:010-85002927)。

购书事宜请联系:李彦军,电话:010-65261346,北京东单北大街 60 号中国协和医大出版社读者服务部,100005