

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.038
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.038>

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗肺泡蛋白沉积症1例

韩晓晓，闫冰迪，杨俊玲，林苏杰，张辉

(吉林大学第二医院呼吸内科，长春 130000)

[摘要] 收集1例肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)患者临床资料并相关文献复习。患者因气短4个月，加重1个月入院，行纤维支气管镜活检。经过碘酸雪夫(Periodic acid-Schiff, PAS)染色阳性明确诊断为PAP，在经2次全肺灌洗治疗，病情反复后给予皮下注射粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，病情得到改善，提示对特发性PAP患者皮下注射粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子是一种可行的治疗方法。

[关键词] 肺泡蛋白沉积症；全肺灌洗；粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

One case of granulocyte-macrophage colony stimulating factor therapy for alveolar protein deposition

HAN Xiaoxiao, YAN Bingdi, YANG Junling, LIN Sujie, ZHANG Hui

(Department of Respiratory, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

Abstract The clinical data of 1 patient with pulmonary alveolar proteinosis were collected and the related literatures were reviewed. Patient was hospitalized with air shortness of time for 4 months, 1-month exacerbation, and did transbronchial biopsy. After Periodic acid-Schiff staining positive, the patient was diagnosed as pulmonary alveolar protein deposition. After the whole lung lavage for 2 times, the patient was given subcutaneous injection of granulocyte-macrophage colony stimulating factor after the disease repeating; the condition of the state improved as well. It suggests that subcutaneous injection of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in idiopathic PAP patients is a viable method.

Keywords pulmonary alveolar proteinosis; whole lung lavage; granulocyte macrophage colony stimulating factor

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种罕见疾病，其病因及发病机制尚不完全清楚。其特点是：肺泡及支气管腔内沉积着大量表面活性物质(磷脂和各种表面活性蛋白的混合物)，过碘酸雪夫(Periodic acid-Schiff,

PAS)染色阳性。目前公认的有效治疗方法是全肺灌洗(whole-lung lavage, WLL)治疗。近期也有报道通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗PAP案例。本文报告1例PAP患者经WLL治疗2次后，选择皮下注射粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，病情同

样得到改善。现报告如下。

1 病例资料

患者，男，38岁，因气短4个月，加重1个月入院。患者既往吸烟史多年，余无特殊环境、药物接触史，结缔组织疾病相关检查为阴性。体格检查：双肺呼吸音减弱，未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音，行胸部CT检查(图1)：两肺满布大片模糊磨玻璃样高密度影。肺功能提示：轻度限制性障碍，肺一氧化碳转移因子(transfer factor of the lungs for carbon monoxide, TLCO)占预计值的百分比(TLCO%)=42.7<80；最大通气量轻度降低。动脉血气分析：pH 7.40, PO₂ 53 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), PCO₂ 33 mmHg。考虑患者弥漫性间质性肺疾病，I型呼吸衰竭诊断明确。遂行纤维支气管检查，镜下各气管、支气管管腔通畅，气道黏膜光滑，于右肺上叶尖后段行经支气管壁透壁肺活检术，右肺下叶行肺泡灌洗。灌洗液呈不透明牛乳样，静置后可出现沉淀和半透明上清液。病理回报：肺内有少量慢性炎细胞浸润，肺泡内有粉染无结构蛋白样物质。PAS染色(+) (图2)。明确诊断为：PAP，I型呼吸衰竭。遂转入煤炭总医院进行WLL 2次，呼吸困难症状得到改善。6个月后，患者再次因呼吸困难入院，轻微活动即出现

气短。体格检查：呼吸音粗，未闻及干湿音及胸膜摩擦音。复查胸部CT(图3)示：两肺纹理增多，两肺可见小囊状影及磨玻璃影密度影、囊状无肺纹理区。患者经WLL治疗，病情反复，不愿意继续行WLL治疗，寻求无创治疗方式，遂考虑给予每日皮下注射150 μg粒细胞-巨噬细胞刺激因子，连续使用3个月后患者呼吸困难症状改善，轻微体力活动不受限制，复查肺功能：轻度限制性肺通气功能障碍，TLCO%=47.5<80，最大通气量轻度减低。复查肺部CT(图4)示：双肺网格状磨玻璃样高密度影减轻。

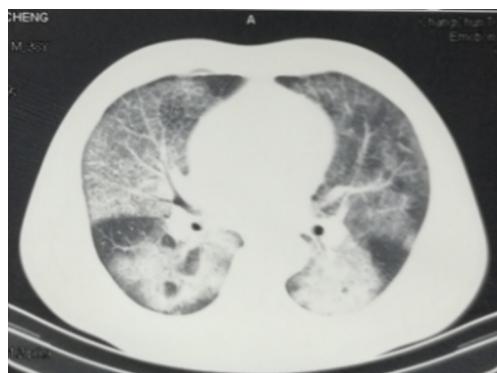


图1 首次诊断时胸部CT

Figure 1 Chest CT: the first diagnosed

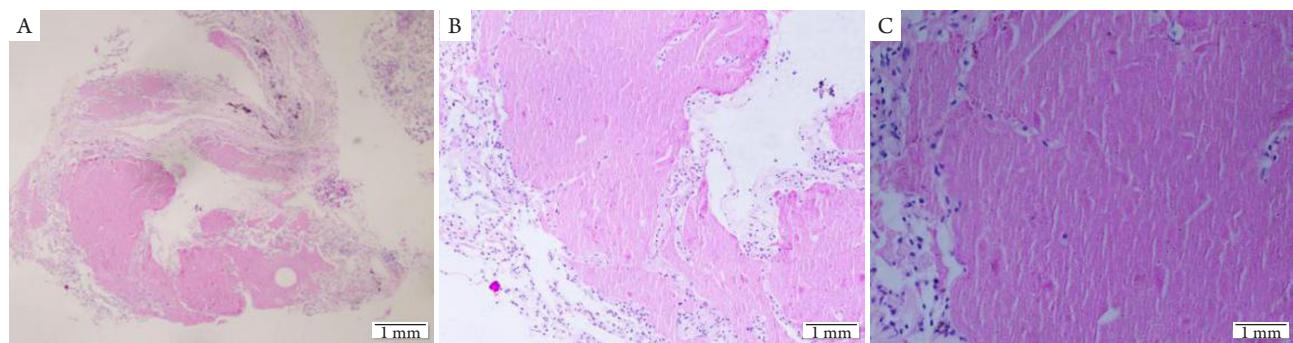


图2 经过碘酸雪夫染色后的肺组织

Figure 2 Lung tissue after Periodic Acid-Schiff stain

(A) × 60; (B) × 100; (C) × 200.



图3 二次肺灌洗后, 病情出现反复时胸部CT

Figure 3 Chest CT at the illness repeatedly after the whole lung lavage for 2 times

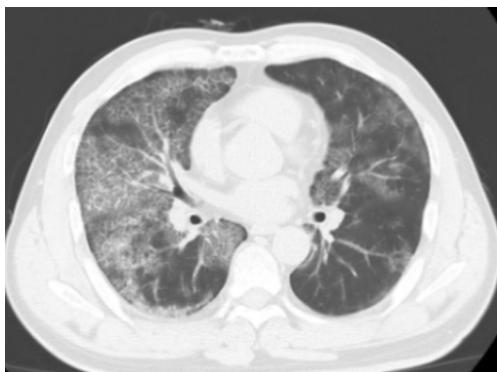


图4 给予皮下注射GM-CSF治疗后, 复查胸部CT

Figure 4 Chest CT: after subcutaneous GM-CSF

2 讨论

PAP又称Rosen-Castleman-Liebow综合征, 由Rosen等^[1]于1958年首次报道, 特点为肺泡腔及支气管腔内沉积着大量PAS染色阳性的不可溶富磷脂蛋白样物质。PAP临床表现缺乏特异性, 常见症状为劳力性呼吸困难及咳嗽, 伴或不伴咳痰, 胸痛、咯血、消瘦等症状少见^[2], 肺CT多表现为磨玻璃影, 典型为铺路石样改变, 多见双肺对称性改变^[3]。PAP的诊断主要通过肺活检病理诊断。病理表现为肺泡腔内大量PAS染色阳性的沉积物质。

PAP可发生于各个年龄阶段, 发病率约0.2/100万^[4], 中年患者多见, 男女比例约2:1~4:1, 所有患者中吸烟史者接近总数的2/3^[5], 其发病原因及发病机制尚不清楚。PAP可分为3种类型: 先天性、特发性、继发性。先天性PAP主要表现为新生儿严重的低氧血症, 多由编码粒细胞巨噬细胞集落刺激因子受体(granulocyte-

macrophage colony stimulating factor receptor, GM-CSFR)或表面活性物质的基因突变所致^[2]; 继发性PAP约占总数的9.7%^[5], 可继发于血液系统疾病、免疫系统等疾病, 或与粉尘、烟雾暴露等有关^[2], 具体机制尚不明确, 推测这些疾病或暴露。可能导致肺泡巨噬细胞数量减少和/或功能下降; 特发性PAP常见于成年人, 约占患PAP人总数的90%。早在1994年, Dranoff等^[6]发现敲除GM-CSF基因的小鼠肺部出现类似人PAP的表现, 当重建该基因后, 上述表现消失, 猜想GM-CSF缺乏可能与特发性PAP的发病原因具有相关性。1999年Kitamura等^[7]在特发性PAP患者肺泡灌洗液及血清中检测到GM-CSF中和抗体, 从而提出特发性PAP是一种自身免疫性疾病。GM-CSF自身抗体(GM-CSF autoantibody, GMAB)产生的具体机制尚未明确。Nei等^[8]在曾80%以上的自身免疫性PAP患者和22%的健康体检者血清中检测到IgM型GMAB, 表明大多数患者可能存在持续的抗原压力, 并发现IgM型GMAB与IgG型GMAB呈弱相关, 表明前者的产生可能与后者有关, 自身免疫性PAP患者体内原本产生IgM的B细胞, 可能通过类似免疫球蛋白类型转化的过程, 转变成产生IgG的B细胞, 然后产生GM-CSF抗体, 导致疾病发生。Wang等^[9]从6位特发性PAP患者B细胞培养液中分离出抗GM-CSF的19种单抗, 认为同一患者体内有存在多种GM-CSF自身抗体, 结合GM-CSF上至少4个不相重叠的表位结构, 推测当病原体存在与GM-CSF交叉反应的T细胞表位时, 可通过交叉反应, 激活T细胞, 破除T细胞耐受。与此同时, 该病原体刺激机体释放GM-CSF, GM-CSF特异性B细胞将内吞机体释放的GM-CSF, 并呈递T细胞表位给激活的T细胞, 导致发病。特发性PAP患者体内存在的较高滴度的抗GM-CSF抗体, 能够与GM-CSF特异性结合, 阻断其与受体之间相互作用, 致使肺泡巨噬细胞功能障碍, 清除肺泡表面活性物质能力下降, 进而导致PAP的发生^[10]。

确诊PAP后经典治疗方案为WLL。该方案对所有类型PAP总体有效率达到60%及以上, 但WLL技术要求高, 风险较大^[11], 并且随着疾病进展, 经灌洗后疗效持久性下降。约有10%PAP患者对WLL治疗无反应^[12]。而经纤维支气管镜分段肺灌洗, 虽简便、安全, 但治疗过程中患者处于清醒状态, 常伴剧烈咳嗽, 患者较痛苦, 并且灌洗不充分, 需进行多次操作, 易反复^[13]。

正是由于特发性PAP患者体内产生抗GM-CSF抗体的产生，使得GM-CSF替代治疗成为可能。GM-CSF替代疗法有皮下注射和雾化吸入两种方式。雾化吸入可使药物迅速到达肺部，全身不良反应少，但肺泡表面由于存在沉积脂质的阻碍，影响药物起效，此外，药物剂型的不同及雾化吸入条件不一，导致疗效不稳定^[14]。1996年Seymour等^[15]报道首例经皮下注射GM-CSF成功治疗的患者。Venkateshiah等^[16]研究结果显示：25例特发性PAP患者，选择皮下注射GM-CSF治疗，有效率为57%。同样，Seymour等^[17]对11例特发性PAP患者给予皮下注射GM-CSF治疗，有效率为43%，平均有效时间为273 d，并且4例复发后再治疗，3例有效。Kavuru等^[18]报道4例特发性PAP患者经WLL治疗后效果不佳，后给予皮下注射GM-CSF治疗，3例患者病情好转。此外，PAP的不良反应较轻微，如头痛、发热、乏力、畏寒寒战、皮疹等，多数患者可耐受^[16-17]。故而目前GM-CSF替代治疗多选用皮下注射。本例患者经2次WLL后呼吸困难症状一度得到改善，6个月后，再次出现症状加重，考虑WLL治疗病情反复，选择给予每日皮下注射150 μg粒细胞-巨噬细胞刺激因子，连续使用3个月后患者呼吸困难症状改善，复查肺功能：轻度限制性肺通气功能障碍，TLCO%=47.5<80，最大通气量轻度减低。复查肺部CT示：磨玻璃影减少，范围缩小，治疗有效。

近些年还有一些新的疗法，如利妥昔单克隆抗体、血浆置换术、肺移植术等。利妥昔单抗可通过减少表达CD20的B细胞数量，限制B细胞对GM-CSF的呈递作用，从而抑制浆细胞产生GM-CSF抗体治疗特发性PAP。Kavuru等^[19]对10例PAP患者应用利妥昔单抗开展的Ⅱ期临床试验中，有9例完成，其中7例患者病情缓解，氧分压及影像学均有改善，BAL中GM-CSF抗体滴度下降。血浆置换术可以通过清除患者血清GM-CSF抗体，缓解症状，可在前几种方案治疗效果差时作为备选方案。肺移植作为治疗PAP最后的选择，有成功个案，也有复发^[20]，预后具有不确定性，必须有严格的选择指征。

综上所述，PAP是一种少见疾病，明确诊断后，常选用WLL治疗方法，但该方法也存在术中技术要求高，风险大，并且疗效持久性不明确等问题。近10余年出现的GM-CSF替代治疗方法，对于特发性PAP是一种可行的方法。至少对于某些患

者来讲，该方法能避免手术的痛苦，即使复发，也可以继续此法治疗，并且该疗法不良反应较轻微，多数患者可以耐受。但是该方法的最佳适应症、剂量及疗效持续时间仍有待于进一步的临床研究。

参考文献

- Rosen SH, Castelman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. N Engl J Med, 1958, 258(23): 1123-1142.
- Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis[J]. Clin Immunol, 2010, 135(2): 223-235.
- 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.
- Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. Eur Respir Rev, 2011, 20(120): 98-107.
- 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.
- Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis[J]. Science, 1994, 264(5159): 713-716.
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor[J]. J Exp Med, 1999, 190(6): 875-880.
- Nei T, Urano S, Motoi N, et al. IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(9): L959-L964.
- Wang Y, Thomson CA, Allan LL, et al. Characterization of pathogenic human monoclonal autoantibodies against GM-CSF[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(19): 7832-7837.
- Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis[J]. Blood, 2004, 103(3): 1089-1098.
- Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013[J]. Respirology, 2013, 18(1): 82-91.
- Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4/5): 513-517.
- Cheng SL, Chang HT, Lau HP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis:

- treatment by bronchofiberscopic lobar lavage[J]. Chest, 2002, 122(4): 1480-1485.
14. 金晶. 全肺灌洗术联合皮下注射重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗特发性肺泡蛋白沉积症4例疗效分析[J]. 中外医学研究, 2015, 13(23): 30-32.
JIN Jing. Analysis the therapeutic efficacy of WLL and GM-CSF subcutaneous injection with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis 4 cases of curative effect[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2015, 13(23): 30-32.
15. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis[J]. N Engl J Med, 1996, 335(25): 1924-1925.
16. 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.
17. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(2): 524-531.
18. 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 Pt 1): 1143-1148.
19. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis[J]. Eur Respir J, 2011, 38(6): 1361-1367.
20. 周静珠, 肖永龙. 自身免疫性肺泡蛋白沉积症治疗进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(24): 1909-1912.
ZHOU Jingzhu, XIAO Yonglong. Advancement in treatment of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis[J]. International Journal of Respiration, 2014, 34(24): 1909-1912.

本文引用: 韩晓晓, 闫冰迪, 杨俊玲, 林苏杰, 张辉. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗肺泡蛋白沉积症1例[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(8): 1764-1768. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.038

Cite this article as: HAN Xiaoxiao, YAN Bingdi, YANG Junling, LIN Sujie, ZHANG Hui. One case of granulocyte-macrophage colony stimulating factor therapy for alveolar protein deposition[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(8): 1764-1768. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.038