

特发性肺泡蛋白沉积症继发感染患者的临床特征分析

吴远帆¹, 周 静¹, 方中存², 周苏明¹

(¹南京医科大学第一附属医院老年医学科, 江苏 南京 210029; ²南京市胸科医院呼吸内科, 江苏 南京 210029)

[摘 要] 目的: 分析特发性肺泡蛋白沉积症继发感染的临床特征, 从而为临床治疗提供依据。方法: 对比分析南京医科大学第一附属医院和南京市胸科医院近十年来 16 例肺泡蛋白沉积症继发感染的病例, 及 10 例未继发感染的肺泡蛋白沉积症病例, 并对 2 组疾病严重性标志物进行比较。结果: 16 例肺泡蛋白沉积症继发感染患者中, 肺部感染的病原体多为机会性感染, 其中结核分支杆菌最常见(7 例), 其次是真菌感染(6 例)。继发感染与未继发感染的肺泡蛋白沉积症患者比较, 2 组血清乳酸脱氢酶为 $(260.0 \pm 110.0) \text{ U/L}$ vs $(201.0 \pm 76.0) \text{ U/L}$, 氧分压为 $(61.0 \pm 11.6) \text{ mmHg}$ vs $(86.0 \pm 12.4) \text{ mmHg}$ (P 均 < 0.05)。继发感染的患者中 12 例接受分期大容量全肺灌洗术, 与术前相比较, 术后动脉氧分压平均提高 8.5 mmHg, 乳酸脱氢酶平均下降 25.0 U/L。结论: 继发感染是肺泡蛋白沉积症的一个重要特征, 常见病原体包括结核分支杆菌及真菌, 大容量全肺灌洗术是治疗肺泡蛋白沉积症继发感染的有效方法。

[关键词] 特发性肺泡蛋白沉积症; 继发感染

[中图分类号] R563.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)05-655-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20130518

特发性肺泡蛋白沉积症 (idiopathic pulmonary alveolar proteinosis, iPAP) 是一种少见的慢性肺疾病, 以肺泡和细支气管腔内充满过碘酸雪夫 (periodic acid Schiff, PAS) 染色阳性的富磷脂蛋白质为特征。目前认为粒细胞原巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 功能障碍, 导致巨噬细胞清除肺泡表面活性物质的能力下降是 iPAP 的可能发病机制^[1]。近年研究发现, GM-CSF 是肺表面活性物质重要的调节因子, 在先天性免疫系统及肺内的宿主防御中也具有至关重要的调节作用^[2]。因此, iPAP 患者易并发肺部感染, 继发感染也是导致 iPAP 死亡的重要原因。本研究通过回顾性分析南京医科大学第一附属医院和南京市胸科医院 2001~2011 年确诊的 16 例 iPAP 继发感染患者的临床特征, 同时以未继发感染的 10 例 iPAP 患者作为对照, 总结其诊疗过程, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

根据病史、体征、胸片或胸部 CT 检查, 并结合支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 及肺组织学活检结果, 入选的所有患者符合 iPAP 诊断标准。其中 16 例 iPAP 继发感染的患者经痰涂片、痰培养、血清学检查或 BALF 培养确诊病原

体感染。16 例 iPAP 继发感染的患者肺部均有感染病灶, 其中 1 例伴有淋巴结核, 1 例为支气管-肺泡化脓性感染, 为继发感染组。另外, 10 例 iPAP 患者结合临床表现及痰培养、涂片或 BALF 培养等检查均未发现合并肺部感染的依据, 为未继发感染组, 作为对照。

1.2 方法

回顾性分析 2 组患者的流行病学资料、临床表现、实验室检查、治疗措施及临床转归。实验室检查项目包括血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肿瘤标志物、动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PO_2) 和肺功能。其中肿瘤标志物检测包括癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和神经元特异性烯醇酶 (neurone specific enolase, NSE)。

继发感染组患者中, 12 例接受了分期大容量全肺灌洗术, 另外 4 例采用常规治疗方法。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 数据以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间临床指标比较用 t 检验, 若方差不齐, 采用 Mann-Whitney U 非参数检验, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

iPAP 继发感染组患者平均年龄 (46.6 ± 7.6) 岁,

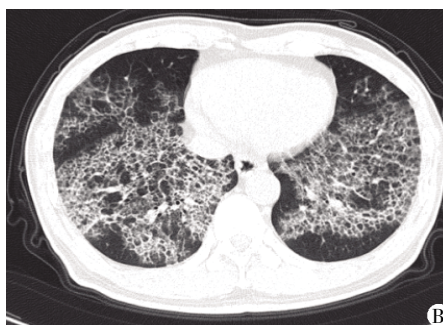
平均病程(38.7 ± 30.0)个月。男13例,比例为81%,其中吸烟患者7例(表1)。肺部感染的病原体多为机会性感染,其中结核分支杆菌最常见(7例),其次是真菌感染(6例);细菌感染以革兰氏阴性杆菌多见,仅1例合并支气管-肺化脓性感染患者出现革兰氏阳性球菌及厌氧菌感染。在病原体诊断上,主要以痰培养及BALF培养为主,结核分枝杆菌多能从痰涂片中找到抗酸杆菌而确诊。仅2例患者出现白细胞增高,且这2例分别为白色念珠菌及霉菌感染,其中霉

菌感染患者(白细胞 15.8×10^9 个/L)近期接受过激素治疗。

影像学上,未继发感染的 iPAP 患者胸部 CT 显示两肺分布大小不一的结节状阴影,边缘不清,部分融合成斑片状,小叶内和小叶间隔增厚,围成多边形的“碎路石”样改变(图 1A)。继发感染的 iPAP 患者胸部 CT 显示弥漫性改变,病灶与周围正常组织形成鲜明对照的“地图状”改变,小叶间隙和间隔不规则增厚形成“铺路石”或“碎石路样”改变(图 1B)。

表 1 iPAP 继发感染组与未继发感染组患者的临床特征

组别	男性(%)	平均年龄(岁)	平均病程(月)	吸烟(%)	病死率(%)
继发感染组($n=16$)	81.3	46.6 ± 7.6	38.7 ± 30.0	68.8	12.5
未继发感染组($n=10$)	80.0	43.5 ± 6.8	30.3 ± 21.5	60.0	0



A:未继发感染的 iPAP 的患者;B:继发感染的 iPAP 患者。

图 1 iPAP 未继发及继发感染患者的胸部 CT 表现

2.2 iPAP 继发感染组与未继发感染组血清 LDH、相关肿瘤标志物、动脉 PO_2 及肺功能的比较

血清 LDH、相关肿瘤标志物、动脉 PO_2 、肺功能可一定程度反映出 iPAP 患者的疾病严重程度^[3-4]。iPAP 继发感染患者与未继发感染的 iPAP 患者相比较,血清 LDH 分别为 (260.0 ± 110.0) U/L vs (201.0 ± 76.0)U/L, PO_2 分别为 (61.0 ± 11.6)mmHg vs (86.0 ± 12.4)mmHg,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);而在相关肿瘤标志物及肺功能方面,两者差异无统计学意义(表 2)。

2.3 大容量全肺灌洗术治疗 iPAP 继发感染的疗效

12 例 iPAP 继发感染患者接受分期大容量全肺灌洗术,除 1 例出现病情加重外,其余症状均得到改善,其中 1 例支气管-肺化脓性感染患者,经肺灌洗术后感染得以控制。4 例未行全肺灌洗的患者中 2 例死亡。12 例患者术后动脉 PO_2 平均提高 8.5 mmHg,LDH 平均下降 25.0 U/L,但统计学分析无明显差异(表 3)。

3 讨论

肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 是一种少见病,根据 PAP 的发病机制

表 2 iPAP 继发感染组与未继发感染组血清 LDH、肿瘤标志物、动脉 PO_2 及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测项目	继发感染组($n=16$)	未继发感染组($n=10$)	P 值
LDH(U/L)	260.0 ± 110.0	201.0 ± 76.0	0.020
PO_2 (mmHg)	61.0 ± 11.6	86.0 ± 12.4	0.013
CEA(ng/ml)	10.8 ± 9.2	7.4 ± 6.1	0.070
NSE(ng/ml)	12.1 ± 11.2	10.2 ± 7.1	0.120
换气量(L)	3.3 ± 0.5	3.6 ± 0.6	0.220
总肺活量(ml)	4.4 ± 0.9	4.8 ± 1.2	0.080
肺一氧化碳弥散量[mmol/(min·kPa)]	5.2 ± 2.0	6.0 ± 2.4	0.126

表 3 大容量肺泡灌洗术前后 iPAP 继发感染组患者 PO₂ 与 LDH 的变化 (x ± s)

检测项目	术前	术后	P 值
LDH(U/L)	265.0 ± 116.0	240.0 ± 92.0	0.564
PO ₂ (mmHg)	59.0 ± 11.2	67.5 ± 12.3	0.090

及临床特征分为 3 类:先天性、特发性(iPAP)及继发性,其中 90%以上为 iPAP。在 iPAP 发病机制中可以明确的是,iPAP 为一种自身免疫性疾病,由于血清中出现 GM-CSF 自身中和性抗体,与 CM-CSF 特异性结合,阻断了 GM-CSF 功能的发挥,导致肺泡巨噬细胞功能改变,使肺泡表面活性物质清除减少^[5]。GM-CSF 通路的阻断不仅影响到肺表面活性物质的代谢,也影响巨噬细胞的趋化性、细胞黏附性、识别抗原能力、吞噬能力、对微生物的杀伤能力等,使其免疫功能明显受损^[2],而肺泡腔内蛋白样物质沉积也利于病原体的生长。因此容易并发肺部感染是 iPAP 患者的一个重要特征。

本研究发现,iPAP 患者易继发机会性感染,常见致病菌包括结核分枝杆菌及真菌,此与黄慧等^[6]研究相似,其报道的 9 例 iPAP 继发感染患者均为机会性感染,其中 4 例为结核分枝杆菌,3 例为真菌感染,2 例奴卡氏菌感染,其中 1 例奴卡氏菌合并巨细胞病毒感染。而本研究 16 例 iPAP 继发感染患者的痰及 BALF 标本中均未培养出奴卡氏菌属及病毒。

在临床上,血清 LDH、PO₂ 常作为评价 iPAP 患者疾病严重性的指标^[5]。肺部急性感染虽然影响 LDH,但相对于 iPAP 来说影响较小,这是因为 LDH 在慢性缺氧的情况下会明显增高,但在急性缺氧(急性感染)的时候增高很小,因此 LDH 常作为慢性缺氧 iPAP 严重性的特异性标志物。同时研究发现,血清肿瘤标志物(CEA 及 NSE)和肺功能(换气量、总肺活量及肺一氧化碳弥散量)也与疾病的严重性明显相关^[3-4]。本研究发现,继发感染的患者 LDH 明显高于未继发感染者,同时 PO₂ 明显下降,此提示感染是影响疾病严重性及预后的重要因素,尤其是机会性感染。由于本组病例合并感染属于急性感染,对血氧影响大,而肺功能变化是一个慢性过程,因此两组患者肺功能无明显差异。

临床上发现 iPAP 继发感染时,由于机体全身免疫力降低及肺防御能力下降,抗感染治疗效果相对较差,易出现反复感染。本研究结果证实,虽然灌

洗术后 PO₂ 的提高和 LDH 的下降无统计学意义,但大容量肺泡灌洗术有效缓解了患者症状,降低了病情严重性。统计学分析无差异的原因可能和样本量较少有关。本研究中 1 例患者出现支气管-肺化脓性感染,痰培养提示混合性(甲型链球菌、乙型链球菌、产气杆菌)感染,且病原体对多种抗生素耐药,反复抗感染治疗病情仍进行性进展,行全肺大容量灌洗后,感染得以控制。其可能机制为,大容量肺泡灌洗术除了能机械去除支气管及肺泡内磷脂蛋白外,还可以恢复肺泡巨噬细胞、II 型肺泡上皮细胞的功能,促进 GM-CSF 的分泌^[7]。

iPAP 存在不同病原体感染的风险,既包括呼吸道普通致病原,也包括某些条件致病原,尤其是结核分枝杆菌和真菌。因此,对于影像学非典型表现的 iPAP 患者,需警惕继发肺部感染可能,及早对痰、BALF 及血清学等标本进行相关检测,早期确诊病原体类型,从而更针对性地进行抗感染治疗。对于感染难以控制的患者,大容量肺泡灌洗术既能治疗原发病,也有利于肺部感染的控制,为可选择的治疗方法之一。

[参考文献]

- [1] Patel SM, Sekiguchi H, Reynolds JP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. Can Respir J, 2012, 19(4): 243-245
- [2] Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Immune dysregulation in the pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2010, 10(5): 320-325
- [3] Minakata Y, Kida Y, Nakanishi H, et al. Change in cytokeratin 19 fragment level according to the severity of pulmonary alveolar proteinosis[J]. Intern Med, 2001, 40(10): 1024-1027
- [4] Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis[J]. Thorax, 2006, 61(5): 528-534
- [5] Trapnell BC, Whitsett JA. GM-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense [J]. Annu Rev Physiol, 2002, 64: 775-802
- [6] 黄 慧, 陆志伟, 徐作军. 肺泡蛋白沉积症继发感染九例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2011, 23(3): 216-220
- [7] Nakamura Y, Nakamura H, Matsuse A, et al. Interesting case of pulmonary alveolar proteinosis[J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 1995, 84(11): 1909-1911

[收稿日期] 2013-01-07