

长期随访大容量肺泡灌洗治疗肺泡蛋白沉积症

钱秀芬, 卞涛, 周晓燕, 陆国础, 高霏

(南京医科大学附属无锡市人民医院呼吸内科, 江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:探讨大容量肺泡灌洗对肺泡蛋白沉积症患者的生活质量及肺功能的影响。方法:对 11 例肺泡蛋白沉积症患者进行大容量肺泡灌洗并长期随访,比较灌洗前后患者呼吸困难严重程度分级(medical research council dyspnoea scale, MRC)、SF-36v2 评分、动脉血氧分压(PaO₂)、肺泡动脉氧分压差[D(A-a)O₂]及肺功能指标。结果:经大容量肺泡灌洗后患者的 SF-36v2 评分、动脉血气分析、肺弥散功能及影像学表现有不同程度的改善。结论:大容量肺泡灌洗能够改善患者症状,提高患者生活质量,延长患者生命,改善动脉血氧分压、肺弥散功能及影像学表现,降低肺泡动脉氧分压差。

[关键词] 大容量肺泡灌洗;肺泡蛋白沉积症;肺功能

[中图分类号] R563

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)11-1579-03

doi:10.7655/NYDXBNS20141127

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种病因不明的罕见肺疾病,迄今为止仍然没有有效的药物能治疗。自 1966 年 Ramirez 等^[1]首次开展了肺泡灌洗治疗 PAP 后,此方法已成为 PAP 最有效的治疗方法,一般有 3 种:①全肺灌洗;②经纤维支气管镜分段或分叶肺灌洗;③体外循环支持下的双肺灌洗。其中全肺灌洗应用最多,是治疗 PAP 的金标准。全肺灌洗的适应证为动脉血氧分压(PaO₂) < 60 mmHg 或存在明显的呼吸困难。本研究随访了 11 例 PAP 患者,并以大容量肺泡灌洗治疗 PAP 患者,取得满意疗效,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

所选病例为 2003~2011 年在南京医科大学附属无锡市人民医院呼吸科治疗的 PAP 患者 11 例,其中男 8 例,女 3 例,年龄 31~66 岁,平均年龄(48.3 ± 10.8)岁。11 例均因呼吸道症状就诊,其中咳嗽 10 例,气促 6 例,咳痰 6 例。体检中 1 例出现杵状指。患者病初被误诊为肺炎或肺间质病变,8 例经开胸活检(4 例)、纤维支气管镜肺活检(3 例)或支气管肺泡灌洗液 PAS 染色阳性(3 例)确诊为 PAP,1 例于上海中山医院确诊为 PAP。

11 例患者胸部 CT 表现为两肺弥漫性病变,呈现双肺散在细小结节影,地图样、碎石路样表现。

在肺功能测试中,11 例患者均有不同程度的限

制性通气及弥散功能障碍,其中最大肺活量占预计值的百分比(VC MAX%pred)为(71.5 ± 13.9)%,一氧化碳弥散量占预计值的百分比(Dlco%pred)为(48.1 ± 15.7)%。用力肺活量占预计值的百分比(FVC%pred)为(84.7 ± 18.2)%,第 1 秒用力肺活量占预计值的百分比(FEV1%pred)为(75.5 ± 15.1)%,基本在正常水平。

动脉血气分析显示为低氧血症,在室温下不吸氧 PaO₂ 为(54.2 ± 6.4)mmHg,肺泡动脉氧分压差[D(A-a)O₂]为(42.6 ± 15.1)mmHg。

1.2 方法

灌洗在手术室中进行,术前完善心电图、凝血功能、肝肾功能等指标。采用静脉全身麻醉,在纤维支气管镜引导下插入双腔气管导管,将气管及支气管球囊充气,阻断灌洗侧肺的通气,对另一侧肺进行机械通气。机械通气给氧浓度在 45%~50%,通气模式为 IPPV,潮气量 400 ml,呼吸频率 13 次/min,吸呼比 1:2,气道压 < 30 cmH₂O,维持呼气末二氧化碳分压在 35~45 mmHg。手术中常规监测心率、血压和氧饱和度。

灌洗时患者取侧卧位,灌洗侧肺取高位,以减少灌洗侧的血流量,保证良好的通气血流比值。在灌洗前先用大约 200 ml 生理盐水将待灌洗肺填充至功能性残气量。用 37℃ 的温生理盐水灌洗,将生理盐水袋挂在距手术台 2.5 m 高的位置,生理盐水在重力作用下灌入肺中,每次灌入量约为 500~600 ml。变换手术台位置让生理盐水在重力作用下流出,初始引流

出液体为乳白色,反复灌洗,直至引流出的液体变清亮,每一侧肺灌洗量6 000~26 000 ml。灌洗完毕后鼓肺,使肺复张,并尽可能引流出肺中的残余液体。待患者苏醒后拔出气管插管,返回病房。患者病情稳定后4~10 d行另一侧肺灌洗。比较灌洗前及灌洗后患者临床症状、呼吸困难严重程度分级(medical research council dyspnoea scale, MRC)、动脉血气分析结果、肺功能及影像学变化。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0软件包对数据进行统计学处理。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验;等级资料采用配对秩和检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

患者经大容量肺泡灌洗后咳嗽、气促等症状明显好转,生活质量有不同程度的提高,其中有1例患者现已回到原工作岗位。灌洗前根据患者的气喘情况进行MRC分级,灌洗后2周后再次进行MRC分析,比较前后2次MRC评分,差异无统计学意义($P = 0.180$,表1)。灌洗前对患者进行SF-36v2评分,体格健康总分为(45.14±9.17)分,灌洗后1周再次对患者进行SF-36v2评分,对过去1周进行回顾,体格健康总分为(53.14±6.44)分,较灌洗前升高,差异有统计学意义($P = 0.002$,表1)。

2.2 动脉血气分析变化

灌洗前动脉血气分析显示 PaO_2 为(54.16±6.44) mmHg,经过灌洗后 PaO_2 为(65.94±10.45) mmHg,较

表1 11例患者肺泡灌洗前后MRC评分及SF-36v2评分

病例编号	灌洗次数	MRC 分级		SF-36v2 评分(分)	
		灌洗前	灌洗后 2周	灌洗前	灌洗后 1周
1	1	3	2	53	58
	2	2	2	54	60
	3	3	3	44	57
2	1	2	2	57	63
3	1	2	2	51	54
4	1	5	4	31	49
5	1	5	4	31	42
	2	4	4	41	49
6	1	2	2	50	57
7	1	5	4	29	41
8	1	2	3	54	49
9	1	2	2	49	53
10	1	3	3	42	57
11	1	3	3	45	55

灌洗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);灌洗前 $D(A-a)O_2$ 为(42.62±15.12) mmHg,灌洗后 $D(A-a)O_2$ 为(30.87±18.85) mmHg,较灌洗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.3 肺功能变化

灌洗前VC MAX%pred为(71.55±23.58)%,灌洗2周后VC MAX%pred为(63.53±23.52)%,较前无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);灌洗前Dlco%pred为(48.13±15.71)%,灌洗2周后Dlco%pred为(50.27±14.25)%,较前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。灌洗前FVC%pred为(75.53±5.14)%,灌洗2周后FVC%pred为(71.64±13.69)%,较前无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);灌洗前FEV1%pred为(83.29±18.78)%,灌洗2周后FEV1%pred为(79.95±16.83)%,较前无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

表2 比较肺泡灌洗前后动脉血气及肺功能

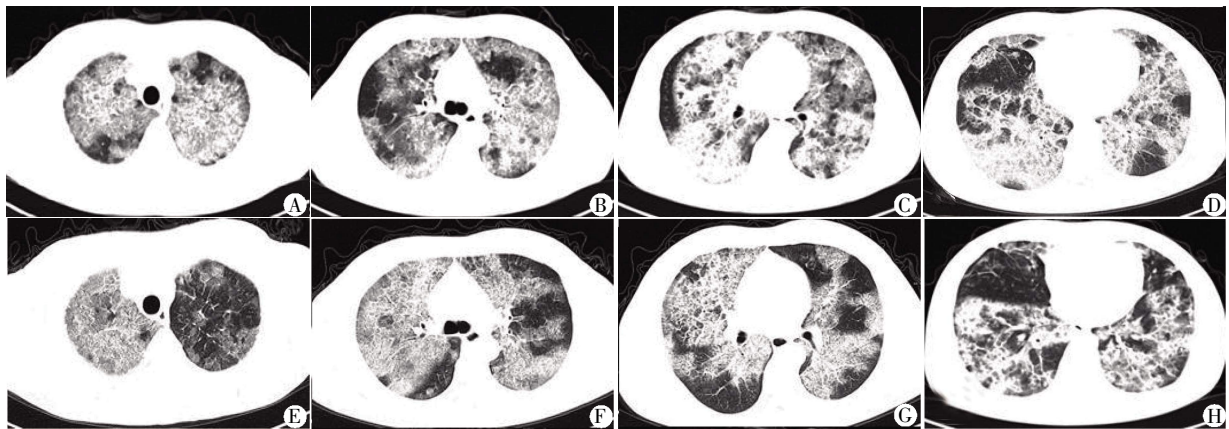
指标	灌洗前	灌洗后	P 值
PaO_2 (mmHg)	54.16±6.44	65.94±10.45	0.010
$D(A-a)O_2$ (mmHg)	42.62±15.12	30.87±18.85	0.028
FEV1%pred(%)	83.29±18.78	77.95±16.83	0.500
FVC%pred(%)	75.53±15.14	71.64±13.69	0.565
VC MAX%pred(%)	71.55±23.58	63.53±23.52	0.085
Dlco%pred(%)	48.13±15.71	50.27±14.25	0.016

2.4 影像学变化

比较灌洗前后患者胸部CT变化,只有1例患者无明显改善,其余患者胸部CT均有明显的好转(图1)。

3 讨论

PAP是一种少见的肺泡弥漫性疾病,其病变特征为肺泡内充满主要含磷脂和蛋白质的PAS染色阳性的颗粒状物质^[2]。临床上将PAP分为3类:先天性、继发性和原发性。先天性PAP多见于婴幼儿,目前认为其病因主要有3种:①编码表面活性蛋白B、C^[3-4]或粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)受体的 α ^[5-6]或 β c链^[7]的基因突变;②C型Niemann-Pick病导致^[8];③赖氨酸尿性蛋白耐受不良^[9]。继发性PAP主要由一些导致肺泡巨噬细胞功能性损伤或数量减少的病因所致,包括吸入无机粉尘、骨髓增生异常综合征、器官移植相关的免疫抑制及卡氏肺孢子虫感染等^[10]。原发性PAP可能与循环抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)抗体有关^[11-12]。



A~D: 大容量肺泡灌洗前 4 个不同断层胸部 CT; E~H: 大容量肺泡灌洗后相应断层胸部 CT。

图 1 大容量肺泡灌洗前后胸部 CT 比较

PAP 的治疗方法主要为肺泡灌洗及 GM-CSF 替代治疗。对确定由 GM-CSF 基因表达缺陷或不足引起 PAP 的,可给予重组 GM-CSF 8 mg/(kg·d),疗程 3 个月左右。Seymour 等^[13]报道了首例 GM-CSF 替代治疗成功的病例,国内在 GM-CSF 替代治疗方面仍处于研究阶段。迄今为止,国内治疗 PAP 的方法仍为肺泡灌洗,肺泡灌洗可以清除远端气道的沉积物、GM-CSF 抗体及其他免疫因子如肺泡巨噬细胞和 II 型肺泡上皮细胞^[14],修复肺泡毛细血管的通透性。国内从 1965~2009 年共报道了 241 例 PAP 的病例,在 241 例中有 142 例 PAP 患者经过治疗,其中行大容量肺泡灌洗术的仅为 68 例^[15]。大容量肺泡灌洗操作技术复杂,需要在全麻下进行,灌洗液体量大,具有一定危险性。

SF-36v2 评分广泛适用于各类人群,其结果包括心理健康总分和体格健康总分两部分,本文中只用体格健康总分对患者进行评估,排除了患者本身心理健康总分对治疗疗效的影响。SF-36v2 评分可对过去 1 周或 4 周的健康状况进行评估,而前者对近期健康状况的改变表现出更高的敏感性,本研究对随访患者在灌洗 1 周后进行 SF-36v2 评分,能更敏感地体现大容量肺泡灌洗治疗的有效性。统计结果显示 SF-36v2 评分在灌洗后提高,表明大容量肺泡灌洗能够快速有效地改善患者症状,提高患者生活质量。有 1 例患者灌洗后回到原工作岗位继续工作,11 例患者至今仍然存活。患者灌洗后 MRC 分级较前无明显变化,可能为 MRC 分级对治疗后的气喘变化不够敏感所致,患者 PO₂ 升高、D(A-a)O₂ 下降表明氧合作用改善,与 Byun 等^[16]的研究结果相同。Beccaria 等^[17]长期随访 PAP 患者显示大容量肺泡灌洗不仅能在短期内改善患者症状,而且对患者肺功能具有长期持久的改善作用。本研究随访的 11 例

患者肺功能显示肺一氧化碳弥散功能在大容量肺泡灌洗后得到改善,但患者肺通气功能无明显变化,可能由于病例数少,对肺功能的随访时间不够长,无法说明大容量肺泡灌洗对肺通气功能有长期持久的改善。经大容量肺泡灌洗后,患者的胸部 CT 显示高密度影明显减少。

综上所述,大容量肺泡灌洗能够改善患者症状,提高患者生活质量,延长患者生命,改善动脉血气、肺弥散功能及影像学表现,对肺通气功能的影响还有待长期随访,并进一步积累病例数。约 90% 的 PAP 是由于 GM-CSF 受体基因缺陷或 GM-CSF 抗体所致,因此 GM-CSF 替代治疗很有可能成为未来治疗 PAP 的趋势,进一步研究 GM-CSF 替代治疗,或将肺泡灌洗与 GM-CSF 替代治疗相结合,将更好地提高疗效。

[参考文献]

- [1] Ramirez-Rivera J, Kieffer RF, Ball WC. Bronchopulmonary lavage in man [J]. *Ann Intern Med*, 1965, 63(5): 819-828
- [2] Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 1958, 258(23): 1123-1142
- [3] Nogee L, Dunbar AE III, Wert S, et al. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease [J]. *Chest*, 2002, 121(3 Suppl): 20S-21S
- [4] Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, et al. Brief-report; deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(6): 406-410
- [5] Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12): 2703-2710
- [6] Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, et al. Pul-

(下转第 1589 页)