新生儿肺泡蛋白沉积症 1 例

莫禧明

(广西柳州市妇幼保健院新生儿科,广西 柳州 545000 E-mail:moxi452930@163.com)

摘 要: 对 1 例新生儿肺泡蛋白沉积症患者进行支气管镜分段灌洗,术后观察其症状、血气分析、肺功能等均较术前明显好转,未出现并发症。故认为肺泡灌洗可缓解该疾病症状,是一种安全、有效的治疗方法,可通过该患者的临床资料来学习该病的发病机制及治疗进展。

关键词: 肺泡蛋白沉积症;肺泡灌洗;粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

中图分类号: R563.9 **文献标识码:** C **文章编号:** 1001-5817(2017)04-0305-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.04.018

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)是一种少见的间质性肺疾病,是由于肺泡腔和远端气道内积聚大量富含磷脂蛋白质样物质所致。肺泡灌洗被认为是治疗该疾病的有效且安全的方法,本文就 1 例新生儿患者的临床资料来学习该疾病的发病机制及治疗进展,现报告如下:

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,男,10 d,因"生后离氧不耐受、哭声低 10 d"入院,患儿系 G2P2G40+5w 于当地医院剖宫产娩出,出生体重 3700 g,出生时羊水、胎盘、脐带无异常,无窒息抢救史,生后 Apgar 评分均 9 分(呼吸扣 1 分),生后转至该院新生儿科住院治疗。患儿生后反应差,哭声低弱,口周稍紫绀,在住院期间行胸片检查提示"新生儿肺炎",行头颅 B 超提示室管膜下出血,住院期间予吸氧、哌拉西林舒巴坦钠及头孢噻肟钠抗感染、止血、镇静、呋塞米降颅压、静脉营养等治疗,患儿反复低氧血症,离氧不耐受,少哭及哭声低弱,无气促、鼻塞,无发热、呕吐,无抽搐、尖叫,无激惹,为进一步诊治于生后 10 天由我科医师在鼻导管吸氧下接诊入院。患儿生后吃奶约 25 毫升/次,时有溢奶,解大小便可。其母孕期无特殊病史。查体:体温 36.5℃,心率 140 次/分,呼吸 55 次/分,体重 3950 g,反应可,弹足 3 哭,哭声低,不连贯,前囟平软,颈软,皮肤无黄染,未见出血点,无皮疹,呼吸稍促,未见三凹征,双肺呼吸音粗,可闻及少许痰鸣音,心率 140 次/分,心音有力,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音,腹软,肝脾肋下未触及肿大,肠鸣音正常,四肢肌张力偏高。

1.2 实验室检查 入院查血常规:白细胞 14.67×10^9/L,中性粒细胞比率 54.4%,淋巴细胞比率 30.8%,血红蛋白 116 g/L,红细胞压积 36.0%,血小板 282×10^9/L;C 反应蛋白 2.8 mg/L;肝功能:总胆红素 22.6 μmol/L,直接胆红素 10.0 μmol/L,谷丙转移酶 13 U/L,总蛋白 49.9 g/L,白蛋白 33.6 g/L,球蛋白 16.3 g/L,肾功能、电解质、心肌酶、痰培养、血培养未见异常,优生四项阴性,胸片提示肺炎,入院予哌拉西林他唑巴坦抗感染等对症治疗。完整肺部 CT 检查示两肺可见大片实变影,密度不均,可见支气管充气征,边缘毛糙,相邻局部胸膜增厚,影像学检查意见:肺炎,肺泡蛋白微石症? 胸膜增厚。纤维支气管镜检查肺泡灌洗液外观呈乳白色牛奶样,肺泡灌洗液生化检查提示:蛋白 0.6 g/L,乳酸脱氢酶 368 U/L,腺苷脱氨酶 3.0 U/L,氯 159 mmol/L,葡萄糖 0.1 mmol/L;癌胚抗原 7.2 ng/ml;钙 0.15 mmol/L。

2 结果

经过肺泡灌洗治疗后有所好转,呼吸急促等症状较术前明显缓解,但因家属经济困难,未进行再次灌洗,要求出院。

3 讨论

PAP 是一种少见的弥漫性肺实质疾病,以肺泡腔和细支气管腔沉积 PAS 染色阳性的不可溶性富磷脂蛋白质物质为病理特征,临床主要表现为进行性气促、低氧血症,通过胸部高分辨率 CT 表现初步诊断,支气管肺泡灌洗液(BALF)PAS 染色可以确诊[1]。但其发病机制未曾被发掘,直到发现在粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)基因缺陷的小鼠肺部存在与 PAP 患者相同的病变[2],才引起了对 PAP 发病机制的关注。PAP 可发生于各个年龄段,全球预计发病率约为 0.2/100 万[3]。

3.1 病因及发病机制 PAP 病因目前未明确,其发病机制有可能与粉尘或化学物质吸收、免疫机制障碍、血液和淋巴系统的恶性肿瘤以及细胞毒性药物的应用有关。上述原因导致Ⅱ型细胞肥大增生,分泌肺表面

活性物质过多，排入肺泡内不能及时清除。分为原发性、先天性、继发性三种类型：①原发性 PAP 尚无明确致病原因，＞90％的患者为原发性[4-5]，研究发现，致病原因是由机体产生 GM-CSF 抗体阻断了肺泡巨噬细胞的激活导致自身免疫性 PAP；②继发性 PAP 的可能机制为 GM-CSF 信号通路的获得性缺陷，肺泡巨噬细胞数量减少或功能缺陷，继发于血液系统的恶性肿瘤以及其他引起患者免疫功能严重低下的疾病或吸入无机矿物质或化学物质等导致，占 PAP 9.7％；③先天性 PAP 多见于婴幼儿，是常染色体隐性遗传病，与表面活性物质 B、C 或 GM-CSF 受体基因突变有关；β 链功能缺陷也是先天性 PAP 的发病机制之一，但尚未发现相应的基因异常。本病例考虑为先天性 PAP。

3.2　辅助检查　化验检查提示乳酸脱氢酶、IgE、GM-CSF 抗体增高及巨噬细胞数量减少等。肺功能检查可表现为低氧血症、限制性通气功能障碍和弥散功能减低。胸部 CT 表现为双肺弥漫性磨玻璃影、肺间质纤维化或肺实变表现，呈“地图样”改变[6]。

3.3　治疗方法　新生儿 PAP 治疗的治疗主要方法是肺泡灌洗，避免盲目使用抗生素[7]，肺泡灌洗通过使用生理盐水灌洗清除肺泡内沉积的液体及蛋白，从而改善肺泡的换气功能，达到改善临床症状的目的。可分为全肺灌洗[8]及分段支气管肺泡灌洗，全肺灌洗疗效显著[9]，较分段灌洗效果好，Seymour 等[10]总结了 146 例接受全肺灌洗的肺泡蛋白沉积症患者，84％的患者症状、影像学检查及肺功能等明显改善，生存率明显高于未灌洗患者，金志贤等采用分段肺泡灌洗治疗 7 例肺泡蛋白沉积症与全肺灌洗 9 例治疗该疾病患者做对比发现，全肺灌洗治疗组患者术后一个月的肺功能、呼吸困难评分及肺部 CT 病灶吸收等均优于分段灌洗治疗组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）[11]。而分段灌洗有安全、简便、易掌握的优点，本例患儿经支气管镜分段灌洗后症状及肺功能明显好转，但仍离氧不耐受，因此，我们需不断探索出新的治疗方法，如补充 GM-CSF、血浆置换、骨髓移植以及应用利妥昔单抗等，以提高疗效。近年来 GM-CSF 治疗越来越受到重视，它是一种具有多项潜能的细胞因子，由于 GM-CSF 在原发性肺泡蛋白沉积症发病机制中有重要作用，故外源性重组人类 GM-CSF 可能替代肺泡灌洗治疗原发性肺泡蛋白沉积症。目前，应用外源性吸入 GM-CSF 对于全身情况难以承受全肺灌洗的新生儿是一种有效的初始选择，但 GM-CSF 治疗新生儿肺泡蛋白沉积症的剂量、疗程、用药途径以及不良反应等问题仍待进一步的临床研究和解答。

参考文献：

[1] Delaval P，Brinchault G，Corre R，et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis[J]. Rev Pneumol Clin，2005，61(3)：186-192.

[2] 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.

[3] Borie R，Danel C，Debray MP，et al. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. Eur Respir Rev，2011，20(120)：98-107.

[4] Inoue Y，Trapnell BC，Tazawa R，et al. Charactestics 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.

[5] Akasaka K，Tanaka T，Maruyama T，et al. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis[J]. Am J physiol Lung cell Mol Physiol，2015，308(2)：L105-L117.

[6] 艾涛，甘新莲. 肺泡蛋白沉积症的影像学诊断[J]. 临床肺科杂志，2011，16(1)：39-41.

[7] 唐雄，罗玲，高兴林. 肺泡蛋白沉积症 42 例临床分析[J]. 实用医学杂志，2011，27(14)：2601-2602.

[8] 陈小波，李时悦，何颖，等. 全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症 24 例[J]. 广东医学，2009，30(8)：1105-1107.

[9] 梁雁. 全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症的观察护理[J]. 右江医学，2008，36(6)：776-777.

[10] 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.

[11] 金志贤，毕虹，陈敏，等. 分段肺泡灌洗与全肺灌洗治疗肺泡蛋白沉着症患者效果的比较[J]. 中国医药导报，2013，10(9)：59-61，64.

收稿日期：2017-07-02；**修回日期**：2017-08-17