

## • 病例研究 •

# 全肺灌洗术联合重组人粒细胞-巨细胞集落刺激因子雾化吸入治疗自身免疫性肺泡蛋白沉积症一例报道并文献复习



扫描二维码  
查看原文

刘玲<sup>1</sup>, 高宝安<sup>2</sup>, 鲁明骞<sup>3</sup>, 方芳<sup>2</sup>, 马潇枭<sup>1</sup>

**【摘要】** 肺泡蛋白沉积症是一种罕见的肺部弥漫性疾病, 其特征是肺泡腔及终末呼吸性细支气管内肺泡表面活性物质异常沉积, 临幊上多表现为进行性加重的劳力性呼吸困难、咳嗽和低氧血症, 缺乏特异性, 容易出现漏诊、误诊和误治。全肺灌洗术是其经典一线疗法, 目的是清除蓄积的肺泡表面活性物质, 但部分患者仅行全肺灌洗术, 治疗效果不佳。本文报道1例经全肺灌洗术联合重组人粒细胞-巨细胞集落刺激因子雾化吸入治疗的自身免疫性肺泡蛋白沉积症患者, 并复习相关文献总结其临床表现、影像学改变、病理特征及治疗、预后, 以提高临幊医师对该病的诊疗水平。

**【关键词】** 肺泡蛋白沉积症; 全肺灌洗术; 粒细胞-巨细胞集落刺激因子; 病例报告

**【中图分类号】** R 563.9 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.274

刘玲, 高宝安, 鲁明骞, 等.全肺灌洗术联合重组人粒细胞-巨细胞集落刺激因子雾化吸入治疗自身免疫性肺泡蛋白沉积症一例报道并文献复习 [J].实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30 (11): 131-136. [www.syxnf.net]

LIU L, GAO B A, LU M Q, et al.Whole lung lavage combined with aerosol inhalation of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a case report and literature review [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (11): 131-136.

**Whole Lung Lavage Combined with Aerosol Inhalation of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: a Case Report and Literature Review** LIU Ling<sup>1</sup>, GAO Baoan<sup>2</sup>, LU Mingqian<sup>3</sup>, FANG Fang<sup>2</sup>, MA Xiaoxiao<sup>1</sup>

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.19094-55)

1.443003湖北省宜昌市, 三峡大学第一临幊医学院 宜昌市中心人民医院呼吸与危重症医学科 2.430000湖北省武汉市第三医院呼吸与危重症医学科 3.443003湖北省宜昌市, 三峡大学第一临幊医学院 宜昌市中心人民医院肿瘤科

通信作者: 鲁明骞, E-mail: lumingqian001@163.com

- diabetes and central obesity on stroke: a prospective cohort study of Inner Mongolians [J].BMC Neurol, 2015, 15: 65.DOI: 10.1186/s12883-015-0328-y.
- [49] WANG C, DU Z, YE N, et al.Hyperlipidemia and hypertension have synergistic interaction on ischemic stroke: insights from a general population survey in China [J].BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22 (1): 47.DOI: 10.1186/s12872-022-02491-2.
- [50] 曾利, 王仲言, 谷雨萌, 等.社区老年脑卒中人群共病现况分析 [J].现代预防医学, 2021, 48 (10): 1822-1825.
- [51] 刘静, 赵冬, 王薇, 等.中国11省市代谢综合征不同组分及其组合形式与心血管病发病的关系 [J].中华流行病学杂志, 2008, 29 (7): 652-655.DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.07.008.
- [52] MANSOURIAN M, BABAHAJIANI M, JAFARI-KOSHKI T, et al.metabolic syndrome components and long-term incidence of cardiovascular disease in eastern Mediterranean region: a 13-year

population-based cohort study [J].Metab Syndr Relat Disord, 2019, 17 (7): 362-366.DOI: 10.1089/met.2018.0136.

[53] RAMEZANKHANI A, AZIZI F, HADAEGH F, et al.Sex-specific clustering of metabolic risk factors and their association with incident cardiovascular diseases: a population-based prospective study [J].Atherosclerosis, 2017, 263: 249-256.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.921.

[54] AHANCHI N S, HADAEGH F, AZIZI F, et al.Sex-specific clustering of metabolic syndrome components and incidence of cardiovascular disease: a latent class analysis in a population-based cohort study [J].J Diabetes Complications, 2021, 35 (7): 107942.DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107942.

[55] 陈小娜.基于潜在类别模型的广东省居民慢性病危险因素模式研究 [D].广州: 广东药科大学, 2018.

(收稿日期: 2022-05-21; 修回日期: 2022-08-25)

(本文编辑: 张浩)

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University/Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430000, China

3. Department of Oncology, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University/Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China

Corresponding author: LU Mingqian, E-mail: lumingqian001@163.com

**[Abstract]** Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare diffuse disease of the lung, characterized by the accumulation of pulmonary surfactant in alveolar space and terminal respiratory bronchioles. Clinical manifestations of PAP include progressive aggravating exertional dyspnea, cough and hypoxemia, which is easy to be missed diagnosis, misdiagnosis and mistreatment for its lack of specificity. Whole lung lavage (WLL) is classically the first-line treatment for PAP, its aim is to remove the accumulated pulmonary surfactant. However, some patients had poor therapeutic effect with WLL alone. This paper reports a case of autoimmune PAP treated by WLL combined with aerosol inhalation of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and review the relevant literature and summarize the clinical manifestations, imaging changes, pathological features, treatment and prognosis of PAP in order to improve the level of diagnosis and treatment of the disease of clinicians.

**[Key words]** Pulmonary alveolar proteinosis; Whole lung lavage; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Case reports

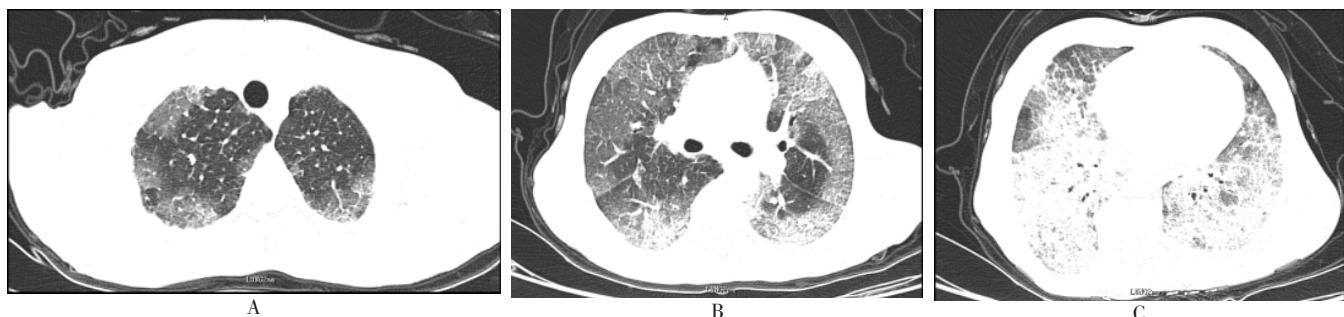
肺泡蛋白沉积症（pulmonary alveolar proteinosis, PAP）起病隐匿，缺乏特异性临床表现，其疾病特征为肺泡表面活性物质在肺泡腔内和终末呼吸性细支气管内进行性沉积，从而影响气体交换，严重时可导致低氧血症及呼吸衰竭<sup>[1-2]</sup>。全肺灌洗术（whole lung lavage, WLL）是通过物理手段清除蓄积的肺泡表面活性物质，是目前PAP标准的一线疗法。但部分患者仅行WLL，治疗效果不佳，面临重复灌洗的风险。近年随着对粒细胞-巨细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）信号通路的探索，人们对PAP的发病机制有了更深入的认识，可将PAP分为原发性PAP（包括自身免疫性PAP和遗传性PAP）、继发性PAP、先天性PAP。其中，自身免疫性PAP最常见，约占91.5%<sup>[3]</sup>，而GM-CSF补充治疗是自身免疫性PAP的二线疗法<sup>[4]</sup>。本文报道1例经WLL联合GM-CSF雾化吸入治疗的PAP患者，并复习相关文献总结其临床表现、影像学改变、病理特征及治疗、预后，旨在提高临床医生对该病诊疗水平。

## 1 病例简介

患者，女，52岁，主因“活动后胸闷、气促4年，加重1个月”于2020-11-17就诊于宜昌市中心人民医院。患者4年前无明显诱因开始出现活动后胸闷、气促，伴有头痛头晕，无发热，无咳嗽、咳痰、咯血，无心悸、夜间阵发性呼吸困难及双下肢水肿，未特殊诊治。1个月前患者胸闷、气促症状逐渐加重，日常活动轻度受限，当地医院的胸部CT检查提示“双肺感染性病变，双下肺为甚，考虑间质性感染可能”，予以抗炎（甲泼尼龙、醋酸泼尼松片）、平喘（二羟丙茶碱）、抗感染（阿奇霉素）等对症治疗14 d后效果欠佳，为求一步诊治以“间质性肺炎、肺部感染”收入宜昌市中心人民医院。患者否认吸烟史和粉尘接触史，否认既往特殊病史。入院时查体：生命体征平稳，呼吸规整，双下肺可闻及velcro啰音，其余各系统未见阳性体征。血常规检查：血红蛋白75 g/L（参考范围115~150 g/L），C反应蛋白20 mg/L（参

考范围0~10 mg/L），乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）300 U/L（参考范围120~250 U/L）。肿瘤标志物：非小细胞肺癌相关抗原25.4 μg/L（参考范围0~3.3 μg/L）。贫血三项：维生素B<sub>12</sub> 145 ng/L（参考范围200~1 100 ng/L）。总铁结合力+血清铁测定：总铁结合力74.8 μmol/L（参考范围48.4~68.1 μmol/L），血清铁2.2 μmol/L（参考范围7.8~32.2 μmol/L）；肝肾功能、心肌酶谱、凝血功能、血脂五项、N末端脑钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP）、血细胞沉降率、痰培养、痰涂片（寻找抗酸杆菌+真菌）、G试验、GM试验、隐球菌抗原定性、结核感染T细胞检测、呼吸道病毒IgM七项检测、巨细胞病毒IgG+IgM、EB病毒抗体、抗链“O”抗体、类风湿因子、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗可溶性抗原均未见明显异常。肺功能检查提示肺通气功能正常，重度肺弥散功能下降，见表1。双肺CT检查可见双肺多发磨玻璃影及浸润影，部分可呈“铺路石征”改变，病变区域和正常区域边界较清晰，见图1。

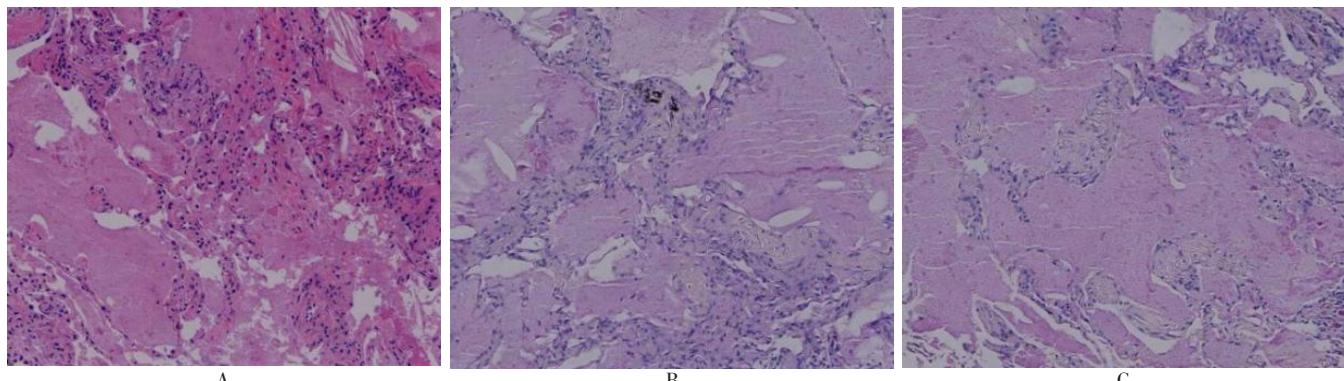
患者入院后行支气管镜下冷冻肺活检病理检查，结果提示肺泡间纤维组织增生伴少量肌样组织增生，肺泡腔内见红色无结构物，部分区域可见固醇裂隙，见图2A。支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）呈“米汤样”浑浊表现，过碘酸-雪夫（periodic acid-schiff stain, PAS）染色（弱+），PAS+淀粉酶（弱+），见图2B~2C。考虑患者无明显家族史及继发疾病，结合患者临床表现及辅助检查结果考虑诊断：自身免疫性PAP（重度）、缺铁性贫血。考虑患者耐受情况，征得患者同意后行分次单侧WLL和GM-CSF（特尔立，厦门特宝生物工程股份有限公司生产）雾化吸入治疗，100 μg/次，2次/d，每隔7 d用药7 d，连续用药1个月。患者第1次全身麻醉下行左肺灌洗术中灌洗入量为12 000 ml，肺泡灌洗液呈典型“米汤样”浑浊，后逐渐变为清亮，见图3。术后患者自觉活动后胸闷、气促较前缓解，复查肺功能结果提示中度肺弥散功能下降（见表1），复查双肺CT见双肺病灶较前明显吸



注: A、B、C分别为肺上、中、下叶,可见双肺多发磨玻璃影及浸润影,部分可呈“铺路石征”改变

图1 患者入院时胸部CT检查结果

Figure 1 Results of chest CT examination of patient on admission



注: A为冷冻肺活检病理检查结果(×10);B为支气管肺泡灌洗液过碘酸-雪夫(PAS)染色结果(弱+);C为支气管肺泡灌洗液PAS+淀粉酶结果(弱+)

图2 患者病理检查结果

Figure 2 Pathological examination results of patient



注: A为术前肺泡灌洗液呈典型“米汤样”浑浊;B为术中肺泡灌洗液由浑浊转清亮阶梯对比图

图3 患者大容量左肺灌洗术前、中肺泡灌洗液颜色

Figure 3 Color of preoperative and middle alveolar lavage fluid in patients with large left lung lavage

收,左肺效果显著,见图4。1个月后患者返院行右肺灌洗术前复查双肺CT见双肺病灶较前稍有吸收,部分新发(见图5),复查肺功能结果提示轻度肺弥散功能下降(见表1),且患者无明显不良反应,院外继续进行GM-CSF雾化吸入治疗,100 μg/次,2次/d,每隔7 d用药7 d,用药2个月;3个月后患者症状较前明显改善,维持用药剂量调整为100 μg/次,每隔7 d用药1次,用药3个月。随访1年患者恢复良好。

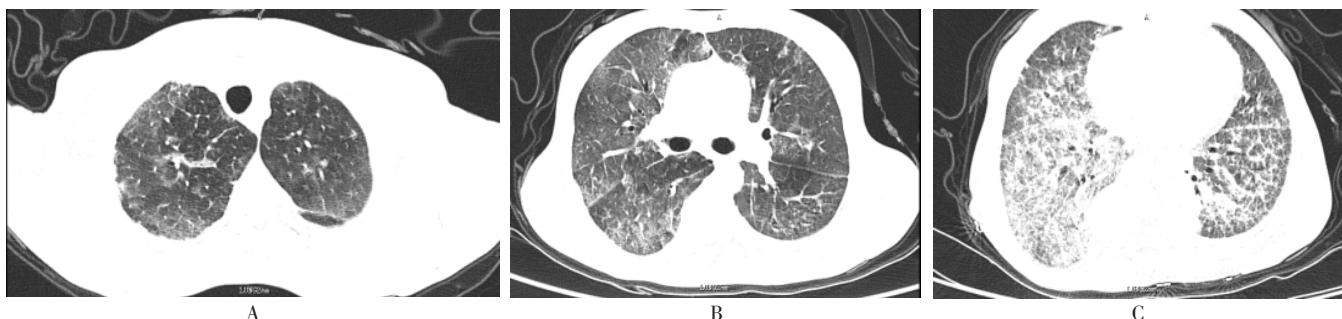
## 2 讨论

PAP由ROSEN等<sup>[5]</sup>于1958年首次报道,其主要病理学机制是肺泡巨噬细胞清除肺泡表面活性物质障碍或肺泡表面

活性物质异常产生,从而导致肺泡表面活性物质积聚,引起肺弥散功能障碍,进而表现为进行性加重的劳力性呼吸困难甚至呼吸衰竭<sup>[2]</sup>。不同类型PAP的发病机制大致如下<sup>[2-4]</sup>:

(1)原发性PAP由GM-CSF信号传导通路中断引起,包括自身免疫性PAP和遗传性PAP(约占3%),其中自身免疫性PAP是由于肺内存在高水平的抗GM-CSF自身抗体引起;遗传性PAP是由于编码GM-CSF受体蛋白的基因(CSF2RA或CSF2RB)发生隐性突变引起。(2)继发性PAP约占4%,其常继发于损伤肺泡巨噬细胞数量或功能的疾病,包括血液系统疾病(尤其是骨髓增生异常综合征)、非血液系统恶性肿瘤(如肺腺癌、胶质母细胞瘤等)、感染性疾病(如巨细胞病毒、结核分枝杆菌感染等)、免疫缺陷综合征(如获得性免疫缺陷综合征、淀粉样变性等)和吸入有毒物质等,其中血液系统疾病最常见(约占75%)。(3)先天性PAP约占1.5%,由于肺泡表面活性物质产生障碍引起,主要见于儿童。其包括编码肺泡表面活性物质的蛋白质或参与肺泡表面活性物质脂质代谢的蛋白质发生基因突变,例如SFTPB、SFTPC、ABCA3或Nkx2的突变,或者是其他影响肺发育的基因突变。

PAP起病隐匿,缺乏特异性临床表现,约1/3的患者无症状,约2/3的患者主要表现为进行性加重的劳力性呼吸困难,也有部分患者以咳嗽、发热、胸痛、咯血、乏力等为主要症



注：A、B、C分别为肺上、中、下叶，显示双肺多发磨玻璃影及浸润影较前吸收，左肺效果显著

图4 患者左肺灌洗术后胸部CT检查结果

Figure 4 Results of chest CT examination of patient after left lung lavage



注：A、B、C分别为肺上、中、下叶，显示双肺磨玻璃影及浸润影较前稍有吸收，部分新发

图5 患者左肺灌洗联合GM-CSF雾化吸入治疗1个月后胸部CT检查结果

Figure 5 Results of chest CT examination of patient after left lung lavage combined with aerosol inhalation of GM-CSF for 1 month

表1 患者治疗前后肺功能指标

Table 1 Indexes of lung function of patient before and after therapy

时间	FEV <sub>1</sub>		FVC		FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	DLCO		DLCO/VA	
	实际值(L)	实际值/预测值(%)	实际值(L)	实际值/预测值(%)		实际值(L)	实际值/预测值(%)	实际值(L)	实际值/预测值(%)
入院时	1.9	87.9	2.31	91.3	81.4	5.9	37.6	1.9	38.5
左肺灌洗术后	1.6	60.1	2.13	68.5	72.8	6.6	41.5	2.4	56.9
治疗1个月后	1.6	76.7	2.08	81.4	79.6	9.9	63.0	3.4	70.1

注：FEV<sub>1</sub>=第1秒用力呼气容积，FVC=用力肺活量，DLCO=一氧化碳弥散量，DLCO/VA=每升肺泡容积的一氧化碳弥散量

状<sup>[6]</sup>。大多数PAP患者常规实验室检查指标正常，约50%患者血清LDH水平是参考范围上限值的2~3倍<sup>[7]</sup>。PAP严重程度与血清LDH、涎液化糖链抗原6 (krebs von den lungen 6, KL-6)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1) 水平相关<sup>[8-9]</sup>，但KL-6在我国并不是常规检测项目。BAI等<sup>[10]</sup>研究表明，轻、中度自身免疫性PAP患者血清CYFRA21-1水平诊断自身免疫性PAP严重程度的灵敏度高于LDH、CEA水平。此外，通过测量血液中GM-CSF抗体水平也可作为诊断自身免疫性PAP的一种方法，血清GM-CSF抗体<10 mg/L对排除该病具有良好的阴性预测价值，而>19 mg/L诊断自身免疫性PAP的灵敏度为100%、特异度为98%<sup>[11]</sup>。但GM-CSF抗体检测需在专业实验室进行，难以在临床推广及广泛应用，且不能作为其他类型PAP的诊断依据。在影像学检查方面，PAP患者胸部X线检查典型表现为中下肺野中央的双侧对称性“蝶翼”样分布斑片影，肺尖、肋膈角不受累。胸部高分辨率CT检查可见从肺磨玻璃影伴肺小叶内和小叶间隔增厚形成的“铺路石

征”和以肺小叶为单位病变的“地图征”。虽然这些影像学改变具有一定特征性，但并非PAP特有表现，还需与心源性肺水肿、耶氏肺孢子菌肺炎、浸润性黏液型腺癌和脂质性肺炎等疾病相鉴别。PAP患者肺功能指标〔第1秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 和用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)〕通常在参考范围内，多数患者一氧化碳弥散量 (carbon monoxide diffusing capacity, DLCO) 下降，且其下降程度与疾病严重程度呈正相关<sup>[12]</sup>。BALF呈典型“米汤样”浑浊，伴有大量沉淀物。目前，组织学检查是诊断PAP的“金标准”，镜下可见肺泡腔和终末细支气管内有PAS阳性的无定形脂蛋白样物质蓄积，肺泡结构完整。本例患者存在活动后胸闷、气促和影像学特征性的“铺路石征”，拟诊断为PAP，经BALF细胞学检查和冷冻肺活检确诊为PAP。在排除遗传性因素和继发因素后，虽未行GM-CSF抗体检测，但临床诊断考虑为自身免疫性PAP。

PAP的治疗主要依据患者的病情严重程度和分型来确定，对于无症状或症状轻微的PAP患者，可观察或定期随

访;对于中至重度症状和低氧血症患者,WLL作为最常用的一线疗法,仍具有一定局限性。WLL需在全身麻醉下进行,侵袭性较大,围术期容易出现低氧血症、气胸和感染等其他并发症。文献报道,约70%的患者经治疗后3年没有复发,部分患者需重复灌洗,有效中位时间为15个月<sup>[13-14]</sup>。然而目前关于WLL的操作规范、时机以及疗效评价方式尚无统一专家共识。自1996年SEYMOUR等<sup>[15]</sup>首次报道1例经皮下注射GM-CSF治疗后症状和氧合指数得到明显改善的PAP患者以来,国内外陆续有许多采用GM-CSF治疗自身免疫性PAP的报道。SHENG等<sup>[16]</sup>对2017年前发表的GM-CSF治疗自身免疫性PAP效果的所有文献进行分析,结果显示,患者治疗有效率为81%,复发率为22%;雾化吸入较皮下注射具有更高的有效率,PaO<sub>2</sub>和肺泡-动脉氧分压差改善更明显,不良反应更少。目前国际上缺乏针对GM-CSF治疗自身免疫性PAP的指南或专家共识,国外常用的重组人GM-CSF包括molgramostim和sargramostim,其使用剂量和疗程也大不相同。在样本量稍大的几项研究中,研究者根据患者病情严重程度调整GM-CSF使用剂量(3~30 μg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>或125 μg/次、1次/d至500 μg/次、2次/d)、总疗程(12~52周)<sup>[17-20]</sup>。2019年的一项随机对照试验结果显示,吸入sargramostim(125 μg/次,2次/d,每隔1周用药1周,共24周)对PAP患者PaO<sub>2</sub>有一定改善作用,但对于其临床症状及生存期未发现任何益处<sup>[21]</sup>。在2020年的一项双盲、安慰剂对照试验中,共138例自身免疫性PAP患者接受molgramostim(300 μg/次,1次/d)吸入治疗,其被随机分为连续、间歇(每隔1周)、安慰剂组,结果显示,24周后连续组的肺泡-动脉氧分压差和圣乔治呼吸问卷评分的改善程度大于间歇组和安慰剂组,而三组不良事件发生率相似<sup>[22]</sup>。但上述研究样本量较小,试验时间相对较短,其可靠性有待进一步研究证实。值得注意的是,国内暂缺乏专门用于雾化吸入的GM-CSF制剂,目前使用注射制剂雾化给药属于超说明书用药,存在一定的用药风险。2017年OHKOUCHI等<sup>[23]</sup>研究显示,WLL后序贯吸入GM-CSF可提高重度自身免疫性PAP患者WLL治疗效果。ZHEN等<sup>[24]</sup>基于更大的样本量探讨WLL联合GM-CSF吸入治疗重度自身免疫性PAP的临床疗效,结果显示,经过3个月治疗后,联合治疗比单纯WLL治疗可更有效地改善FEV1%预计值、FVC%预计值、PaO<sub>2</sub>、肺泡-动脉氧分压差、氧合指数、6分钟步行距离和肺部CT检查相关参数,其1年随访复发率(5.5%)明显低于单纯WLL治疗(46.7%)。可见,WLL联合GM-CSF吸入治疗比单纯WLL治疗更适用于重度自身免疫性PAP患者,分析其原因为WLL清除大量肺泡表面活性物质后,序贯吸入的GM-CSF可在更多的肺外周区域发挥作用以维持PAP的缓解。对于经WLL和补充GM-CSF治疗后病情仍进展的患者,可进行抑制GM-CSF抗体产生的治疗方案(如利妥昔单抗治疗、血浆置换)和他汀类药物治疗,或进行肺移植以及基因治疗,但目前这些治疗方案属于小规模临床研究<sup>[25-30]</sup>,需要更大样本量的研究以及更高级别的循证医学证据来支持。本例患者经WLL联合GM-CSF雾化吸入治疗后临床症状及肺功能明显改善,双肺病灶较前有所吸收,且随访1年恢复良好。

总之,PAP是一种较为罕见的疾病,其缺乏特异性临床特征,容易被误诊为其他“间质性肺疾病”以及“肺部感染”<sup>[31]</sup>,使用糖皮质激素治疗非但无效,更有可能使病情恶化<sup>[32]</sup>。因此,对于以肺弥散功能障碍为主的呼吸困难患者,且胸部影像学检查提示“铺路石征”和/或“地图征”者,临床医师应警惕该病的可能,并强调早期支气管镜检查、肺泡灌洗以及活检的重要性,从而减少该病的误诊、误治。对于重度自身免疫性PAP患者,应考虑WLL后序贯GM-CSF吸入治疗,以此提高治疗效果并降低重复WLL的风险。限于本院实验室条件和患方经济承受能力,未进一步测量血液中GM-CSF抗体水平;其次,随访期间,患者因症状缓解未复查血清LDH、肺功能和肺部CT等,因此无法客观评估疗效和适时调整GM-CSF的用法用量。PAP的发病机制仍未被完全阐明,未来仍需进行多中心、大样本量的随机对照试验以为PAP指南的制定提供有力支持。

作者贡献:刘玲进行文章的构思与设计;高宝安、鲁明骞进行文章的可行性分析;刘玲、方芳、马潇枭进行文献/资料收集、整理;刘玲、马潇枭撰写、修订论文;鲁明骞负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] TRAPNELL B C, WHITSETT J A, NAKATA K.Pulmonary alveolar proteinosis [J].N Engl J Med, 2003, 349 (26): 2527-2539. DOI: 10.1056/NEJMra023226.
- [2] TRAPNELL B C, NAKATA K, BONELLA F, et al.Pulmonary alveolar proteinosis [J].Nat Rev Dis Primers, 2019, 5 (1): 16.DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
- [3] MCCARTHY C, AVETISYAN R, CAREY B C, et al.Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis [J].Orphanet J Rare Dis, 2018, 13 (1): 129.DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.
- [4] JOUNEAU S, MÉNARD C, LEDERLIN M.Pulmonary alveolar proteinosis [J].Respirology, 2020, 25 (8): 816-826.DOI: 10.1111/resp.13831.
- [5] ROSEN S H, CASTLEMAN B, LIEBOW A A, et al.Pulmonary alveolar proteinosis [J].N Engl J Med, 1958, 258 (23): 1123-1142.DOI: 10.1056/nejm195806052582301.
- [6] INOUE Y, TRAPNELL B C, 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.DOI: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
- [7] SEYMOUR J F, PRESNEILL J J.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] SHI S Y, CHEN L L, QIU X H, et al.Valuable serum markers in pulmonary alveolar proteinosis [J].Dis Markers, 2019, 2019: 9709531.DOI: 10.1155/2019/9709531.
- [9] FANG S C, LU K H, WANG C Y, et al.Elevated tumor markers in patients with pulmonary alveolar proteinosis [J].Clin Chem Lab

- Med, 2013, 51 ( 7 ) : 1493–1498.DOI: 10.1515/cclm-2012-0738.
- [ 10 ] BAI J W, GU S Y, SUN X L, et al.CYFRA21-1 is a more sensitive biomarker to assess the severity of pulmonary alveolar proteinosis [ J ].BMC Pulm Med, 2022, 22 ( 1 ) : 2.DOI: 10.1186/s12890-021-01795-x.
- [ 11 ] KITAMURA T, UCHIDA K, TANAKA N, et al.Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 ( 2 Pt 1 ) : 658–662.DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910032.
- [ 12 ] MO Q Y, WANG B B, DONG N, et al.The clinical clues of pulmonary alveolar proteinosis: a report of 11 cases and literature review [ J ].Can Respir J, 2016, 2016: 4021928.DOI: 10.1155/2016/4021928.
- [ 13 ] GAY P, WALLAERT B, NOWAK S, et al.Efficacy of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a multicenter international study of GELF [ J ].Respiration, 2017, 93 ( 3 ) : 198–206.DOI: 10.1159/000455179.
- [ 14 ] AWAB A, KHAN M S, YOUNESS H A.Whole lung lavage—technical details, challenges and management of complications [ J ].J Thorac Dis, 2017, 9 ( 6 ) : 1697–1706.DOI: 10.21037/jtd.2017.04.10.
- [ 15 ] SEYMOUR J F, DUNN A R, VINCENT J M, et al.Efficacy of granulocyte–macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis [ J ].N Engl J Med, 1996, 335 ( 25 ) : 1924–1925.DOI: 10.1056/NEJM199612193352513.
- [ 16 ] SHENG G H, CHEN P, WEI Y Q, et al.Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte–macrophage colony-stimulating factor: a meta-analyses [ J ].Respir Res, 2018, 19 ( 1 ) : 163.DOI: 10.1186/s12931-018-0862-4.
- [ 17 ] SEYMOUR J F, PRESNEILL J J, SCHOCH O D, 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.DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2003146.
- [ 18 ] VENKATESHIAH S B, YAN T D, BONFIELD T L, 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.DOI: 10.1378/chest.130.1.227.
- [ 19 ] WYLLAM M E, TEN R, PRAKASH U B, et al.Aerosol granulocyte–macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Eur Respir J, 2006, 27 ( 3 ) : 585–593.DOI: 10.1183/09031936.06.00058305.
- [ 20 ] TAZAWA R, TRAPNELL B C, INOUE Y, et al.Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181 ( 12 ) : 1345–1354.DOI: 10.1164/rccm.200906–0978OC.
- [ 21 ] TAZAWA R, UEDA T, ABE M, et al.Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis [ J ].N Engl J Med, 2019, 381 ( 10 ) : 923–932.DOI: 10.1056/NEJMoa1816216.
- [ 22 ] TRAPNELL B C, INOUE Y, BONELLA F, et al.Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [ J ].N Engl J Med, 2020, 383 ( 17 ) : 1635–1644.DOI: 10.1056/NEJMoa1913590.
- [ 23 ] OHKOUCHI S, AKASAKA K, ICHIWATA T, et al.Sequential granulocyte–macrophage colony-stimulating factor inhalation after whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis.A report of five intractable cases [ J ].Ann Am Thorac Soc, 2017, 14 ( 8 ) : 1298–1304.DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611–892BC.
- [ 24 ] ZHEN G S, LI D, JIANG J, et al.Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for severe pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Am J Ther, 2020, 28 ( 2 ) : e171–e178. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001053.
- [ 25 ] KAVURU M S, 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.DOI: 10.1183/09031936.00197710.
- [ 26 ] GARBER B, ALBORES J, WANG T S, et al.A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Lung, 2015, 193 ( 2 ) : 209–211.DOI: 10.1007/s00408-014-9678-2.
- [ 27 ] MCCARTHY C, LEE E, BRIDGES J P, et al.Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Nat Commun, 2018, 9 ( 1 ) : 3127.DOI: 10.1038/s41467-018-05491-z.
- [ 28 ] PARKER L A, NOVOTNY D B.Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation [ J ].Chest, 1997, 111 ( 5 ) : 1457–1458.DOI: 10.1378/chest.111.5.1457.
- [ 29 ] HAPPLE C, LACHMANN N, KULJEC J, et al.Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis [ J ].Sci Transl Med, 2014, 6 ( 250 ) : 250ra113.DOI: 10.1126/scitranslmed.3009750.
- [ 30 ] ARUMUGAM P, SUZUKI T, SHIMA K, et al.Long-term safety and efficacy of gene-pulmonary macrophage transplantation therapy of PAP in *Csf2ra<sup>-/-</sup>* mice [ J ].Mol Ther, 2019, 27 ( 9 ) : 1597–1611.DOI: 10.1016/j.molther.2019.06.010.
- [ 31 ] 刘瑛, 万钰磊.肺泡蛋白沉积症影像学特征及误诊分析 [ J ].临床误诊误治, 2022, 35 ( 1 ) : 1–5.DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.01.001.
- [ 32 ] AKASAKA K, TANAKA T, KITAMURA N, et al.Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study [ J ].BMC Pulm Med, 2015, 15: 88.DOI: 10.1186/s12890-015-0085-0.

(收稿日期: 2022-05-15; 修回日期: 2022-08-19)

(本文编辑: 张浩)