

· 药物与临床 ·

## 粒细胞巨噬细胞刺激因子联合全肺灌洗对特发性肺泡蛋白沉积症的疗效和安全性

刘国栋<sup>1,2</sup>, 周丽<sup>1</sup>, 张文静<sup>2</sup>, 王卓<sup>2</sup> (1.解放军477医院,湖北襄阳441003; 2.第二军医大学附属长海医院,上海200433)

**[摘要]** 目的 观察粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)联合全肺灌洗治疗特发性肺泡蛋白沉积症(IPAP)的疗效和安全性。方法 选取2015年8月至2017年3月在第二军医大学附属长海医院就诊的2例IPAP患者,经全肺灌洗后,分别予皮下注射和雾化吸入GM-CSF治疗,观察其疗效和安全性。结果 2例患者经GM-CSF联合全肺灌洗治疗,病情缓解。结论 GM-CSF联合全肺灌洗治疗对IPAP患者治疗有效、用药安全。

**[关键词]** 肺泡蛋白沉积症;全肺灌洗;粒细胞巨噬细胞刺激因子;治疗效果

**[中图分类号]** R963 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0183-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.019

## Effectiveness and safeness of granulocyte macrophage colony stimulating factor and whole lung lavage therapy in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis

LIU Guodong<sup>1,2</sup>, ZHOU Li<sup>1</sup>, ZHANG Wenjing<sup>2</sup>, WANG Zhuo<sup>2</sup> (1.No.477 Hospital of PLA, Xiangyang 441003, China; 2.Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433,China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effectiveness and safeness of granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and whole lung lavage therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis (IPAP). **Methods** Two IPAP patients who were hospitalized in Changhai Hospital from August 2015 to March 2017 were enrolled for the study. Both patients were treated with GM-CSF therapy after whole lung lavage. One patient received GM-CSF by subcutaneous injection and the other by inhalation. **Results** Both patients' conditions were improved after GM-CSF and whole lung lavage therapy. **Conclusion** Treatment with subcutaneous injection or inhalation of granulocyte macrophage colony stimulating factor and whole lung lavage is safe and effective for IPAP patients.

**[Key words]** pulmonary alveolar proteinosis; whole lung lavage; granulocyte macrophage colony stimulating factor; treatment outcome

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种肺部罕见病,由Rosen等首次报道,故又被称为Rosen-Castleman-Liebow综合征。该病发生率约为1/100万,主要病理生理基础是肺泡和末端气道腔内经过碘酸雪夫(PAS)染色阳性,表面活性蛋白及脂质过量积累,导致限制性通气功能障碍和弥散降低,严重者可导致呼吸衰竭甚至死亡<sup>[1]</sup>。PAP分为3种类型,即先天性、特发性和继发性,其中90%的患者血清中能检测到高滴度的抗粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)自身抗

体,称为特发性肺泡蛋白沉积症(idiopathic pulmonary alveolar proteinosis, IPAP)<sup>[2]</sup>。笔者选取2015年8月至2017年3月在第二军医大学附属长海医院就诊的2例IPAP患者,经全肺灌洗后,分别予皮下注射和雾化吸入GM-CSF治疗,观察其疗效和安全性。

### 1 临床资料

病例1:男,12岁,身高146cm,体重45.5kg,学生。患者于2013年开始出现胸闷、气促、干咳,偶伴咳痰、发热等不适,反复就诊于当地医院,予以输液治疗(具体不详)后,症状可略有改善。2014年开始自觉轻微活动后即可出现胸闷、气促等症状,且较前明显加重,2014年8月14日CT检查示间质性肺病。经胸腔镜取病理PAS染色阳性,提示(左肺)

**[作者简介]** 刘国栋,本科,主管药师,研究方向:临床药学,Email: 1031074608@qq.com

**[通讯作者]** 张文静,硕士,主管药师,Email: zhangwenjingahmu@163.com

PAP,予以肺泡灌洗等对症处理后,患者一般症状好转出院。出院后,患者仍偶有胸闷、气促、干咳等症状,未予特殊处理。2015年7月开始自觉胸闷、气促、干咳等症状明显加重,平静状态下亦可出现上述症状,并伴有口唇、甲床青紫。2015年8月13日行病理检查示肺泡腔内见多量嗜伊红均质物质沉积,胸部CT可见两肺音质增厚呈“铺路石”样改变,诊断为特发性PAP。于2015年9月14日入院,入院时血气分析,有效氧饱和度63.80%。行6min步行试验,患者2min行走约40m,后不能耐受而停止。2015年9月24日和29日先后两次于全麻、体外循环膜氧合(ECMO)辅助下分别行右肺、左肺全肺灌洗术,以37℃生理盐水注入肺中灌洗后,放出灌洗液,每次灌入量为800~1000ml。灌洗液逐渐由乳白色混浊状变为较清亮,手术进行顺利。于2015年10月4日开始予GM-CSF 375 $\mu$ g皮下注射,qd。4周后胸闷、气促等症状明显减轻,氧分压(PaO<sub>2</sub>)从36.1mmHg上升到83.5mmHg,6min步行距离409m,除偶有咳嗽、咳痰外,未见明显不良反应。

病例2:男,50岁,自由职业者。患者于2016年9月开始出现无诱因左胸痛,伴晨起咳嗽,少量黄痰,持续数十分钟好转。2016年10月6日于当地医院CT检查示:两肺间质性炎症,予常规抗感染治疗后无好转,但胸痛改善,仍有隐痛。2016年12月19日就诊于本院,支气管镜检查示:气道黏膜充血改变,并行灌洗术,灌洗液未见细菌、真菌、抗酸杆菌以及恶性细胞,灌洗液PAS染色阳性,确诊为PAP。自发病以来,患者精神良好、体力状况良好,食欲良好,睡眠良好,体重无减轻。2017年3月12日再次入院,入院后第2天行血气分析:血功能性氧饱和度95.3%、呼吸指数26%、pH7.37、二氧化碳分压43.80mmHg。肺功能检测:提示肺通气及换气功能正常,肺小气道检查正常。6min步行距离336m,步行后无胸闷、气喘、呼吸困难等症状。第3天行支气管镜检查及肺泡灌洗,分别于左上叶舌段、左下叶基底段、背段用生理盐水灌洗,注入灌洗液量约为300ml,回收灌洗液为淡乳白色,混杂白色黏稠痰液,于右下肺基底段行灌洗,灌洗液量约为200ml,总回收量大于250ml。灌洗后给予GM-CSF 300 $\mu$ g+3ml注射用水,qd,雾化吸入。4周后,6min步行距离540m,胸痛、咳嗽等症状明显减轻,未诉明显不适,治愈出院。

## 2 资料分析

2例患者均有咳嗽、胸闷或胸痛的临床症状,经

肺活检或肺泡灌洗液(BALF)检查,PAS染色阳性,肺泡蛋白沉积症诊断明确。全肺灌洗术(WLL)后分别给予GM-CSF皮下注射375 $\mu$ g,qd和雾化吸入300 $\mu$ g,qd治疗。疗程均为4周,疗程结束后患者病情明显好转,6min步行距离明显增加,影像学表现、肺功能等均有改善。

## 3 讨论

### 3.1 PAP的病理机制

先天性PAP经常伴随遗传性特点,其特征为编码表面活性剂B和C基因的各种突变。低龄患者通常是编码GM-CSF受体 $\alpha$ 蛋白的CSF2RA基因突变。继发性PAP多见于有无机粉尘或有毒烟雾暴露史、血液性恶性肿瘤、赖氨酸蛋白不耐受或某些感染的患者。IPAP与存在GM-CSF自身抗体有关,1994年Dranoff等<sup>[3]</sup>、Stanley等<sup>[4]</sup>发现敲除Csf2<sup>-/-</sup>(GM-CSF缺陷)基因小鼠可发展为PAP,提出GM-CSF缺陷与PAP的发病相关,1995年Nishinakamura等<sup>[5]</sup>同样证实了Csf2rb<sup>-/-</sup>(GM-CSF $\beta$ 链缺陷)基因小鼠与PAP的发病有关,这些研究结果证明肺泡巨噬细胞分解代谢表面活性物质需要GM-CSF存在。

### 3.2 PAP的治疗

#### 3.2.1 全肺灌洗

目前PAP治疗的基石是全肺灌洗<sup>[6]</sup>,对于IPAP伴有严重低氧血症和呼吸困难的患者治疗效果明确。病例1采用ECMO支持下分别行右肺、左肺全肺灌洗,通过灌洗大量生理盐水并吸出,除去过量的表面活性物质。ECMO治疗时先将体内血液引流至储血罐,然后由机械泵将血泵入氧合器,经膜肺将血液氧合,排出CO<sub>2</sub>并加温后,再通过另一路管道回输患者体内<sup>[7]</sup>。为避免患者因温度差而受到过分刺激,灌洗时采用37℃生理盐水。一项Meta分析<sup>[8]</sup>指出分段灌洗比全肺灌洗更有效。病例2采用支气管镜分段灌洗。由于肺泡表面活性物质具有降低肺泡表面张力、维持大小不同肺泡的相对稳定、阻止肺泡毛细血管中液体向肺泡内滤出、维持肺功能等特点,同时也是宿主重要的防御微生物病原体屏障,因此,全肺灌洗存在潜在缺陷。

#### 3.2.2 GM-CSF治疗

对于全肺灌洗后仍复发的患者,GM-CSF治疗是首选<sup>[1]</sup>。GM-CSF是一种造血细胞生长刺激因子,不仅具有刺激骨髓细胞增殖和分化的作用,还可以调节肺泡巨噬细胞的吞噬功能及其对表面活性物质的降解能力<sup>[9]</sup>。大部分IPAP患者体内均能检测

到较高滴度的 GM-CSF 抗体<sup>[10]</sup>,其干扰 GM-CSF 信号传导,导致肺泡巨噬细胞功能障碍,引起肺泡巨噬细胞清除肺泡表面活性物质能力下降。目前 GM-CSF 替代治疗 IPAP 主要采用皮下注射和雾化吸入 2 种给药途径,但其具体的给药剂量和给药持续时间差异很大。

一项研究<sup>[11]</sup>评估 GM-CSF 对 14 例 IPAP 患者治疗 6~12 周的疗效,采用 5 μg/(kg·d)皮下注射,发现患者综合缓解率达到 43%,并且对 GM-CSF 耐受良好。Venkateshiah 的研究<sup>[12]</sup>也发现了相似的研究结果。原因可能在于患者体内高 GM-CSF 抗体存在,中和部分 GM-CSF 的活性,导致外源性补充 GM-CSF 的生物活性降低。有文献报道<sup>[13]</sup>,患者每天接受 GM-CSF (8 μg/kg,持续 12 周)皮下注射治疗,其呼吸困难、肺功能、运动能力均有明显改善,患者血清和支气管灌洗液中 GM-CSF 自身抗体与治疗前水平相比明显降低。病例 1 行全肺灌洗后采用 GM-CSF 375 μg [7.9 μg/(kg·d)] 皮下注射,耐受良好,呼吸症状和肺功能以及 6 min 步行距离均出现明显改善。

由于 GM-CSF 皮下给药到达肺的有效浓度较低,采用吸入给药 GM-CSF 不仅可以减少骨髓刺激,避免不必要的增殖/分化(如嗜酸性粒细胞增多),而且能更有效地局部抑制 GM-CSF 自身抗体。研究<sup>[14]</sup>发现,7 名患者给予每剂量 60、120 或 240 μg 吸入 GM-CSF, bid, 其中 6 名患者均未出现明显的血液系统不良反应。日本的一项 II 期研究<sup>[15]</sup>发现,吸入性 GM-CSF 是一种有效且安全的治疗方式。病例 2 雾化吸入 GM-CSF 300 μg, qd, 症状持续好转,后续随访也无明显不良反应发生。

综上所述,全肺灌洗后仍复发的 2 例 IPAP 患者,经全肺灌洗联合 GM-CSF 治疗,分别予皮下注射和雾化吸入 GM-CSF,患者耐受性好,治疗效果安全、有效,是可行的治疗方法,但其给药剂量和给药持续时间还有待进一步探究。

#### 【参考文献】

[1] Huariga AJ, Francis WH. Pulmonary alveolar proteinosis: a case report and world literature review [J]. *Respirol Case Rep*, 2016, 4(6): e00201.  
[2] 郭文亮, 曾运祥, 苏柱泉等. 粒细胞-巨噬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并文献复习

[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(10): 751-755.  
[3] 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.  
[4] Stanley E, Lieschke G J, Grail D, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(12): 5592-5596.  
[5] Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi Y, et al. Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL3 receptor-deficient mice are normal[J]. *Immunity*, 1995, 2(3): 211-222.  
[6] Griese M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(2): e20170610.  
[7] 卢惠伦, 罗益锋. 体外膜肺氧合下行全肺大容量灌洗治疗肺泡蛋白沉积症 1 例并文献复习[J]. *现代医院*, 2010, 10(3): 13-14.  
[8] Xu Z, Jing J, Wang H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases[J]. *Respirology*, 2009, 14(5): 761-766.  
[9] 赵玉月, 徐作军. 肺泡蛋白沉积症的治疗进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(6): 444-447.  
[10] Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients[J]. *Respir Med*, 2011, 105(12): 1908-1916.  
[11] 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.  
[12] 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.  
[13] Schoch OD, Schanz U, Koller M, et al. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF[J]. *Thorax*, 2002, 57(3): 277-280.  
[14] Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(9): 2316-2323.  
[15] Tazawa R, Trapnell BC, 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.

【收稿日期】 2017-05-29 【修回日期】 2017-12-07

【本文编辑】 李睿旻