

文章编号:1000-5404(2012)24-2503-04

论著

## 肺泡蛋白沉着症动态 CT 表现及临床意义

邹利光, 杨 华, 戚跃勇, 龚明福, 梁开运 (400037 重庆, 第三军医大学新桥医院放射科)

**[摘要]** **目的** 回顾性分析肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)患者的胸部 CT 和临床资料,探讨胸部 CT 表现的动态变化及其临床意义。**方法** 收集本院2007年6月至2012年5月收治的PAP患者15例,男性6例,女性9例,年龄17~53岁,平均37.8岁。12例经临床资料和支气管肺泡灌洗证实,3例经支气管镜或经皮肺穿刺活检病理证实。15例患者共接受26次胸部CT检查,其中1、2、3次胸部CT检查分别为7、5、3例;病例均行肺功能检查。10例共行34次支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL),每例BAL治疗1~6次,7例BAL后复查胸部CT。**结果** 所有病例双肺可见广泛分布的实变影或磨玻璃影,13例次胸部CT见“碎石路”征,即肺部磨玻璃影背景下伴有网状影,12例次小叶间隔增厚,9例次肺纤维化。多数病例肺部病变分布不均,呈“地图样”,部分病例肺部病变呈均匀弥漫分布。BAL治疗后复查CT,肺部病变明显好转,病变范围缩小,密度减低。**结论** 肺泡蛋白沉着症患者CT典型表现为双肺广泛分布的实变影、磨玻璃影和“碎石路”征,BAL治疗前后动态CT检查有助于明确诊断和疗效评价。

**[关键词]** 肺泡蛋白沉着症;支气管肺泡灌洗;体层摄影术,X线计算机

**[中图分类号]** R563.9;R814.42

**[文献标志码]** A

## Dynamic CT characteristics of pulmonary alveolar proteinosis and its clinical significance

Zou Liguang, Yang Hua, Qi Yueyong, Gong Mingfu, Liang Kaiyun (Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the dynamic chest CT characteristics of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) and its clinical significance. **Methods** The CT findings and clinical data were reviewed in 15 patients with PAP, including 6 males and 9 females with the age of 17–53 years (37.8 years on average). Twelve patients were confirmed by clinical data and bronchoalveolar lavage, and 3 patients were confirmed pathologically by bronchoscopy or percutaneous lung biopsy. Chest CT scanning was performed for 26 times in the 15 patients, including 7 patients receiving chest CT scanning once, 5 patients receiving chest CT scanning twice and 3 patients receiving chest CT scanning for 3 times, respectively. All the patients were examined for pulmonary function. Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed for 34 times in 10 patients, with 1–6 times for each patient. Seven patients underwent follow-up chest CT scanning after BAL. **Results** Diffuse pulmonary consolidation or ground glass opacity was observed in all the patients, with “crazy paving” sign in 13 times of chest CT scanning, thickened interlobular septa in 12 times of chest CT scanning, and pulmonary fibrosis in 9 times of chest CT scanning. The lung lesions distributed heterogeneously in most cases and appeared as “geographic pattern”. In the follow-up chest CT after BAL, lung lesions relieved obviously, and the disease extent diminished and the density decreased. **Conclusion** The typical CT characteristics of PAP are diffuse pulmonary consolidation, ground glass opacity and “crazy paving” sign. Dynamic CT scanning before and after BAL is helpful for the diagnosis and therapeutic evaluation of PAP.

**[Key words]** pulmonary alveolar proteinosis; bronchoalveolar lavage; tomography, X-ray computed

Supported by the Foundation of Clinical Scientific Research of Third Military Medical University (2009XLC19). Corresponding author: Zou Liguang, Tel: 86-23-68774036, E-mail: zoulg@tmmu.edu.cn

肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种肺部少见疾病,发病机制不清。由于肺泡巨噬细胞对肺泡表面活性物质清除障碍,蛋白质、磷脂

以及其他絮状物质在肺泡和终末气道内沉积<sup>[1-4]</sup>。发病隐袭,初期的症状无特异性,有时临床症状并不明显,但肺部X线或CT表现为大片状阴影,因而被误诊为肺炎或其他疾病而延误治疗。经皮肺穿刺活检可明确诊断,也有报道经支气管肺泡灌洗液沉淀物细胞学和电镜

**[基金项目]** 第三军医大学临床科研基金(2009XLC19)

**[通信作者]** 邹利光,电话:(023)68774036,E-mail: zoulg@tmmu.edu.cn

检查可明确诊断。CT检查可显示PAP的特征性改变而提示诊断,尤其是高分辨CT(high-resolution CT, HRCT)可显示肺内病变的细微改变,对PAP诊断有重要价值<sup>[5-8]</sup>。现总结我院收治的15例PAP患者的临床及CT资料,以及7例支气管肺泡灌洗治疗后复查的CT资料,分析胸部CT表现的动态变化及其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2007年6月至2012年5月我院诊治的PAP患者15例,其中男性6例,女性9例,年龄17~53岁,平均37.8岁。12例经临床和支气管肺泡灌洗证实,2例经支气管镜活检证实,1例经皮肺穿刺活检病理证实,患者均不合并恶性肿瘤。

15例患者共接受26次胸部CT检查,其中1、2、3次胸部CT检查分别为7、5、3例。15例PAP患者中10例行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL),每例BAL治疗1~6次,10例共34次,其中,双肺灌洗12次,单侧肺灌洗17次,肺叶灌洗5次。BAL治疗方法:患者灌洗侧肺置于低位,在全麻下经双腔导管插入气管中,分隔开两肺,单侧肺通气,通过Y型管将37℃生理盐水灌入肺内,每次灌入生理盐水1000ml左右,灌入后对患者进行振荡、拍背等,使生理盐水与肺泡内沉积物充分混匀,然后负压下吸出,如此反复灌洗,直到灌洗出清亮液体。肺穿刺活检组织送病理检查,行HE染色和过碘酸-席夫染色(Periodic Acid-Schiff stain, PAS)。

### 1.2 CT检查技术

15例均行胸部CT平扫,CT检查设备为LightSpeed 64层螺旋CT(GE Healthcare,美国),吸气后闭气扫描,扫描范围常规肺尖至膈下2cm。扫描条件:120kV,160~280mA,0.6s/周,准直器宽度40mm,螺距1.375:1,显示视野(DFOV)32.0cm,矩阵512×512。常规重建层厚5mm,层间隔5mm;薄层重建层厚1.25mm,层间隔1.25mm。将图像传送至AW4.3工作站进一步分析,冠状位和矢状位多平面重组。

### 1.3 CT图像分析

CT图像由2名高年资放射诊断医师共同分析,结合临床资料做出诊断,重点观察主动脉弓、气管隆嵴和下肺静脉3个层面。肺部病变主要描述为5种影像表现:磨玻璃影、实变影、“碎石路”(crazy paving)征、小叶间隔增厚、纤维化,观察不同肺部病变的分布特点及出现频率。7例BAL后复查胸部CT,观察BAL前后病灶形态、范围、密度、边缘的变化。肺部CT值测量,感兴趣区设置为圆形,面积300mm<sup>2</sup>,分别测量上肺野和下肺野的前、后带。

### 1.4 肺功能检查

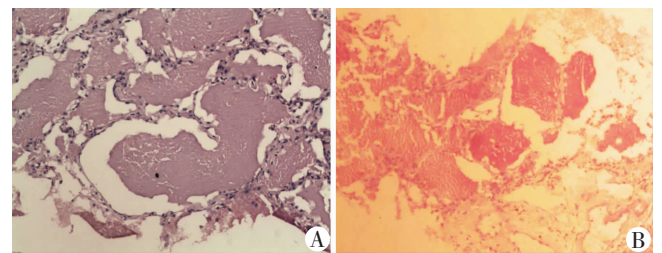
患者均行肺功能检查,检查设备为Vmax 6200J肺功能测量仪(Sensor Medics,美国),主要指标有:用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、1s率(FEV<sub>1</sub>/FVC)、呼吸峰流速(PEF)、一氧化碳弥散量(DLCO)、肺泡容量(VA)和一氧化碳弥散常数(DLCO/VA)。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

15例患者首次就诊时病程长短不一,为3个月至5年。患

者均表现为咳嗽、咳痰、活动后气喘。3例无明显咳痰,8例咯少许白色黏痰,2例咯少许黄色痰,2例咯大量脓痰。5例起病时有受凉感冒病史。体格检查:9例未见异常,6例双下肺呼吸音减低,3例闻及湿罗音。血常规检查正常。肺功能检查:肺弥散功能轻度、中度、重度减低分别为5、4、5例,6例轻~中度限制性通气功能障碍,小气道功能正常。15例PAP患者中10例行BAL治疗,灌洗出液体呈乳白色牛奶样或米泔样,3例灌洗液培养有病原菌生长。肺部活检病理,肺泡壁间质组织增生,伴部分淋巴细胞浸润,肺泡腔内充满大量无定形的嗜伊红磷脂蛋白样物质,PAS染色阳性(图1)。



A:HE染色;B:PAS染色

图1 PAP患者经皮肺穿刺活检组织病理学观察(×100)

### 2.2 CT表现

2.2.1 肺部病变CT征象 15例26次胸部CT检查52侧肺CT表现见表1。肺内病变呈双肺广泛分布,所有病例呈肺实变影或磨玻璃影,可见明显的支气管充气征(图2A~C)。13例次26侧肺可见“碎石路”征,即磨玻璃影背景下伴有网状影。12例次24侧肺小叶间隔增厚,9例次18侧肺见纤维化病灶呈网状条索影,该9例次见于5例患者,病程均较长(1年8个月至5年)。肺部CT值测量结果,肺实变CT值为-268~-383(-316±41)HU;肺磨玻璃影CT值为-482~-795(-642±109)HU,肺实变CT值高于肺磨玻璃影,两者差异显著(P<0.01)。

2.2.2 肺部病变分布特点 肺内病变分布类型,多数病例呈“地图样”分布,肺部病变分布不均匀,大片较高密度影中间杂斑片状较低密度影,病灶边缘较清晰,呈直线状或直角状改变,尤其在中下肺叶明显。部分病例肺内病变呈弥漫性均匀分布,少数病例呈周围性或中央性分布,同一患者不同层面可分布不同,呈中央性、周围性或弥漫性分布。病变分布双肺可以对称或不对称,主要累及双侧肺门周围和中下肺野,11例病变在肺的下垂部分(仰卧位后侧)较明显,密度较高。4例临床资料提示合并肺部感染,CT表现为两肺实变影或磨玻璃影,病变呈弥漫性或多灶性,病变分布广泛,边界部分清楚、部分模糊不清。纵隔淋巴结肿大,肿大淋巴结多见于气管前腔静脉后和主动脉弓附近,淋巴结最大短径约1.8cm,肿大淋巴结无融合趋势。

### 2.3 BAL治疗后CT表现

7例支气管肺泡灌洗后复查CT,肺部病变明显好转,病变范围缩小,肺密度降低,实变影密度降低呈磨玻璃影,肺泡部分恢复充气,病变边界更加清晰,小叶间隔增厚程度也明显减轻(图2D~F)。但是,肺部病变常反复发作,治疗缓解后可复发加重,需重复多次BAL治疗。

表1 肺泡蛋白沉着症肺部病变 CT 表现及分布类型 (15例26次52侧肺, n=52)

CT 表现	肺侧数	所占比例 (%)	前后分布			上下分布			分布类型			
			前部明显	后部明显	均匀	上部明显	下部明显	均匀	中央	周围	弥漫	地图样
磨玻璃影	32	61.5	0	18	14	1	7	24	2	3	5	22
实变影	38	73.1	2	19	17	2	10	26	2	3	9	24
“碎石路”征	26	50.0	1	11	14	0	9	17	2	3	8	13
小叶间隔增厚	24	41.2	2	9	13	0	9	15	2	2	7	13
纤维化	18	34.6	0	6	12	1	7	10	0	4	4	10

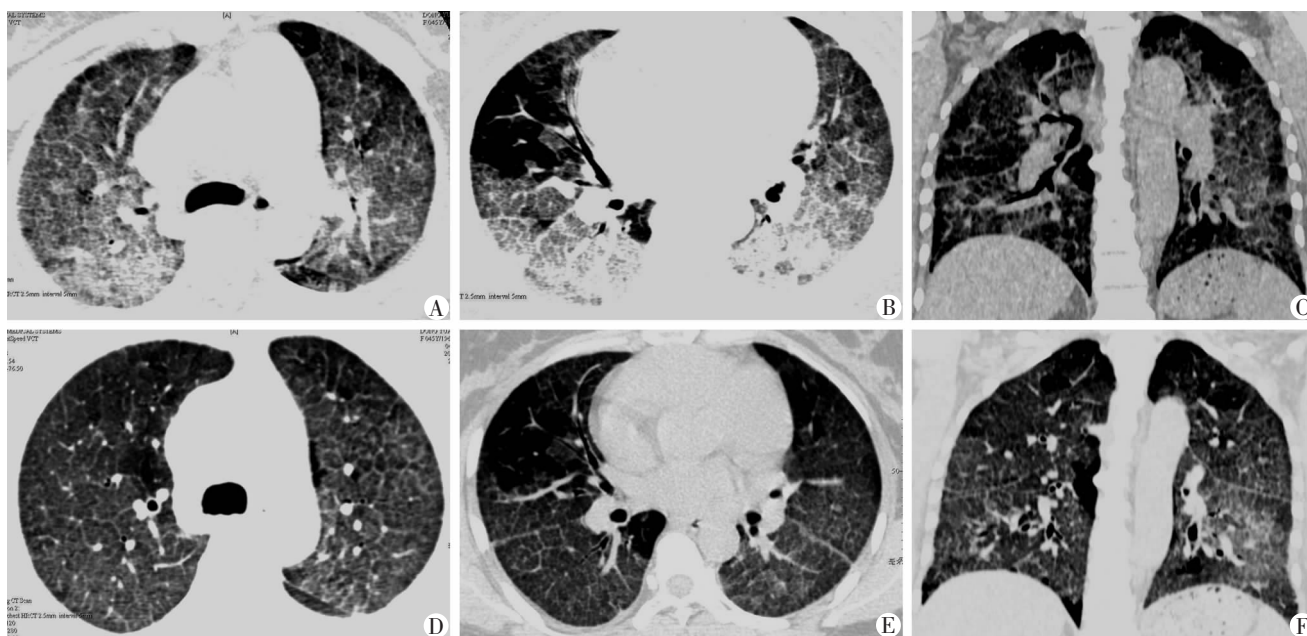


图2 PAP患者支气管肺泡灌洗术前胸部CT表现  
A~C:支气管肺泡灌洗术前胸部CT横轴位和冠状位 双肺广泛实变影,中下肺野病变呈地图样分布,肺小叶间隔增厚,呈“碎石路”征;D~F:支气管肺泡灌洗术后3d胸部CT横轴位和冠状位 双肺病变明显好转

图2 PAP患者支气管肺泡灌洗术前胸部CT表现

### 3 讨论

PAP属肺部少见疾病,发病率大约为1/2 000 000,近年来报道本病有增加的趋势。PAP任何年龄可发病,多见于30~40岁,男性多于女性,男女患病之比为3:1,本组男女之比为6:9,可能与病例数较少有关<sup>[1-2]</sup>。病理基础为肺泡和终末气道内表面活性物质等絮状物聚集,光镜下观察PAP肺泡间隔及周围结构基本完整,肺泡上皮正常或增生,肺泡内充满大量乳黄色蛋白样物质,该物质PAS染色强阳性,为肺泡内表面活性物质磷脂与其他蛋白质和免疫球蛋白的结合物。病因及发病机制尚不十分清楚,可能与自身免疫功能障碍、肺组织对外界理化刺激的非特异性反应、肺表面活性物质清除异常、肺血管渗透性增加或肺部感染有关。根据发病机制不同PAP可分为自身免疫性(既往称为原发性或特发性)、继发性和遗传性3种类型。成年患者多为自身免疫性或继发性,儿童患者多为遗传性<sup>[3-4]</sup>。自身免疫性PAP最常见,占有患者的90%。粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)抗体在自身免疫性PAP患者明显增高,GM-CSF抗体导

致GM-CSF生物活性降低或缺乏,巨噬细胞不能清除肺泡内表面活性物质,同时抗感染能力降低。虽然PAP患者90%为自身免疫性,但很少合并其他自身免疫性疾病<sup>[4]</sup>。继发性PAP继发于其他疾病,主要有4种类型:肺部感染、血液系统恶性肿瘤、免疫功能障碍以及化学物质吸入。继发性PAP最常见于血液系统疾病,如急性和慢性髓细胞性白血病等,肺泡巨噬细胞数量和功能缺陷可能是继发性PAP的潜在原因。遗传性PAP患者存在SFTPB、SFTPC、ATP结合盒3、NK2主盒1的突变以及GM-CSF受体 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚单位遗传缺陷。

PAP患者临床表现缺乏特征性,其主要特点为渐进性低氧血症,伴有劳累、气短、干咳、咯血、胸痛等,发热多在继发感染的基础上发生,听诊双肺呼吸音低,叩诊呈肺实变。确诊主要依据支气管肺泡灌洗物检查或经纤维支气管镜活检。PAP肺功能改变表现为不同程度限制性通气功能障碍及弥散障碍,以弥散功能下降最为显著,但无阻塞性通气功能障碍,可能是由于蛋白样物质位于肺泡腔而支气管仍保持畅通。由于肺泡及呼吸性细支气管内充填大量蛋白样物质,致使肺泡气

体弥散距离增加,弥散功能下降,对肺容积影响较少<sup>[9-10]</sup>。本研究亦证实了PAP以弥散功能受损为主,BAL治疗通过清除肺泡的表面活性蛋白物质,从而明显改善肺弥散功能。支气管肺泡灌洗是PAP的主要治疗手段,灌洗出液体呈淡黄色或乳白色是其特征性改变,放置后有乳白色沉淀物<sup>[11]</sup>。皮质激素对本病无效,常规抗感染治疗后肺部感染性实变短期内可见吸收,PAP所致实变则无效。

胸部CT是诊断PAP的主要检查方法,CT表现虽然不是特异性的但可提示该病诊断,尤其是HRCT可显示肺内病变的细节,有助于定性诊断。CT主要表现为双肺广泛分布的实变影、磨玻璃影和“碎石路”征,肺部病变分布不均匀,多数呈地图样分布,表现为大片较高密度影中间杂斑片状较低密度影,病灶边缘较清晰,呈直线状或直角状改变<sup>[5-6]</sup>。病变分布可为中心性或外围性。中心性分布可类似肺水肿,呈弥漫均匀分布或在肺门区蝶翼状分布,尽管CT表现类似肺水肿,但该病无心脏改变、肺淤血和间质性水肿表现。病程较长的患者肺小叶间隔增厚在HRCT可清楚显示,增厚的小叶间隔重叠在磨玻璃密度影上呈“碎石路”样改变,即磨玻璃影背景下伴有网状影,边缘呈多边形,其相应的病理改变为肺泡间隔淋巴细胞浸润、水肿、成纤维细胞增生及胶原纤维沉积形成小叶间隔增厚,而非纤维组织增生。“碎石路”征也可见于心源性肺水肿、肺泡出血、肺部感染、外源性脂样肺炎和支气管肺泡癌等<sup>[12]</sup>。肺泡间隔可正常或轻度慢性炎症,小叶间隔在一定程度上限制病变的蔓延,使病变周围肺组织相对正常或轻度代偿性肺气肿。大量蛋白样物质沉积肺泡并融合时可形成实变阴影,合并感染时可加重肺实变。常见于晚期,以双下肺后部为多见,也见于单个肺叶或肺段实变。文献<sup>[5-6]</sup>报道PAP患者纵隔淋巴结不肿大。本组病例中4例可见纵隔淋巴结肿大,仔细分析其临床表现,2例患者咳嗽伴少量黄色脓痰,2例患者咳嗽伴大量脓痰;2例患者血常规检查结果白细胞总数不高,中心粒细胞百分比升高,提示患者在PAP基础上合并肺部感染。

胸部定量CT对肺部疾病的程度、范围提供量化可重复的分析,可明确肺功能与CT表现的关系。周璐等<sup>[13]</sup>回顾性分析19例PAP患者的X线胸片、胸部HRCT及肺功能检查,根据肺部阴影的程度、范围、严重程度及网格阴影范围进行影像学评分,X线胸片的范围评分及严重度评分与DLCO占预计值百分比呈负相关。HRCT严重度评分与限制性通气功能障碍及弥散功能障碍的相关性最好,HRCT的范围评分较程度评分与肺功能的相关性更好。关玉宝等<sup>[14]</sup>报道定量CT与肺功能检查和血气分析指标的相关性以及预后

判断价值,38例PAP患者行胸部CT和肺功能检查,其中15例患者共20次BAL治疗,14例行肺功能检查,FVC、FEV<sub>1</sub>、DLCO和DLCO/VA预测值低的PAP患者提示肺含气腔隙较小、含气腔隙/肺总容积比较低、平均肺密度较高,DLCO与CT结果存在明显的相关性,定量CT可预测PAP患者对BAL等临床治疗的疗效。

肺泡蛋白沉着症CT表现多样,主要表现为肺内实变影、磨玻璃影以及“碎石路”征,肺内病变分布不均,多呈地图样分布。“碎石路”征是较特征的影像学表现,肺部影像学改变明显而临床症状体征相对较轻是该病的临床特点。支气管肺泡灌洗是PAP的主要治疗手段,灌洗治疗后复查CT肺部病变明显减轻,动态CT检查结合临床资料有助于准确诊断。

#### 参考文献:

- [1] Borie R, Danel C, Debray M P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. Eur Respir Rev, 2011, 20(120): 98-107.
- [2] 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.
- [3] Bonella F, Bauer P C, Griesse M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients [J]. Respir Med, 2011, 105(12): 1908-1916.
- [4] Carey B, Trapnell B C. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis [J]. Clin Immunol, 2010, 135(2): 223-235.
- [5] Holbert J M, Costello P, Li W, et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176(5): 1287-1294.
- [6] Ishii H, Trapnell B C, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis [J]. Chest, 2009, 136(5): 1348-1355.
- [7] Guan Y B, Zeng Q S, Yang H H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Quantitative CT and pulmonary functional correlations [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(9): 2430-2435.
- [8] 陈桥丽,沈君,高怡,等.肺泡蛋白沉着症患者的肺功能与胸部高分辨率CT的相关性[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(7):505-508.
- [9] 时克伟,王林省,张丽红,等.肺泡蛋白沉着症的临床和CT表现特点[J].医学影像学杂志,2011,21(8):1117-1120.
- [10] 余纪会,敖敏,郭述良.82例弥漫性肺浸润病例的临床分析[J].第三军医大学学报,2012,34(3):257-260.
- [11] Menard K J. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis [J]. J Perianesth Nurs, 2005, 20(2): 114-126.
- [12] Choi H K, Park C M, Goo J M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis versus exogenous lipoid pneumonia showing crazy-paving pattern: Comparison of their clinical features and high-resolution CT findings [J]. Acta Radiol, 2010, 51(4): 407-412.
- [13] 周璐,张竹花,金征宇.肺泡蛋白沉着症X线胸片及高分辨率CT表现与肺功能的关系[J].中华放射学杂志,2008,42(2):145-148.
- [14] 关玉宝,曾庆思,陈桥丽,等.肺泡蛋白沉着症肺泡灌洗术前术后定量CT应用评价[J].中国医学影像技术,2008,24(1):57-59.

(收稿:2012-09-22;修回:2012-10-09)

(编辑 汪勤俭)