



医药导报

Herald of Medicine

ISSN 1004-0781, CN 42-1293/R

《医药导报》网络首发论文

题目：《欧洲呼吸学会肺泡蛋白沉积症诊断和管理指南》解读
作者：徐东，仇丽茹，罗小平，周秀云，黄永建
收稿日期：2024-09-10
网络首发日期：2024-09-29
引用格式：徐东，仇丽茹，罗小平，周秀云，黄永建.《欧洲呼吸学会肺泡蛋白沉积症诊断和管理指南》解读[J/OL]. 医药导报.
<https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20240929.1247.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

《欧洲呼吸学会肺泡蛋白沉积症诊断和管理指南》解读

徐东, 仇丽茹, 罗小平, 周秀云, 黄永建

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北武汉, 430073)

摘要 肺泡蛋白沉积症 (PAP) 是一种呼吸系统罕见病, 为进一步提高临床医生对 PAP 的认识和诊疗水平, 欧洲呼吸学会发布了第一版诊断和管理指南, 包括对文献的系统回顾和应用建议、评估、发展和评估分级(GRADE)方法来评估证据的确定性和建议的强度, 制定了 5 个患者、干预、比较、结果 (PICO) 问题和 2 个叙述性问题, 并给出了相应的建议和循证证据, 包括 PAP 的管理与全肺灌洗, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 替代治疗, 利妥昔单抗, 血浆置换和肺移植。此外, 还就 GM-CSF 抗体检测、支气管肺泡灌洗和肺活检的使用提出了建议。该文就指南的主要建议内容进行综述解读。

关键词 肺泡蛋白沉积症; 诊断; 治疗; 管理指南

Interpretation of the European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis

XU Dong, QIU Liru, LUO Xiaoping, ZHOU Xiuyun, HUANG Yongjian

(*Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University
of Science and Technology, Wuhan 430073, China*)

ABSTRACT To improve the understanding of clinicians on the diagnostic criteria and treatment principles of pulmonary alveolar proteinosis (PAP), which is a rare respiratory disease. European Respiratory Society published the first edition guidelines for PAP, including a systematic review of the literature and the application of the Grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) approach to assess the certainty of evidence and the strength of recommendations. Five questions of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) and two narrative questions were developed. Recommendations and evidence-based evidence were given, including management of PAP, whole lung lavage, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) therapy, rituximab, plasma exchange, and lung transplantation. In addition, recommendations were given for the use of

GM-CSF antibody testing, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy. This study is to interpret the main content of the guideline.

KEY WORDS Pulmonary alveolar proteinosis; Diagnosis; Treatment; Management guidelines

中图分类号 R563 文献标识码 B



开放科学（资源服务）标识码（OSID）

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是由先天性或继发性因素引起肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)清除障碍或产生异常,导致大量脂蛋白沉积在肺泡腔和肺泡巨噬细胞的一种罕见呼吸病,又称 Rosen-Castle-man-Liebow 综合征。PAP 症状通常无特异性,近三分之一患者早期可无任何症状,容易导致误诊或漏诊。症状典型者可出现进行性呼吸困难、咳嗽、发绀、杵状指等,典型的肺部影像呈铺路石征^[1]。美国和日本的统计数据显示,PAP 发病率为每百万人中 7~10 人^[2-3],我国尚缺乏流行病学统计数据。PAP 已被纳入我国《第一批罕见病》目录中,主要分为三种类型:原发性(自身免疫性和遗传性)PAP、继发性 PAP 和先天性 PAP,成人 90%为自身免疫性 PAP (autoimmune PAP, aPAP)^[4],由于症状和体征缺乏特异性,明确诊断往往需依赖于病理检查或细胞学检查^[5],治疗主要包括全肺灌洗 (whole lung lavage, WLL) 和重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 替代治疗^[6-7],终末期可考虑肺移植治疗^[8]。近年来,儿童 PAP 的病例报告也逐渐增多^[9-13],关于该病的病因、机制、治疗仍存在许多未解决的问题^[14]。

近期,欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)成立了由临床医生、方法学专家和有经验的 PAP 患者组成的工作委员会,根据 ERS 临床实践指南手册及建议、评估、发展和评估分级 (grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)方法制定了《肺泡蛋白沉积症诊断和管理指南》(以下简称《指南》)^[15]。现对《指南》主要内容进行解读。

1 《指南》说明

1.1 《指南》评估证据的确定性和建议的强度

对于每个 PICO 问题,使用 GRADE 方法对告知每个结果证据体系的确定性进行评估,

确定度为非常低、低、中等或高。对确定性的判断是通过纳入研究的偏倚风险、不一致性、间断性、不精确性和发表偏倚进行评估得出的。建议分为强烈或有条件两类，“我们推荐”用于强烈推荐，“我们建议”用于有条件的推荐。当确定采取干预措施利大于弊时，就会对干预提出强烈建议，当证据中观察到相反的结果时，就会提出强烈建议反对干预。当不确定干预措施是否有利时，就会提出有条件的建议，当在研究中观察到相反的结果时，就会提出有条件的建议证据。

1.2 疾病进展

PAP 的特点是表面活性剂在肺泡内的进行性积累，导致低氧性呼吸功能不全或衰竭。PAP 在以下情况下被认为是活跃的：(a)持续或进行性症状，如呼吸困难、咳嗽、咳痰、胸痛、体质量减轻，和/或(b)肺功能用力肺活量(forced vital capacity, FVC)或弥散功能(diffusion capacity of lung carbon monoxide, DLco)下降，和/或(c)动脉血气测量的低氧血症[动脉氧分压(partial pressure of arterial oxygen, PaO₂)、动脉氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)、肺泡动脉氧分压差(alveolar-arterial oxygen gradient, AaDO₂)]，和/或(d)高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT)上新或恶化的 PAP 特征浸润，包括但不限于磨玻璃和铺路石征。应排除其他原因或并发症，如呼吸道感染、肺栓塞、肺动脉高压和充血性心力衰竭。

1.3 疾病严重程度

疾病严重程度评分(disease severity score, DSS)于 2008 年提出，基于症状和 PaO₂ 水平，该评分易于计算，已在临床试验中用于对患者进行分层。

1.4 疾病进展

PAP 没有标准的疾病进展定义，但普遍认为是呼吸道症状恶化，肺功能测试(FVC, DLco)下降，呼吸衰竭的发生或恶化，包括需要吸氧治疗，以及仔细排除其他原因后 PAP 相关 CT 表现恶化。

2 主要内容及解读

2.1 问题 1(narrative questions, NQ)

2.1.1 问题 1a (NQ)

临床和影像学特征符合 PAP 诊断的患者何时应进行支气管肺泡灌洗(broncho alveolar lavage, BAL)?

指南建议：我们推荐将 BAL 作为疑似 PAP 患者诊断工作的一部分。BAL 应包括细胞计数、过碘酸-雪夫(periodic acid schiff, PAS)染色和微生物学(强烈推荐，非常低的确定性)。

推荐理由：强烈推荐 BAL 的理由是基于对 PAS 染色的明确诊断而不需要更多的侵入性检查和低并发症风险的感知益处。BAL 对于排除肺部感染具有决定性作用，肺部感染和全身感染可使各种形式的 PAP 复杂化，占死亡率约 20%。BAL 的大多数不良事件与内镜技术、灌洗肺面积的位置和范围、灌注液体的体积和温度密切相关。

实际考虑：BAL 包括 PAS 染色和微生物学是一种简单的技术，可以在大多数进行支气管镜检查的中心完成，患者代表更倾向于一种能够快速诊断而不需要更积极的干预措施(如活检)的检查。

解读 BAL 目前已广泛用于成人和儿童各种呼吸道疾病的诊治，操作简单、风险低，对成人和儿童 PAP 的诊断率也都很高^[16]，应作为疑似 PAP 患者的常规检查手段。我国儿童 PAP 专家共识建议对于有症状及典型肺部 CT 特点的可疑病例行 BAL 检查，支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) PAS 染色阳性，即可确诊，无需肺活检^[14]。

2.1.2 问题 1b (NQ)

临床和放射学特征符合 PAP 诊断的患者何时应进行肺活检进行组织学分析？

指南建议：我们建议在疑似 PAP 患者的诊断工作中不要常规进行肺活检(有条件推荐，中度确定性)。

推荐理由：有条件推荐的理由是基于已知的副作用风险和从这种侵入性检查中获得明确诊断的低获益。虽然活检以前被认为是诊断 PAP 的金标准，但组织学检查也可能无法识别 PAP 综合征的存在。

实际考虑：肺活检是一种侵入性技术，可能由于采样误差而无法诊断 PAP，具有已知的并发症风险和死亡风险，且一些医院无法提供肺活检的服务。患者更倾向于一种可以快速诊断而不需要更多侵入性干预的检查。

解读 肺活检可进行病例确诊，特异度高，但存在操作禁忌证，具有一定的风险和损伤，同时结果也存在假阴性可能。对于肺活检阴性或有检查禁忌证的可疑 PAP 患者，可利用 BALF 细胞学检查或痰液沉淀物的光镜和透射电镜检查协助诊断^[5]。我国儿童 PAP 专家共识建议对于经 BAL 检查仍无法确诊的患者可选择行经支气管镜肺活检或胸腔镜肺活检。此外，对于出生后出现呼吸衰竭疑似先天性 PAP 的患儿，如果不能等待 4 周或更久的基因检测结果，急需行肺移植者，可行肺活检来明确诊断^[14]。

2.2 问题 2 (NQ)

临床和放射学特征符合 PAP 的患者何时应进行 GM-CSF 抗体检测以诊断 aPAP？

指南建议：我们推荐对所有疑似或确诊 PAP 综合征的患者进行 GM-CSF 抗体检测，以

诊断 aPAP(强烈推荐, 中度确定性)。

推荐理由: 尽管 GM-CSF 自身抗体检测具有高灵敏度、特异性和可重复性, 并且在现实世界的队列中成功应用, 但现有证据的确定性被评为中等。GM-CSF 自身抗体已被确定为 aPAP 的致病病因, GM-CSF 自身抗体检测是诊断 aPAP 的常用方法, 几乎占有所有 PAP 病例的 90%。GM-CSF 抗体检测和遗传原因的基因检测相结合可以在 95% 的患者中实现诊断, 而无需活检。

实际考虑: 重要的是要测定 GM-CSF 抗体滴度的水平, 而不仅仅是抗体的存在。抗体检测阳性或阴性不足以诊断 aPAP, 应报告浓度, 最好在有经验的实验室进行。

解读 aPAP 是由于机体产生抗 GM-CSF 抗体, 阻断 GM-CSF 的信号转导, 导致肺泡巨噬细胞对 PS 清除功能障碍, 使其大量蓄积在肺泡内^[17]。GM-CSF 抗体滴度是诊断 aPAP 最佳的检测指标。

2.3 问题 3 (PICO)

对于因 PAP 而出现临床症状和/或功能障碍的患者, 是否应该进行 WLL?

指南建议: 我们推荐对 aPAP 患者进行双侧 WLL, 这些患者有气体交换损伤的证据, 无论是症状还是功能损伤(强烈推荐, 证据的确定性非常低)。由于缺乏证据, 不建议对其他 PAP 类型的患者进行 WLL。

推荐理由: 缺乏随机对照试验来确定 WLL 对诊断为 PAP 患者的症状或肺功能检查的确切影响。然而, 有中等确定性的证据表明, WLL 可以改善肺功能, 低确定性的证据表明, 随着时间的推移, 它可以改善症状和运动能力, 行 WLL 后报告的严重短期不良事件或死亡率问题很少。由于双肺几乎普遍受到影响, 建议双侧行 WLL。

实际考虑: PAP 的可能治疗适应证应与具有 WLL 经验的公认 PAP 中心讨论, 因为目前没有 WLL 的标准化方案。从患者的角度来看, 如果有临床适应证, WLL 的主要优点是它可以作为一种独立治疗, 恢复相当快, 不需要每天服药。WLL 是一种侵入性手术, 有出现发热、肺炎或气胸等并发症的风险。

解读 WLL 可以清除患者支气管肺泡内沉积物, 改善氧合及症状, 延长生存期, 有效率约为 80%, 多数患者需多次重复灌洗^[18], 但对先天性 PAP 可能无效, 还可能加重病情^[1]。WLL 在儿童中缺少应用经验, 仅有个别病例报道^[9-11]。

2.4 问题 4 (PICO)

确诊 aPAP 患者是否应使用外源性 GM-CSF?

指南建议: 我们推荐对确诊 aPAP 的有症状患者吸入 GM-CSF。(强烈推荐干预;证据确

定性极低)。

推荐理由：尽管证据的确定性非常低，但所有临床试验都报告了吸入 GM-CSF 治疗的有益结果，包括生理、功能、临床和放射学结果，以及这种治疗方式的安全性和无创伤性，因此强烈推荐对确诊 aPAP 的症状患者吸入 GM-CSF。

实际考虑：使用 GM-CSF 可能会预防或延迟下一次 WLL。PAP 患者通常需要定期进行 WLL，长期吸入 GM-CSF 的持续益处可能会减少重复 WLL 的需要，并减少与此过程相关的成本。吸入 GM-CSF 治疗是安全和非侵入性的，可在家庭或当地卫生机构进行。

解读 GM-CSF 替代治疗主要适用于 aPAP，已被证实有效^[19]，但无论是皮下注射或雾化吸入，在我国都属于超说明书用药，且无雾化剂型。我国最新发布的专家共识针对不同的人群，不同的 DSS 给予了不同的推荐意见^[7]，儿童也有相应的方案推荐^[14]。DSS 具体标准为 1 分：静息（下同） $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$ ，且无临床症状；2 分： $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$ ，但出现临床症状；3 分： $60 \leq \text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ；4 分： $50 \leq \text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ；5 分： $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ 。

DSS 1 分，不推荐 GM-CSF 雾化吸入治疗；DSS 2 分，建议观察 3~6 个月后评估，如病情无缓解或有进展，可考虑吸入 GM-CSF 雾化吸入治疗；DSS 3 分，推荐 GM-CSF 雾化吸入治疗；DSS 4 分，推荐 GM-CSF 雾化吸入治疗或全肺灌洗；DSS 5 分，不推荐首选 GM-CSF 雾化吸入治疗，推荐全肺灌洗^[3]。我国学者提出的分级标准包括：吸烟状况、症状、氧分压、HRCT 评分和肺弥散功能^[20]。

2.5 问题 5 (PICO)

在确诊的 aPAP 患者中，是否应该使用利妥昔单抗？

指南建议：我们建议对确诊为 aPAP 但 WLL 或外源性 GM-CSF 治疗效果欠佳的患者使用利妥昔单抗（有条件推荐，非常低的确定性）。

推荐理由：所有现有证据的确定性都很低，有非常低的确定性证据表明，利妥昔单抗可能降低 AaDO_2 。

实际考虑：虽然利妥昔单抗在 aPAP 患者中的安全性尚未得到充分评估，但从其他疾病领域（成人类风湿性关节炎和儿童类固醇依赖性肾病综合征）获得了充足的数据。

解读 利妥昔单抗作为一种免疫抑制剂可降低 GM-CSF 自身抗体水平，目前已用于难治性 aPAP 成人患者^[21]，尚无应用于儿童 PAP 患者的报道。

2.6 问题 6 (PICO)

在确诊的 aPAP 患者中，是否应该使用血浆置换？

指南建议：我们建议对确诊的 aPAP 患者在外源性 GM-CSF 和利妥昔单抗治疗后，仍需要高流量吸氧($\geq 4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$)或在一年内需要两次及以上的 WLL 或前述治疗均失败时使用血浆置换术(有条件推荐，非常低的确定性)。

推荐理由：仅从病例报告中得出的证据的确定性非常低。在一些 PAP 患者中观察到自发缓解，因此，根据现有病例报告不能确定治疗效果。此外，报告的结果大多是主观的，而不是基于有效的测量工具。

实际考虑：血浆置换的安全性治疗其他疾病中得到了验证，耐受性良好。

解读：血浆置换的作用机制也是清除体内的 GM-CSF 自身抗体，已有成人 aPAP 治疗报道^[22]，但疗效并不确切，暂无儿童经验。

2.7 问题 7 (PICO)

对于 PAP 进展的患者，进行了全肺灌洗或药物治疗，是否该考虑肺移植？

指南建议：我们建议对符合国际心肺移植学会间质性肺疾病患者标准的 PAP 进展患者进行肺移植，即使进行了全肺灌洗和/或药物治疗(有条件推荐，证据确定性非常低)。

推荐理由：现有数据支持有条件推荐终末期和难治性 PAP(即进行性 PAP)患者进行肺移植，因为肺移植在除 1 例报告病例外的所有病例中都逆转了慢性缺氧性呼吸衰竭。

实际考虑：对于难治性 PAP，不论有无肺纤维化，几年内可能死亡，肺移植伴终身用药和医疗/监测是一种可改善生活质量的替代方法。在 PAP 进展的患者中，一个重要的问题是评估供体肺中 PAP 复发的风险。在 aPAP 中，存在复发的风险，因为肺移植后 GM-CSF 自身抗体的产生可能持续存在。在遗传性 PAP 中，移植肺中供体巨噬细胞被遗传性 PAP 患者的宿主巨噬细胞取代可能增加供体肺中 PAP 的复发风险。目前，移植 PAP 复发的风险是一个难以解决的问题，并不是肺移植的禁忌证。一些罕见的遗传引起的 PAP (CSF2RA 或 CSF2RB 缺陷，OAS1 缺陷等)，如果肺部没有纤维化等不可逆性损伤，可用骨髓移植 (bone marrow transplantation, BMT) 治疗。对于 CSF2RA 或 CSF2RB 基因突变导致的遗传性 PAP，常规治疗后仍存在进展时，另一种理论上的可能性是考虑肺移植和 BMT 的联合治疗。

解读 肺移植适用于重度 SFTPB、SFTPC、ABCA3 及 NKX2.1 等基因相关的先天性 PAP，是唯一可能改善这类患儿结局的治疗方法^[23]，而对于 aPAP 或 CSF2RA、CSF2RB 突变所致的 PAP 患者，不宜行肺移植，可能诱导出现自身免疫性疾病或复发。

3 《指南》总结

3.1 治疗策略

如前所述，治疗适用于疾病活动性或恶化的患者。治疗的适宜性应根据肺功能损害程度、

CT影像学改变、血氧合及生活质量判断。如果没有出现呼吸衰竭或危及生命的并发症，并且患者的生活质量仍可接受，则可以采取观望策略。WLL的适应证因中心而异，具体适应证包括未明确的肺功能下降、静息 PaO₂ 下降、肺部疾病严重程度恶化(基于一系列胸部影像学比较)或呼吸道症状加重。

3.2 治疗反应

PAP的治疗目标是实现症状缓解或长期稳定，而不需要重复WLL。肺功能检查和血气参数在确定治疗反应方面的有效性，但没有具体的参考阈值。除功能评估外，建议在适当随访期间(至少6个月)仔细评估症状和影像学变化。

3.3 难治性疾病

难治性PAP可定义为呼吸症状持续或恶化，肺功能或气体交换障碍，尽管经过适当的治疗和随访(~6个月)，HRCT仍有浸润。本指南建议在治疗后对患者进行仔细和密切的评估，旨在评估疾病活动，并排除即时或长期治疗并发症或伴随疾病作为治疗失败的原因。

4 讨论

PAP的诊断和治疗仍具有挑战性，不同病因导致的PAP缺乏标准化的诊断手段。由于肺活检的有创性和潜在的操作风险，指南更推荐使用BAL来确认临床和放射学上疑似PAP。对于aPAP，GM-CSF自身抗体滴度检测被认为是最佳的诊断的方法。GM-CSF自身抗体的浓度不足时，可以通过中性粒细胞流式细胞术或基因检测等手段来评估GM-CSF信号传导通路。

在疾病转归方面，约7%被诊断为PAP的患者可自发缓解，无需治疗，所以《指南》建议患者在出现呼吸衰竭、肺功能障碍或导致生活质量中断的症状时进行治疗。对于大多数PAP患者，WLL治疗可迅速改善症状和影像表现，但是缺乏长期效果的观察研究和评估手段。

吸入GM-CSF是对aPAP成年患者开展的临床随机对照试验中唯一研究的治疗方法，得到了强烈推荐，但证据的确定性被评为非常低。证据的极低确定性主要与该罕见病患者数量有限以及最近发表的随机对照试验数量非常有限有关，大多数研究是观察性、回顾性研究和病例报告。

PAP属于罕见病，起病时间或早或晚，症状明显时可严重影响患者生活质量，既往关于PAP的诊治经验有限，临床上可能存在误诊或漏诊和治疗不当的情况，ERS发布的该《指南》对目前PAP诊断和治疗存在的关键问题进行了不同级别的循证建议，甚至从患者角度提出了实际考虑的问题，有利于临床医生对PAP给出最合理的诊治方案。

该《指南》也存在局限性。第一,《指南》提供的诊断建议都是基于各种诊断和治疗手段都能实施的基础上,但是实际上很少有中心能提供 GM-CSF 抗体测定、GM-CSF 信号评估或基因检测。第二,疾病严重程度和进展的定义,以及治疗适应证,大多是基于个案方法和专家意见。第三,在各项观察性研究和随机对照试验中,对治疗反应的评估仍然过于异质。第四,本指南中提供的治疗层次应从个体层面进行综合考虑,包括当地治疗手段的可及性和报销政策等。第五,本指南并未对辅助治疗(如吸氧或肺康复)提出具体建议。

参考文献

- [1] TRAPNELL B C, NAKATA K, BONELLA F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019,5(1):16-32.
- [2] 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):129-134.
- [3] 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.
- [4] 王天真,曹孟淑. 肺泡蛋白沉积症的诊治进展[J]. 临床肺科杂志, 2022,27(4):598-602.
- [5] 中国医师协会呼吸医师分会病理工作委员会,上海市医师协会病理科医师分会胸部病理学组. 肺泡蛋白沉积症细胞学病理诊断中国专家共识[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023,39(4):385-391.
- [6] 刘玲,高宝安,鲁明骞,等. 全肺灌洗术联合重组人粒细胞-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报道并文献复习[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022,30(11):131-136.
- [7] 肺泡蛋白沉积症共识专家组,中国罕见病联盟呼吸病学分会,中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 重组人粒细胞-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的专家共识(2022年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022,45(9):865-871.
- [8] 王跃斌,李丰科,丁志丹,等. 肺移植治疗肺泡蛋白沉积症 1 例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022,45(7):667-670.
- [9] 杜俐佳,刘盼,杜岩,等. 大容量全肺灌洗联合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗儿童肺泡蛋白沉积症一例[J]. 中国小儿急救医学, 2023,30(8):633-635.
- [10] 陈响,张炳东,谭志军,等. 全肺灌洗技术治疗遗传性肺泡蛋白沉积症 1 例[J]. 中华儿科杂志, 2022,60(4):350-352.
- [11] 安康,白洁,顾洪斌,等. 全肺灌洗治疗婴儿肺泡蛋白沉积症一例并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2020,58(1):46-50.
- [12] 韩俊彦,张蓉,周建国,等. 新生儿先天性肺泡蛋白沉积症 1 例[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(10):1089-1094.
- [13] 张东伟,谢志伟,杨迪元,等. 婴儿肺泡蛋白沉积症 2 例[J]. 中华实用儿科

临床杂志, 2019,34(11):868-870.

- [14] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会,等. 儿童肺泡蛋白沉积症的诊断与治疗专家建议[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023,38(12):891-897.
- [15] MCCARTHY C, BONELLA F, O'CALLAGHAN M, et al. European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis[J]. Eur Respir J, 2024,64(3):2400624.
- [16] UCHIDA K, NAKATA K, CAREY B, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis[J]. J Immunol Methods, 2014,402(1-2):57-70.
- [17] WANG Y, THOMSON C A, ALLAN L L, et al. Characterization of pathogenic human monoclonal autoantibodies against GM-CSF[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(19):7832-7837.
- [18] KAENMUANG P, NAVASAKULPONG A. Efficacy of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a 20-year experience at a reference center in Thailand[J]. J Thorac Dis, 2021,13(6):3539-3548.
- [19] MCCARTHY C, CAREY B C, Trapnell BC. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2022,205(9):1016-1035.
- [20] BAI J, XU J, YANG W, et al. A New Scale to Assess the Severity and Prognosis of Pulmonary Alveolar Proteinosis[J]. Can Respir J, 2016,2016:3412836.
- [21] SOYEZ B, BORIE R, MENARD C, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study[J]. Respir Res, 2018,19(1):74-81.
- [22] GARBER B, ALBORES J, WANG T, et al. A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis[J]. Lung, 2015,193(2):209-211.
- [23] ELDRIDGR W B, ZHANG Q, FARO A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism[J]. J Pediatr, 2017,184:157-164.e2.

收稿日期 2024-09-10 修回日期 2024-09-26

作者简介 徐东(1988-), 男, 湖北蕲春人, 主治医师, 硕士, 研究方向:儿童呼吸系统疾病、感染性疾病。ORCID:0000-0003-1570-7685, 电话:027-63639870, E-mail:xudong0829@163.com。

通信作者 黄永建(1972-), 男, 湖北武汉人, 副主任医师, 博士, 研究方向:儿童呼吸系统疾病、感染性疾病。ORCID:0009-0008-1394-1519, 电话:027-63639900,

E-mail:yjhuang003@163.com。