

善冠动脉微循环功能,提高临床手术效果,保证患者远期效果,具有重要的临床价值。

参考文献

1 Panahi Y, Pishgoo B, Dadjou Y, et al. Efficacy and Safety of Doro-contin(®) versus Sustac(®) in the Treatment of Stable Angina Pectoris: A Randomized, Double-Blind Comparative Trial[J]. Sci Pharm,2014,82(4):815-824.

2 Fiarresga A, Mata MF, Cavaco-Goncalves S,et al. Intracoronary Delivery of Human Mesenchymal/Stromal Stem Cells: Insights from Coronary Microcirculation Invasive Assessment in a Swine Model[J]. PloS One,2015,10(10):e0139870.

3 王彦山,宋坤青,王 莉,等. 尼可地尔的临床应用进展[J]. 医学

综述,2013,19(16):2930-2932.

4 朱文玲. 具有独特双重作用机制的抗心绞痛新药:尼可地尔[J]. 临床药物治疗杂志,2012,10(6):1-4.

5 韩红彦,贾海珍,周 琦,等. 尼可地尔对不稳定型心绞痛患者 PCI 术后的心肌保护作用[J]. 疑难病杂志,2015,14(1):16-19.

6 胡建华,纪兆乐,杨亚丽,等. 微循环阻力指数在心血管疾病中的应用[J]. 现代生物医学进展,2016,16(13):2544-2547.

7 马玉龙,李树仁. 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展[J]. 中国循环杂志,2016,31(6):619-621.

8 王腾飞,牛建华. 冠状动脉搭桥术的现状与展望[J]. 中国临床新医学,2015,8(2):188-191.

[收稿日期 2016-11-23][本文编辑 蓝斯琪]

博硕论坛 · 论著

肺泡微结石症的临床诊治和文献复习

罗 凌, 赵 媛, 韦彩周, 刘 航

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2015676)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院呼吸内科
作者简介: 罗 凌(1983-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:胸膜疾病的诊治。E-mail:783144329@qq.com
通讯作者: 刘 航(1971-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:呼吸危重症的诊治。E-mail:nnliuhang@163.com

【摘要】 目的 提高肺泡微结石症(PAM)的诊治水平。方法 对收治的 2 例 PAM 的临床和病理诊断进行分析总结和文献复习。结果 患者 1 活动后呼吸困难 2 个月,入院时已出现肺源性心脏病表现,肺部 CT 提示双肺弥漫性密度增高及钙化表现。患者 2 无明显症状,但经支气管肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)组织病理学发现肺泡腔内及间隔有大量钙化小体,并且其肺部 CT 也提示两肺弥漫钙化影。2 例患者最终均诊断为 PAM。结论 PAM 临床表现缺乏特征性,典型的临床影像学 and 经支气管肺病理活检表现有助于诊断。目前 PAM 尚无有效的治疗方法。

【关键词】 肺泡微结石症; 经支气管肺活检; 文献复习
【中图分类号】 R 56 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2017)10-0957-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.10.08

Clinical analysis of pulmonary alveolar microlithiasis and review of literature LUO Ling, ZHAO Yuan, WEI Cai-zhou, et al. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To improve the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar microlithiasis(PAM). Methods The clinical manifestations and radiological and pathological characteristics of PAM in two patients were analyzed and the related literatures were reviewed. Results One of the two patients presenting with progressive shortness of breath on exertion for two months was admitted to our hospital with clinical presentation of pulmonary heart disease. A chest computed tomography(CT) scan showed typical features with multiple bilateral diffuse calcifications. The other patient showed no obvious symptoms, but transbronchial lung biopsy(TBLB) showed numerous calcified bodies in the alveolar spaces and CT scan showed multiple bilateral diffuse calcifications. Based on the aforementioned observations, the two patients were diagnosed with PAM. Conclusion The clinical presentation of PAM is non-specific. The typical radiological features and the pathological characteristics are helpful for diagnosis of PAM.

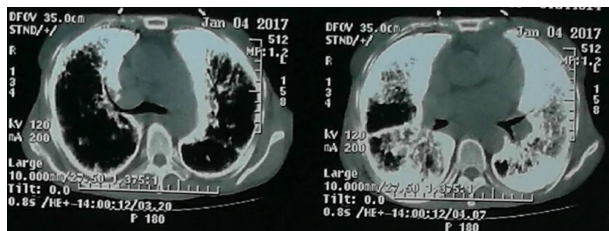
【Key words】 Pulmonary alveolar microlithiasis; Transbronchial lung biopsy; Review of literature

肺泡微结石症(pulmonary alveolar microlithiasis, PAM)是一种与代谢相关的罕见疾病,以肺泡内存在弥漫分布的含钙、磷盐为主的微小结石为特点,具有典型的暴风雪样改变的胸部影像学表现。国内文献对 PAM 多为个案报道,缺乏全面的总结和文献复习。现根据我院呼吸内科 2015-02 ~ 2017-02 收治 PAM 2 例患者进行临床诊治分析和文献复习,以提高医师对本病的认识和诊疗水平。

1 病例介绍

1.1 病例 1 患者女,59 岁,壮族,因咳嗽气喘 2 月余,再发加重 4 d 入院。患者自诉 2 个多月前无明显诱因下出现咳嗽气喘,以干咳为主,多在晨起发作,呈持续性连声咳,平卧时咳嗽明显加重,夜间有阵发性呼吸困难,不能平卧,偶尔咳出少量黏液痰,患者气喘时伴有胸闷,稍活动后即症状加重,平静休息可缓解。无畏寒、发热等,曾到当地医院住院,诊断“肺源性心脏病”,予抗感染、利尿、控制心率等治疗后,好转出院。但于 4 d 前以上症状再发并加重,遂到我院就诊。心脏彩超提示:(1)左室壁整体收缩运动普遍减弱,左室收缩及舒张功能下降,射血分数(EF)21%;(2)主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣轻度反流;(3)轻度肺动脉高压。胸部 CT 平扫结果(见图 1):(1)两肺弥漫性钙化影,考虑 PAM;(2)两侧胸膜增厚;(3)心影增大,肺动脉高压,主动脉硬化。诊断“(1)PAM;(2)肺源性心脏病”。入院体检:体温血压正常,心率(HR)86 次/min,呼吸 26 次/min,正力体型,体重指数(BMI)24.7 kg/m²。急性病容,气促,听诊双肺呼吸音粗,双下肺可闻及中等量细湿性啰音,双肺叩诊浊音、语音传导对称。HR 86 次/min,律齐,P2 亢进,二尖瓣膜听诊区闻及 2 级吹风样舒张期杂音。腹部检查(-)。辅助检查:(1)血细胞分析+超敏 C 反应蛋白。白细胞计数 $10.98 \times 10^9/L \uparrow$;粒细胞比率 79.1% $\uparrow$;血小板计数 $306 \times 10^9/L$;血红蛋白 107 g/L,超敏 C 反应蛋白 6.00 mg/L $\uparrow$ 。(2)动脉血气分析。二氧化碳分压 51.20 mmHg $\uparrow$,氧分压 89.40 mmHg,实际碳酸氢根 32.50 mmol/L $\uparrow$,标准碳酸氢根 30.40 mmol/L $\uparrow$,全血剩余碱 6.60 mmol/L $\uparrow$,氧饱和度 96.9%。(3)凝血五项+纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。FDP 7.2 $\mu\text{g/ml} \uparrow$,血浆 D-二聚体 8.65 mg/L $\uparrow$ 。(4)B 型钠尿肽前体 3 969.00 pg/ml $\uparrow$ 。(5)肾功四项。肌酐 88 $\mu\text{mol/L} \uparrow$,类风湿因子阳性 108 IU/ml,抗环瓜氨酸肽抗体阳性 12.9。(6)尿常规+分析。未见异常。(7)大便分析。隐血弱阳性 $\uparrow$ 。(8)肝功血脂、心功能测定、电解质、心肌酶谱未见

明显异常。(9)心电图。窦性心律、肺性 p 波、r 波上升不良;T 波改变。(10)心脏彩超。①左房室增大,心肌受累疾患;②二尖瓣反流(中度),主动脉瓣反流(轻度),肺动脉高压(轻度),心包积液(少量);③左心收缩功能减低,左心功能 EF 30%。临床诊断:(1)PAM;(2)慢性肺源性心脏病;(3)左心功能不全;(4)类风湿关节炎。治疗经过:患者病情危重,入院后予吸氧、利尿、强心,予莫西沙星抗感染治疗。PAM 治疗效果不理想,在与患者家属沟通病情后,其家属表示理解并要求自动出院,回当地医院治疗。



胸膜和心包膜下肺实质以及支气管、血管周围区域呈现特征性钙化,融合形成“白描征”和“火焰征”

图 1 病例 1 的肺部 CT 平扫(肺窗)结果图

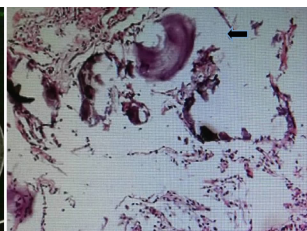
1.2 病例 2 患者女,39 岁,因体检发现两肺弥漫性病变 6 个月入院。患者于 6 个月前体检时发现两肺慢性支气管炎-肺气肿并两肺弥漫性间质性炎症,无咳嗽及咳痰,无胸闷及气促,无畏寒及发热。曾到当地医院就诊,行胸部薄层 CT 扫描报告为两肺小叶间隔增厚、弥漫性密度增高影,诊断特发性间质性肺炎,予醋酸泼尼松 30 mg/d 治疗,疗程 6 个月,期间影像学检查提示病情改善不明显。入院体检:体温(T)36.7 $^{\circ}\text{C}$,脉搏(P)97 次/min,呼吸(R)22 次/min,血压(BP)155/91 mmHg,正力体型,BMI 23.5 kg/m²,满月脸,神清,无皮疹,两肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音;HR 97 次/min,律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹检(-)。辅助检查:(1)白细胞计数 $8.8 \times 10^9/L$,粒细胞比率 73.1% $\uparrow$,血小板计数 $236 \times 10^9/L$,血红蛋白 110 g/L,超敏 C 反应蛋白 1.84 mg/L $\uparrow$ 。(2)血沉 33.00 mm/h $\uparrow$ 。(3)肝肾功血脂、心功能测定、电解质、心肌酶谱未见明显异常。(4)肿瘤相关抗原检查、自身免疫检查、痰病原学检查均未见明显异常。(5)腹部彩超见右肾囊肿伴囊壁钙化,肝脏、胆囊、胰腺、脾脏、输尿管均未见明显异常。(6)腹主动脉旁未见明显肿大淋巴结。(7)肺功能检查,①肺通气功能正常[用力肺活量(FVC)占预计值 99.7%,第一秒用力吸气容积(FEV₁)占预计值 98.2%,FEV₁/FVC 0.89];②残总比正常

(RV/TLC 36.5%) ; ③肺泡弥散功能轻度下降(DLCO 占预计值 62.8%, DLCO/VA 占预计值 66%)。复查胸部薄层 CT 扫描:两肺小叶间隔增厚、弥漫钙化影,以近胸膜和心包膜处明显,考虑 PAM(图 2)。经支气管肺活检(左下基底段)肺泡腔内及间隔有大量钙化小体,间质淋巴浆细胞浸润,未见嗜酸性粒细胞(图 3)。诊断:(1)PAM;(2)高血压病。治疗经过:患者入院后无明显临床症状,肺功能检查提示除肺泡弥散功能轻度下降外其余无明显异常。我院复查影像学检查提示病情改善不明显,考虑患者在当地误诊为特发性间质性肺炎,并已完成激素治疗 6 个月的疗程,予停用激素治疗。嘱其出院定期复查肺部影像学检查以及肺功能。



两肺弥漫钙化影,以近胸膜和心包膜处明显

图 2 病例 2 肺部 CT 平扫(肺窗)结果图



肺泡腔内及间隔有大量钙化小体(箭头所指)(HE × 100)

图 3 病例 2 经支气管肺活检组织病理结果图

2 讨论

PAM 是一种以钙异常沉积在某些器官,尤其是肺组织为特征的罕见疾病。随着国内外相关病例报道的逐年增多,临床医师对 PAM 的研究更加深入,人们对 PAM 有了更新的认识。本文将复习近年来相关研究的最新进展,结合我院 2 例 PAM 病例,总结本病的诊治体会。

2.1 流行病学 最早于 1686 年,意大利人 Malpighi 首次报道了此病,之后直到 1918 年,挪威的 Harbitz 首次描述了此病解剖和影像学表现,1933 年,匈牙利病理学家 Puhr 才对此病加以命名^[1],至今国内外有关本病的报道不足 700 例。PAM 可发生于任何年龄,从新生儿至 80 岁均有报道,其平均确诊年龄约 40 岁。PAM 患者没有特定的地域及种族分布,目前所报道的病例大多源自欧洲及亚洲^[2]。随着对本病的认识提高,我国的病例报告逐年增多,自 1965 年至今,已有 200 余例^[3]。

2.2 病因及发病机制 本病病因迄今尚未明确,在所报道的病例中,本病可为散发或家族性发病,约 1/3 的患者有家族史,父母多为近亲结婚,同胞兄弟姐妹或堂兄妹间同时发病的多见,罕见双亲及子女

间垂直传播,据此有研究推测此病为常染色体隐性遗传病^[1,4]。2006 年 Corut 等首次通过纯合子基因定位,将 PAM 的致病候选基因定位在染色体 4p15 上,发现基因 SLC34A2 的突变可能与此病密切相关^[5]。SLC34A2 编码的蛋白质称为磷酸钠协同转运蛋白,主要参与无机磷的代谢,在体内多种组织中表达,但却是肺内唯一可转运磷酸盐的蛋白质。SLC34A2 基因的突变,可导致该蛋白的正常转运功能受损,从而导致了肺泡内磷酸盐的清除阻碍和微结石的形成^[6]。然而并非所有 PAM 患者均有 SLC34A2 突变,杨洋^[7]、Olauson^[8]等的研究表明,PAM 可能是一种包括 SLC34A2 基因突变在内的多基因遗传性疾病。另外,有相关研究对 PAM 患者的肺泡灌洗液进行免疫细胞学分析,结果发现 PAM 患者存在以 CD8⁺、CD4⁺ T 细胞聚集为主的肺泡炎症^[9,10],提示本病发病原因不能除外免疫失调的影响。环境及饮食等在 PAM 发生、发展过程中的作用尚不清楚。有研究表明,油印墨盒及含钙盐的烟草等有害物质的接触史可能与本病有关。

2.3 临床表现 大多数 PAM 患者不呈现任何临床症状,往往在体检时偶然发现,且病情进展缓慢,可长期处于静止状态^[11]。在疾病进展期,常见的症状为活动后气促、干咳、胸痛、乏力甚至呼吸困难,咯血者少见,偶有痰中带微石,部分患者发生胸膜钙化,则出现心脏受压症状^[12]。晚期可出现逐渐加重的肺间质纤维化、肺大疱、肺气肿、自发性气胸、低氧血症、肺动脉高压及肺源性心脏病^[13],由于慢性缺氧,小部分患者还会出现杵状指。PAM 患者可有肺外结石表现,包括睾丸结石、泌尿道结石和消化道结石及主动脉瓣钙化与硬化,但并不常见^[14]。

2.4 辅助检查及诊断 PAM 患者的动脉血气分析在早期可无明显异常,随着病情的进展可出现氧分压下降等低氧血症改变,而二氧化碳分压一般正常。早期的肺功能检查可基本正常或仅提示肺泡弥散功能轻度下降(如本研究中病例 2)。晚期可出严重限制性通气功能障碍甚至因呼吸困难而无法配合完成肺功能检查(如本研究中病例 1)。普通胸片、高分辨 CT、锝(^{99m}Tc)美罗酸盐核磁共振成像以及肺功能已广泛应用于 PAM 的诊断中^[15],特征性的影像学改变可出现在疾病的早期^[1]。X 线胸片表现为双肺弥漫性分布、边缘锐利、大小基本一致的沙粒样微结节,呈现典型的“暴沙”或“暴雪”样改变,尤以下叶后部最密;密集时中下肺野呈致密的增白影将心脏及轮廓掩盖,即所谓的“心脏消失征”。高分辨胸

部 CT 可进一步显示肺内细微结构的改变,主要变现为弥漫性钙化的结节阴影,脏层胸膜、纵隔胸膜和叶间胸膜下可见线状钙化影,膜下肺实质以及支气管、血管周围区域呈现特征性钙化,融合形成“白描征”和“火焰征”,而胸膜下的黑胸模线为带状薄壁小囊肿的显像^[16]。尽管 PAM 有特征性的影像学表现,但还是容易被误诊为粟粒型肺结核、矽肺、结节病、特发性肺含铁血黄素沉着症等,因此病理诊断有时不可或缺,临床仍需与上述疾病鉴别。SLC34A2 的基因检测对临床诊断并无必要,但对 PAM 的病因分析及未来的药物研制可提供更全面的信息^[3]。在病例 1 中,患者有咳嗽、气喘、胸闷、夜间阵发性呼吸困难等临床表现,胸部 CT 提示两肺弥漫钙化影、胸膜增厚、心影增大、肺动脉高压。图 1 中患者 CT 显示肺结构性改变,弥漫性钙化的结节弥漫性分布,脏层胸膜、纵隔胸膜和叶间胸膜下可见线状钙化影,膜下肺实质以及支气管、血管周围区域可呈现特征性钙化,融合形成“白描征”和“火焰征”。本病例患者肺部病变严重,出现肺源性心脏病表现。患者由于有咳嗽、呼吸困难等临床症状并且胸部 CT 表现典型,未行肺活检而诊断 PAM。在病例 2 中,患者无咳嗽、气促等肺部疾病症状,起病隐匿,病程缓慢,曾因当地医院误诊为特发性肺炎服用激素治疗半年,病情无好转。我院行胸部薄层 CT 扫描示两肺小叶间隔增厚、弥漫钙化影、以胸膜及胸膜下明显,结合患者肺功能检查提示肺泡弥散功能轻度下降(DLCO 占预计值 62.8%,DLCO/VA 占预计值 66%),考虑 PAM 早期改变。TBLB 提示肺泡腔内及间隔有大量钙化小体,最终明确诊断为 PAM。2 例患者均无异常家族史。

2.5 治疗 目前 PAM 尚无有效的治疗方法。肾上腺糖皮质激素和肺泡灌洗对本病基本无效^[17]。但依替膦酸钠则有可能成为治疗 PAM 的希望。在一些文献报道中依替膦酸钠被认为能改善该病,但也有一些文献指出无明显改变。基因治疗在短期内难以应用于临床。随着疾病进展,不可避免出现呼吸衰竭,肺移植是终末期 PAM 唯一有效的治疗方法。

参考文献

1 Mariotta S, Ricci A, Papale M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature[J]. Sarcoidosis

Vase Diffuse Lung Dis, 2004, 21(3): 173 - 181.

- 2 凤 婧, 罗凤鸣. 肺泡微结石症的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 775 - 777.
- 3 黄文娟, 汪慧英. 肺泡微结石症的诊治进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(10): 1480 - 1483.
- 4 Senyigit A, Yaramiş A, Gürkan F, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family. Contribution of six new cases to the number of case reports in Turkey [J]. Respiration, 2001, 68(2): 204 - 209.
- 5 Huqun, Izumi S, Miyazawa H, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(3): 263 - 268.
- 6 Wang H, Yin X, Wu D, et al. SLC34A2 gene compound heterozygous mutation identification in a patient with pulmonary alveolar microlithiasis and computational 3D protein structure prediction [J]. Meta Gene, 2014, 2: 557 - 564.
- 7 杨 洋, 乔俊华, 安继红, 等. 肺泡微石症患者磷酸钠协同转运蛋白基因的检测及其变异[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(12): 908 - 909.
- 8 Olason H, Brandenburg V, Larsson TE. Mutation analysis and serum FGF23 level in a patient with pulmonary alveolar microlithiasis[J]. Endocrine, 2010, 37(2): 244 - 248.
- 9 de Laurentiis G, Vitiello L, Racioppi L, et al. CD8 + T-cell alveolitis in familial pulmonary alveolar microlithiasis[J]. Eur Respir J, 2007, 30(1): 165 - 171.
- 10 Yserbyt J, Alamé T, Dooms C, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis and probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2013, 20(2): 159 - 163.
- 11 Yin X, Wang H, Wu D, et al. SLC34A2 Gene mutation of pulmonary alveolar microlithiasis: report of four cases and review of literatures [J]. Respir Med, 2013, 107(2): 217 - 222.
- 12 Kacmaz F, Alyan O, Celenk M, et al. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with cardiac constriction secondary to severe adjacent pleural involvement[J]. Cardiology, 2007, 107(3): 213 - 216.
- 13 Chen W, Gu T. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with Cor Pulmonale[J]. Quant Imaging Med Surg, 2012, 2(1): 65 - 67.
- 14 Lina M, Jönsson A, Simonsen U, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: two case reports and review of the literature [J]. Eur Respir Rev, 2012, 21(125): 249 - 256.
- 15 Emiralioglu N, Beken B, Ozcan HN, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary alveolar microlithiasis[J]. Pediatr Int, 2016, 58(8): 805 - 807.
- 16 Marchiori E, Franquet T, Gasparetto TD, et al. Consolidation with diffuse or focal high attenuation: computed tomography findings[J]. J Thorac Imaging, 2008, 23(4): 298 - 304.
- 17 Chandra S, Mohan A, Guleria R, et al. Bilateral stony lung: pulmonary alveolar microlithiasis[J]. BMJ Case Rep, 2009, 35(11): 680 - 683.

[收稿日期 2017 - 03 - 20][本文编辑 黄晓红]