

2.3 血清淀粉酶与病情的关系

血清淀粉酶 $>1\,000\text{ U/L}$ 19例, $500\sim1\,000\text{ U/L}$ 57例。本组血清淀粉酶 $>1\,000\text{ U/L}$ 者中有 16例出现呼吸衰竭, 而给予机械通气治疗; $<1\,000\text{ U/L}$ 者中仅有 5例出现呼吸衰竭。

2.4 有机磷中毒诊断分级与并发胰腺损伤的关系

轻度中毒均为并发轻症胰腺炎; 中度中毒有 33例并发轻症胰腺炎, 3例并发重症胰腺炎; 重度中毒者中 12例并发轻症胰腺炎, 16例并发重症胰腺炎。

2.5 治疗及转归

患者入院后均按有机磷中毒常规予以洗胃, 并应用阿托品、解磷定治疗。确认合并胰腺炎后给予胃肠减压; 抑制胰液分泌应用生长抑素如奥曲肽等; 抑制胃酸分泌应用奥美拉唑; 并给予抗感染及静脉营养支持治疗等措施。经治疗后治愈 59例 (77.6%), 死亡 15例 (19.7%), 2例放弃治疗自动出院。

3 讨论

急性有机磷农药中毒合并胰腺损伤的报道迄今甚少。本组有机磷农药中毒合并急性胰腺炎的发生率达 19.9%, 发生率并不低。其发病机制可能为以下几方面: (1) 急性有机磷农药中毒时, 胆碱酯酶活性受抑制, 致乙酰胆碱积聚, 副交感神经末梢兴奋, 胰液分泌增多。(2) 口服农药及洗胃、导泻等因素可刺激十二指肠乳头水肿, Oddi氏括约肌痉挛, 使胰液排泄受阻。(3) 抢救农药中毒时所应用的一些药物如肾上腺糖皮质激素、抗胆碱能药物、利尿剂等也可加重胰腺损害, 特别是既往有酗酒史或胆道疾患者, 更易并发急性胰腺炎。(4) 重度有机磷农药中毒时出现血流动力学改变, 脏器微循环障碍, 而胰腺小叶内动脉为终末小动脉, 一旦局部微循环发生障碍, 短期内很难产生侧支循环, 故而发生胰腺缺血, 诱发急性胰腺炎^[2]。

急性有机磷农药中毒合并急性胰腺炎患者大多处于昏迷

或躁动状态, 很难描述腹痛症状, 故腹痛发生率相对较少, 缺少急性胰腺炎腹痛的典型表现, 易使医生忽略了胰腺损害的可能, 导致漏诊, 使病人得不到及时治疗而加重病情。本组病例表明, 急性有机磷农药中毒合并胰腺炎的患者呼吸衰竭发生率高, 且血清淀粉酶升高与呼吸衰竭发生率呈正相关。在血清淀粉酶 $>1\,000\text{ U/L}$ 的患者中, 有 6例经治疗后病情曾一度好转, 有 2例已进食, 但很快于中毒后 3~5 d病情急剧恶化 (最终死亡), 当时认为是急性有机磷农药中毒反跳现象, 遂加大阿托品用量, 但无反应, 而其他未合并胰腺炎的患者出现反跳现象后加大阿托品用量后病情好转, 故现分析 6例死亡系胰腺损害所致。

本组死亡病例其中 2例死于中枢性呼吸衰竭, 5例死于肺水肿, 8例死于多脏器功能衰竭。并发胰腺损害后, 磷脂酶 A 激肽释放酶、弹性蛋白酶和脂肪酶被激活, 造成胰腺实质及邻近组织的损伤和坏死, 消化酶和坏死组织液可通过血液循环和淋巴管途径输送到全身, 导致心、脑、肺等多脏器损害, 形成急性胰腺炎的多种并发症和致死原因。我们的治疗体会是: (1) 急性有机磷农药中毒患者经洗胃并应用阿托品、解磷定治疗后, 仍频繁呕吐、腹胀、呼吸困难, 应考虑合并急性胰腺炎的可能。(2) 对治疗过程中出现反跳现象的病人, 除考虑传统病因外, 应警惕并发胰腺损害的可能。对急性有机磷农药中毒患者, 一定要注重发病初期的监测, 除常规监测血胆碱酯酶活力外, 尚需进行急性胰腺炎的常规监测, 以免漏诊延误治疗, 从而降低病死率。

参考文献:

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (草案) [J]. 中华消化杂志, 2004 24 (3): 190-192
- [2] 程礼, 王兴鹏. 急性胰腺炎病因和诊治十年变迁 (附 725例报道) [J]. 胃肠病学, 2004 9 (5): 280-283.

大容量全肺灌洗治疗肺泡蛋白沉积症 3例

Three cases of pulmonary alveolar proteinosis with high capacity whole lung lavage

陈刚, 马国宣, 黄京慧

CHEN Gang, MA Guo-xuan, HUANG Jing-hui

(国家煤矿安全监察局尘肺病康复中心, 河北 秦皇岛 066104)

摘要: 为了探讨肺泡蛋白沉积症 (PAP) 的诊治情况, 提高对本病的认识, 分析我院收治的 3例 PAP患者的临床表现及大容量全肺灌洗 (WLL) 治疗情况, 结果显示 WLL可明显改善患者症状, 术后 X线胸片、肺功能、血气分析明显改善, WLL是目前治疗 PAP唯一有效的方法。

关键词: 肺泡蛋白沉积症; 肺灌洗

中图分类号: R563 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2007)06-0383-03

肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis PAP) 是一种少见病, 临床上由于对其认识不足, 容易误诊, 而大容量全肺灌洗 (whole lung lavage WLL) 是治疗 PAP的有效方法。我院曾收治 3例 PAP患者, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

3例患者中男 2例、女 1例; 年龄 28~48岁, 平均 39.3岁; 病程 1~4年, 有粉尘接触史者 2人。2例院外曾诊断为肺炎, 抗炎治疗无效, 1例曾诊断间质性肺炎。2例在我院行

收稿日期: 2006-12-18

作者简介: 陈刚 (1971-) 男, 副主任医师, 从事尘肺职业病诊治及大容量全肺灌洗技术临床及科研工作。

支气管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage BAL) 并行过碘酸雪夫 (PAS) 染色阳性确诊, 1例在外院确诊。

1.2 临床表现

3例患者均表现为进行性呼吸困难、咳嗽、咳痰, 消瘦 1例, 乏力盗汗 1例。体征均表现为两肺呼吸音粗糙, 未闻及干湿性啰音, 发绀 2例, 杵状指 2例。3例患者血、尿常规及生化检查均未见异常。肺功能均表现为限制性通气功能障碍、弥散功能明显下降, 低氧血症 2例, 合并过度通气 1例。3例患者 X线胸片表现为双肺弥漫性分布的斑片状及网格状边缘模糊的浸润性阴影, 似蝶翼状自肺门向外放射分布, 部分融合成片, 呈“地图样”改变。CT示肺组织呈毛玻璃样改变, 双肺弥漫性实变影, 部分区域呈“地图样”改变。

2例患者在我院行支气管肺泡灌洗并行肺活检, 灌洗回收液 (BALF) 呈乳白色, 乳酪状, 久置沉淀, PAS染色阳性, 考马斯亮蓝染色阳性, 细胞学检查可见大量蛋白样物质, 未见细胞数。病理报告肺泡腔内充满嗜酸性蛋白样颗粒状物质, 肺泡Ⅱ型细胞增生, 可见板层小体。

1.3 治疗方法

3例患者均行大容量全肺灌洗治疗, 1例单肺分期灌洗, 2例双肺同期灌洗, 其中 1例双肺灌洗术后 10 d行第二次双肺同期灌洗。WLL常规进行^[1]。采用静脉复合麻醉, 根据病人的身高、体重、口腔咽喉和 X线胸片情况选用 35~39F 的双腔支气管导管 (Robertshaw或 Carlens管), 经对两肺呼吸音、气道压、纤维支气管镜、“水杯气泡法”等检测, 验证双腔管对位及两肺分隔满意后进行灌洗。灌洗液为 37℃ 无菌生理盐水。每次灌洗量 1 000~1 500 ml 每侧肺灌洗 15 次左右, 灌洗总量 1~2 L, 以灌洗回收液变为无色澄清为止。于第 3、6、9 次引流末及每侧肺灌洗完毕后进行纯氧正压通气交替负压吸引 (简称加压通气), 应用另一台麻醉机, 连接双腔管灌洗侧, 通过气囊手控间歇正压纯氧通气, 其频率与机械通气同步, 每次最大压力 4 kPa, 正压通气 3~5 次后负压吸引。

1.4 治疗结果

所有患者灌洗术后即感到呼吸轻松, 胸闷气短减轻, 体质体力增强。X线胸片示两肺中下浸润阴影明显减少, 肺组织透透性明显增强, 肺功能通气功能改善, 弥散量明显增加, 动脉血氧分压提高 (见表 1)。

表 1 灌洗前后肺功能 (实测值/预计值%) 及血气 (mmHg) 变化

指标	术前	术后
VC	50.8±4.8	55.6±5.09
MVV	58.8±17.2	60.8±5.3
FEV _{1.0}	54.8±9.1	60.4±3.3
FEV _{1.0} %	94.6±10.7	99.6±13.2
DLCO	32.0±3.5	42.7±5.2*
PaO ₂	54.0±8.2	73.1±6.3*
PaCO ₂	39.8±9.9	34.6±9.0

与术前比较, * P<0.05

2 讨论

PAP为一病因未明的少见肺疾患, 1958年由病理学家 Rosen等最先报道^[2]。其病变特征是肺泡及细支气管腔内堆积

过量的无定型、PAS染色阳性的富磷脂蛋白样物质, 从而影响肺泡的气体交换, 导致呼吸困难和低氧血症。本病可发生于各年龄段, 从新生儿到 80 岁以上老人均可患病, 但大多数见于 20~50 岁年轻人, 男性发病率比女性高 2 倍, 偶可见于婴幼儿或儿童, 约有半数病例有家族遗传倾向。PAP可分为原发和继发两种。病因不明的称原发性。继发性分为 3 种类型: (1) 继发于恶性肿瘤及其他导致患者免疫功能严重低下的疾病, 最常见于血液系统恶性肿瘤; (2) 肺部感染; (3) 吸入某些无机矿物质或化学物质。PAP的病因及发病机制尚不明确, 目前有多种假说^[3-4]: (1) 肺泡巨噬细胞异常肥大导致功能缺陷, 使肺泡表面活性物质利用障碍; (2) 肺泡表面活性物质生成过多或清除减少; (3) 吸入硅、铝等无机粉尘; (4) 结核分支杆菌、奴卡菌、真菌和卡氏肺孢子虫等感染; (5) 免疫缺陷状态; (6) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 基因缺陷或机体产生 GM-CSF 抗体, 继之引起Ⅱ型肺泡上皮细胞和肺巨噬细胞活性缺乏, 不能有效地清除肺泡表面活性物质。PAP主要临床表现为活动后气短、咳嗽、咳痰, 胸痛、咯血比较少见, 但常有乏力不适、体质下降。往往无肺内体征, 主要是由于周边含气肺组织被蛋白样物质所填充, 吸入气流难以使其移动, 从而不能在呼吸的过程中产生湿啰音。如果出现发热或肺内闻及明显湿啰音, 应考虑继发肺内感染。典型的胸部 X线表现为从两侧肺门向外放散的弥漫细小的羽毛状或结节状阴影, 酷似肺水肿表现。胸部高分辨 CT对 PAP有诊断性价值, 其主要表现为两肺斑片状阴影, 致密影中可见支气管气影征, 边缘清晰、锐利, 病灶与周围正常肺组织形成鲜明的对照, 形成一种“地图状”。有时呈毛玻璃样改变, 小叶间隙和间隔不规则增厚, 表现为多角形态的“铺路石”征或“疯狂堆砌”^[5]。PAP的肺功能表现为限制性通气功能障碍, 肺活量、肺总量下降, 一秒率正常, 弥散功能降低, 血气分析表现为 PaO₂和 SO₂下降, PaCO₂也降低, 但 pH 多正常。确诊靠纤支镜或肺活检, 病理学检查肺泡腔内可见 PAS染色阳性的物质。

支气管肺泡灌洗对 PAP的诊断及治疗极具价值。自 1965 年 Ramirez R^[6]成功地应用全肺灌洗术治疗本病以来, 各国学者逐渐开展并不断完善该技术, 治疗范围逐渐扩大。WLL以机械冲洗方法除去肺泡内磷脂类物质, 改善肺泡的换气功能, 缓解症状纠正严重的低氧血症, 减少或避免肺内感染。清除了抑制肺泡巨噬细胞功能的肺内物质, 阻断了恶性循环, 使有功能的肺泡巨噬细胞重新出现, 从而抑制了肺泡内容物的重新积聚。WLL治疗 PAP后可显著改善患者的气急症状, 提高肺活量及肺总量, 显著提高弥散功能及动脉血氧分压。X线显示浸润阴影明显减少, 疗效巩固持久, 可明显改善患者的生活质量, 改善预后。对确定由 GM-CSF 基因表达缺陷或不足引起的 PAP患者可以给予 GM-CSF 替代疗法^[7]。目前, GM-CSF 基因治疗也在研究之中, 通过转基因技术在肺组织重建 GM-CSF 表达可以使基因敲除小鼠肺泡内沉积的磷脂蛋白样物质消失, 为 GM-CSF 基因治疗奠定基础。

PAP虽然少见, 但只要提高认识, 诊断并不困难, 且一

经确诊, 即应尽早施行 WLL 治疗, 该方法既是病因治疗, 又是对症治疗, 可重复应用, 为 PAP 首选的治疗方法。

参考文献:

- [1] 陈志远, 张志浩, 车审言. 大容量全肺灌洗术医疗护理常规及操作规程 [M]. 北京: 北京科技出版社, 2004 4-12
- [2] Seymour J F, Presneill J J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years [J]. Am Respir Crit Care Med 2002 166: 215-235.
- [3] 罗慰慈. 现代呼吸病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1997: 767-768.
- [4] 王选锭, 罗发满, 刘富光, 等. 粒 巨噬细胞集落刺激因子在肺泡

蛋白沉积症患者中的表达 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001 24 417-419.

- [5] Murayama S, Murakami J, Yabuuchi H, et al. "Crazy paving appearance" on high resolution CT in various diseases [J]. J Comput Assist Tomogr 1999 23 749-752
- [6] Ramirez R J. Pulmonary alveolar proteinosis treated by massive broncho-pulmonary lavage [J]. Arch Intern Med 1965 119 147-156
- [7] Schoch O D, Schanz U, Kolter M, et al. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF [J]. Thorax 2002 57 277-280.

尘肺患者血清和全肺灌洗液中 IL-12 水平的测定分析

Significance and changes of IL-12 levels in serum and whole lung lavage fluid of pneumoconiosis patients

王冬梅, 袁宝军, 邹吉敏, 李超

WANG Dongmei, YUAN Baojun, ZOU Jimin, LI Chao

(华北煤炭医学院附属开滦医院检验科, 河北 唐山 063000)

摘要: 检测 49 例尘肺患者、30 例具有相同接尘史但未患尘肺的井下煤矿工人 (接尘对照) 及 41 例非接尘井上健康人员 (健康对照) 的血清及尘肺患者全肺灌洗液中 IL-12 含量。结果与对照组比较, 尘肺患者血清中 IL-12 水平均明显增高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); II 期尘肺患者血清及全肺灌洗液中 IL-12 水平虽略高于 I 期, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。未发现尘肺患者血清 IL-12 与全肺灌洗液 IL-12 相关。提示 IL-12 参与尘肺的发生发展过程, 并且可能在尘肺患者全身和肺局部组织中发挥着不同的作用。

关键词: 尘肺; 白介素-12 全肺灌洗液

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2007)06-0385-02

尘肺在我国接尘工人中发病率较高, 危害性大, 而且对其发病机制未完全清楚。最近研究发现许多细胞因子参与了尘肺的发生发展^[1], 对 IL-12 在特发性肺纤维化患者血清及肺泡灌洗液中的变化和意义亦有报道^[2-3]。我们对 49 例尘肺患者血清和全肺灌洗液中 IL-12 含量进行了检测和分析, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

尘肺组: 经市级职业病防治研究所按照 GBZ70-2002 《尘肺病诊断标准》确诊的尘肺患者 49 例, 其中 I 期 37 例 (煤工尘肺 28 例、矽肺 9 例), 年龄 37~61 岁, 平均 (52.7 ± 8.7) 岁, 接尘 7~31 年, 平均 (24.1 ± 4.0) 年; II 期尘肺 12 例 (煤工尘肺 7 例、矽肺 5 例), 年龄 36~57 岁, 平均 (48.6 ± 14.1) 岁, 接尘 5~30 年, 平均 (21.8 ± 6.3) 年。

接尘对照组: 30 例具有相同接尘史但未患尘肺的井下煤矿工人, 年龄 42~56 岁, 平均 (50.7 ± 2.8) 岁, 接尘 10~30 年, 平均 (21.1 ± 7.8) 年, 主要为采煤、掘进和混合等高接尘工种。健康对照组: 41 例无粉尘接触史的健康体检工人, 年龄 45~69 岁, 平均 (49.1 ± 5.3) 岁。所选对象均为男性, 排除心、肝、肾、肺等器质性病变及纤维化疾病。经统计学分析, 3 组年龄及接尘时间差异无统计学意义。

1.2 标本采集

血清: 所有检测对象灌洗前均空腹采集静脉血, 分离血清后于 -20℃ 储存待统一测定。灌洗液: 尘肺患者在全身麻醉下给予双腔支气管导管插管, 进行双肺分隔, 纤维支气管镜观测就位准确后, 在单肺通气的情况下, 进行另一侧肺灌洗, 每次灌入生理盐水 1 000 ml 共 12 次, 每次回收液体量 100~1 000 ml 总入量 12 000 ml 残留液体量 50~750 ml 灌洗完毕后双肺通气 20~120 min 后进行另侧肺灌洗。收集全部灌洗回收液, 混匀后取 30 ml 于塑料离心管中, 1 200 r/min 离心 10 min 取上清液置于 -20℃ 冰箱保存备用。

1.3 检测方法

血清和肺泡灌洗液中 IL-12 水平均采用双抗体夹心 ABC-ELISA 方法测定, 试剂盒为美国 R&B 公司生产, 严格按说明书操作。所用酶标仪为美国 Stat Fax 2100 根据吸光度值及标准曲线方程计算出细胞因子含量 (pg/ml)。

1.4 统计学处理

应用 SPSS11.5 软件进行统计学分析, 所有数据以 (均数 ± 标准差) 表示, 两组均数比较采用 t 检验, 多组计量资料比较采用单因素方差分析 F 检验, 其两两比较采用 q 检验。

2 结果

2.1 I、II 期尘肺患者血清 IL-12 水平

I 期和 II 期尘肺患者血清 IL-12 水平均显著高于两个对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 I 期比较, II 期尘

收稿日期: 2007-04-24 修回日期: 2007-05-20

作者简介: 王冬梅 (1976-) 女, 主管技师, 从事临床免疫工作