

## · 指南解读 ·

# 2024 年《欧洲呼吸学会肺泡蛋白沉积症诊断和管理指南》的解读与思考

张黎莎<sup>1</sup> 白久武<sup>1</sup> 徐金富<sup>2</sup>

<sup>1</sup>同济大学附属上海市肺科医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433; <sup>2</sup>复旦大学附属华东医院呼吸与危重症医学科, 上海 200040

通信作者: 白久武, Email: yv59@163.com

**【摘要】** 2024 年欧洲呼吸学会发布了国际上首部关于肺泡蛋白沉积症 (PAP) 诊断和管理的指南。该指南针对 PAP 的定义、临床诊断流程、治疗方案、疗效评估和未来研究方向等多个方面进行阐述, 给出了较为明确的推荐意见。本文将从上述几个方面介绍该指南的要点, 旨在帮助我国学者更为全面地了解并掌握 PAP 诊治的核心要点与发展趋势。

**【关键词】** 肺泡蛋白沉积症; 诊断; 临床管理; 指南

**基金项目:** 国家重点研发计划 (2021YFC2500700)

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn131368-20250318-00142

## Insights and perspectives on the 2024 “European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis”

Zhang Lisha<sup>1</sup>, Bai Jiuwu<sup>1</sup>, Xu Jinfu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Bai Jiuwu, Email: yv59@163.com

**【Abstract】** The European Respiratory Society released the first international guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) in 2024. The guidelines provide detailed recommendations on various aspects, including the definition of PAP, clinical diagnostic pathways, treatment strategies, efficacy evaluation, and future research directions. This article summarized the key points of the guidelines from these perspectives, aiming to enhance Chinese scholars' understanding of the essential concepts and current advances in the diagnosis and management of PAP.

**【Key words】** Pulmonary alveolar proteinosis; Diagnosis; Clinical governance; Guidebook

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2021YFC2500700)

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn131368-20250318-00142

肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 以肺表面活性物质在肺泡中积聚为特征, 导致进行性低氧血症、呼吸功能不全或呼吸衰竭发生, 并增加了继发感染和(或)肺纤维化的发生风险<sup>[1]</sup>。该病的影像学表现具有多样性, 胸部 X 线常见以中下肺野为主的对称性磨玻璃影或斑片状浸润影, 胸部 CT 多见以中下肺野为主的对称分布的磨玻璃样密度影, 伴或不伴小叶间隔增厚, 可呈现典型的铺路石样变<sup>[2]</sup>, 见图 1。

PAP 病因复杂, 存在多种不同发病机制, 主要分为肺表面活性物质清除障碍和肺表面活性物质生成障碍两大类, 其中, 根据肺表面活性物质清除障碍的具体机制不同又分为原发性 PAP 和继发性 PAP<sup>[2]</sup>, 见表 1。原发性 PAP 的主要致病机制为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 信号传导被破坏, 继而引起肺泡巨噬细胞和中性粒细胞功能障碍, 例如自身免疫性肺泡蛋白沉积

症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, aPAP)，该病在整体人群中的患病率为每百万人 6.7~6.9 例<sup>[3-4]</sup>。继发性 PAP 则是由某些潜在疾病或状态引起的，这些疾病会影响肺泡巨噬细胞的数量和(或)功能。

在过去的几十年中，研究者对于 PAP 基础发病机制的理解逐渐加深，并出现了新的诊断和治疗方案，因此，临床指南的制定显得尤为重要<sup>[1, 5]</sup>。2024 年 ERS 发布了关于 PAP 诊断和管理的指南（以下简称“2024 年 PAP 指南”）<sup>[2]</sup>，该指南以 5 个 PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes) 问题和 2 个叙述性问题 (narrative question, NQ) 相结合的形式，对 PAP 诊断和治疗的各个环节给出了明确的推荐并形成具体的循证建议。

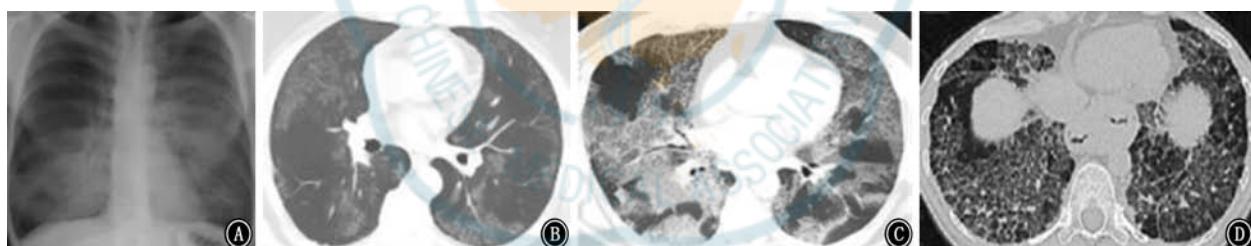
### 1 PAP 活动期、严重程度和进展的定义

活动期 PAP 需满足以下任意一项表现<sup>[2]</sup>：(1) 出现持续或进展性的症状，例如呼吸困难、咳嗽、咳痰、胸痛、体重减轻等；(2) 肺功能下降，主

要是 FVC 或 DLCO 下降；(3) 血气分析提示低氧血症，主要为  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 、肺泡-动脉血氧分压差 (alveolar-artery oxygen partial pressure gradient,  $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$ ) 的改变；(4) 高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 出现新的或较前加重的 PAP 特征性浸润表现，包括但不限于磨玻璃样改变和铺路石样变等。此外应排除其他病因或并发症，如呼吸道感染、肺栓塞、肺动脉高压和充血性心力衰竭等。

2024 年 PAP 指南延续了既往发布的基于症状和  $\text{PaO}_2$  的评分方式对 PAP 的严重程度进行评估<sup>[3,6]</sup>，并且提出利用吸烟、HRCT 评分等指标评估 PAP 严重程度的可能性<sup>[7-8]</sup>。然而，关于机会性感染的发生能否作为评价 PAP 严重程度的指标，或仅视为 PAP 的并发症，这一点仍无法定论<sup>[3]</sup>。

目前 PAP 疾病进展尚无标准定义。2024 年 PAP 指南通过总结既往观察性研究和临床试验，提出可参考以下几点作为判断疾病进展的依据<sup>[8-12]</sup>：(1) 呼吸系统症状加重、肺功能下降（主



注：PAP 为肺泡蛋白沉积症；aPAP 为自身免疫性肺泡蛋白沉积症；A 图可见对称性斑片状高密度影，呈磨玻璃样或棉絮状改变，边缘模糊；B 图可见磨玻璃浸润不伴小叶间隔增厚；C 图可见小叶间隔增厚与磨玻璃样影叠加，呈铺路石样变，相邻肺叶病变程度存在明显差异；D 图可见肺实质扭曲变形、蜂窝样改变和牵拉性支气管扩张

图 1 PAP 的影像学表现<sup>[2]</sup> A：胸部 X 线表现；B：1 例轻度 aPAP 患者的胸部 CT 表现；C：aPAP 患者多个肺叶受累的胸部 CT 表现；D：1 例 aPAP 患者确诊 15 年后合并肺纤维化的胸部 CT 表现

表 1 PAP 的发病机制<sup>[2]</sup>

分类	机制
肺表面活性物质清除障碍	
原发性 PAP	GM-CSF 信号通路紊乱 aPAP: GM-CSF 自身抗体介导 hPAP: GM-CSF 受体 (CSF2RA 或 CSF2RB) 突变或 STAT5B 突变导致 GM-CSF 信号通路紊乱
继发性 PAP <sup>a</sup>	肺泡巨噬细胞数量和(或)功能受损
肺表面活性物质生成障碍	肺表面活性物质代谢功能障碍 SFTPB、SFTPC、ABCA3、NFKX2.1 基因突变，导致肺表面活性蛋白缺乏、脂质转运蛋白缺乏或影响肺部发育，进而影响肺表面活性物质的稳态

注：PAP 为肺泡蛋白沉积症；GM-CSF 为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；aPAP 为自身免疫性肺泡蛋白沉积症；hPAP 为遗传性肺泡蛋白沉积症；<sup>a</sup>包括血液系统疾病如急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞性白血病、再生障碍性贫血、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、GATA2 缺乏症，非血液系统恶性肿瘤如腺癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤，免疫缺陷和慢性炎症性疾病如艾滋病、淀粉样变性、范科尼综合征、丙种球蛋白缺乏症、幼年型皮肌炎、肾小管性酸中毒、重症联合免疫缺陷病，职业和环境暴露如铝、水泥、硅、钛、钢、面粉、化肥、锯末、含氯烟雾、清洁产品、汽油/石油烟雾、二氧化氮、油漆烟雾、合成塑料烟雾、清漆暴露，慢性感染如巨细胞病毒、结核分枝杆菌、诺卡菌、耶氏肺孢子虫感染，其他疾病（包括影响单核巨噬细胞的突变）如赖氨酸尿性蛋白不耐受、甲硫氨酸-tRNA 合成酶 (MARS) 基因突变

要是 FVC 和  $D_{LCO}$  )、呼吸衰竭发生或加重 (需氧疗支持), 以及与 PAP 相关影像学表现的恶化 (需排除其他可能病因); (2)  $D_{LCO}$  下降和  $P_{A-a}O_2$  升高可能是判断 PAP 进展比较敏感的指标; (3) 需行全肺灌洗术 (whole lung lavage, WLL) 的时间间隔缩短; (4) 肺纤维化发生。

## 2 PAP 的临床诊断及管理

2024 年 PAP 指南对 PAP 诊断和管理相关的临床问题进行了总结, 主要围绕对于临床疑诊 PAP 患者是否进行支气管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL)、肺活检、GM-CSF 抗体检测等手段作为诊断依据, 以及是否使用 WLL、外源性 GM-CSF、利妥昔单抗、血浆置换、肺移植等作为治疗手段进行阐述<sup>[2]</sup>, 见表 2。

由于 BAL 具备并发症发生风险较低等优点, 2024 年 PAP 指南推荐将其作为 PAP 患者诊断的必要手段<sup>[2]</sup>。PAP 患者的支气管肺泡灌洗液多为乳白色, 细胞分类通常表现为以淋巴细胞为主的细胞计数增多, 细胞学检查可见泡沫状巨噬细胞, 其内含嗜酸性颗粒和 PAS 染色阳性的不规则形态物质<sup>[13]</sup>。有报道显示 BAL 诊断 PAP 的准确率为 90.7%<sup>[14]</sup>。在操作过程中需关注灌洗部位和位置、灌洗所用液体总量和温度等以减少不良反应发生<sup>[15-16]</sup>。

肺活检是 PAP 诊断的金标准。美国国家 PAP 研究中心提出, 由于 PAP 患者的病灶可呈斑片状散在分布, 28% 的病例未能通过组织学检查明确

诊断<sup>[17]</sup>, 并且由于肺活检存在一定并发症发生风险和死亡风险, 因此患者的接受度相对低于 BAL<sup>[18]</sup>。若患者接受 BAL 和其他无创性检查 (如血清学检测、基因检测等) 后仍无法明确病因, 才应进行肺活检<sup>[17, 19]</sup>。

GM-CSF 抗体检测具有检测风险低、诊断收益大等优点, 推荐在所有 PAP 患者中进行, 特别是对于 aPAP 具有较大的诊断价值。有研究对 248 例经肺活检确诊的 PAP 患者进行分析发现, 89.9% 的 PAP 患者无明确的病因, 但均有 GM-CSF 抗体水平升高, 进一步提示 GM-CSF 抗体检测对于 aPAP 诊断具有较大的参考意义<sup>[3]</sup>。aPAP 在 PAP 中占较高的比例, 将 GM-CSF 抗体测定与基因检测相结合, 可在无需活检的情况下确诊 95% 的 PAP 患者<sup>[20-22]</sup>。因此, 2024 年 PAP 指南鼓励对所有疑诊 PAP 患者进行 GM-CSF 抗体检测, 并且提出在进行检测时, 应重点关注抗体滴度<sup>[2]</sup>。

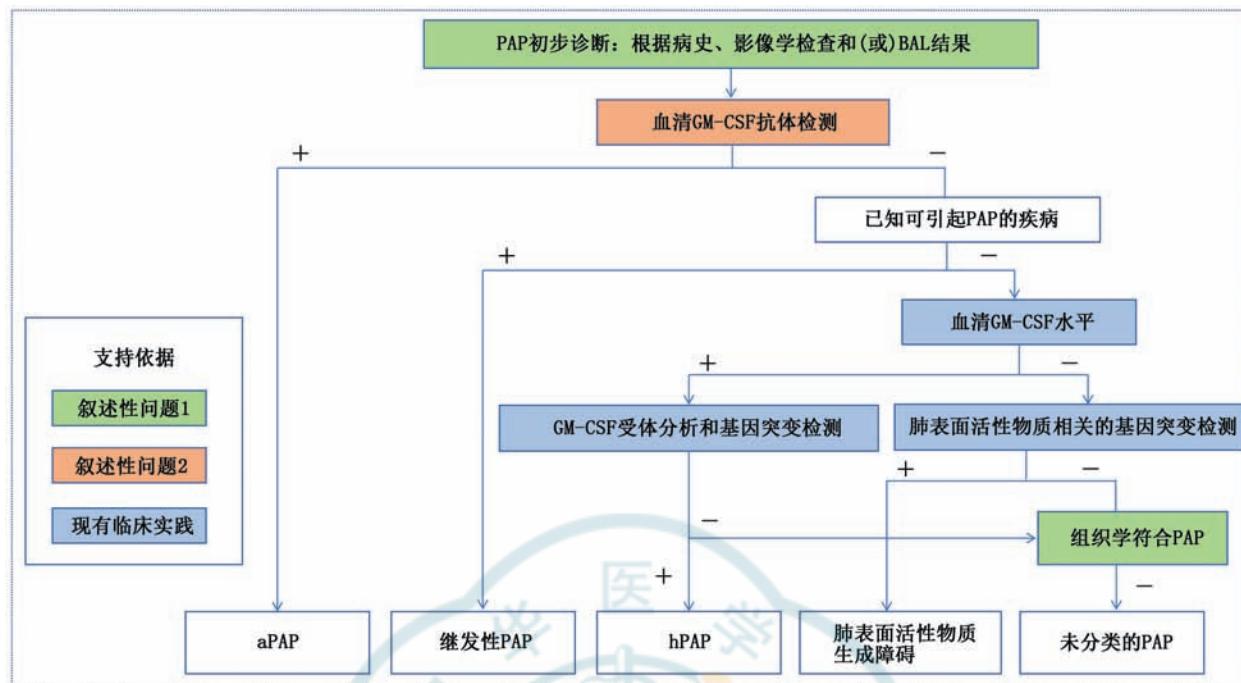
在上述研究基础上, 2024 年 PAP 指南制定了 PAP 标准诊断流程<sup>[2]</sup>, 见图 2。但同时也提出, 由于各中心诊断水平及能力存在差异, 因此存在诊断困难时, 可通过向 PAP 诊断中心或其他专家寻求帮助, 力求做到精确诊断<sup>[2]</sup>。

在治疗方面, 2024 年 PAP 指南推荐对出现气体交换障碍且伴有临床症状或功能损伤的 aPAP 患者行 WLL 治疗<sup>[2]</sup>。WLL 是 PAP 患者最常见、最主要治疗方法, 并在抢救性治疗或过渡性治疗方面具有一定价值。WLL 可显著改善患者的呼吸

表 2 2024 年 PAP 指南中针对 PAP 诊断和管理相关的 NQ、PICO 问题及建议<sup>[2]</sup>

问题	建议
NQ 1a: 临床及影像学特征疑诊 PAP 患者何时行 BAL?	推荐将 BAL 作为疑诊 PAP 患者的必要检查手段。BAL 需包括细胞分类计数、PAS 染色和微生物学检查。(强推荐, 证据质量极低)
NQ 1b: 临床及影像学特征疑诊 PAP 患者何时行肺活检?	不建议对疑诊 PAP 患者常规进行肺活检。(条件性推荐, 证据质量中等)
NQ 2: 临床及影像学特征疑诊 PAP 患者何时行 GM-CSF 抗体检测以诊断 aPAP?	推荐对所有疑诊或确诊 PAP 的患者进行 GM-CSF 抗体检测以诊断 aPAP。(强推荐, 证据质量中等)
PICO 3: 对于出现临床症状和(或)功能损伤的 PAP 患者, 是否应进行 WLL?	推荐对出现气体交换障碍且伴有临床症状或功能损伤的 aPAP 患者进行双侧 WLL。(强推荐, 证据质量极低)
PICO 4: 对于确诊为 aPAP 的患者, 是否应使用外源性 GM-CSF 治疗?	推荐对确诊为 aPAP 且有症状的患者使用 GM-CSF 吸入治疗。(强推荐, 证据质量极低)
PICO 5: 对于确诊为 aPAP 的患者, 是否应使用利妥昔单抗进行免疫抑制治疗?	建议对接受 WLL 或外源性 GM-CSF 治疗后仍有明显症状、需要氧疗支持的 aPAP 患者, 可使用利妥昔单抗。(条件性推荐, 证据质量极低)
PICO 6: 对于确诊为 aPAP 的患者, 是否应使用血浆置换?	建议对接受外源性 GM-CSF 及利妥昔单抗治疗后仍有明显症状、需要氧疗支持, 或在一年内接受了两次及以上 WLL 的 aPAP 患者使用血浆置换。(条件性推荐, 证据质量极低)
PICO 7: 对于接受了 WLL 或药物治疗, 但仍然出现病情进展的 PAP 患者, 是否应考虑进行肺移植?	建议此类患者在符合国际心肺移植学会关于间质性肺疾病患者的移植标准时, 可考虑进行肺移植。(条件性推荐, 证据质量极低)

注: PAP 为肺泡蛋白沉积症; NQ 为叙述性问题; PICO 为 Patients, Intervention, Comparison, Outcomes; BAL 为支气管肺泡灌洗; GM-CSF 为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; aPAP 为自身免疫性肺泡蛋白沉积症; WLL 为全肺灌洗术



注：PAP 为肺泡蛋白沉积症；BAL 为支气管肺泡灌洗；GM-CSF 为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；aPAP 为自身免疫性肺泡蛋白沉积症；hPAP 为遗传性肺泡蛋白沉积症；如果患者有相应的病史、典型的影像学表现伴或不伴 BAL 检查结果时，可怀疑患有 PAP。首先应进行血清 GM-CSF 自身抗体检测，以 $\geq 10.2 \text{ mg/L}$  判定为阳性，GM-CSF 抗体阳性对于 aPAP 诊断有较高的准确性；若 GM-CSF 抗体阴性，则需追溯病史，如果存在已知可引起 PAP 的疾病，则考虑为继发性 PAP。如果未确定潜在的致病因素，可以检测血清 GM-CSF 水平。血清 GM-CSF 水平升高而无 GM-CSF 信号传导或信号传导减少时，应进一步检测 CSF2RA 和 CSF2RB 基因突变，以确定 hPAP。血清 GM-CSF 水平正常且 GM-CSF 信号传导适当时，可以进行其他基因突变检测，以诊断先天性 PAP。如果未发现导致 PAP 的基因突变，则患者被诊断为未分类的 PAP，并可能需要完善经支气管或外科手术的肺活检，以进行肺实质组织病理学检查明确诊断。

图 2 PAP 的诊断流程<sup>[2]</sup>

道症状，2024 年 PAP 指南纳入了 10 项与 WLL 治疗有关的研究，其中 6 项研究的所有患者在 WLL 后症状均得到改善<sup>[23-28]</sup>，其余 4 项研究中也有 68%~90% 的患者症状得到改善<sup>[11-12, 29-30]</sup>，并且在治疗后，患者的运动能力和  $\text{SaO}_2$  等也会得到不同程度的改善。WLL 治疗后需关注患者有无发热、肺炎、气胸等并发症。由于缺乏相关证据，无法对其他类型的 PAP 患者是否行 WLL 治疗给出推荐或反对意见<sup>[2]</sup>。

同时，2024 年 PAP 指南建议对出现症状的 aPAP 患者给予 GM-CSF 吸入治疗<sup>[2]</sup>。该指南分析了 10 项与 GM-CSF 吸入治疗有关的研究后提出，6 个月以上的 GM-CSF 吸入治疗可显著改善患者的  $\text{SaO}_2$ 、运动能力、生存质量评分等多个指标<sup>[8-10, 31-37]</sup>，且不良反应发生率低，因此强烈推荐其用于 aPAP 的治疗。

若 aPAP 患者接受 WLL 或 GM-CSF 吸入治疗后，仍出现明显症状、需要氧疗支持，可考虑使用利妥昔单抗<sup>[2]</sup>。关于 PAP 患者应用利妥昔单抗治疗的研究较少，且 2024 年 PAP 指南收录的 7 篇

病例报道中，有 2 例 PAP 患者未从利妥昔单抗治疗中获益<sup>[38-39]</sup>。此外，利妥昔单抗治疗 PAP 的安全性相关研究数量较少，2024 年 PAP 指南参考了利妥昔单抗在类风湿性关节炎和肾病综合征等疾病中的安全性评估以供临床参考<sup>[40-41]</sup>。

血浆置换仅适用于接受 GM-CSF 和利妥昔单抗治疗后症状未好转、需要氧疗支持，或仍需 1 年内 2 次及以上 WLL 治疗的 aPAP 患者<sup>[2]</sup>。血浆置换的预计死亡率在 0.05% 左右<sup>[42]</sup>，与之相关的不良反应发生后一般可处理，因而在病情较重的 aPAP 患者中行血浆置换可取得良好治疗收益。对于上述治疗均无效的难治性 PAP 患者，可考虑行肺移植治疗<sup>[2]</sup>。但在 aPAP 患者中，由于 GM-CSF 自身抗体可在肺移植后持续产生，因此存在复发风险。幸运的是，目前已有病例报道，在 PAP 患者肺移植后 3.5 年内，供体巨噬细胞仍在肺内持续存在<sup>[43]</sup>。

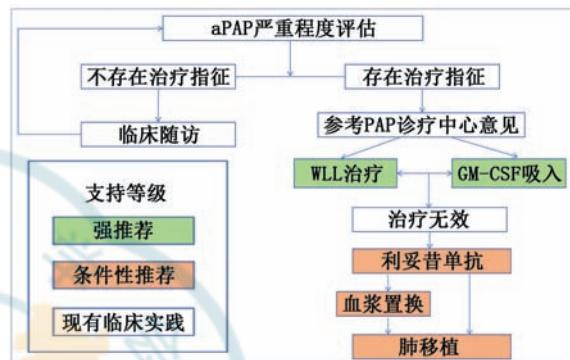
在 2024 年 PAP 指南给出的上述建议中，仅在肺活检和 GM-CSF 抗体检测应用于 PAP 诊断的推荐意见中引用了中等质量证据支持，其他建议均

为极低质量证据支持,这可能与PAP本身属于罕见病有关,因此该指南引用的PAP相关临床研究规模较小,证据相对有限,但这并不影响其临床适用性。2024年PAP指南提出,BAL操作风险小、技术门槛低,因此在PAP诊断中有极高的实际应用价值;WLL治疗虽然没有形成标准化方案,但其在PAP治疗中的应用已超过半个世纪,尽管可能出现术后发热、肺炎等并发症,但其对于呼吸道症状的改善具有确定效果,同样具备较高的临床适用性;此外,外源性GM-CSF治疗相关研究开展至今已有十余年,所有研究纳入的PAP患者数量均较少,这可能影响其证据支持等级,但在接受外源性GM-CSF治疗的患者中,多数表现出良好的治疗反应和长期效应,因此同样具备较高的临床实用价值。以上建议均得到了2024年PAP指南的强推荐使用<sup>[2]</sup>。当上述治疗无效时,该指南推荐可考虑使用利妥昔单抗、血浆置换、肺移植等,但相关研究数量更为稀少,并且存在最终治疗效果异质性较大、多数治疗中心无法实现等缺点,因此,尚无法明确其实际应用价值。

### 3 PAP治疗方案的选择

PAP治疗主要针对于活动期或疾病进展患者,首先需对肺功能受损程度、CT影像学改变、血氧水平和临床症状等综合评估以明确治疗的必要性。对于未出现呼吸衰竭或危及生命的并发症,并且生存质量尚可的患者,2024年PAP指南推荐以临床随访为主,暂不予治疗;对于存在治疗指征的患者,优先考虑WLL和GM-CSF吸入治疗<sup>[2]</sup>。WLL治疗的适应证在各诊疗中心并无统一标准,2024年PAP指南参考各中心标准后提出,当出现以下情况时:(1)不明原因的肺功能下降,特别是FVC、DLCO下降;(2)静息状态下PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>下降;(3)呼吸系统症状加重;(4)基于连续胸部影像学对比显示疾病严重程度加重,可考虑行WLL治疗<sup>[44]</sup>。同样,不同临床试验中GM-CSF吸入治疗的应用标准也各不相同。在PAGE试验中,当患者在正常大气环境、仰卧位、静息5 min后测得PaO<sub>2</sub><70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或PaO<sub>2</sub><75 mmHg并且出现至少一种症状(咳嗽、咳痰或活动后呼吸困难等)时,可行GM-CSF吸入治疗<sup>[8]</sup>。在IMPALA试验中,GM-CSF吸入治疗的应用标准为在入组前至少2个月内处于稳定期或进展期的aPAP患者,静息PaO<sub>2</sub><75 mmHg或6分钟步行试验中SaO<sub>2</sub>下降超过4%,并且P<sub>A-a</sub>O<sub>2</sub>≥25 mmHg<sup>[9]</sup>。

目前PAP治疗标准仍缺少统一的国际共识,需在这一领域进行更多研究。根据现有研究结果,2024年PAP指南推荐,若判定患者存在治疗指征,WLL和GM-CSF吸入治疗可作为一线疗法(强推荐);若治疗无效或出现危及生命的呼吸衰竭,则可考虑利妥昔单抗或血浆置换治疗(条件性推荐);而对于难治性病例,可考虑进行肺移植(条件性推荐)<sup>[2]</sup>。aPAP的治疗流程见图3。



注: aPAP为自身免疫性肺泡蛋白沉积症; PAP为肺泡蛋白沉积症; WLL为全肺灌洗术; GM-CSF为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

图3 aPAP的治疗流程<sup>[2]</sup>

### 4 PAP的疗效评估

PAP疗效评估目前并无统一的评判标准,一般认为,治疗目标是实现病情改善或保持长期稳定,从而减少对WLL的治疗需求。已报道的与WLL相关的研究中提出,血气参数和影像学改善是评估治疗效果的关键指标<sup>[43-44]</sup>。而在GM-CSF吸入治疗相关的随机对照试验中,室内条件下P<sub>A-a</sub>O<sub>2</sub>是主要的结局指标,D<sub>L</sub>CO和HRCT表现则被认为是次要结局指标<sup>[8-9]</sup>。总的来说,2024年PAP指南明确了肺功能和血气参数在评估疗效中的重要性,但并未提供改善的阈值数字,并且建议需在一定的随访时间内(≥6个月)对症状和影像学改变进行充分评估<sup>[2]</sup>。

经过充分的治疗和随访后(约6个月),呼吸道症状加重、肺功能或气体交换功能进一步恶化,以及肺部影像学浸润持续存在或恶化的PAP患者被认为治疗失败,可被定义为难治性PAP。这部分患者通常需要更频繁的WLL治疗,并且可能出现相关生物标志物水平的改变,但由于相关研究异质性较大,目前尚未总结出确定的评估标准。2024年PAP指南特别提出,在对此类患者进行评估时,首先要注意排除干预操作后产生并发症,从而引起治疗失败的可能<sup>[2]</sup>。

总之, 2024 年 PAP 指南推荐, 在治疗后对患者进行仔细且密切的随访, 旨在评估疾病的活动性, 排除短期或长期的治疗并发症, 以及其他疾病引起治疗失败的可能<sup>[2]</sup>。

## 5 PAP 的未来研究方向

近年来, 关于 PAP 的发病机制和临床研究方面已取得了很大进展, 但仍有许多问题尚未得到解答, 因此专家小组对于 PAP 的未来研究方向提出了建议, 并且鼓励国际合作以达成国际共识<sup>[2]</sup>, 见表 3。

## 6 总结与展望

PAP 的诊断和治疗仍是一个重大的临床挑战, 目前缺少标准化的诊断流程来对各种类型 PAP 进行鉴别诊断。2024 年 PAP 指南对 BAL、肺活检、GM-CSF 抗体检测等诊断手段的适用情况进行阐述并提供支持依据, 还对 PAP 患者的理想化治疗流程进行阐述, 为未来 PAP 的诊疗和管理提供了方向。同时, 专家小组也指出了该指南的局限性, 例如, 大部分诊疗中心无法提供 GM-CSF 抗体检测或基因检测, 并且部分推荐意见是通过专家小组讨论得出的, 缺少数据支持; 此外, 现有临床

试验对于治疗有效性的评估标准差异较大, 缺少统一共识; 另外, 该指南所推荐的治疗方案为最理想化方案, 实际应用中应考虑各地的药物可及性和经济负担<sup>[2]</sup>。

总的来说, 2024 年 PAP 指南作为 PAP 诊治的首部国际指南, 对 PAP 活动期、严重程度和进展进行明确定义, 并首次规范了 PAP 的诊治流程, 制定了标准化的诊治方案, 为全球各中心对 PAP 的诊治提供了理论依据。但同时该指南也存在一些问题: 首先, PAP 病因分类是诊治中的关键环节, 2024 年 PAP 指南更多关注于 GM-CSF 自身抗体介导的 aPAP, 而忽略了对基因突变所致 PAP、继发性 PAP 的诊断方法进行探讨; 其次, 该指南大多关注 aPAP 的治疗方案, 对于其他类型 PAP 关注较少, 这可能与低发病率和较少的临床研究有关, 也提示未来需开展更多研究, 为其他类型 PAP 的治疗提供更多理论依据; 此外, 该指南对于 PAP 治疗效果的评估缺乏统一可量化的评价标准。由于 PAP 属于罕见病, 各治疗中心的医疗水平差异较大, 疗效评估依据的缺失也为 PAP 的标准化管理带来挑战; 最后, 除该指南中提到的治

表 3 PAP 的未来研究方向<sup>[2]</sup>

未来研究方向
探索血清和 BALF 中可用于反映疾病进展、治疗反应和预后的生物标志物(分子标志物、炎症标志物、细胞因子等)
核心结局指标集的定义
PAP 患者特异性报告结局指标表的开发
在现有和新的结局指标中确定 MCID
疾病严重程度分级标准的制定(轻度、中度、重度)
纤维化型 PAP 的定义和诊断标准
阐明机会性感染在反映疾病严重程度或作为并发症中的作用
探索/采用评估患者疾病严重程度(轻度、中度、重度)的新型试验设计
对比 WLL 的操作流程(技术、联合物理治疗等)
制定 WLL 的标准化治疗方案, 以提高不同人群和治疗方法间的可比性
明确 WLL 的适应证、禁忌证及治疗反应评估参数
WLL 与吸入 GM-CSF 序贯或联合治疗方案的比较
连续与间歇 GM-CSF 治疗方案的比较
GM-CSF 治疗的个体化剂量和疗程评估
GM-CSF 在急救治疗中的作用评估
吸入 GM-CSF 在儿童 aPAP 中的作用评估
GM-CSF 替代疗法与利妥昔单抗联合治疗的安全性和临床疗效评估
利妥昔单抗治疗 aPAP 疗效的系统性评估
血浆置换的疗效及技术标准化评估
不同类型 PAP 患者肺移植的预后分析
为接受肺移植的 PAP 患者建立专用的登记系统
为 PAP 患者建立登记系统

注: PAP 为肺泡蛋白沉积症; BALF 为支气管肺泡灌洗液; MCID 为最小临床重要差异; WLL 为全肺灌洗术; GM-CSF 为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; aPAP 为自身免疫性肺泡蛋白沉积症

疗方法外，近年来调控脂质代谢作为新兴治疗方法，在 PAP 的治疗中具备一定的临床转化潜力<sup>[45]</sup>，值得更多关注。

2024 年 PAP 指南共引用 129 篇相关文献，其中包括中国学者的研究成果 13 篇，这表明中国在 PAP 领域的研究已经初显成效。中国学者在 PAP 严重程度评价、治疗方法选择等方面都有一定的见解和成功经验<sup>[7, 28, 31, 45]</sup>，但同样存在 PAP 相关研究规模较小、治疗异质性差异大、缺乏统一的疗效评价标准等问题。未来仍需进一步汇聚国内多中心力量，推动形成更加完善的国际诊疗共识，为 PAP 的全球化规范治疗作出更大贡献。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1) : 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.

[2] 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 (5) : 2400725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2024.

[3] Inoue Y, Trapnell BC, 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. DOI:10.1164/rccm.200708-1271OC.

[4] McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13 (1) : 129. DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.

[5] McCarthy C, Carey BC, Trapnell BC. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9) : 1016-1035. DOI: 10.1164/rccm.202112-2742SO.

[6] Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013 [J]. Respirology, 2013, 18(1):82-91. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02274.x.

[7] Bai JW, Huang JN, Shi SY, et al. Updated severity and prognosis score of pulmonary alveolar proteinosis: a multi-center cohort study in China [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1058001. DOI: 10.3389/fmed.2023.1058001.

[8] Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (10):923-932. DOI: 10.1056/NEJMoa1816216.

[9] Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (17) : 1635-1644. DOI: 10.1056/NEJMoa1913590.

[10] 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. DOI: 10.1164/rccm.200906-0978OC.

[11] Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis [J]. Eur Respir J, 2004, 23 (4) : 526-531. DOI: 10.1183/09031936.04.00102704.

[12] 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. DOI: 10.21037/jtd-20-3308.

[13] Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. Eur Respir Rev, 2011, 20(120):98-107. DOI: 10.1183/09059180.00001311.

[14] Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchfiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis [J]. Respir Investig, 2021, 59(6) : 757-765. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.03.012.

[15] Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(2):215-235. DOI: 10.1164/rccm.2109105.

[16] Danel C, Israel-Biet D, Costabel U, et al. The clinical role of BAL in alveolar proteinosis [J]. Eur Respir J, 1990, 3(8):950-951,961-969.

[17] McCarthy C, Carey B, Trapnell BC. Blood testing for differential diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis syndrome [J]. Chest, 2019, 155(2) : 450-452. DOI: 10.1016/j.chest.2018.11.002.

[18] Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (10) : 1161-1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.

[19] Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. N Engl J Med, 2003, 349 (26) : 2527-2539. DOI: 10.1056/NEJMra023226.

[20] 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. DOI: 10.1016/j.jim.2013.11.011.

[21] Kusakabe Y, Uchida K, Hiruma T, et al. A standardized blood test for the routine clinical diagnosis of impaired GM-CSF signaling using flow cytometry [J]. J Immunol Methods, 2014, 413:1-11. DOI: 10.1016/j.jim.2014.07.009.

[22] Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA [J]. J Exp Med, 2008, 205 (12) : 2703-2710. DOI: 10.1084/jem.20080990.

[23] Zhou X, Lu G, Yu Z, et al. Long-term follow-up of whole lung lavage in patients with pulmonary alveolar proteinosis [J]. Exp Ther Med, 2014, 8 (3) : 763-768. DOI: 10.3892/etm.2014.1788.



[24] Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, et al. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience [J]. Ann Thorac Surg, 1977, 24(5): 451-461. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)63440-6.

[25] Badiozaman R, Tahereh P, Shideh D, et al. Whole lung lavage of nine children with pulmonary alveolar proteinosis: experience in a tertiary lung center [J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(1): 95-99.

[26] Du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period [J]. Thorax, 1983, 38(5): 360-363. DOI: 10.1136/thx.38.5.360.

[27] Marwah V, Katoch CDS, Singh S, et al. Management of primary pulmonary alveolar proteinosis: a multicentric experience [J]. Lung India, 2020, 37(4): 304-309. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_401\_19.

[28] Mo Q, Wang B, Dong N, et al. The clinical clues of pulmonary alveolar proteinosis: a report of 11 cases and literature review [J]. Can Respir J, 2016, 2016: 4021928. DOI: 10.1155/2016/4021928.

[29] Smith BB, Torres NE, Hyder JA, et al. Whole-lung lavage and pulmonary alveolar proteinosis: review of clinical and patient-centered outcomes [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(9): 2453-2461. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.047.

[30] Casanova S, Puglisi S, Gurioli C, et al. Whole lung lavage: our experience in pulmonary alveolar proteinosis and in type B Niemann Pick disease [J]. Rass Patol Appar Respir, 2021, 36: 158-165. DOI: 10.36166/2531-4920-528.

[31] Tian X, Yang Y, Chen L, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis-a six month phase II randomized study with 24 months of follow-up [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 174. DOI: 10.1186/s13023-020-01450-4.

[32] 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. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2003146.

[33] Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis [J]. Eur Respir J, 2006, 27(3): 585-593. DOI: 10.1183/09031936.06.00058305.

[34] 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. DOI: 10.1378/chest.130.1.227.

[35] Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, et al. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose [J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(8): 553-564. DOI: 10.1007/s40261-014-0208-z.

[36] Zhang F, Weng D, Su Y, et al. Therapeutic effect of subcutaneous injection of low dose recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on pulmonary alveolar proteinosis [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 1. DOI: 10.1186/s12931-019-1261-1.

[37] Tazawa R, Inoue Y, Arai T, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy [J]. Chest, 2014, 145(4): 729-737. DOI: 10.1378/chest.13-0603.

[38] Keske A, Destrampe EM, Barksdale B, et al. Pulmonary alveolar proteinosis refractory to plasmapheresis and rituximab despite GM-CSF antibody reduction [J]. Case Reports Immunol, 2022, 2022: 2104270. DOI: 10.1155/2022/2104270.

[39] Hunt S, Miller AL, Schissel S, et al. A crazy cause of dyspnea [J]. N Engl J Med, 2010, 363(25): e38. DOI: 10.1056/NEJMmc1008281.

[40] Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 1(1): CD007356. DOI: 10.1002/14651858.CD007356.pub2.

[41] Liu S, Gui C, Lu Z, et al. The efficacy and safety of rituximab for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 728010. DOI: 10.3389/fped.2021.728010.

[42] Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management [J]. Am J Kidney Dis, 1994, 23(6): 817-827. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80135-1.

[43] Eguiluz-Gracia I, Schultz HH, Sikkeland LI, et al. Long-term persistence of human donor alveolar macrophages in lung transplant recipients [J]. Thorax, 2016, 71(11): 1006-1011. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208292.

[44] Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.

[45] Huang J, Lin Z, Lin J, et al. Causal role of lipid metabolism in pulmonary alveolar proteinosis: an observational and mendelian randomisation study [J]. Thorax, 2024, 79(2): 135-143. DOI: 10.1136/thorax-2023-220789.

(收稿日期:2025-03-18)

(本文编辑:曹梦圆)

