

网络出版时间: 2023-04-23 17:12:48 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1073.R.20230423.1041.001.html>

• 专家共识 •

# 肺泡蛋白沉积症细胞学病理诊断中国专家共识

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

关键词: 肺泡蛋白沉积症; 肺泡表面活性物质; 细胞学; 超微结构; 诊断

中图分类号: R 563 文献标志码: A

文章编号: 1001-7399(2023)04-0385-07

doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.04.001

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种罕见的弥漫性肺疾病,以肺泡巨噬细胞功能障碍和肺泡表面活性物质在肺泡腔内积聚为特征<sup>[1-2]</sup>。其症状和体征缺乏特异性,明确诊断依赖病理检查<sup>[1]</sup>。肺活检阴性以及有禁忌症患者往往依赖于支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)细胞学检查协助诊断<sup>[3-4]</sup>;有禁忌症不能获得BALF的患者痰液沉淀物的光镜和透射电镜检查可协助PAP的诊断<sup>[5-11]</sup>。因此细胞学检查在PAP诊断中占重要地位,但细胞学诊断在标本采集、涂片、切片制作、染色、形态学判读和诊断等方面与组织学不同,操作不规范性制约了PAP的细胞学诊断水平<sup>[11]</sup>。为此,中国医师协会呼吸医师分会病理工作委员会携手上海市医师协会病理科医师分会胸部疾病学组,制定了PAP细胞学病理诊断中国专家共识。

## 1 定义和规范用语

**1.1 肺泡表面活性物质** 其是由Ⅱ型肺泡细胞(type II alveolar cell, ACⅡ)分泌的一种脂蛋白,主要成分是二棕榈酰卵磷脂(占60%以上)和表面活性蛋白(surfactant protein, SP)(约占10%),分布于肺泡液体分子层表面,具有降低肺泡表面张力、维持肺泡容量的相对稳定、阻止肺泡毛细血管中液体向肺泡内滤出的作用<sup>[11]</sup>。SP有SP-A、-B、-C和-D 4种类型,其受到ACⅡ分泌和巨噬细胞清除两者之间的严格平衡调控,可以通过过碘酸-希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色和淀粉酶消化PAS(periodic acid Schiff with diastase, PAS-D)染色显示(图1~4),透射电镜可观察其特殊的嗜钼性板层小体(osmiophilic multilamellar body, OMB)的超微结构。

**1.2 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)** 其是ACⅡ产生的相对分子质量为 $2.3 \times 10^4$ 的糖蛋白细胞因子,与细胞

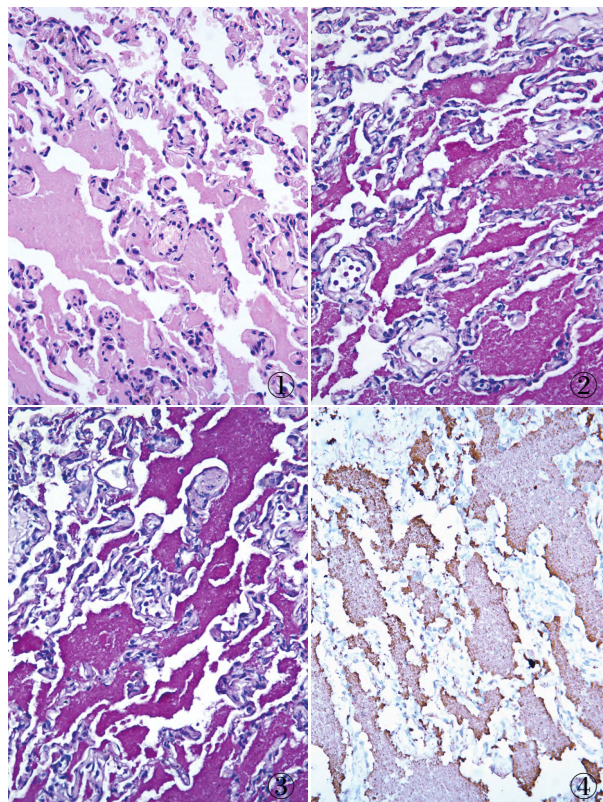


图1 肺泡结构尚存,肺泡腔内充满嗜伊红的脂蛋白性红染物

图2 PAS染色呈红色 图3 PAS-D染色呈红色 图4 SP-B免疫组化染色呈棕色,EnVision法

表面受体结合,导致JAK2激活并通过多种途径引发信号传导,与肺泡巨噬细胞很多特殊的功能有关,包括胆固醇输出、肺泡表面活性物质清除和宿主防御等<sup>[1]</sup>。GM-CSF参与造血过程调节、影响粒细胞、单核-巨噬细胞生物功能,其分泌减少和功能异常与PAP发病相关<sup>[1]</sup>。

**1.3 OMB** 正常ACⅡ胞质中含有同心圆、髓鞘样或平行排列的板层状结构,称OMB,在透射电镜下清晰可见<sup>[11]</sup>。OMB内富含磷脂(主要是二棕榈酰卵磷脂)、蛋白质和糖胺多糖。OMB成熟后,其内容物被释放于肺泡腔,在肺泡表面铺展,形成一层薄膜,称为肺泡表面活性物质,主要作用是降低肺泡表面张力,防止肺萎陷。PAP发生时,肺泡表面活性物质在肺泡腔内聚集,可以随着痰液或者肺泡灌洗液排出;如果透射电镜在痰液或者BALF中检出OMB可以辅助PAP的诊断(图5~8)。

**1.4 诱导痰** 其是通过雾化吸入高渗盐水诱导痰液生成,通过分析痰液中细胞成分和上清液可溶性介质,研究气道

接受日期: 2022-12-01

基金项目: 国家自然科学基金(82170082、82260322)、上海市科委医学重点科技攻关专项基金(09411951600)、上海市卫生局医学重点专项基金(20134034)

(含终末小气道及其邻近肺泡)病变的性质及程度的非侵袭性方法,适用于无痰或者少痰患者的细胞学检查<sup>[11-12]</sup>。诱导痰沉淀物可制作细胞蜡块或者电镜样本(图9~12)。

**1.5 铺路石征和地图征<sup>[13-15]</sup>** 在胸部高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)上表现地图状分布的弥漫磨玻璃影,与光滑大小不等的网状影重叠,类似于石头或水泥块铺成的小路而命名(图13、14)。研究发现至少有15种不同疾病均可引起铺路石征<sup>[16]</sup>,包括PAP、耶氏肺孢子菌肺炎、外源性类脂性肺炎、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、肺出血和嗜酸粒细胞性肺炎等。因此,CT检查发现铺路石征要密切结合临床资料进行鉴别。

**1.6 支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)** 其又称为液相活检,是一种经支气管镜向局部支气管肺泡灌注生理盐水,随即抽吸获取的回收液,离心后上清液用于化学和免疫学检查,沉淀物用于显微镜细胞学检查<sup>[5-6, 17]</sup>。检查结果为临床诊断、鉴别诊断、治疗效果评价和判断预后提供参考。

**1.7 细胞石蜡包埋块(细胞蜡块)技术<sup>[18]</sup>** 细胞块制备是将BALF、体液中的细胞通过离心成团状,固定、脱水、石蜡包埋,常规切片。细胞蜡块切片背景较为清晰,细胞集中,便于观察,从而使细胞学诊断的阳性率大幅提高;不仅用于HE染色,还可用于免疫组化染色、荧光原位杂交等技术检测以

及细胞标本的保存。

**1.8 PAS和PAS-D染色** PAS染色是一种常用的糖原组织化学染色,原理是过碘酸属氧化剂,使存在于组织内多糖分子的乙二醇基或氨基的碳键打开生成醛类化合物,游离醛基与Schiff试剂结合成成品红化合物,产生紫红色而得到显色定位<sup>[18]</sup>。PAS染色可检测不同种类黏液物质(如糖原、黏蛋白和糖蛋白)的染色方法,但其不能鉴别黏蛋白和糖原。若要准确鉴别需要加入糖原消化步骤,在PAS染色之前经过淀粉酶消化使糖原从组织切片中除去,即PAS-D。PAS染色阳性而PAS-D染色阴性,提示糖原被消化后染色消失,即表明存在糖原(图15~18)。

## 2 PAP的病因和分类

根据病因通常将PAP分为原发性、继发性和先天性三种类型。

**2.1 原发性PAP** 其是GM-CSF信号传导受损、导致巨噬细胞和粒细胞功能障碍所致,分为两种亚型。(1)自身免疫性PAP(autoimmune PAP, aPAP):又称特发性PAP,由GM-CSF自身抗体水平升高所致,最常见,约占85%。(2)遗传性PAP:是由编码GM-CSF受体亚基基因(CSF2RA或CSF2RB)的常染色体隐性突变引起的遗传疾病,其导致细胞表面蛋白质表达降低(<5%)<sup>[1-3]</sup>。

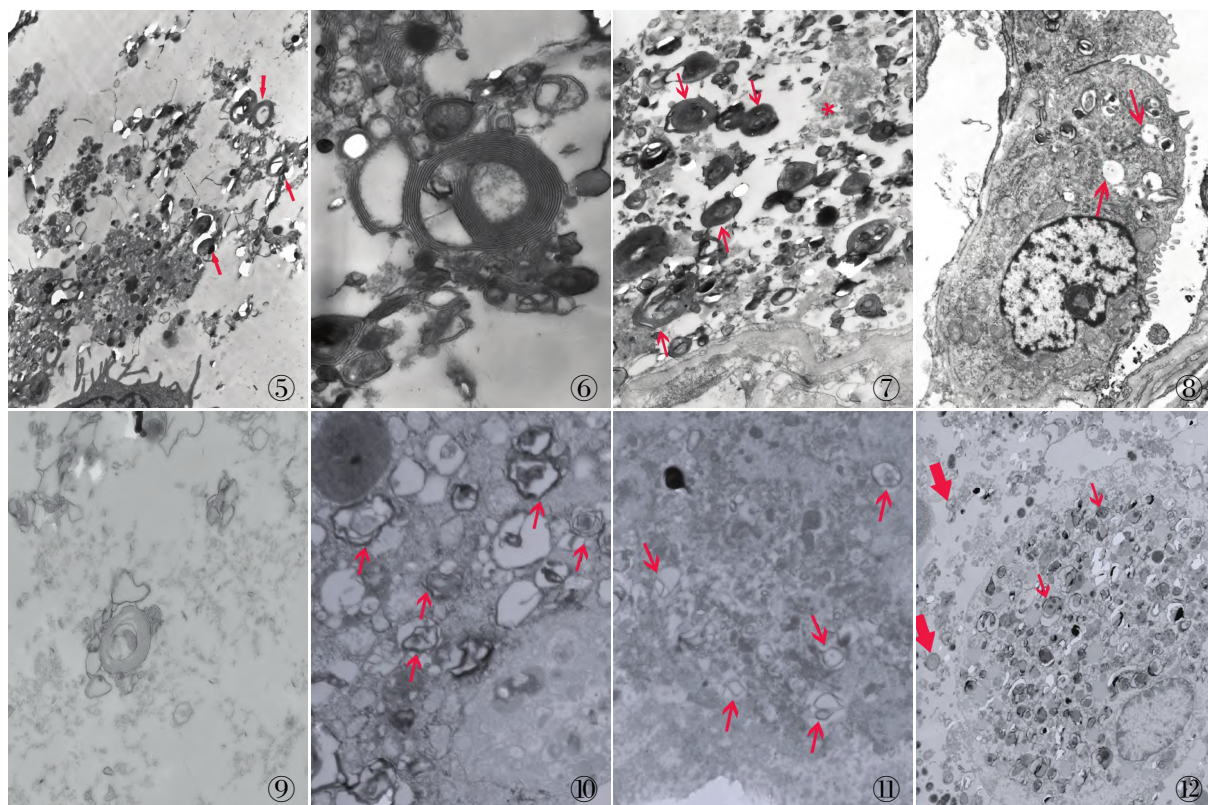


图5 支气管肺泡灌洗液标本:灰色颗粒基质背景下,有大量的嗜钺性板层小体(箭头)和少量的细胞碎片 图6 前例嗜钺性板层小体大小不一,圆形排列清晰 图7 肺活检标本:肺泡腔内见大量游离的嗜钺性板层小体(箭头)和少量坏死碎片(星号),病灶底部可见I型肺泡上皮 图8 在II型肺泡上皮细胞胞质内可见多个嗜钺性板层小体,由于嗜钺性板层小体排空而出现空泡(箭头) 图9 诱导痰沉淀物显示游离在细胞外的嗜钺性板层小体 图10 诱导痰沉淀物巨噬细胞胞质中较多的嗜钺性板层小体(箭头) 图11 痰液沉淀物显示大部分嗜钺性板层小体退化(箭头),结构模糊 图12 支气管肺泡灌洗沉淀物显示巨噬细胞胞质(箭头)和细胞外(粗体箭头)有较多嗜钺性板层小体

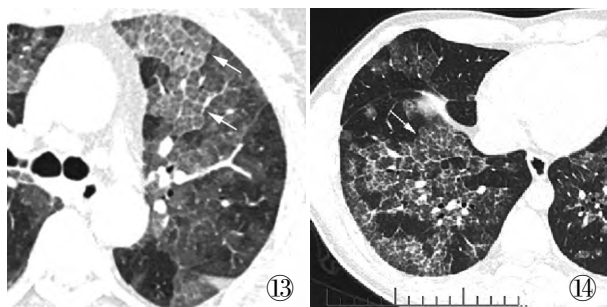


图 13 胸部 CT 示两肺弥漫磨玻璃影, 夹杂细网状小叶内间隔及小叶间隔增厚(箭头), 呈“铺路石征” 图 14 两肺多发磨玻璃影, 与正常肺野分界清晰, 呈地图状分布(箭头), 磨玻璃影上叠加网状影, 呈“铺路石征”

**2.2 先天性 PAP** 其是由肺泡表面活性物质相关基因(如 SFTPB、SFTPC 和 ABCA3) 的突变导致了表面活性物质的代谢异常而发病, 可见于新生儿、儿童和成人, 约占 5%<sup>[1-3]</sup>。

**2.3 继发性 PAP** 其是由各种其它疾病导致的肺泡巨噬细胞的数目和(或)功能异常导致肺泡表面活性物质代谢异常, 约占 5%。这些潜在与 PAP 发生相关的疾病包括慢性血液系统疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷综合征、慢性炎症和感染、有毒物质吸入和职业以及环境暴露等<sup>[1-3]</sup>。

### 3 PAP 的临床和影像学特征<sup>[1, 13-16]</sup>

**3.1 临床特征** PAP 的临床表现和体征无特异性, 临床症状变异大, 从无明显临床症状到渐进性劳力性呼吸困难, 肺功能障碍; 胸部影像表现较重, 而临床表现往往相对轻微; 原发性 PAP 患者较少出现肺外表现, 继发性 PAP(感染、血液系统疾病等) 常有原发病的相应症状和体征。继发感染时可有发热、咳脓性痰; 部分合并纤维化的患者可闻及爆裂音, 重症患者可有发绀, 少数患者可见杵状指(趾)。

**3.2 实验室检查** 血清和 BALF 中 GM-CSF 抗体浓度增高, 是支持 aPAP 诊断的依据之一。

**3.3 影像学特征** 胸部 X 线表现为双肺弥漫磨玻璃样高密度影, 常融合成片状, 以肺野中内带为著, 类似肺水肿, 但无左心功能不全的表现。胸部 HRCT 诊断有较高的特异性和敏感性, 表现为两肺弥漫磨玻璃影, 常合并小叶间隔及小叶内间质增厚使之呈网状, 即铺路石征, 可伴有或无空气支气管征, 可见于多种疾病。病变呈多角形, 与正常肺组织分界清楚, 表现为地图征, 较少出现牵张性支气管扩张和肺纤维化。

### 4 PAP 的病理特征<sup>[1, 8-11]</sup>

**4.1 组织病理** (1) 肉眼: 肺体积变大, 重量增加; 切面呈灰白或灰红色实变区, 常融合累及整叶肺, 可有黏稠黄白液体流出<sup>[1, 11]</sup>。(2) 镜检: ①肺泡腔和终末呼吸性细支气管内充满细小颗粒状或嗜伊红的脂蛋白性红染物, 散在分布有巨噬细胞和针状裂隙。红染物 PAS-D 染色呈阳性反应(提示为脂蛋白) 肺泡表面活性物质免疫组化染色呈阳性反应, 冷冻切

片油红 O 染色可见针状裂隙为红染结晶, 偏光显微镜下针形结晶有双折光性。②肺泡壁及呼吸性细支气管无或者轻度炎症反应, 较少出现淋巴细胞等炎症细胞浸润, 早期肺泡结构完好(图 18), 病程进展逐步发生间质纤维化。(3) 透射电镜观察: 肺泡腔内有大量游离 OMB, 可见巨噬细胞胞质中被吞噬的 OMB。

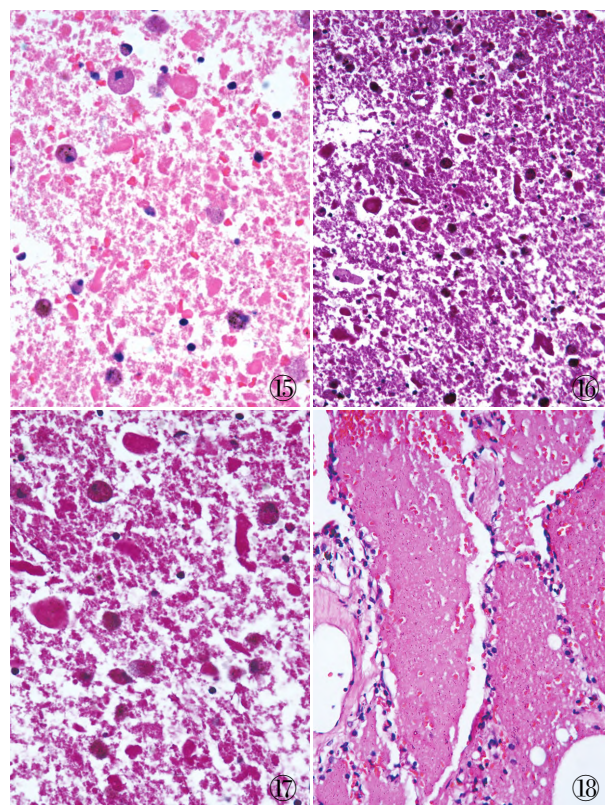


图 15 肺泡蛋白沉积症患者支气管肺泡灌洗液细胞蜡块切片, HE 染色示表面活性蛋白呈均匀球状红染物 图 16 前例 PAS 染色呈嗜酸性紫红色的颗粒状物 图 17 PAS-D 染色呈红色 图 18 肺活检组织切片显示肺泡腔内充满细小颗粒状嗜伊红的脂蛋白性红染物证实为肺泡蛋白沉积症

**4.2 细胞病理** 细胞学包括 BALF 沉淀物、痰液和诱导痰沉淀物的光镜和电镜表现。为了提高光镜观察的效果以及做相应的特殊染色和细胞免疫组化染色, 上述标本一般行细胞蜡块制片后染色镜检。透射电镜观察要求新鲜细胞标本进行超薄制片。(1) BALF: ①肉眼呈乳白色, 静置或离心后可获得深褐色沉淀物(图 19); ②沉淀物石蜡包埋块切片和 HE 染色: 光镜观察可见均质嗜伊红性细颗粒状脂蛋白性物质, 有时可见针状裂隙, SP 免疫组化染色、PAS-D 染色阳性, 黏液卡红染色阴性。(2) 痰液和诱导痰沉淀物石蜡包埋块切片和 HE 染色: 光镜观察可见大量无定形 PAS 染色阳性物质, 肺泡巨噬细胞内可见粉红色颗粒蛋白样物质。(3) 透射电镜观察: BALF 基质为灰色均质状电子密度较高的物质。有大量细胞碎片和表面活性物质以及少量 AC II、巨噬细胞和淋巴细胞。AC II 呈立方形, 游离面的微绒毛减少, 细胞质内含有大量的 OMB 及 OMB 逸出后形成的空泡。肺泡巨噬

细胞形态不规则,表面有微绒毛和较长的突起,可见细胞核,细胞质中有丰富的细胞器(如高尔基体等)以及空泡,使细胞呈泡沫样外观。游离的表面活性物质呈同心圆状或者 OMB 状。(4)痰液和诱导痰沉淀物电镜观察:在纤维状、颗粒状结构物质背景中有一些变性的细胞和 OMB 结构。细胞变性程度不等,有的尚可辨认,有的模糊无法识别,其中大部分为巨噬细胞,偶见支气管上皮细胞。巨噬细胞胞质内有较多髓鞘样的吞噬体,细胞外有多少不等的同心圆状 OMB,其有时呈晶格状排列;细胞和 OMB 均有不同程度的退变,提示 OMB 具有协助 PAP 诊断价值。



图 19 肺泡蛋白沉积症患者支气管肺泡灌洗液,呈乳白色外观(左),静置或离心后可获得深褐色沉淀物(右)

## 5 细胞病理诊断对标本取材及处理的基本要求<sup>[18-11]</sup>

细胞标本主要包括 BALF、痰液和诱导痰沉淀物的取材及处理。

**5.1 BALF** 其是 PAP 细胞病理诊断最重要的样本,沉淀物可分别制作离心涂片、细胞蜡块切片和电镜样本超薄切片。PAP 细胞学病理诊断流程见图 20。(1)样本采集要求:①BAL 要在纤维支气管镜刷检前进行。②BAL 部位选择:一般弥漫性病变选择右肺中叶或左肺舌叶,局限性病变在相应支气管肺段进行 BAL。③回收液用单层无菌纱布过滤除去黏液,装入硅塑瓶或涂硅灭菌玻璃容器中以减少细胞黏附,置于含有冰块的保温瓶中,立即送检。④50~100 mL 回收液 800 r/min 离心 10 min,上清液用于化学和免疫学检查,沉淀物用于显微镜细胞学检查。⑤合格的 BAL 应达到规定的回收量,不可混有血液(红细胞数<10%)。(2)样本制片及染色方法:①离心涂片:将回收的 BALF 用离心制片机制片(1 200 r/min 离心 10 min,涂片立即用冷风吹干,置于无水乙醇中固定 30 min),行常规 HE 染色,光镜下观察。②细胞蜡块切片制作: BALF 离心后的沉淀物行细胞石蜡包埋,切片厚 4~5 μm,行 HE 染色。上述涂片和切片还可以分别进行 PAS、PAS-D 染色以及相关的免疫组化染色等,以协助细胞病理学诊断。③透射电镜样本的制备:收集新鲜 BALF 样本 5 mL 放入离心管 2 000 r/min 离心 20 min,弃上清液,然后经 3% 戊二醛和 1% 四氧化锇 2 mL 固定 1 h,系列乙醇和丙酮脱水后环氧树脂 618 包埋,超薄切片机切片(厚 50~60 nm),行醋酸铀(块染)和枸橼酸钠(片染)双重染色,透射电镜下观察并摄片。

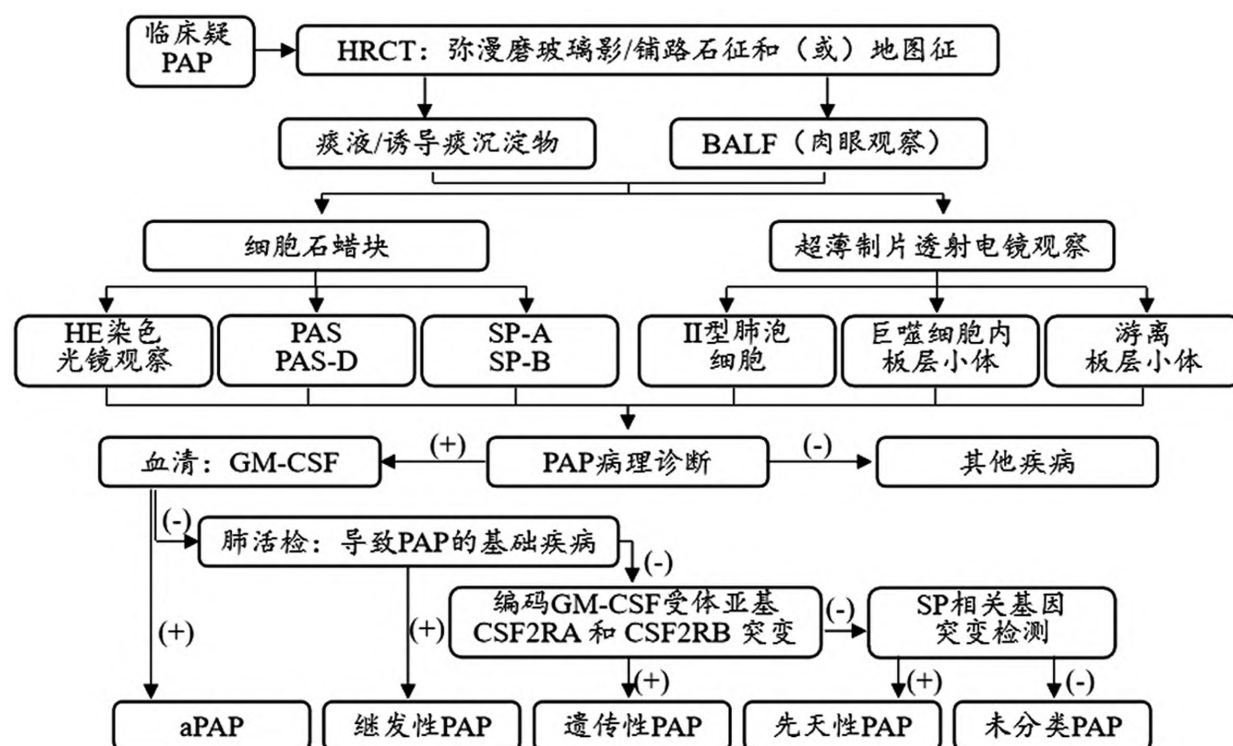


图 20 PAP 诊断流程: PAP, 肺泡蛋白沉积症; HRCT, 高分辨 CT; PAS, 过碘酸-希夫; PAS-D, 淀粉酶消化 PAS; SP-A, 表面活性蛋白 A; SP-B, 表面活性蛋白 B; GM-CSF, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; aPAP, 自身免疫性 PAP

**5.2 痰液沉淀物** 适用于咳嗽有痰、易获得痰液样本的患者。(1) 样本采集要求: ①咳嗽前要刷牙漱口, 减少食物残渣及其他异物对镜检的干扰。②咳嗽时要尽量用力, 咳出 4~5 口气管深部痰, 置于干净的容器内, 立即送检; 如果不能及时送检, 可加入 50%~70% 的乙醇保存。③痰检一般连续送检 3 天, 以清晨咳痰为宜可提高阳性率。④满意痰样本: 应为含有一定数量的肺巨噬细胞的深部痰液, 外观是黏稠的灰白色或者微黄色, 有时可见微黄色小颗粒物, 选取样本固定时应注意挑选这种黏稠的灰白色或者微黄色痰块; 注意稀薄的口水痰无诊断价值, 混有食物残渣时会干扰镜检, 要退回重新留置痰标本。(2) 样本制片及染色方法: ①细胞蜡块切片制作: 由于痰液直接涂片的镜检效果不佳, 临床常采用痰液沉淀物制作细胞蜡块切片。直接向装有痰液的离心管内加入固定液经 2 000 r/min 离心 20 min, 弃上清液, 离心后的沉淀物行细胞石蜡包埋切片, 其余操作和染色同 BALF 样本。②透射电镜样本的制备: 按照上述要求获取的痰液装入试管内, 直接向离心管内加入固定液经 2 000 r/min 离心 20 min, 弃上清液, 用 2 mL 3% 戊二醛固定沉淀 1.5~2 h, 磷酸盐缓冲液洗涤沉淀, 再加 2 mL 1% 四氧化锇固定 1 h, 丢弃固定液。系列乙醇和丙酮脱水后环氧树脂 618 包埋, 超薄切片 (厚 50~60 nm), 行醋酸铀 (块染) 和枸橼酸钠 (片染) 双重染色, 透射电镜下观察并摄片。

**5.3 诱导痰沉淀物** 其适用于无痰和少痰以及咳嗽不畅的患者, 是一种无创且有效的取痰方法。(1) 样本采集要求: ①诱导痰参考 Iredale 等<sup>[12]</sup>建立的方法: 患者先吸入沙丁胺醇气雾剂, 用温开水清洗口腔, 然后用超声雾化离子吸入 4% 高渗盐水 20~30 min。清理鼻子并漱口, 用力咳嗽以排出肺部深痰。第一口含唾液的痰要丢弃, 随后收集 2~3 mL 诱导痰标本, 及时送检。样品经 2 000 r/min 离心 20 min, 弃上清液, 其余固定、脱水、包埋步骤与直接咳痰相同。②严格掌握适应症和禁忌症, 术前必须进行肺功能检查。③取得患者的理解和积极配合, 诱导前应吸入  $\beta_2$  受体激动药。④痰标本要及时送检。(2) 样本的制片及染色方法: 诱导痰的细胞蜡块切片制作和透射电镜样本的制备与直接咳痰法相同。

## 6 PAP 病理诊断标准<sup>[6-11]</sup>

**6.1 PAP 细胞病理分级诊断建议** 细胞学标本包括 BALF、痰液和诱导痰沉淀物的光镜和电镜检查。在缺乏肺组织活检时, 细胞学诊断 PAP 时需结合临床特征和影像学表现进行综合判断, 即 CRP 诊断。在结合文献及临床实践的基础上, 推荐 PAP 实行以下三级细胞病理报告形式。(1) 满足以下任何 2 条可以确诊 PAP<sup>[4-11]</sup>: ①BALF 呈乳白色, 静置或离心后沉淀物呈深褐色; ②在 BALF/痰液/诱导痰细胞块中查见 HE 染色无定形嗜伊红细颗粒状蛋白样物质, SP 免疫组化染色强阳性, PAS 染色和 PAS-D 染色阳性, 黏卡红染色阴性; 巨噬细胞胞质中有 PAS 阳性红染物; ③BALF 电镜检查, 在灰色均质状电子密度较高的基质背景中有数量不等的游离 SP, 呈同心圆状或髓鞘样的 OMB; 或巨噬细胞胞质内吞噬有数量

不等的 OMB; ④痰液/诱导痰沉淀物电镜检查, 在大片纤维状/颗粒状基质结构的背景中有多少不等的同心圆状 OMB, 有时呈晶格状排列; 或巨噬细胞胞质内有较多髓鞘样的吞噬体 (OMB)。(2) 满足以下任何 3 条可能是 PAP: ①BALF 微白浑浊, 静置或离心后有少许沉淀物; ②在 BALF/痰液/诱导痰细胞块中查见 HE 染色无定形嗜伊红细颗粒状蛋白样物质, SP 免疫组化染色弱阳性, PAS 染色和 PAS-D 染色弱阳性; 巨噬细胞胞质中无明显 PAS 阳性红染物; ③BALF 电镜检查, 偶见胞质内吞噬有 OMB 的巨噬细胞, 或偶见基质中游离的 OMB; ④痰液/诱导痰沉淀物电镜检查, 偶见胞质内吞噬有 OMB 的巨噬细胞, 或偶见基质中游离的 OMB。(3) 满足以下任何 2 条不能诊断为 PAP: ①BALF 清淡无色; ②在 BALF/痰液/诱导痰细胞块中未查见 HE 染色无定形嗜伊红细颗粒状蛋白样物质, SP 免疫组化染色阴性, PAS 染色和 PAS-D 染色阴性; 未见胞质中有 PAS 阳性红染物的巨噬细胞; ③BALF 电镜检查, 未见游离的 OMB 和吞噬有 OMB 的巨噬细胞; ④痰液/诱导痰沉淀物电镜检查, 未见胞质内吞噬有 OMB 的巨噬细胞和游离的 OMB。

**6.2 PAP 的诊断** 结合临床、影像学 and 分子病理学检查, 有助于 PAP 病理诊断和分型: (1) PAP 的临床症状和体征无特异性, 主要表现为程度不等的呼吸困难、发绀、肺部啰音和杵状指, 也可无阳性发现; (2) 胸部 HRCT 显示两肺弥漫磨玻璃影, 呈斑片状、地图样分布, 可见铺路石征、地图征, 支持 PAP 的诊断; (3) 诊断 aPAP 时血清抗 GM-CSF 抗体测定明显增高; (4) 先天性 PAP 存在编码表面活性物质蛋白及其受体的基因突变; (5) 继发性 PAP 除了有 PAP 的细胞学表现外, 还伴相应的基础疾病: 如血液病、恶性肿瘤、职业或环境暴露、自身免疫疾病、感染以及某些药物损伤等。

## 7 PAP 的鉴别诊断

**7.1 肺水肿** 肺水肿主要特点: (1) 见于多种原因如心脏病、各种感染因素、吸入有害气体、药物、休克等。(2) 影像学上的磨玻璃影在肺内中带和重力下垂部位更显著, 可见心腔增大。(3) 组织学显示肺泡间隔毛细血管充血、肺泡腔内含不等量的水肿液和少量纤维素、红细胞等。水肿液均质红染, 与 PAP 呈细颗粒状的红染物不同; 细胞学可见少量红染的纤维素、巨噬细胞和含铁血黄素细胞, 缺乏 PAS-D 阳性的 SP。

**7.2 耶氏肺孢子菌肺炎** 耶氏肺孢子菌肺炎主要特点: (1) 多见于 HIV 感染和自身免疫缺陷人群。(2) 影像学典型表现为早期肺门周围斑片状磨玻璃阴影由肺门向外扩展。(3) 组织学示肺泡腔内有颗粒泡沫状蛋白物质和大量吞噬肺孢子菌的巨噬细胞, 六胺银染色能清楚地显示肺孢子菌; BALF 可检测到大量包囊<sup>[19-20]</sup>。

**7.3 脂性肺炎** 脂性肺炎主要特点: (1) 由于吸入液状石蜡或者胸部放疗、肿瘤堵塞支气管、尘肺等导致的脂类累积。(2) 影像学可见单侧或双侧气腔实变或团块影, 多在双下肺野, 可有脂性低密度影, 铺路石征和网格影较 PAP 轻。(3)

组织学显示外源性脂性肺炎表现为在肺泡内和间质有许多巨噬细胞,细胞大,胞质呈大小不等的空泡状,围绕在脂滴周围可见多核异物巨细胞,苏丹 III 或油红 O 染色呈阳性反应。内源性脂性肺炎显示在肺泡腔内有泡沫细胞和吞噬细胞聚集,可见胆固醇针形裂隙及多核巨细胞(一般脂滴周围无异物巨细胞)。吞噬细胞胞质呈细小泡状(较外源性脂性空泡小);BALF 可检测到泡沫细胞、吞噬细胞、胆固醇针形裂隙及多核巨细胞<sup>[21-22]</sup>。

#### 7.4 弥漫性肺泡损伤<sup>[23-25]</sup> 弥漫性肺泡损伤主要特点:

(1) 常见于 ARDS、急性间质性肺炎、SARS 和新型冠状病毒感染等,病死率较高,预后不良。(2) 影像学显示双肺弥漫磨玻璃影,可有铺路石征,病变范围较 PAP 更为广泛,实变也较 PAP 多见,且更易出现肺纤维化。(3) 组织学显示急性期(渗出期)主要表现为肺间质和肺泡内水肿、出血、纤维素沉积和透明膜的形成;II 型肺泡上皮细胞增生甚至呈不典型增生。增生期(机化期)是肺泡间隔内有纤维母细胞增生和炎细胞浸润,病变最终可导致肺间质纤维化和支气管周围纤维化,重者发生蜂窝肺;细胞学见红染的纤维素和较多红细胞、少量的巨噬细胞和淋巴细胞,缺乏 PAS-D 阳性的 SP。

此外 PAP 还需与嗜酸粒细胞性肺炎<sup>[26-27]</sup> 和病毒性肺炎等疾病鉴别。

#### 8 PAP 细胞病理诊断的流程及说明<sup>[28-29]</sup>

总之,通过 BALF、痰液和诱导痰沉淀物的细胞学和电镜检查,结合临床和胸部 HRCT 能确诊 PAP,尤其对于有肺活检禁忌症的患者,是 PAP 细胞病理诊断最为理想的方法。对于不能获得 BALF 的患者,痰液、尤其是诱导痰的细胞学结合电镜检查是辅助 PAP 诊断的有效方法。PAP 细胞病理诊断的流程见图 20。在 PAP 的诊断中应特别注意:(1) 满意的细胞学标本是细胞学诊断 PAP 的前提,尤其是采集痰液和诱导痰时,要严格按照操作规范进行。由于细胞学标本采集的局限性,采用 CRP 诊断十分必要。(2) 结合临床、影像学、组织学和细胞学,均不能对特定的 PAP 进行分类,有必要进行相应的分子检查进行病因分型。因此,基于病理形态学的分子检查分型和诊断是未来病理诊断发展的方向。(3) 对组织和细胞病理学已经诊断的 PAP,有条件者可以进行相关的分子病理学检查进一步分类:GM-CSF 自身抗体阳性提示 aPAP 的诊断;对于抗体阴性患者已知导致 PAP 的疾病时应考虑继发性 PAP。如果未找到潜在的病因,则应进行基于血液的 GM-CSF 信号传导检测和血清 GM-CSF 水平测试;高浓度血清 GM-CSF 且无或减少 GM-CSF 信号传导应进一步测试 CSF2RA 和 CSF2RB 突变,以鉴定遗传性 PAP。具有血清 GM-CSF 和 GM-CSF 信号传导生理水平的患者应接受其他基因突变的检测,以诊断先天性 PAP。如果未发现引起 PAP 的突变,则被诊断为未分类 PAP,可能需要肺组织病理学检查以确诊。上述分子病理检查可能受条件的限制尚难以作为常规的检测手段。

(复旦大学电镜中心俞彰教授、同济大学附属同济医院

张龙技师、伍彩霞医师和雷正瑶技师完成了本文图片的摄影制作,特此致谢!)

#### 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.
- [2] McCarthy C, Bartholmai B J, Woods J C, *et al.* Automated parenchymal pattern analysis of treatment responses in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(9): 1151-1152.
- [3] Seymour J F, Presneill J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the last 44 years[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(2): 215-235.
- [4] Sosolik R C, Gammon R R, Julius J, Ayers L W. Pulmonary alveolar proteinosis. A report of two cases with diagnostic features in bronchoalveolar lavage specimens[J]. *Acta Cytol*, 1998, 42(2): 377-383.
- [5] Maygarden S J, Iacocca M V, Funkhouser W K, Novotny D B. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Diagn Cytopathol*, 2001, 24(6): 389-395.
- [6] Gupta R K, Wakefield S J, Naran S, *et al.* Cytohistologic and electron microscopic findings in bronchoalveolar lavage fluid in a case of pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Diagn Cytopathol*, 2002, 27(1): 63-65.
- [7] Costello J F, Moriarty D C, Bramhwaite M A, *et al.* Diagnosis and management of alveolar proteinosis: role of electron microscopy[J]. *Thorax*, 1975, 30(2): 121-132.
- [8] 罗本芳,李惠萍,易祥华,等.肺泡蛋白沉积症患者痰液沉淀物的超微结构特点及其诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(12): 887-891.
- [9] Yi X, Li H, Zeng Y, *et al.* Transmission electron microscopy of sputum deposition in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2012, 36(3): 153-159.
- [10] Gu P, Fang X, Luo B, *et al.* A noninvasive examination for the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis: induced sputum conjunction with transmission electron microscopy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3): 1200-1205.
- [11] Huang Z, Yi X, Luo B, *et al.* Induced sputum deposition improves diagnostic yields of pulmonary alveolar proteinosis: a clinicopathological and methodological study of 17 cases[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2016, 40(1): 7-13.
- [12] Iredale M J, Wanklyn S A, Phillips I P, *et al.* Non-invasive assessment of bronchial inflammation in asthma: no correlation between eosinophilia of induced sputum and bronchial responsiveness to inhaled hypertonic saline[J]. *Clin Exp Allergy*, 1994, 24(10): 940-945.
- [13] Holbert J M, Costello P, Li W, *et al.* CT features of pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Am J Roentgenol*, 2001, 176(5): 1287-1294.
- [14] Farver C F, Dail D H. Pulmonary alveolar proteinosis[M]//Tomashewski J F. *Dail and hammar's pulmonary pathology*. 3rd.

- New York: Springer-Verlag, 2008: 791 – 795.
- [15] Murch C R, Carr D H. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis[J]. Clin Radiol, 1989, 40(3): 240 – 243.
- [16] Johkoh T, Itoh H, Müller N L, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings[J]. Radiology, 1999, 211(1): 155 – 160.
- [17] 代华平. 支气管肺泡灌洗在间质性肺疾病诊断中的临床应用[J]. 诊断学理论与实践, 2013, 2(2): 142 – 145.
- [18] 易祥华, 范德生, 朱旭友. 呼吸介入病理学[M]//王昌慧. 呼吸介入诊疗新进展[M]. 上海: 上海科技出版社, 2017: 255 – 272.
- [19] Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich A B. Pneumocystis jirovecii-from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review[J]. Parasitol Res, 2015, 114(10): 3577 – 3585.
- [20] Taylor E, Jay K K. Pathological and protective immunity to pneumocystis infection[J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(2): 153 – 162.
- [21] David P, Antoni R. Endogenous lipid pneumonia in a ferret[J]. J Exot Pet Med, 2011, 20(1): 51 – 55.
- [22] Barta Z, Szabo G G, Bruckner G. Endogenous lipid pneumonia associated with undifferentiated connective tissue disease[J]. Med Sci Monit, 2001, 7(1): 134 – 136.
- [23] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733 – 748.
- [24] Xiang-hua Y, Le-min W, Ai-bin L, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and venous thromboembolism in multiple organs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(3): 436 – 437.
- [25] Akuthota P, Weller P F. Eosinophilic pneumonias[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 649 – 660.
- [26] Vincent C, Jean-François C. Eosinophilic pneumonia[J]. Orphan Lung Diseases, 2014, 11(4): 227 – 251.
- [27] 程晓明, 秦维, 易祥华, 等. 急性间质性肺炎一例[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(12): 757.
- [28] Kadota N, Nakahira N, Miyauchi M, et al. Usefulness of bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis[J]. QJM, 2022, 115(11): 767 – 768.
- [29] Hawkins P, Chawke L, Cormican L, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a discrepancy between symptoms and CT findings[J]. Lancet, 2021, 398(10296): e7.

参与本版共识的病理专家成员(按单位和姓氏拼音为序): 北京中日友好医院(王蓓), 北京大学人民医院(孙昆昆), 北京医院国家老年医学中心(方芳), 北京大学医学部北京大学第三医院(朱翔), 重庆医科大学分子医学检测中心(李娴), 复旦大学附属中山医院(卢韶华), 复旦大学附属华东医院(肖立), 复旦大学附属华山医院(周仲文), 复旦大学附属浦东医院(游庆华), 复旦大学附属上海市第五人民医院(李小静), 福建省福州肺科医院(刘加夫), 广州医科大学第一附属医院呼吸健康研究院(顾莹莹), 海军军医大学附属公利医院(任宏政), 海军军医大学附属长征医院(祝峙), 河北医科大学第二医院(吴文新), 华中科技大学同济医学院附属协和医院(李燕), 解放军总医院第一医学中心(高杰), 空军军医大学唐都医院(张伟), 山西医科大学第一医院(郑绘霞), 山东省潍坊市第二人民医院(蔡晓珊), 上海健康医学院附属浦东新区周浦医院(邢宝玲), 上海市宝山区中西医结合医院(范德生), 上海市第六人民医院(周隽), 上海市第六人民医院临港院区(陈维香), 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院(郭绍文), 上海中医药大学附属第七人民医院(颜红柱), 上海市奉贤区中心医院(盛友华), 上海市徐汇区中心医院(李斌), 上海市交通大学医学院附属胸科医院(邵晋晨), 上海市浦南医院(伍健), 上海市儿童医学中心(殷敏智), 上海市公共卫生中心(宋曙), 上海交通大学医学院附属瑞金医院(陈晓炎、费晓春、芮炜玮), 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(陈秋勤), 上海市交通大学医学院附属第一人民医院(蔡毅然), 上海交通大学医学院附属仁济医院(刘泽兵), 上海市嘉定区中心医院(杨荣), 上海市闵行区中心医院(盛霞), 上海市浦东新区人民医院(李青), 上海市金山区亭林医院(王茜), 上海市松江区中心医院(杨育生), 首都医科大学附属北京朝阳医院(金木兰), 同济大学附属同济医院(薄佳琪、韩洪秀、王顺利、易祥华、曾郁、朱旭友), 同济大学附属第十人民医院(奚豪), 同济大学附属上海市肺科医院(张莉萍), 同济大学附属东方医院(高金莉), 西安交通大学第一附属医院(张冠军), 新疆临床基因检测与生物医学信息重点实验室、新疆克拉玛依市中心医院(朱敏、梁飞), 浙江大学医学院附属邵逸夫医院(王进), 中国医科大学附属第一医院(李庆昌), 中国医学科学院北京协和医院(冯瑞娥), 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院(笪冀平), 中南大学湘雅医院(肖德胜)。

参与编写的临床和影像学专家: 北京中日友好医院呼吸与危重症医学科(代华平), 广州医科大学附属第一医院放射科(邓宇), 北京协和医院呼吸与危重症医学科(徐作军), 同济大学附属上海市肺科医院呼吸与危重症医学科(范利超、李惠萍、徐金富、褚海青)、医学影像科(史景云), 首都医科大学附属朝阳医院职业病与中毒医学科(叶俏), 同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科(邱忠民、余莉)、医学影像科(郑少强)。

本版共识执笔人和通讯作者: 易祥华(E-mail: yixhxf@163.com) 朱敏(E-mail: zhumin1978love@hotmail.com)