



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

肺泡蛋白沉积症诊治研究进展

汪嘉琦, 海冰, 杨嫒

引用本文:

汪嘉琦,海冰,杨. 肺泡蛋白沉积症诊治研究进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 696–700.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220521>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

侵袭性肺曲霉病实验室检测方法的研究进展

Research progress in experimental diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis

中国临床医学. 2018, 25(5): 804–809 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180055>

EB病毒相关移植后淋巴组织增殖性疾病治疗的研究进展

Progress in treatment of Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder

中国临床医学. 2018, 25(6): 983–987 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180763>

PCSK9抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展

Research progress of PCSK9 inhibitors in coronary atherosclerotic heart disease

中国临床医学. 2021, 28(3): 523–529 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210202>

滑膜细胞代谢在类风湿关节炎中作用的研究进展

Research progress of synovial cell metabolism in rheumatoid arthritis

中国临床医学. 2019, 26(5): 787–790 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190473>

肝肺综合征研究进展

Research progress on hepato-pulmonary syndrome

中国临床医学. 2018, 25(5): 810–814 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170692>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220521

· 综 述 ·

肺泡蛋白沉积症诊治研究进展

汪嘉琦, 海冰*, 杨 媛

昆明医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 昆明 650000



引用本文 汪嘉琦, 海冰, 杨媛. 肺泡蛋白沉积症诊治研究进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 696-700. WANG J Q, HAI B, YANG Y. Research progress of diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(4): 696-700.

[摘要] 肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 是罕见的慢性间质性肺部疾病, 以肺泡及细支气管腔内积聚大量磷脂蛋白样物质为特征, 目前国内对于 PAP 的临床治疗仍为全肺灌洗。国内外相关基础及临床试验发现 PAP 不仅与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 自身抗体有关, 而且与 CSF2ra、CSF2rb、SFTPB 等基因的突变和靶向性巨噬细胞胆固醇稳态相关。随着疾病基因层面研究的深入, 对于该疾病的诊断和治疗也有了相应的进展, 诊断方面除肺活检病理检查外, 近年来血清 GM-CSF 自身抗体检测、血清 GM-CSF 水平检测以及基因诊断获得较大进展; 治疗方面除全肺灌洗外, 吸入或皮下注射 GM-CSF、利妥昔单抗、吡格列酮、他汀类药物、基因治疗、血浆置换等方法成为研究热点。本文对近年来 PAP 的诊治进展作一综述。

[关键词] 肺泡蛋白沉积症; 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 563 **[文献标志码]** A

Research progress of diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis

WANG Jia-qi, HAI Bing*, YANG Yuan

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China

[Abstract] **Objective** Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare chronic interstitial lung disease characterized by accumulation of phospholipid protein-like substances in alveoli and bronchioles. At present, the clinical treatment of PAP in China is still whole lung lavage. Basic and clinical trials at home and abroad have found that PAP is not only related to GM-CSF autoantibodies, but also related to CSF2ra, CSF2rb, SFTPB gene mutations and targeted macrophage cholesterol homeostasis (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ). With the progress of the research on the genetic level of the disease, the corresponding progress in diagnosis and treatment of the disease have also be made. In addition to pathological examination of lung biopsy, serum GM-CSF autoantibody detection, serum GM-CSF level detection and genetic testing have also got progress and are widely used in clinical practice. Recently, inhalation or subcutaneous injection of GM-CSF, rituximab, pioglitazone, statins, gene therapy, and plasma exchange have become research hots. This paper reviewed these new diagnosis and treatment methods of PAP.

[Key Words] pulmonary alveolar proteinosis; granulocyte-macrophage colony stimulating factor; diagnosis; treatment

1 病因与机制

肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 包括原发性、继发性和先天性 3 种类型。原发性 PAP 临床上最多见, 约占病例总

数的 90%, 也称为获得性、自身免疫性、特发性或成人性 PAP。该类型主要与患者体内高水平的抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (anti-GM-CSF) 抗体有关^[1-2]。GM-CSF 作为肺泡表面活性物质的重要组成成分, 是肺泡终末细胞未分化的关键因

[收稿日期] 2022-03-29 **[接受日期]** 2022-04-26

[基金项目] 昆明医科大学第二附属医院临床研究项目 (2020vnlc003)。Supported by the Investigator Initiated Trail Project of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University (2020vnlc003).

[作者简介] 汪嘉琦, 硕士生. E-mail: 1641820606@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-63402645, E-mail: 1910645481@qq.com

子,也是中性粒细胞作用的重要调节因子,主要作用为促进肺泡巨噬细胞成熟,从而降解肺泡表面活性物质。大量 anti-GM-CSF 与 GM-CSF 表位特异性结合后,可阻断 GM-CSF 与受体的正常结合,导致肺泡巨噬细胞大量破坏,使其清除肺泡表面活性物质的能力下降,进而使表面活性物质大量堆积于肺泡内而致病。

继发性 PAP 占病例总数的 10% 以下,主要继发于恶性肿瘤患者,最常见于各种急、慢性髓性白血病。机体免疫功能严重低下和其他可改变患者免疫状态的疾病,以及接触某些吸入性化学物质或矿物质也与继发性 PAP 有关。继发性 PAP 发生可能与原发性疾病导致 GM-CSF 信号传递不足,使肺泡巨噬细胞成熟度减小、功能异常或数量减少有关,临床特征个体差异性较大。

先天性 PAP 非常少见,约占病例总数的 2%,主要发生在婴幼儿。肺泡表面活性物质清除障碍部分由编码 GM-CSF 或表面活性蛋白的基因突变引起。目前发现会发生突变的基因主要有 CSF2ra、CSF2rb、SFTPB 等^[3]。CSF2ra、CSF2rb 为调控粒细胞、巨噬细胞产生和分化的细胞因子受体家族成员^[4],突变会导致肺泡巨噬细胞无法成熟、功能减弱,肺泡表面活性物质清除障碍,进而致病。因此,针对 CSF2ra、CSF2rb、SFTPB 等的基因治疗为目前研究热点。

2 诊断方法

PAP 临床表现缺乏特异性,半数以上患者常起病隐匿,常见临床症状为咳嗽,主要为干咳,其次为疲劳、胸痛、体质量减轻和低热引起的进行性呼吸困难,少见咯血,常无肺内体征。PAP 患者胸部 X 线片常见位于双侧肺中下部区域中央的对称性肺泡混浊,通常呈“蝙蝠状”分布;CT 常见肺小叶内结构和小叶间隔增厚,病变肺与周围正常肺组织界线清晰,无结构畸变,通常有多边形结构(也称“铺路石”征)。PAP 的 X 线与 CT 表现较为多样,主要为“铺路石”征、“地图样”分布、肺水肿样表现(X 线片,“蝶翼状影”似肺水肿)、肺实变样表现、间质纤维化样表现,后两者一般出现在晚期。目前 PAP 的诊断金标准仍为肺活检病理检查

发现肺泡内有碘酸-雪夫(PAS)染色阳性蛋白样物质沉积,并通过阿利新蓝染色或苏木精-伊红(H-E)染色等排除其他能引起 PAS 染色阳性的疾病。而经支气管镜肺活检或支气管肺泡灌洗液检查是临床最常用的 PAP 诊断方法。

随着对 PAP 基因层面发病机制的深入研究,其诊断方法也不断发展和完善。对于疑似 PAP 而不宜行肺活检或肺泡灌洗液检查者,推荐行实验室检查,即血清 GM-CSF 自身抗体检测。目前可通过 ELISA 或检测抗体中和重组细胞因子 GM-CSF 对依赖 GM-CSF 的人红系白血病细胞(TF1)成红细胞生长影响的能力来检测抗 GM-CSF 抗体。血清中抗 GM-CSF 抗体的浓度与疾病的严重程度、病程长短、肺功能及血清标志物[乳酸脱氢酶(LDH)、人肺表面活性物质相关蛋白 A(SP-A)、人肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)、癌胚抗原(CEA)]等之间没有相关性。在健康者和 PAP 患者血清中均可发现该抗体,该抗体对诊断自身免疫性 PAP 的灵敏度及特异度很高;目前其检测方法已标准化,>5 μg/mL 即可诊断为自身免疫性 PAP^[5]。

对于抗 GM-CSF 抗体水平正常,但疑似 PAP 且未发现继发性 PAP 原因的患者,可进一步检测血清 GM-CSF 水平,如果条件允许可进一步行 GM-CSF 信号转导轴检测。GM-CSF 信号转导过程包含 STAT5 磷酸化及 CD11b 表达,STAT5 磷酸化指数或 CD11b 刺激指数可反映 GM-CSF 受体功能情况^[6]。而当 GM-CSF 抗体浓度、GM-CSF 信号转导和血清 GM-CSF 水平都正常时,如果继发性 PAP 原因仍不明,可进一步检测与表面活性物质产生有关的基因,如 SFTPB、SFTPC、ABCA3 及 NKX2-1。

3 治疗方法

对于 PAP 的治疗,目前主要为全肺灌洗,而对于不能耐受该治疗方法或存在全肺灌洗禁忌证的患者治疗选择目前研究不足。PAP 患者中有 10%~50% 会自行缓解^[7]。对于轻症且无明显临床症状的 PAP 患者,可予以对症支持治疗,如雾化吸入乙酰半胱氨酸等祛痰药、退热,同时患者增强营养、注意保暖、预防感染、戒烟限酒;而对于

重症或临床症状明显患者,除全肺灌洗外,可以给予GM-CSF(吸入或皮下注射)、利妥昔单抗、吡格列酮、他汀类药物、基因治疗、血浆置换、肺移植等。

3.1 全肺灌洗 全肺灌洗在中度及中重度PAP患者应用最普遍且最有效。目前支气管肺泡灌洗多在全身麻醉下进行,采用选择性双腔插管,一侧肺通气,另一侧肺注入大量生理盐水(最多50 L),反复注入、洗涤、回收,直到灌洗液清澈。通常用第1次灌洗液进行常规细菌和寄生虫等分析。进行全肺灌洗须满足以下条件:有明确的组织学诊断;满足静息 $\text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$ (海平面),肺泡动脉血氧分压差(吸空气) $\geq 40 \text{ mmHg}$,静动血分流率 $> 10\%$,休息、运动时出现严重呼吸困难或低氧血症中任一项^[7]。

关于全肺灌洗的疗效,一项纳入368例PAP患者的全球调查^[8]示:1次灌洗后80%的患者病情可达到长时间(6个月~1年)稳定,10%~15%的患者须多次灌洗,患者的平均灌洗治疗次数为 (2.5 ± 1.5) 次。后续肺泡灌洗治疗的间隔时间根据患者的症状、肺功能和胸X线片决定。全肺灌洗会导致感染、发热、惊厥、气胸、胸腔积液、低氧血症甚至死亡等。目前灌洗过程缺乏相关指南,同时适应证及操作方法也缺乏共识,如不同程度病变注入的灌洗液量、灌洗的疗效评价。

3.2 吸入/皮下注射GM-CSF 对于不能进行全肺灌洗,或重症PAP患者进行全肺灌洗后无明显改善的患者,可将补充外源性GM-CSF作为首选方案。GM-CSF作用机制为通过中和患者体内抗GM-CSF抗体,降低GM-CSF的生物利用度,减少其损耗,从而起到治疗作用^[9]。

有研究^[9]在GM-CSF缺陷小鼠模型中证明,外源性GM-CSF对受损GM-CSF通路的纠正有效。该实验给予GM-CSF缺陷小鼠吸入或腹腔注射GM-CSF 4~5周后发现,小鼠肺表面活性蛋白B和磷脂酰胆碱水平下降,且每周雾化吸入较每天腹腔注射更有效。目前临床常用外源性GM-CSF代表药有沙格司亭、莫拉司亭等^[10]。Tazawa等^[11]进行的目前唯一一项临床随机对照研究对64例患者进行为期24周莫拉司亭($125 \mu\text{g}/\text{次}$, 2次/d)

治疗后,与安慰剂相比,莫拉司亭组疾病症状改善明显,肺泡-动脉梯度基线(4.5 mmHg vs 0.17 mmHg , $P=0.02$)更大、CT示肺衰减改善;雾化吸入较皮下注射GM-CSF起效更快、不良反应更少、复发率低。吸入性GM-CSF可直接作用于肺部,而皮下给药需要经过循环系统运输才能作用于肺部,且雾化吸入给药剂量小,可重复给药^[9]。上述研究表明,补充外源性GM-CSF治疗效果佳,吸入给药疗效优于注射给药。

3.3 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种针对B淋巴细胞CD20抗原的单克隆抗体,通常被用于治疗多发性硬化症和血液系统恶性肿瘤等多种自身免疫性疾病。有研究^[12]显示,利妥昔单抗可用于治疗PAP,主要机制为:其作为血浆细胞耗竭剂可以减少自身免疫性疾病患者血浆中B淋巴细胞数量,进而可减少抗体分泌,包括抗GM-CSF抗体。一项纳入10例自身免疫性PAP患者的开放性I期研究^[13]对患者采用利妥昔单抗间隔15 d给药1 000 mg,共2次治疗,结果显示,7例患者的主要疗效指标(如动脉氧分压)及次要疗效指标(如肺功能或影像学指标)均改善,且治疗过程中血液CD19⁺细胞和支气管肺泡灌洗中GM-CSF自身抗体6个月持续下降。另有研究^[14]指出激素及其他免疫抑制剂对PAP无作用,其中糖皮质激素对PAP不仅无效反而可加重病情。因此,使用利妥昔单抗治疗PAP时注意避免使用糖皮质激素。

3.4 调节肺泡巨噬细胞脂质稳态的药物 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是一种参与脂质和葡萄糖代谢通路调节的核受体,在各种疾病模型中发挥抗炎和抗增殖作用^[15],目前被用于治疗各种类型的高脂血症和2型糖尿病。PAP患者肺泡巨噬细胞PPAR γ 表达明显减少,经外源性GM-CSF治疗后恢复^[16];也可使用PPAR γ 激活剂(吡格列酮)恢复其活性,作用机制为激活的PPAR γ 能促进跨膜蛋白三磷酸腺苷结合盒转运体G1(ABCG1)上调,而后者负责各种类型细胞(包括肺泡巨噬细胞)的胆固醇磷脂酸流出。将吡格列酮作用于CSF2rb基因突变小鼠的肺泡巨噬细胞,6周后小鼠肺泡巨噬细胞中的ABCG1表达增加,支气管肺泡灌洗液浊度和胆固醇水平降低,表明治

疗有效^[17]。目前一项包含3例PAP患者吡格列酮临床研究^[18]正在进行。

他汀类药物通过竞争抑制内源性胆固醇合成限速酶HMG-CoA合成酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,因此常应用于治疗高胆固醇血症患者。近期研究^[19]发现,为期6周的他汀类药物治疗可降低PAP小鼠模型支气管肺泡灌洗液浊度,及支气管肺泡灌洗液和肺泡巨噬细胞中胆固醇水平。McCarthy等^[17]发现,全肺灌洗反应不佳的特发性PAP(IPAP)患者接受数月他汀类药物治疗后,呼吸症状、气体交换和肺影像学表现明显改善,与对照组相比,其肺泡巨噬细胞胆固醇含量降低、ABCG1表达增加。这些研究表明,他汀类药物对于改善肺泡巨噬细胞胆固醇流出、维持胆固醇稳态有积极作用。

3.5 基因治疗 对于先天性和继发性PAP患者,基因和干细胞移植治疗可仍作为一种治疗选择。最早在因CSF2ra表达不足而使用GM-CSF无效的PAP小鼠模型中发现,由腺病毒介导的PPAR γ 或ABCG1基因治疗有效,气管内给药1周后,肺泡灌洗中GM-CSF、巨噬细胞数量增加,SP-B减少;同时该方法对GM-CSF基因敲除的PAP小鼠有类似效果^[20]。该研究还发现,这些CSF2ra表达不足或基因敲除的小鼠肺泡巨噬细胞胆固醇流出增加,而维持巨噬细胞胆固醇稳态对PAP患者治疗有重要作用。此外,目前用慢病毒基因治疗纠正CSF2ra基因缺陷的肺巨噬细胞移植,对于肺巨噬细胞CSF2ra基因不足的小鼠模型有效且安全,能使肺泡表面活性物质代谢恢复正常,巨噬细胞功能恢复^[21]。

人类诱导多能干细胞来源的巨噬细胞基因治疗方法可用于多能干细胞CSF2ra基因缺陷的先天性PAP患者;而这些多能干细胞可分化为正常肺泡巨噬细胞,可以改善小鼠的PAP表型^[22]。目前研究显示,基因治疗对于PAP小鼠有效,但相关临床试验处于停滞阶段,仍需要进一步研究。

3.6 血浆置换和肺移植 血浆置换可通过减少血液循环中抗GM-CSF抗体,减少肺泡表面活性物质分泌,同时通过恢复肺泡巨噬细胞的分解代谢来恢复其清除功能,进而改善PAP症状。然而,目前

通过血浆置换术治疗PAP患者案例在全球很少且效果有限。但血浆置换方案仍为PAP治疗的思路之一,具有一定研究价值。

肺移植为肺部多种疾病的终末治疗方案,然而关于PAP患者接受肺移植的病例报道鲜见,原因可能为PAP临床症状可耐受,以及全肺灌洗和相关药物能使PAP得到控制。而且,肺移植后存在复发可能。因此,鉴于该方案风险较高、治疗效果不确定、造成的经济负担较大等因素,不推荐应用于PAP患者。

4 小 结

PAP作为罕见病,临床表现无特异性,且治疗方案较少,目前临床上广泛应用全肺灌洗,但是缺乏公认的全肺灌洗操作指南及疗效评价体系,待通过多中心积累病例深入研究后制订。近年来,GM-CSF吸入或皮下注射用药、利妥昔单抗、他汀类药物、血浆置换、基因和干细胞治疗等治疗方案的研究取得了较好进展,为PAP患者提供了更多选择,但这些治疗的具体方法及效果多无定论,且部分处于临床试验阶段,其安全性及可行性尚待深入研究。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

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] UCHIDA K, TRAPNELL BC, KEICHO N. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis[J]. Blood, 2004, 103(3): 1089-1098.
- [3] HILDEBRANDT J, YALCIN E, BRESSER H G, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 171.
- [4] SUZUKI T, SHIMA K, ARUMUGAM P, et al. Development and validation of Csf2ra gene-deficient mice as a clinically relevant model of children with hereditary pulmonary alveolar proteinosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195: A4837.
- [5] MCCARTHY C, KOKOSI M, BONELLA F. Shaping

- the future of an ultra rare disease: unmet needs in the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Curr Opin Pulm Med*,2019,25 (5):450-458.
- [6] MCCARTHY C, CAREY B, TRAPNELL B C. Blood testing for differential diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis syndrome[J]. *Chest*,2019,155(2):450-452.
- [7] SHAH P L, HANSELL D, LAWSON P R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current conceptson pathogenesis[J]. *Thorax*,2000,55(1):67-77.
- [8] 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.
- [9] PILONI D, CAMPO I. Current management strategies and the potential of inhaled GM-CSF for the treatment of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Expert Opin Orphan Drugs*,2019,7: 117-123.
- [10] 季 婷, 杨 苗, 张 露, 等. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子吸入治疗肺泡蛋白沉积症两例[J]. *华西医学*,2020,35(1):110-113. Ji T, YANG M, ZHANG L, et al. Inhalation of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the treatment of alveolar proteinosis: two cases[J]. *West China Medical Journal*,2020,35(1):110-113.
- [11] 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.
- [12] KAVURU M S, MALUR A, MARSHALL I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Eur Respir J*,2011,38(6):1361-1367.
- [13] SUZUKI T, MAYHEW C, SALLESE A, et al. Use of induced pluripotent stem cells to recapitulate pulmonary alveolar proteinosis pathogenesis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2014,189(2):183-193.
- [14] 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.
- [15] GRIESE M, BONELLA F, COSTABEL U, et al. Quantitative lipidomics in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019,200(7):881-887.
- [16] FLAHERTY K R, WELLS A U, COTTIN V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(18): 1718-1727.
- [17] MCCARTHY C, LEE E, BRIDGES J P, et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Nat Commun*,2018,9(1):3127.
- [18] VIS D C, KELLY M M, DE HEUVEL E, et al. Reduction in alveolar macrophage size in refractory autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after treatment with pioglitazone[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*,2020,27(3):219-222.
- [19] SALLESE A, SUZUKI T, MCCARTHY C, et al. Targeting cholesterol homeostasis in lung diseases[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):10211.
- [20] MALUR A, BAKER A D, MCCOY A J, et al. Restoration of PPAR γ reverses lipid accumulation in alveolar macrophages of GM-CSF knockout mice[J]. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2011,300(1): L73-L80.
- [21] ARUMUGAM P, SUZUKI T, SHIMA K, et al. Long-term safety and efficacy of gene-pulmonary macrophage transplantation therapy of PAP in *Csf2ra*^{-/-} mice[J]. *Mol Ther*,2019,27(9):1597-1611.
- [22] MUCCI A, KUNKIEL J, SUZUKI T, et al. Murine iPSC-derived macrophages as a tool for disease modeling of hereditary pulmonary alveolar proteinosis due to *Csf2rb* deficiency[J]. *Stem Cell Rep*, 2016,7 (2):292-305.

[本文编辑] 姬静芳