

# 肺表面活性蛋白C基因突变致婴幼儿间质性肺病3例并文献复习

杨洁, 罗蓉\*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心; 儿童发育疾病研究教育部重点实验室; 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心; 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地; 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月21日

## 摘要

目的: 分析3例肺表面活性蛋白C基因(SFTPC)突变致婴幼儿间质性肺病(ILD)的临床资料, 结合文献复习, 分析特点。方法: 总结近2年住院的3例患儿的临床特点并进行文献复习。结果: 1) 例1为35周早产女婴, 3月龄起病, 有慢性缺氧, 杵状指等表现。例2、3为31周早产双胞胎, 生后起病, 姐姐反复下呼吸道感染, 生长发育落后; 弟弟平素无症状, 呼吸道感染后易出现咳嗽、气促。胸部CT均提示肺间质病变。基因检测SFTPC均有杂合错义突变, 例1为c.218T>C (p.I73T), 双胞胎为c.115G>T (p.V39L)。治疗上例1在气管镜下注入牛肺表面活性物质, 例2口服激素, 例3无特殊治疗。2) 检索到5例临床资料完整的SFTPC突变相关婴幼儿ILD, 结合本文3例显示: 多在1岁内起病, 表现为咳嗽、气促、反复呼吸道感染, 胸部CT示间质性改变, 基因检查有助于早期诊断, 激素、免疫抑制剂治疗可能有效。结论: SFTPC突变与部分婴幼儿ILD密切相关, 重视基因检测在婴幼儿ILD中的作用。

## 关键词

间质性肺病, 肺表面活性蛋白C, 基因, 突变, 婴幼儿

# Pulmonary Surfactant Protein C Gene Mutations Associated with Infantile Interstitial Lung Disease: Three Cases Study and the Review of Related Literature

Jie Yang, Rong Luo\*

\*通讯作者。

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Dec. 18<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To analyze three cases of pulmonary surfactant protein C gene (SFTPC) mutations associated with infantile interstitial lung disease (ILD). **Methods:** Summarize the clinical feature in our hospital recent 2 years and related literatures were reviewed. **Results:** 1) Case 1 was 35 weeks premature baby, who developed the disease at the age of 3 months, presenting with chronic hypoxia and clubbed fingers. Case 2 and 3 were 31 weeks premature twins: sister had recurrent lower respiratory tract infection and growth retardation; brother had no symptoms, but cough and shortness of breath are easy to occur after respiratory tract infection. Chest computed tomography (CT) showed interstitial lung disease. Genes showed they all had SFTPC heterozygous missense mutation, c.218T>C (p.I73T) in case 1, c.115G>T (p.V39L) in twins. Case 1 injected bovine lung surfactant with the bronchoscope, case 2 had oral corticosteroids, case 3 had no treatment. 2) There are 5 cases with detailed clinical data, altogether with 3 cases in this study showing that: the onset of the disease usually occurred within 1 year of age, presenting as cough, shortness of breath and recurrent respiratory tract infection. Chest CT showed interstitial changes. Genetic testing can help with early diagnosis, and hormone and immunosuppressive therapy may be effective. **Conclusion:** SFTPC mutation is closely related to some infantile ILD, so the role of gene testing in infantile ILD should be emphasized.

## Keywords

Interstitial Lung Disease, Pulmonary Surfactant Protein C, Gene, Mutation, Infant

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

ILD 病因复杂, 据 2013 年美国胸科学会制定的儿童 ILD 的指南, 其病因主要包括表面活性物质功能障碍、弥漫性的肺发育障碍、免疫系统异常等[1]。其中肺表面活性物质功能障碍是婴幼儿 ILD 的重要原因之一, 超过其病因的 10%, 主要包括肺表面活性蛋白 B (SP-B)、肺表面活性蛋白 C (SP-C)、ATP 结合盒 A 家族成分 3 (ABCA3)、以及参与表面活性物质产生(如甲状腺转录因子-1: TTF-1)、分解代谢(如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体: GM-CSFR)的基因异常。其中 SP-C 基因异常所致疾病临床表型差异大, 可以从婴儿期的间质性肺病到成年期的肺纤维化。现将这 3 例 SFTPC 基因突变致婴幼儿 ILD 的资料进行总结, 结合文献复习, 以提高儿科医生对该病的认识。

## 2. 病例资料

例 1: 女, 35 周早产, 出生时无机械通气及吸氧病史。3 月龄时开始出现吐奶、咳嗽, 后进行性加

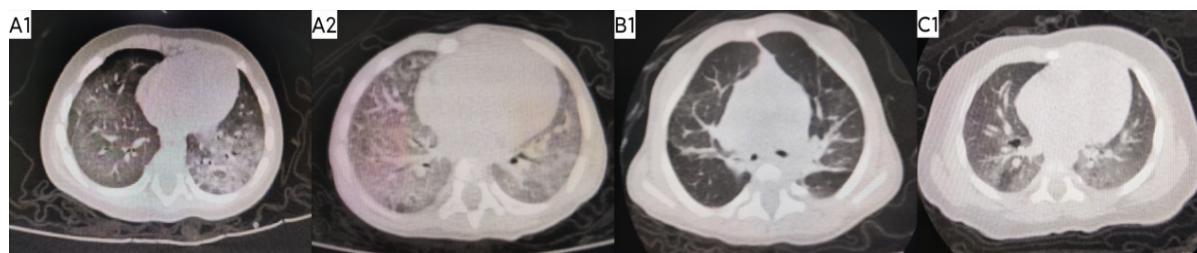
重。6月龄时因“咳嗽、气促”于我院住院治疗,支气管镜:未见气道发育异常,胸部CT:双肺广泛磨玻璃样改变,考虑肺间质病变(图1 A1),基因检测:SFTPC基因有1个杂合突变(见表1),予CPAP辅助呼吸、支气管镜灌洗、抗感染等治疗。出院后有反复呼吸道感染,后因“咳嗽、气促、浮肿”再次入院,胸部CT:双肺内广泛片状磨玻璃密度影,小叶间隔稍增厚(图1 A2)。予常规治疗同时借助支气管镜分别在右上、右中下、左上、下叶注入70 mg牛肺表面活性物质,予皮囊加压给氧5分钟后,再次重复给药1次,共注入560 mg。患儿气促改善不明显,活动及哭吵后仍气促,出院后口服小剂量泼尼松、阿奇霉素、富露施,家庭氧疗,规律随访中。

例2:女,31+1周早产,双胎之大,生后因“早产、肺炎”行呼吸机辅助治疗,间断使用1~2月,有氧依赖,胸部CT提示有囊泡影,基因检测提示SFTPC基因有1个杂合突变(见表1),出院后家庭氧疗,呼吸道症状持续存在。5月10天时,因“咳嗽、气促、腹泻”于我院治疗。纤支镜:轻度气管软化,胸部CT:双肺间质性病变为主(图1 B1)。予CPAP辅助通气、支气管镜灌洗、抗感染等治疗。出院后因反复呼吸道感染多次入院。复查胸部CT:肺部病变大致同前。现口服泼尼松,家庭氧疗,规律随访中。

例3:男,31+1周早产,双胎之小,生后因“早产、肺炎”使用CPAP通气治疗13天,好转出院。3月2天时,因“咳嗽、气促”于我院治疗。胸部CT:双肺炎症,以间质为主(图1 C1),基因检测:SFTPC突变(见表1)且与双胎姐姐突变位点相同,予抗感染、止咳化痰等对症支持治疗。出院后规律随访,现未吸氧,生长发育同正常同龄儿。

**Table 1.** Three cases of children with genetic testing  
**表 1.** 3例患儿的基因检测

编号	基因	染色体位置	转录本外显子	编码区位置	氨基酸	变异类型
例 1	SFTPC	chr8-22020609	NM-003018: exon3	c.218T>C	p.I73T	杂合错义突变
	CFTR	chr7-117232394	NM-000492: exon14	c.2173G>C	p.E725Q	杂合错义突变
例 2、3	SFTPC	chr8-22020159	NM-003018.3: exon2	c.115G>T	p.V39L	杂合错义突变



**Figure 1.** Three cases of children with chest CT  
**图 1.** 3例患儿胸部CT

**Figure 1.** Three cases of children with chest CT  
**图 1.** 3例患儿胸部CT

### 3. 文献复习

在PubMed、Web of Science、中国知网、维普、万方数据库检索有关SP-C基因突变致婴幼儿ILD的文献,检索时间均从建库至2021年8月,现将临床资料较全面的3例SP-C基因I73T突变和2例SP-C基因V39L突变的资料,结合本文3例进行文献复习。

**Table 2.** Clinical data of infantile ILD caused by SP-C gene mutation  
**表 2.** SP-C 基因突变致婴幼儿 ILD 病例的临床资料

病例号	性别	起病年龄	临床表现	影像	病理	基因突变	治疗	预后
1 [2]	男	1月	气促、呼吸困难, 反复呼吸道感染, 生长发育受限	两肺持续弥漫性浸润	NSIP PAP	p.I73T	支气管肺泡灌洗, 激素, 硫唑嘌呤	存活
2 [3]	男	3月	气促, 进行性呼吸困难	弥漫性间质性肺炎	NSIP PAP	p.I73T	支气管肺泡灌洗, 激素	死亡
3 [4]	女	9月	咳嗽、气促、呼吸困难	双肺弥漫性磨玻璃影	未做	p.I73T	激素、羟氯喹	存活
4 (例 1)	女	3月	咳嗽、气促、反复呼吸道感染、生长发育受限, 杵状指	双肺内广泛片状磨玻璃密度影	未做	p.I73T	PS	存活
5 [5]	女	11岁	咳嗽、气促、杵状指	双肺间质性改变	NSIP	p.V39L	羟氯喹	存活
6 [6]	男	出生	气促、呻吟、呼吸困难	双肺透亮度减低, NRDS	未做	p.V39L	PS	存活
7 (例 2)	女	出生	咳嗽、气促、反复呼吸道感染、生长发育受限	散在条片致密影、网状影及斑片模糊影	未做	p.V39L	激素	存活
8 (例 3)	男	出生	咳嗽、气促	双肺间质性肺炎	未做	p.V39L	对症治疗	存活

注: NSIP: 非特异性间质性肺炎; PAP: 肺泡蛋白沉积症; NRDS: 新生儿呼吸窘迫综合征; PS: 肺泡表面活性物质。

如表 2 所示, 男 4 例, 女 4 例, 7 例 1 岁内起病, 1 例学龄期起病。临床主要表现为咳嗽、气促、呼吸困难, 3 例反复呼吸道感染伴生长发育受限, 2 例杵状指。影像学以肺间质改变为主。3 例肺活检, 1 例为 NSIP, 2 例为 NSIP 合并 PAP。7 例治疗后症状改善(例 1、3、5、6、8 明显改善; 例 4、7 稍改善, 仍有反复呼吸道感染), 1 例死亡(例 2)。

#### 4. 讨论

肺泡表面活性物质(PS)是肺泡 II 型上皮细胞产生的脂质和蛋白质组成的复合物, 有维持肺表面张力防止肺泡过度膨胀或塌陷的功能。其中 SP-C 是一种疏水性表面活性蛋白, 约占 PS 的 2%, 可保持脂质的稳定性[7]。SFTPC 位于 8 号染色体, 编码合成 197 个氨基酸的 SP-C 前体蛋白(proSP-C), 经过加工处理最终形成成熟 SP-C [8]。SFTPC 突变有 2 种形式, 一种是发生在 BRICHOS 结构区域, 导致 proSP-C 的错误折叠、转运和合成异常, 引起一系列毒性作用, 导致肺组织损伤。另一种发生在非 BRICHOS 区, 主要影响 SP-C 蛋白在胞内的转运, 使其合成轻度减少, 肺组织损伤相对较轻[9]。SFTPC 突变为常染色体显性遗传, 具有不同的外显率, 现已发现有 50 多种基因变异, 其中 c.218T>C (p.I73T)最常见, 例 1 即为该突变, 例 2、3 为 c.115G>T (p.V39L), 此种变异很少见, 2014 年 Avital 首次报道 SP-C p.V39L 导致 ILD 的病例[5]。

SFTPC 突变导致的 ILD 临床表现差异很大, 从新生儿的呼吸窘迫综合征, 婴幼儿、儿童、成人的间质性肺病, 部分还可为无症状携带者。文献复习显示, 患儿多在 1 岁内起病, 临床主要表现为咳嗽、气促, 部分有反复下呼吸道感染、生长发育受限, 严重者有慢性缺氧, 杵状指、甚至呼吸衰竭死亡。临床表现差异大与 SFTPC 突变部位有一定关系, 一般 BRICHOS 区突变较非 BRICHOS 严重。也与该病具有不同的外显率和变异表现度有关, 并且环境因素、病毒感染、合并其他基因突变, 特别是可导致呼吸道疾病的基因突变, 均可影响疾病进展, 如 Kröner 等报道的 8 例 SFTPC 突变的患儿, 4 例 RSV 感染的 ILD 患儿与没有 RSV 感染的患儿相比病情更重[10]。多篇文献[11] [12]报道合并 ABCA3、NEX2-1 变异可以加重病情, 这可能与 SP-B 和 SP-C 表达量更为显著的减少有关, 但具体机制未明确。

高分辨 CT (HRCT)对诊断具有重要价值, 以肺间质改变为主, 早期最常见磨玻璃影, 小叶间隔增厚,



轻度囊性改变和支气管扩张; 中晚期则磨玻璃影减少, 肺纤维化征象更常见, 包括支气管壁增厚和更严重的囊性改变等[10]。文献复习显示, 患儿的影像学多为肺间质改变, 符合该病的总体特征。肺活检是诊断的金标准, 文献中 3 名患儿行肺活检, 1 例为 NSIP, 2 例为 NSIP 合并 PAP。但因为肺活检有创且其结果受取材影响, 未广泛开展, 本报道中 3 名患儿未行肺活检。虽然病理 - 临床 - 影像诊断程序是目前国内外诊断 ILD 的公认标准, 但婴幼儿 ILD 中遗传因素占有重要的地位, 建议优先选择基因检测[1]。

本病的治疗尚无指南建议, 基于各种病例报告, 主要治疗包括 1) 对症支持: 氧疗、肺泡灌洗、抗感染等; 2) 免疫抑制: 糖皮质激素、羟氯喹、硫唑嘌呤等; 3) 抗肺纤维化: 小剂量阿奇霉素、富露施; 4) 终末期肺移植。有研究[5] [10]认为经羟氯喹或羟氯喹联合糖皮质激素治疗, 较单用糖皮质激素症状改善更好。刘靖等[13]分析了 63 例患儿的治疗, 12 例单用硫酸羟氯喹, 病情均改善; 9 例单用糖皮质激素, 5 例改善; 39 例硫酸羟氯喹合用糖皮质激素, 33 例改善, 提示羟氯喹疗效显著。这与表 2 文献复习结果一致。但因羟氯喹不良反应较多, 特别是对视网膜的损害, 且剂量把握尚无共识, 因此禁用于 <6 岁的儿童, 本文中 3 例均未使用该药。例 1 在支气管镜下注入了 PS, 近期未见明显效果, 远期影响进一步随访, 结合例 6 生后 6 h 使用 PS, 效果明显, 可能与突变部位不同有关, Kröner [10]等报道了 4 例 BRICHOS 区突变的患儿接受 PS 治疗, 均无明显改善, 而 3 例非 BRICHOS 突变患儿, 2 例效果明显, 1 例无效。另外用药时机是否有影响有待进一步研究。例 2 口服激素治疗中, 疗效尚需进一步随访。例 3 平素无症状, 未予特殊药物治疗, 随访中。

作为临床医生, 要提高对该病的认识, 对出生后反复气促, 有氧依赖表现的患儿, 除了考虑常见的支气管肺发育不良外, 还应想到是否存在肺表面活性物质相关的基因突变, 需详细询问病史, 必要时做基因检测, 以期对该病进行早诊断、早治疗, 减少终末期肺病的发生。

## 同意书

该病案报道获得患儿监护人的知情同意。

## 参考文献

- [1] Kurland, G., Deterding, R.R., Hagood, J.S., *et al.* (2013) An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 376-394.<https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>
- [2] Brasch, F., Griese, M., Tredano, M., *et al.* (2004) Interstitial Lung Disease in a Baby with a De Novo Mutation in the SFTPC Gene. *European Respiratory Journal*, **24**, 30-39.<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00000104>
- [3] Percopo, S., Cameron, H.S., Noguee, L.M., *et al.* (2004) Variable Phenotype Associated with SP-C Gene Mutations: Fatal Case with the I73T Mutation. *European Respiratory Journal*, **24**, 1072-1073. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00092304>
- [4] 陈杰华, 郑跃杰, 马红玲, 等. 肺泡表面活性物质蛋白 C 基因 p.I73T 突变 2 例家系调查并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 137-140.
- [5] Avital, A., Hevroni, A., Godfrey, S., *et al.* (2014) Natural History of Five Children with Surfactant Protein C Mutations and Interstitial Lung Disease. *Pediatric Pulmonology*, **49**, 1097-1105.<https://doi.org/10.1002/ppul.22971>
- [6] 洪达, 祁媛媛, 王慧君, 等. 肺表面活性蛋白 C 基因突变相关性新生儿呼吸窘迫综合征 2 例并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(1): 51-55.
- [7] 王林芳, 胡雪峰. 肺表面活性物质与相关呼吸道疾病[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(4): 721-728.
- [8] 刘秀云. 与间质性肺疾病发病相关的基因缺陷类型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(4): 267-272.
- [9] Willander, H., Askarieh, G., Landreh, M., *et al.* (2012) High-Resolution Structure of a BRICHOS Domain and Its Implications for Anti-Amyloid Chaperone Activity on Lung Surfactant Protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 2325-2329. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114740109>
- [10] Kröner, C., Reu, S., Teusch, V., *et al.* (2015) Genotype Alone Does Not Predict the Clinical Course of SFTPC Defi-

- ciency in Paediatric Patients. *European Respiratory Journal*, **46**, 197-206. <https://doi.org/10.1183/09031936.00129414>
- [11] van Moorsel, C.H., van Oosterhout, M.F., Barlo, N.P., *et al.* (2010) Surfactant Protein C Mutations Are the Basis of a Significant Portion of Adult Familial Pulmonary Fibrosis in a Dutch Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 1419-1425. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0953OC>
- [12] Gu, R., Ye, G. and Zhou, Y. (2020) Combined Mutations of NKX2-1 and Surfactant Protein C Genes for Refractory Low Oxyhemoglobin Saturation and Interstitial Pneumonia: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e19650. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000019650>
- [13] 刘靖, 祁媛媛, 洪达, 等. 硫酸羟氯喹治疗肺表面活性蛋白 C 基因突变致婴儿间质性肺病 1 例并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(2): 140-144.