

2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读

蔡后荣

南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科(江苏南京 210008)

2000 年美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)发表了特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊断和治疗的共识^[1]。历经 11 年, IPF 的临床和基础研究均取得了许多重要进展。2011 年来自美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)、日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)和拉丁美洲胸科学会(Latin American Thoracic Association, ALAT)的间质性肺疾病(ILD)、特发性间质性肺炎(IIP)和 IPF 领域的著名专家,系统回顾了 2010 年 5 月前有关 IPF 的文献,共同制定了第一部以循证为基础的 IPF 诊断和治疗指南(简称 2011 指南),于 2011 年 3 月正式颁布^[2]。2011 指南涵盖当今对 IPF 的最新知识,囊括 IPF 定义、流行病学、危险因素、诊断、自然病史、分期与预后、治疗和疾病过程监控、将来的研究方向等多方面的内容。限于篇幅,本文对 2011 指南中的主要内容作一简介,以飨国内同道。

一、IPF 的定义

2011 指南中 IPF 的定义为原因不明、出现在成人、局限于肺、进行性致纤维化的间质性肺炎,其组织病理学和放射学表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)。与 2000 年 IPF 的定义相比较,2011 指南在 IPF 的定义中保留组织病理学表现为 UIP 型的内容,但首次将放射学表现为 UIP 型写入 IPF 的定义,强调识别高分辨率 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)的 UIP 型表现的重要性。

二、流行病学

目前仍无大规模的 IPF 流行病学研究, IPF 发病率(incidence)和患病率(prevalence)主要依据研究人群进行估计。但总体上 IPF 发病率呈现明显增长的趋势。一项基于美国新墨西哥州伯纳利欧县人口的研究显示, IPF 发病率估计为男性 10.7/10 万,女性 7.4/10 万。来自英国的研究报告, IPF 总的发病率仅为 4.6/10 万,但 1991 年到 2003 年间 IPF 的发病率估计每年增长 11%,此增长似乎与人口老龄化或轻症患者确诊率增加无关。以往报道整体人群中的 IPF 患病率为(2~29)/10 万,患病率数据存在较大差异,可能与以往缺乏和未使用统一 IPF 定义,以及研究设计和研究人群不一致有关。根据最近一项来自美国大样本医疗保健数据

库的登记资料,估计美国总人口中, IPF 患病率为(14.0~42.7)/10 万,发病率为(6.8~16.3)/10 万。目前不清楚 IPF 的发病率和患病率是否受地理、国家、文化或种族等多种因素的影响。

三、高危因素

IPF 虽然定义为病因不明的疾病,但 2011 指南指出 IPF 可能的高危因素有:(1)吸烟:吸烟危险性及其家族性与散发的 IPF 发病明显相关,特别是每年吸烟超过 20 包。(2)环境暴露: IPF 与多种环境暴露有关,如暴露金属粉尘(铜锌合金、铅、钢)、木尘(松树)、务农、石工、抛光、护发剂,接触家畜、植物、动物粉尘等。(3)微生物因素:虽然目前不能确定微生物感染与 IPF 发病的关系,但有研究提示感染,尤其是慢性病毒感染,包括 EB 病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒、人类疱疹病毒等可能与 IPF 发病有关。(4)胃食管反流:数项研究提示,多数 IPF 患者有异常的胃食管反流,异常的胃食管反流导致反复微吸入是 IPF 高危因素之一。但多数 IPF 患者为“隐性反流”,缺乏胃食管反流的临床症状,因此容易被忽略。(5)遗传因素:家族性 IPF 为常染色体显性遗传,占有 IPF 患者比例 <5%。家族性 IPF 可能存在易感基因。近期的全基因组研究发现,在染色体 4q31 上功能尚不清的 ELMOD2 可能是家族性 IPF 患者的易感基因。某些基因突变,如 SP-C 基因突变与家族性肺纤维化有关,但未在散发 IPF 发现该基因突变。罕见 SP-A2 基因的突变与家族性肺纤维化和肺癌有关。另有数项研究显示人类端粒酶逆转录酶遗传变异,或端粒酶 RNA 组分的编码基因发生突变与家族性肺纤维化和某些散发性 IPF 有关,在 15% 家族性肺纤维化和 3% 散发性 IPF 病例检测到此罕见基因突变的存在。多种编码细胞因子的基因多态性与 IPF 发病有关,其中许多细胞因子与 IPF 疾病的进展相关。以目前的认识,2011 指南并不推荐在临床评价中对家族性肺纤维化或 IPF 患者进行遗传学的相关检测。

四、UIP 型的定义

2011 指南对 UIP 型 HRCT 和组织病理学定义提出详细分级诊断标准,强调根据 HRCT 的 UIP 型特点可作为独立的 IPF 诊断手段。

1. UIP 型的 HRCT 特征:2000 年的 IPF 共识描述了 IPF 常见的 HRCT 表现为斑片状,以双侧、外周、下肺底部为主的网状影,数量不等、范围有限的磨玻璃影;在病变较重的部位,通常有牵拉性支气管和细支气管扩张,和/或蜂窝样改

基金项目:南京市医学科技发展重点项目(编号:ZKX08023)

变。但未提出具体的 IPF 的 HRCT 诊断标准。

2011 指南不仅将 HRCT 的 UIP 型表现列入 IPF 定义,而且强调根据 HRCT 的 UIP 型特点可作为独立的 IPF 诊断手段。2011 指南将 IPF 的 HRCT 表现具体分为典型 UIP 型、可能 UIP 型和不符合 UIP 型三种,对其进行了详细的描述及界定,提出 HRCT 具体的分级诊断标准(表 1),并附 HRCT 图片,供相关专业人员参考。2011 指南指出典型 UIP 型的 HRCT 分布特征为基底部和外周,典型 UIP 型的 HRCT 表现为网状影,通常伴有牵拉性支气管和细支气管扩张,蜂窝样改变常见并且是确定诊断的关键,磨玻璃影虽然常见但范围少于网状影。

2011 指南指出蜂窝样改变是 HRCT 确定 UIP 型诊断的关键。数项研究证实,HRCT 诊断 UIP 阳性预计值 90% ~ 100%。这些研究虽然仅包括有外科肺活检诊断的 IPF 患者,有选择性偏倚的影响,但证实了与外科肺活检诊断的 UIP 型比较,HRCT 对 UIP 型的诊断高度准确。如果 HRCT 无蜂窝样改变,其他影像学特征满足 UIP 诊断标准,可考虑为可能 UIP 型(表 1),需要外科肺活检确定诊断。当 HRCT 表现为以下任一条[中上肺叶分布为主,支气管血管周围分布为主,过多磨玻璃样改变,弥漫性微结节,多发囊性病变(但远离蜂窝区),弥漫性磨玻璃改变,气体陷闭,支气管肺段实变],则为非 UIP,更应注意提示其他疾病的可能性,如非特异性间质性肺炎(NSIP)、亚急性过敏性肺炎等。HRCT 为非 UIP 型患者,外科肺活检组织病理仍然可能为 UIP 型。2011 指南明确指出对怀疑 IPF 患者胸片检查用处不大。

2. UIP 型组织病理学特征: UIP 最显著的组织病理学特点是低倍镜下病变的异质性,即伴有瘢痕的纤维化和蜂窝样病变,与轻微或正常肺组织呈局灶状交替分布。这些组织病

理改变主要累及周围胸膜下肺实质或小叶间隔旁。肺间质炎症通常较轻,由淋巴细胞和浆细胞引起的肺泡间隔浸润所组成,斑片状分布,并伴有 I 型肺泡上皮细胞和支气管黏膜的上皮细胞增生。纤维化病变区域主要有致密的胶原瘢痕,散在的增殖型成纤维细胞和肌成纤维细胞集合灶,即成纤维细胞灶(fibroblastic foci, FF)。镜下蜂窝肺改变的区域是由囊性纤维气腔所组成,常被覆有支气管上皮细胞,气腔内充满了黏液。在纤维化和蜂窝病变的区域内常可见明显的平滑肌增生。

2011 指南提出依据组织标本的病理学特征分为 UIP、可能 UIP、疑似 UIP 和非 UIP 四个诊断等级,具体诊断标准见表 2。

UIP 的组织病理鉴别诊断特别是按照严格的 UIP 诊断标准相对简单。在病理鉴别诊断方面主要考虑由其他临床疾病引起 UIP,如结缔组织病、慢性过敏性肺炎、尘肺(特别是石棉肺)等。对有些肺活检标本仅有肺纤维化而不符合以上其他的 UIP 标准,2011 指南建议可用不能分类的肺纤维化术语描述。对这样的肺活检标本,无诊断其他疾病的组织病理特征,但有合适的临床背景和 HRCT 支持,经多学科讨论,可符合 IPF 诊断(表 3)。

五、诊断路径及诊断标准

对疑诊 IPF 的成人患者,2011 指南在诊断路径上首先强调通过识别已知原因的 ILD(如家庭环境、职业环境暴露、结缔组织病、药物肺毒性损害)排除 IPF;其次,与 2000 年的 IPF 共识比较,2011 指南突出了识别 HRCT 表现为 UIP 型在 IPF 诊断中的作用,将 HRCT 的 UIP 型列为独立的诊断标准之一。对疑诊 IPF、HRCT 表现为可能 UIP 型和不符合 UIP 型的患者需要外科肺活检进行病理诊断。结合患者的 HRCT 和病理学表现,进行多学科讨论,最后诊断或排除 IPF(图 1)。

表 1 UIP 型 HRCT 的分级诊断标准

典型 UIP 型(符合以下 4 项特征)	可能 UIP 型(符合以下 3 项特征)	不符合 UIP 型(符合以下任何一项)
以胸膜下肺基底部分布为主 异常的网状影 蜂窝样改变或不伴牵拉性支气管扩张 无不符合 UIP 型中的任何一项 (见第 3 栏)	胸膜下肺基底部分布为主 异常的网状影 无不符合 UIP 型中的任何一项 (见第 3 栏)	中上肺分布为主 支气管血管周围为主 磨玻璃影多于网状影 大量微结节影(两侧,上肺叶为主) 孤立的囊性病变(多发,两侧分布,远离蜂窝区) 弥漫性马赛克灌注/气体陷闭(两侧分布,累及 3 个肺叶及以上) 支气管肺段、叶实变

表 2 UIP 型病理组织学诊断标准

UIP 型 (符合以下 4 项标准)	可能 UIP 型 (符合以下 3 项标准)	疑似 UIP (符合以下 3 项标准)	非 UIP 型 (符合以下任何一项)
明显的结构破坏和纤维化,或不伴胸膜下/间隔旁分布的蜂窝样改变 肺实质有斑片状纤维化成纤维细胞灶 无不支持 UIP 的诊断特征,无提示其他诊断(见第 4 栏)	明显的结构破坏和纤维化,或不伴胸膜下/间隔旁分布的蜂窝样改变 肺实质有斑片状纤维化或成纤维细胞灶两项之一 无不支持 UIP 的诊断特征,无提示其他诊断(见第 4 栏),或仅有蜂窝样改变	斑片或弥漫肺实质纤维化,或不伴肺间质炎症 缺乏 UIP 其他诊断标准(见第 1 栏) 无不支持 UIP 的诊断特征,无提示其他诊断(见第 4 栏)	透明膜形成* 机化性肺炎# 肉芽肿# 远离蜂窝区有明显炎性细胞浸润 病变以气道中心性分布为主 支持其他病理诊断的特征

注:* IPF 急性加重可出现;#其他性质的 UIP 型合并孤立或偶尔肉芽肿和/或轻度的机化性肺炎罕见;表明活检部位为肺纤维化晚期病变,术前考虑到避免在 HRCT 表现为蜂窝样改变部位活检

表 3 结合 HRCT和组织病理学表现的 IPF 诊断标准(需要多学科讨论)

HRCT 表现型	外科肺活检组织病理类型(如果有)	是否诊断 IPF?
典型 UIP 型	典型 UIP	是
	可能 UIP	是
	疑似 UIP	是
	不能分类的肺纤维化	是
	非 UIP	否
可能 UIP 型	典型 UIP	是
	可能 UIP	是
	疑似 UIP	可能是
	不能分类的肺纤维化	可能是
	非 UIP	否
不符合 UIP 型	典型 UIP	疑似
	可能 UIP	否
	疑似 UIP	否
	不能分类的肺纤维化	否
	非 UIP	否

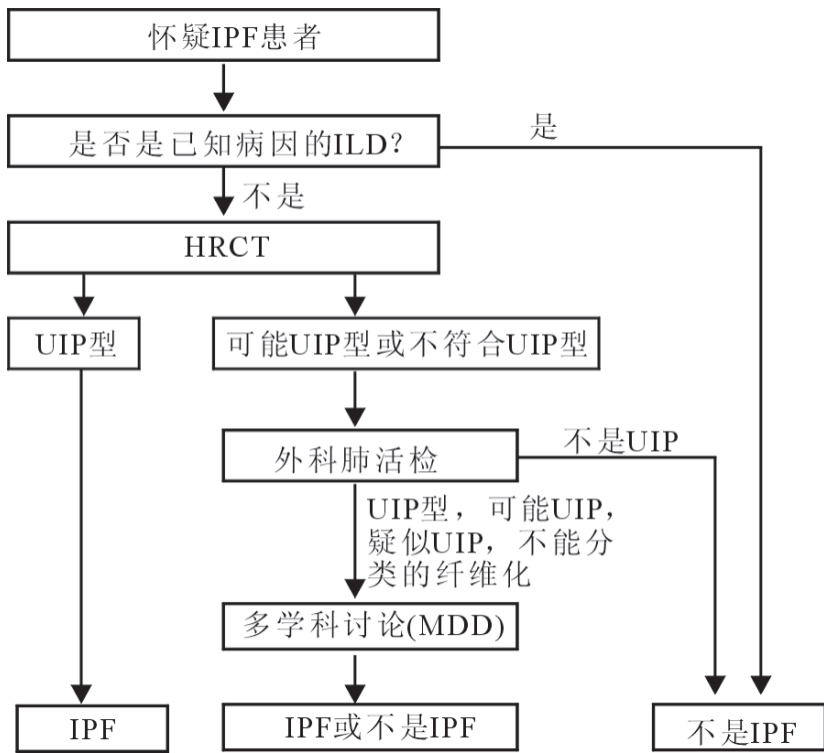


图 1 IPF 的诊断路径示意图

2011 指南提出了新的 IPF 诊断标准,而原有的诊断标准不再使用。2011 指南提出的 IPF 诊断标准如下:(1) 除外其他已知原因的 ILD(如家庭环境、职业环境暴露、结缔组织病、药物肺毒性损害);(2) HRCT 表现为 UIP 型患者不需要外科肺活检(表 1);(3) HRCT 表现和外科肺活检组织病理学表现型符合结合了 HRCT 和组织病理学表现的诊断标准(表 3)。

2011 指南强调识别、结合恰当的临床背景诊断 IPF 的重要性。通过详细病史询问和临床检查(包括血清学检查)排除识别已知原因的 ILD 后,患者的 HRCT 表现为典型 UIP 型,可诊断 IPF。与 2000 年 IPF 共识提出的临床诊断标准不同的是,2011 指南中 IPF 的诊断不再需要经支气管镜肺活检或支气管肺泡灌洗细胞分析。由于 IPF 患者肺功能检测也可能是正常,2011 指南诊断标准并没有列入肺功能,但建议在 IPF 诊断中进行结缔组织病的血清学检测。

2011 指南强调由富有 ILD 诊断经验的肺病学专家、放射学专家、病理学专家之间多学科讨论(multidisciplinary discussions, MDD)在 IPF 诊断中的重要性,特别是在 HRCT 和病理组织学不一致的病例(例如 HRCT 不符合 UIP 型,而组织病理学是 UIP 型;HRCT 符合可能 UIP 型,不符合 UIP 型,而组织病理特点符合可能 UIP 型、疑似 UIP、非 UIP 型的组织病理诊断标准),MDD 将进一步增加正确诊断 IPF 的可能性。2011 指南指出,在不具备多学科讨论基础的基层医院,特别是 HRCT 和病理组织学仍然不确定诊断为 UIP 型,鼓励转诊到富有经验诊断和处理 ILD 的区域治疗中心进行会诊,以保证诊断的准确性。

值得注意的是,HRCT 和病理组织学的 UIP 型对 IPF 诊断的特异性并不是 100%。来源于不同段、叶的外科肺活检病理组织学表现可不一致,同时存在出现 UIP 型和纤维化型 NSIP 患者(即不一致的 UIP 型),其临床过程类似不同段、叶的均为 UIP 型(一致的 UIP 型)的 IPF 患者。对可疑 IPF 患者的外科肺活检应多叶、段的取材,提高组织病理诊断的准确性。

六、疾病分期和预后

以往用于 IPF 疾病分期的术语包括轻、中、重度,以及早期、进展期、终末期。以上分期主要根据静息时肺功能的指标和/或影像学异常的程度进行划分,还不清楚以上分期对临床处理决策的意义。专家委员会认为,从肺移植的最佳时机考虑,识别在 2 年内死亡危险性高的患者相当重要。但目前尚无决定肺移植最佳时间的预后指标。提示预后不良的相关因素和指标包括:肺活检标本中成纤维细胞病灶数量,用力肺活量(FVC)和肺一氧化碳弥散量(D_LCO)下降,6 分钟步行试验中氧饱和度下降的程度,HRCT 的肺纤维化和蜂窝程度,肺功能和影像学指标的综合评分系统(CPI),血清表面活性蛋白 A 和 D 浓度的升高,血清和 BALF 生物学标记物(KL-6、SP-A 和 D; CCL18、MMP 和纤维细胞),合并肺气肿、肺动脉高压。有限的资料及临床实践中观察到有些特定指标与死亡率的增加有关,包括:诊断时的基线呼吸困难水平, D_LCO < 40% 预计值,6 分钟步行试验的氧饱和度 < 88%, HRCT 蜂窝的范围,存在肺动脉高压,与基线时纵向比较时呼吸困难的增加, FVC 下降 10% (与基线时绝对值相比), D_LCO 下降 15% (与基线时绝对值相比), HRCT 肺纤维化增加。

在过去的 20 年间,肺纤维化导致的死亡在增加,且随年龄增加。近期美国的资料显示,1992 年至 2003 年肺纤维化导致的死亡率明显增高。应用严格的 IPF 定义,2003 年 IPF 的死亡率男性为 61.2/10 万,女性为 54.5/10 万。在日本,估计 IPF 的死亡率男性为 33/10 万,女性为 24/10 万。由 IPF 死亡导致死亡率增加的影响高于某些癌症。IPF 的最常见死亡原因是肺部本身病变的进展(60%),其他的死亡原因包括冠状动脉疾病、肺栓塞和肺癌。

七、治疗

2011 指南的制订全面回顾了 2010 年 5 月 30 日前可用的证据,对证据的质量分级及推荐强度严格按照 ATS 有关

的共识及专家委员会投票结果。2011 指南对 IPF 的循证治疗做出强弱推荐或不推荐建议(表 4)。遗憾的是,除肺移植外,没有证据证实那一种药物能够有效地治疗 IPF,有少数研究提示某些药物对 IPF 患者可能有益。2011 指南对这些药物均有详尽介绍,对充分知情同意、有强烈药物治疗意愿的典型 IPF 患者,建议最好从弱不推荐使用药物中选择(表 4)。针对每一具体 IPF 患者应积极地选择合适的支持及姑息治疗,通过氧疗、肺康复治疗等改善患者生活质量。需要关注 IPF 急性加重、胃食管反流、睡眠呼吸障碍、肺动脉高压、冠心病等常见并发症的评价和处理。

表 4 IPF 的循证治疗推荐

(1) 强烈推荐
长期氧疗(静息状态下有低氧血症的患者)
肺移植(适合的患者)
(2) 弱推荐
糖皮质激素治疗急性加重的患者
处理无症状胃食管反流
肺康复治疗
(3) 强烈不推荐
单用糖皮质激素
秋水仙碱
环孢素 A
糖皮质激素联合应用免疫抑制剂
干扰素(IFN-)
波生坦(Bosentan)
依那西普(Etanercept)
(4) 弱不推荐
糖皮质激素 + N-乙酰半胱氨酸 + 硫唑 呤
单用 N-乙酰半胱氨酸
抗凝药物
吡非尼酮
肺动脉高压(IPF 引起)
机械通气(IPF 引起的呼吸衰竭)

值得注意的是,2011 指南特别强调临床医生应用足够的时间与患者沟通和交流,考虑病人的价值观及意愿,确定恰当时机进行治疗干预。但不可回避的是,迄今为止,IPF 的治疗效果难以令人满意,药物治疗仍处于困境。2011 指南所推荐的治疗其目的是在现有的认识水平和技术条件下,实现最好的治疗目标。

IPF 预后差,诊断后中位生存期 3 ~5 年。其自然病程及结局个体差异较大,难以预测。近年来多项多中心的临床试验观察到,IPF 患者的自然病程有以下三种形式:大多数

患者自然病程表现为数年内缓慢逐步可预见的肺功能下降,部分患者病程相当稳定;少数患者快速进行性发展;有些患者病程中出现反复的急性加重。IPF 的不同自然病程是否为 IPF 不同的临床表型,或地理、国家、文化、种族和其他因素是否影响 IPF 的自然病程目前不清楚。

2011 指南指出,对 IPF 临床疾病过程需要监测,包括识别持续进展的患者,临床症状和氧合恶化的评价,发现疾病进展,及时处理并发症。由于相关的证据有限,专家委员会在这部循证 2011 指南中对临床病程和疾病进展的监测做出特定推荐。但 2011 指南指出,进行性呼吸困难、与基线时绝对值相比 FVC 下降 10%、 D_LCO 下降 15%、HRCT 肺纤维化表现增加、急性加重的出现、死亡原因为呼吸衰竭而无其他原因解释等均可考虑为疾病进展。虽然 FVC 和 D_LCO 最佳的监测间隔时间尚未确定,2011 指南建议访视间隔时间 3 ~6 个月,在访视中需监测静息和步行运动试验中测定脉搏血氧饱和度(SpO_2),确定是否需要氧疗。2011 指南提醒临床医生,在诊断和/或随访过程中,要注意监测和发现 IPF 的并发症和合并症如肺动脉栓塞、深静脉血栓、急性加重、肺动脉高压、肺气肿等。但 IPF 合并症如肺动脉高压、肺气肿等对 IPF 病程及预后的影响目前尚不清楚。

2011 指南的发布标志着对 IPF 的诊断和治疗已经完成了由专家共识到循证指南的过渡,对于指导今后的 IPF 临床诊治和推动 IPF 的研究均具有重要意义,但与常见疾病的循证指南相比还有不少有待提高的地方。2011 指南的大多数证据水平只是低和非常低,这些推荐的主要依据依然是专家委员会的共识、小规模研究和注册研究,尤其是对 IPF 的治疗缺少有循证医学证据支持的有效的治疗药物,我们期待在 2011 指南的推动下,有更多的前瞻性随机对照研究的出现,更期待循证医学支持新的治疗药物诞生,在不远的将来改变目前 IPF 无药可治的尴尬局面。

参 考 文 献

- 1 Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 646-664.
- 2 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: 788-824.

(收稿日期:2011-05-01)

(本文编辑:许扬)