

·诊疗方案·

中国肺结节病诊断和治疗专家共识

中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会

通信作者:代华平,Email:daihuaping@ccmu.edu.cn;徐作军,Email:xuzj@hotmail.com

【摘要】 结节病的诊断和病情评估十分复杂,需要多学科共同参与,为了更好地完善临床对于结节病的诊断和治疗方案,中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组、中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会组织了国内呼吸科、影像科、病理科等多学科有经验的结节病诊治专家依据国内外临床诊治经验和证据制定了本共识,旨在提高临床医生对肺结节病的认识水平,规范我国肺结节病的临床诊治,改善患者的生活质量和预后。

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0905700,2016YFC0901101)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.09.007

一、背景

结节病是一种原因不明的、以非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿为病理特征的系统性肉芽肿性疾病^[1]。该病几乎可以累及全身各个器官,但以肺及胸内淋巴结最易受累,其次是皮肤和眼部^[2]。结节病的诊断、鉴别诊断过程较为复杂,病情评估有时需要多学科共同参与,治疗方案需要个体化,1989年制定的国内结节病诊治指南^[3],已不能满足目前的临床需求,亟须更新。

中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组、中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会组织了国内呼吸科、影像科、病理科等多学科有经验的结节病诊治专家依据国内外临床诊治经验和证据制定了本共识,旨在提高临床医生对肺结节病的认识水平,规范我国肺结节病的临床诊治,改善患者的生活质量和预后。本共识也提出了我国结节病诊疗方面若干尚需解决的问题,期望通过建立全国范围内结节病患者数据库,健全我国结节病多学科、多中心合作机制,开展相关临床和基础研究,不断积累研究证据,提高临床诊治和科学研究水平。

二、概述

结节病是一种病因及发病机制尚未明确的系统性肉芽肿性疾病,以中青年发病为主,女性发病率略高于男性;不同地域及种族之间的发病率、临床表现迥异,瑞典的年发病率达160/10万人,美国白种人的年发病率为49.8/10万人,非裔美国人为

141/10万人^[2],日本的年发病率约为1.01/10万人^[1],我国尚缺乏结节病的流行病学资料。典型的肺结节病表现为纵隔及对称性双肺门淋巴结肿大,伴或不伴有肺内阴影;常伴有眼、皮肤病变,也可累及肝、脾、淋巴结、涎腺、心脏、神经系统、骨骼和肌肉等组织和(或)器官。

结节病的诊断主要依靠临床、影像和病理学资料进行综合判断。在受累部位组织活检明确为非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿的基础上,结合患者的临床、影像学表现,除外其他病因后可确诊为结节病。不同结节病患者的受累组织和(或)器官、临床表现、治疗反应及预后都具有较大的异质性,大多数患者预后良好,部分呈现自限性病程,约25%左右的患者表现为慢性、进展性病程,最终导致肺纤维化、肝硬化、致死性心律失常、失明等不可逆病变,严重影响患者的生活质量和寿命^[1-2]。

三、病因及发病机制

结节病的病因和发病机制可能与以下因素有关^[1,4]:(1)遗传易感性:偶有家族性结节病的病例报道,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)、嗜乳脂蛋白样基因-2(butyrophilin-like-2, BTNL2)的某些位点的基因型与结节病的临床表现、预后有一定相关性;(2)环境因素:感染(带状疱疹等多种病毒、结核及非结核分枝杆菌、支原体及痤疮丙酸杆菌等)和粉尘(铝、锆等无机粉尘,松花粉、黏土等有机粉尘)可能与结节病的发病有关。

免疫病理机制在结节病发生、发展和肉芽肿形

成过程中起着非常重要的作用,包括抗原递呈细胞、CD₄⁺T 辅助细胞及白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)等多种细胞因子。

四、临床表现

乏力、低热、体重下降、盗汗、关节痛等非特异性表现可见于 1/3 左右的活动期结节病患者,部分患者可以表现为高热。结节病的临床表现因起病的缓急、受累组织/器官、病变程度等的不同而不同^[5]。多数结节病表现为亚急性或慢性过程。少数呈急性起病,表现为双侧肺门淋巴结肿大,关节炎和结节性红斑,通常伴有发热、肌肉痛,称为 Löfgren's 综合征或急性结节病。

由于结节病患者的呼吸系统临床表现缺乏特异性,且部分结节病患者以肺外组织/器官受累为主要临床表现,故胸部受累经常被忽视。干咳、胸闷、气短、胸痛、喘息是其常见的呼吸系统症状,可见于 1/3~1/2 的结节病患者^[4,6]。胸骨后胸痛相对多见,但患者常不能明确的定位胸痛部位;大多数为隐痛。咯血少见。杵状指、爆裂音等体征罕见。30%~50% 的胸内结节病患者会出现肺外表现(表 1)^[6-13]:皮肤受累最常见(15%~25%),其次为肝或胃肠道(11%~18%)、眼(12%)、肾(1%~5%)、神经系统(5%)、心脏(2%)以及肌肉骨骼系统(1%)。

五、诊断措施

除 Löfgren's 综合征外,几乎所有结节病的确诊均需要提供受累部位非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿的病理结果,并经抗酸染色、六胺银染色等特殊染色,必要时需要予以免疫组化,并结合临床资料,以除外感染、异物、肿瘤等其他原因引起的肉芽肿性炎。对于肺结节病的诊断,主要涉及以下 4 个层面^[4]:(1)获取用于确诊结节病的病理诊断;(2)全面评价结节病的受累范围及其严重程度;(3)评价疾病的活动性;(4)评估系统性糖皮质激素

(以下简称激素)和(或)免疫抑制剂等治疗措施的必要性及是否能使患者获益。

1. 胸部影像学:几乎 90% 及以上的结节病患者都有不同类型、不同程度的肺、胸内淋巴结(纵隔淋巴结、肺门淋巴结)肿大,胸部影像学异常是不少结节病患者就医的主要原因。目前的结节病分期还是 20 世纪 60 年代提出的根据胸部平片表现进行的 Scadding 分期^[14]:0 期(图 1~4):双肺正常;I 期:双肺门淋巴结肿大;II 期:双肺门淋巴结肿大伴肺内浸润影;III 期:仅有肺内浸润影;IV 期:肺纤维化。

但 X 线胸片对于胸内淋巴结及肺内病灶的评价价值很有限,建议对于胸片表现疑诊结节病的患者常规安排胸部 CT 检查。鉴于 90% 以上的结节病患者都有肺、胸内淋巴结受累,而 2/3 以上的结节病患者都有纵隔、肺门等部位的胸内淋巴结肿大,增强 CT 可以更好地评价这些部位的淋巴结受累情况;此外,胸部高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT)检查可以很好地反映包括肺间质在内的肺部受累情况^[2]。建议对初诊、疑诊结节病患者安排胸部增强+HRCT 检查,以详细评价呼吸系统影像学表现。对于有生育要求的年轻患者,必要时可以采用低剂量胸部 CT 进行肺结节病的初筛、随访^[15]。

正电子发射断层成像 (positron emission tomography CT, PET-CT)有助于发现体内活动性的结节病病灶,但鉴于 PET-CT 费用较高、且不能单凭 PET-CT 表现来鉴别结节病、其他炎症性疾病和肿瘤性疾病,不建议结节病患者常规进行 PET-CT 扫描^[1]。对于高度疑诊孤立性心脏结节病、脑结节病的患者,因受累部位不易取得活检组织,可通过 PET-CT 来定位活检部位;对确诊上述疾病的患者,可通过 PET/CT 协助评估病情程度及疗效^[16-17]。推荐以下情况安排 PET-CT 扫描^[16-17]:(1)活动性结节病患者血清学指标阴性,但临床症状一直未缓解;(2)评价 IV 期肺结节病患者的纤维化病灶内炎症水平;(3)评价胸外活动性结节病病灶,或评价心脏结

表 1 结节病肺外受累的常见表现^[6-13]

受累部位	临床表现
皮肤	冻疮样皮疹、皮下结节、结节红斑、丘疹、斑丘疹、皮肤溃疡、瘢痕或纹身图案上的丘疹
肝脏	肝肿大、肝内结节、ALP/SGPT 升高为主的肝功能损伤、肝硬化
眼	葡萄膜炎、视神经炎、角膜羊脂状沉积物、虹膜结节、视网膜炎、巩膜炎、视力下降甚至失明
肾脏	高钙血症、高尿酸、肾结石、肾功能不全、间质性肾炎
神经系统	单颅神经病变、神经内分泌功能不全、癫痫、脑实质病或脑血管病、脊髓-神经根病、脑膜炎、周围神经病等
心脏	Mobitz II 或 III 度房室传导阻滞、室性心律失常、心肌病、猝死、心包积液等
肌肉骨骼	多关节炎、弥漫性肉芽肿性肌炎、骨病

节病患者的病情程度,尤其适用于已安装起搏器的
心脏结节病患者;(4)经常规检查未发现可供活检
的病变部位;(5)复发性/难治性结节病患者的疗效
评估。

胸部CT对于结节病的诊断、鉴别诊断及疗效
评价均十分重要。胸部CT的形态学表现有时还与
预后相关(表2)^[18-21]。

表2 结节病胸部CT特征^[18-20]

病变状态	胸部CT特点
潜在可逆性病变	典型表现(病变潜在可逆) 淋巴结肿大:分布在双肺门、纵隔 肺内网状结节影:直径2~4 mm的微小结 节(边界清晰、双肺分布) 淋巴管周围分布结节:沿血管束、胸膜下 及小叶间隔分布 中上肺野分布为主的肺实变渗出影 (如磨玻璃影、实变影) 少见表现(病变潜在可逆) 淋巴结肿大:单肺门、孤立性前或后 纵隔、心缘旁 小叶间隔增厚引起的网格影 孤立性空洞影 单纯的磨玻璃影 马赛克征 胸膜病变(胸膜增厚、胸腔积液、气胸) 合并曲霉球 大结节(直径>5 mm,可融合)、“星云征”
不可逆性、慢性病变	典型表现 上中肺野分布的网格影 肺结构紊乱、扭曲变形 牵张性支气管扩张 上肺容积缩小 淋巴结钙化 少见表现 蜂窝样阴影 下肺分布为主的网格影

典型的结节病胸部CT纵隔窗表现为对称性的
肺门淋巴结肿大、纵隔淋巴结肿大(图5,6),但也
有少部分可以表现为不对称性肺门淋巴结肿大或
单肺门淋巴结肿大(图7)、心前间隙的淋巴结肿
大、孤立性前或后纵隔淋巴结肿大,此时需要与分
枝杆菌感染、肿瘤等鉴别。

典型的结节病胸部CT的肺窗主要表现为中轴
血管束的增粗,多发或弥漫性淋巴管周围(沿支气
管血管束、叶间裂、胸膜分布)分布的、直径2~
5 mm、边界清晰或模糊的小结节(图8)。约80%~
100%的肺结节病患者胸部HRCT可见上中肺野分
布为主的肺内小结节,部分患者可表现为肺内实
变、“星云征”、“反晕征”、空洞、广泛的磨玻璃影、大
小不一的实性结节及上肺纤维化(图9)。部分累
及气道的患者可出现气体陷闭、合并“曲霉菌球”

等;少部分累及胸膜的患者可出现胸腔积液、心包
积液及胸膜局灶性增厚等表现(图10)。

2. 组织病理学检查:结节病性肉芽肿的特
点^[1-2, 4](表3):(1)肉芽肿以淋巴管周围分布为主;
(2)紧致、分化良好的肉芽肿,肉芽肿的周围可见淋
巴细胞、成纤维细胞浸润;(3)除外其他原因引起的
肉芽肿。结节病性肉芽肿沿淋巴道分布为主(占
75%左右),约半数患者的上皮样细胞肉芽肿累及
气道、血管壁。肉芽肿病变分为中心区和周边区两
部分:中心区为一种紧密的、非干酪样坏死性上皮
样细胞性肉芽肿,由淋巴细胞包绕上皮样细胞或多
核巨细胞而成,多核巨细胞内常可见胞浆内包涵
体,如舒曼(Schaumann)小体、星状小体、草酸钙结
晶等。中心区的淋巴细胞以CD₄⁺T细胞为主,而
CD₈⁺T细胞则在中心区的周围带。周边区由圈状
的疏松排列的淋巴细胞、单核细胞和成纤维细胞组
成。肉芽肿结节可彼此融合,但通常仍保留原有结
节轮廓(图11,肺结节病的病理表现)。约20%的
结节病患者可以出现肉芽肿内的坏死,这时特别需
要与分枝杆菌、真菌等感染性疾病鉴别。

表3 结节病肉芽肿特点^[2]

病理表现	结节病	其他疾病
多核巨细胞胞浆 内容物	常见	异物肉芽肿(吸入、慢性误吸、 静脉药瘾者)常见
坏死	少见	感染(分枝杆菌、真菌)、血管炎、 慢性误吸常见
纤维化	多见	纤维化型间质性肺病、尘肺、 淀粉样变常见
周边明显的炎细胞 浸润、机化性 肺炎	罕见	感染、过敏性肺炎、结缔组织 疾病相关性间质性肺病、 慢性误吸、炎性肠病常见

六、病理活检部位及方法

结节病活检部位及方法的选择^[22-23]:(1)首选
浅表、易于活检的病变部位,如皮肤或皮下组织、鼻
结节、结膜结节、浅表淋巴结及肿大的泪腺;(2)其
次选择胸内受累部位,包括肿大的纵隔肺门淋巴
结、肺组织,其活检措施包括:①支气管镜检查:包
括支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,
BALF)分析、支气管黏膜活检(endobronchial
biopsy, EBB)、经支气管镜肺活检(transbronchial
lung biopsy, TBLB)、经支气管镜淋巴结针吸活检
(transbronchial needle aspiration, TBNA)及经气
管镜超声引导下针吸活检(endobronchial
ultrasound-guided TBNA, EBUS-TBNA);结节病
BALF表现为淋巴细胞为主型(淋巴细胞比例>

15%), CD_4^+ T 细胞/ CD_8^+ T 细胞 >3.5 对于诊断结节病的敏感度为 53%、特异度为 94%, 阳性预测值 76%、阴性预测值 85%^[24], EBB 的阳性率为 40%~60%^[25], TBLB 的阳性率为 40%~90%^[26], TBNA 的阳性率则为 54%~93%^[27], 鉴于上述支气管镜下的组织活检的阳性率与患者的分期、操作技术、病理检测方法等因素有关, 目前尚无结节病患者气管镜下活检措施方面的推荐共识; ②外科活检: 针对肿大的胸内淋巴结和(或)肺内病灶活检, 若经支气管镜的相关操作未能明确诊断, 可安排纵隔镜/胸腔镜活检, 部分患者可能需要开胸手术活检; (3)对于孤立性眼、神经系统或心脏结节病患者, 无明显胸部或其他肺外脏器受累, 则可以借助 PET-CT 来定位活检部位, 或者可以在结节病的常见受累部位安排活检: 结膜(阳性率 55%)、唾液腺(阳性率 20%~58%)、斜角肌淋巴结(阳性率 74%~88%)、肝脏(阳性率 50%~60%)、腓肠肌(若患者有结节红斑时阳性率可达 90%)。

七、诊断及鉴别诊断

结节病属于除外性诊断, 尚无客观诊断标准, 主要由临床医师根据临床表现、影像学特征、受累部位的病理活检结果(非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿), 结合病史、血清学检查、支气管镜检查等, 除外其他原因引起的肉芽肿性疾病后, 可确诊结节病^[1-4]。简而言之, 结节病的诊断主要依据: (1)具有相应的临床和(或)影像学特征; (2)组织学显示非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿; (3)除外有相似的组织学或临床表现的其他疾病。临床诊疗流程见图 12。

若无病理学依据, 可以结合胸部影像学、支气管镜的相关检查结果, 除外其他肉芽肿性疾病后, 临床拟诊肺结节病, 但需要密切临床随诊、动态观察病情变化。

鉴别诊断方面: 不同分期的肺结节病临床及影像学表现不同, 应根据其不同分期分别进行相应的鉴别诊断: (1)Ⅰ、Ⅱ期结节病: 需要与结核感染、淋巴增殖性疾病、IgG₄相关性疾病、恶性肿瘤等鉴别; (2)Ⅲ期结节病则需要与多种职业性肺病、肺结核等鉴别; (3)Ⅳ期结节病则需要与多种病因所致的肺纤维化鉴别, 比如多种职业性肺纤维化、特发性肺纤维化、其他多种原因引起的继发性肺纤维化等。

八、病变范围、病情活动性及严重程度的评价

在确诊结节病后, 建议全面评价结节病患者的病情, 明确结节病患者临床症状的严重程度、受累

范围、受累脏器的病情程度等, 以全面评价结节病患者的疾病活动性、严重程度, 为制定合理的治疗方案、判断预后提供依据; 并建议在治疗过程中, 密切随诊、动态评价病情程度, 以及及时判断疗效、指导治疗方案的调整。

由于临床症状是否明显也是影响结节病治疗策略的一个重要因素, 建议要仔细询问患者的临床表现, 尤其是是否有乏力、消瘦等非特异性症状, 以及是否有呼吸困难、活动后气短、心悸、晕厥等临床表现^[28-30]。

肺纤维化、合并肺动脉高压、心脏结节病、神经系统结节病以及多脏器受累是结节病预后不良的因素^[30-33], 建议确诊结节病后, 进行全面的病情评价: (1)胸部增强+HRCT、肺功能(包括通气+容量+弥散功能)、心电图、肝肾功能全项; (2)若患者有视力下降、结膜充血等眼部不适, 建议及时就诊眼科, 以明确是否有结节病眼部受累; (3)若胸部 CT 上有肺动脉段增宽, 肺功能显示弥散功能下降^[34], 建议进一步行心脏彩超、必要时行右心漂浮导管行肺动脉压力检测; (4)若心电图提示房室传导阻滞、室性心动过速等心律失常, 和(或)心脏彩超提示左心功能不全, 不能用常见的冠心病等来解释, 建议及时心内科就诊, 完善 24 h 动态心电图监测、心脏核磁, 必要时行 PET-CT、心肌活检, 以明确是否有心脏结节病^[33, 35-36]; (5)若有神经系统症状, 建议神经内科就诊, 并完善头颅增强核磁、腰椎穿刺等检查, 以明确是否有神经系统结节病^[13, 37-38]; (6)若有皮疹, 建议皮肤科就诊, 必要时活检; (7)若有血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)升高为主的肝功能损害, 建议消化科就诊, 进行腹部彩超、肝增强 CT 或核磁共振, 必要时行 PET-CT 及肝活检^[38-39]。

九、治疗推荐

肺结节病有一定的自发缓解率, 且因影像学分期不同而不同: Ⅰ期肺结节病的自发缓解率为 55%~90%, Ⅱ期肺结节病的自发缓解率为 40%~70%, Ⅲ期肺结节病的自发缓解率为 10%~20%, Ⅳ期肺结节病不能自发缓解^[4]。故而结节病的治疗需要根据临床表现、受累部位及其严重程度、患者治疗意愿以及基础疾病, 制定个体化治疗方案, 以改善临床症状、降低器官功能受损、提高生活质量、延长生存期、减少复发^[2, 4, 6, 28-30]。

无症状的 0 或 Ⅰ期胸内结节病无需系统性糖皮质激素治疗。

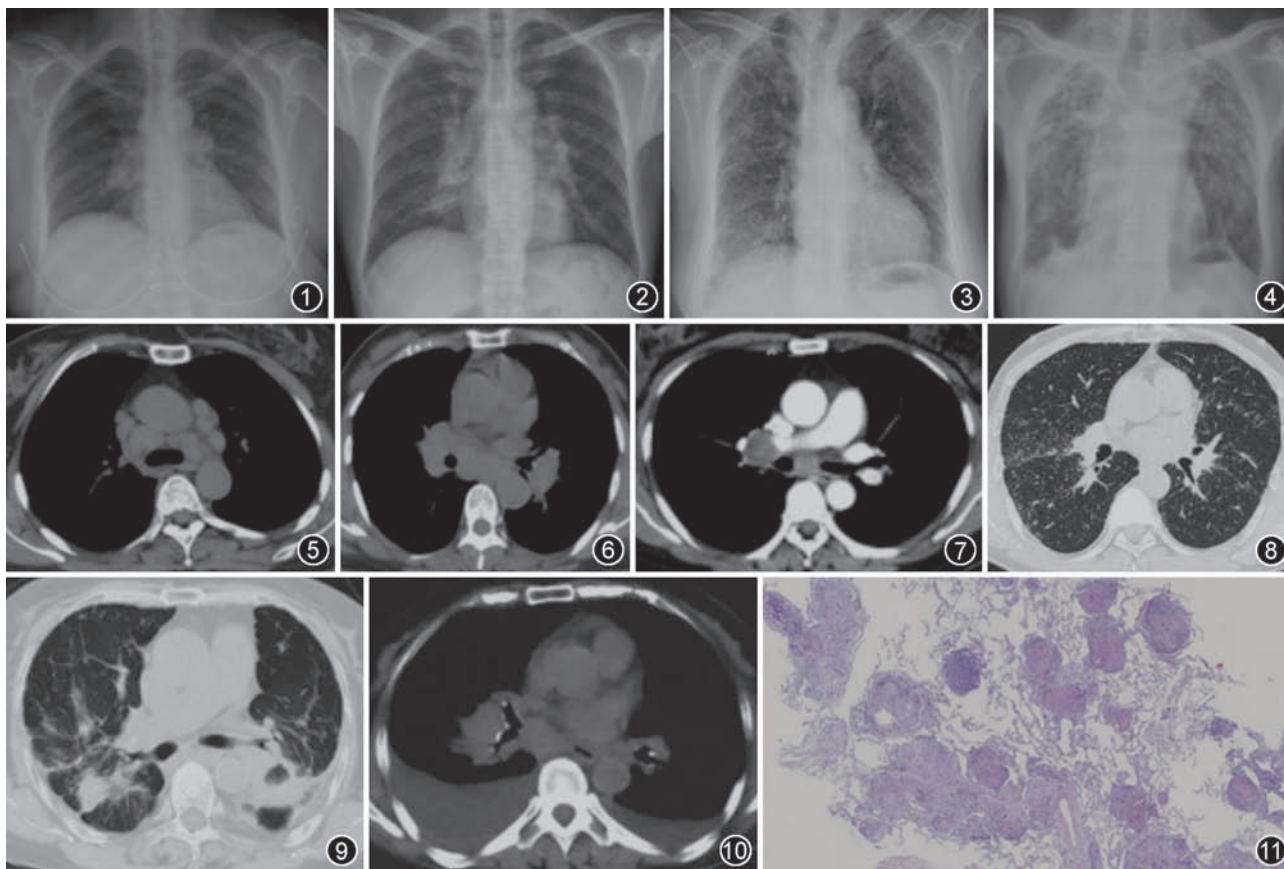


图1 双肺门淋巴结肿大 图2 双肺门淋巴结肿大,伴双肺内多发小结节影 图3 肺内多发小结节 图4 双上肺纤维化
图5,6 纵隔肺门淋巴结肿大,未见淋巴结融合 图7 右肺门淋巴结肿大伴隆突下淋巴结肿大 图8 双肺淋巴管周边型细小结节
图9 双上肺纤维化 图10 纵隔肺门淋巴结肿大伴胸腔积液 图11 非坏死性肉芽肿结节,位于肺间质,沿着淋巴道分布

无症状的Ⅱ或Ⅲ期肺结节病,若疾病稳定且仅有轻度肺功能异常,也不主张系统性激素的治疗。

需要系统性激素治疗时:(1)适应证:①有明显的呼吸系统症状,如咳嗽、呼吸困难、胸痛等和(或)明显的全身症状,如乏力、发热、体重下降等;②肺功能进行性恶化;③肺内阴影进行性加重;④有肺外重要脏器的受累,如心脏、神经系统、眼部、肝脏等。(2)激素的用法及用量:对于肺结节病,通常起始剂量为泼尼松(或相当剂量的其他激素) $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $20\sim 40\text{ mg/d}$;2~4周后逐渐减量,5~10 mg/d维持,总疗程6~24个月。同其他需要接受激素治疗的疾病类似,迄今尚无结节病患者的激素减量的具体方案,建议针对不同患者的病情程度、临床医师的用药习惯、激素相关的副作用等制定个体化减量方案。激素应用期间,对于无高钙血症的患者,可以加用双磷酸盐和钙剂,以减少激素所导致的骨质疏松。

吸入激素的治疗可以减轻咳嗽、气短等呼吸系统症状,尤其适用于气管镜下表现为支气管黏膜多发结节,且不需要给予全身激素治疗的胸内结节病

患者。

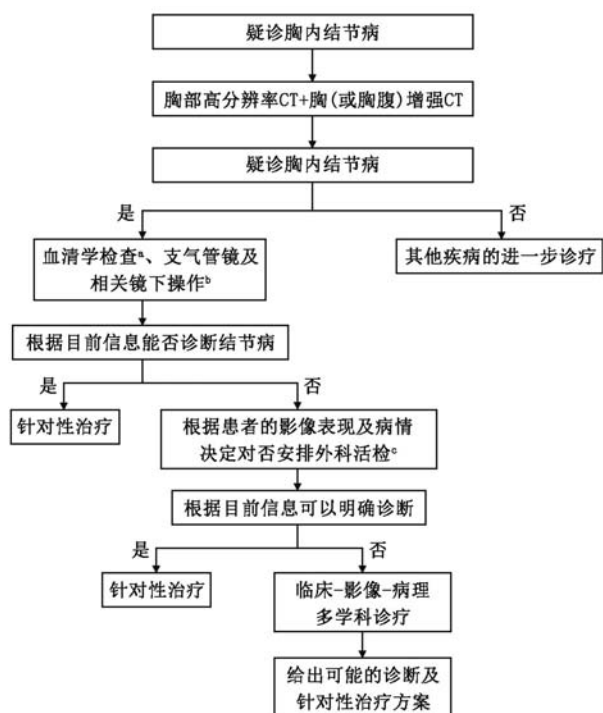
免疫抑制剂治疗:(1)适应证:激素治疗不能控制疾病进展、激素减量后复发或不能耐受激素治疗。(2)用法用量:一般建议选择甲氨蝶呤, $10\sim 15\text{ mg/周}$;若不能耐受可选择硫唑嘌呤、来氟米特及霉酚酸酯等。

生物制剂如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 拮抗剂对于激素联合免疫抑制剂治疗后仍无效、反复复发、或合并神经系统受累的患者,可以考虑使用英夫利西单抗或阿达木单抗。

肺移植是终末期肺结节病可以考虑的唯一有效的治疗方法。移植指征是活动耐力下降(NYHA功能Ⅲ或Ⅳ级),符合下列任意一条:(1)静息状态下低氧血症;(2)肺动脉高压;(3)右心房压增高, $> 15\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)。

十、随访

自发缓解的结节病复发很少(约8%),但激素治疗缓解的结节病的复发率高达37%~74%,且复发多在激素停用后2~6个月,3年后复发罕见。因此,结节病每3~6个月复查一次,治疗停止后随访



注:^a包括血清血管紧张素酶水平测定、血淋巴细胞培养+干扰素释放试验(T-SPOT.TB)、IgG亚型测定,鉴于某些结节病患者可以合并多种自身免疫性疾病,对于有自身免疫性疾病提示的疑似结节病患者,建议查抗核抗体谱系列(包括抗核抗体、抗双链DNA、抗可提取核抗原系列、类风湿因子等);^b包括支气管肺泡灌洗液细胞学分析、淋巴细胞亚群分析、经支气管镜肺活检,经支气管镜淋巴结穿刺活检(视患者的病情而定);^c外科活检包括:(1)纵隔镜深部淋巴结活检,(2)胸腔镜下/胸外科手术下肺活检和(或)深部淋巴结活检,(3)皮下结节或浅表淋巴结活检

图12 肺结节病临床诊疗流程

至少3年^[40]。对于4期结节病患者以及有心脏、中枢神经系统等重要肺外组织/脏器受累的严重结节病患者,建议长期随访。

专家推荐意见

1. 对于初诊的、疑似的结节病患者,是否需要详细询问环境暴露史(居住、职业环境及其他经常光顾的环境)?

环境中的粉尘(铝、锆等无机粉尘,松花粉、黏土等有机粉尘)可能与结节病的发病有关;且有文献发现,消防员、曾在美国航空母舰上的服役人员都是结节病的易患人群^[4]。还有散在的家族性结节病的病例报道^[4]。专家组成员一致认为需要详细询问初诊的、疑似的结节病患者环境暴露史(居住及职业环境、其他经常光顾的环境)、职业以及家族史。

推荐意见:对于初诊的、疑似的结节病患者,推荐详细询问患者的环境暴露史(居住及职业环境、

其他经常光顾的环境),以除外潜在的致病的相关环境因素。

2. 对于初诊的、疑似的结节病患者,是否可以通过检测血清血管紧张素转化酶(serum angiotensin converting enzyme, sACE)水平来鉴别结节病和其他肉芽肿性疾病?

结节病性肉芽肿病灶内上皮样细胞可释放血管紧张素转化酶(ACE),故而sACE水平在一定程度上可以反映体内的肉芽肿负荷^[16],sACE对于诊断结节病的特异度达90%、阳性预测值也可达90%,但敏感度为57%、阴性预测值为60%;认为可能与ACE编码基因的多态性有一定关系^[41]。鉴于sACE并非筛查结节病的敏感性指标,且sACE升高也可见于结核感染、真菌感染、甲亢等疾病,故而认为sACE水平仅可以作为诊断结节病的辅助指标。

推荐意见:对于初诊的、疑似的结节病患者,不推荐sACE作为结节病的诊断和鉴别诊断指标,但可作为结节病活动性的判断指标。

3. 对于初诊的、疑似的结节病患者,是否应安排胸部CT来进一步评价病情?

鉴于90%以上的结节病患者都有肺、胸内淋巴结受累,绝大部分伴有纵隔和(或)肺门淋巴结肿大,少部分患者还伴有胸腔积液、心包积液等多浆膜腔积液,罕见有肺动脉内径增宽等肺高压的表现,但胸片对于这些病灶评估价值很有限,建议对于初诊的、疑似的结节病患者常规安排胸部CT。若无禁忌,建议对初诊的、疑似的结节病患者安排胸部增强+HRCT,以详细评价呼吸系统受累情况。对于有生育要求的年轻患者,必要时可以采用低剂量胸部CT进行肺结节病的初筛^[1,15]。

推荐意见:对于初诊的、疑似的结节病患者,推荐常规安排胸部CT来评价病情。

4. 对于初诊的、疑似的结节病患者,是否需要常规进行支气管镜检查?

支气管镜以及相关的镜下操作,对于肺结节病的诊断价值很大(表4)^[2,4,42],除非患者有明确的皮疹、皮下结节等皮肤病变和(或)浅表淋巴结肿大等浅表部位的病灶可供活检,否则建议疑似的结节病患者常规安排支气管镜检查,并根据各个医疗单位的具体情况,尽量开展可能的相关镜下操作,包括:(1)BALF的细胞学分析、T细胞亚群检测,(2)EBB,(3)TBLB,(4)TBNA。

推荐意见:对于初诊的、疑似的结节病患者,若无操作禁忌,推荐常规安排支气管镜以及BALF、

表 4 支气管镜下操作项目对于诊断结节病的价值^[2]

支气管镜下 操作项目	诊断阳性率	典型表现	说明
BALF 分析	中度	CD ₄ ⁺ 为主的淋巴细胞为主型 BALF	创伤性小;CD ₄ ⁺ T 细胞/CD ₈ ⁺ T 细胞>3.5 有助于结节病的诊断;不能检测 BALF 中是否存在上皮样肉芽肿细胞;在活动性结节病患者中诊断价值更高
TBNA	高度(阳性率接近 100%)	在淋巴细胞浸润为主的炎症背景下,见结节病性肉芽肿	EBUS-TBNA 可提高活检阳性率;快速现场评估(rapid on-site assessment, ROSE)技术能减少 TBNA 的活检数目,以及提高阳性率;免疫组化等辅助技术的使用也有助于提高 TBNA 阳性率
EBB	低-中度(阳性率约 20%)	结节病性肉芽肿	建议多取几块活检,以提高阳性率;建议常规对疑诊结节病患者在支气管镜检查中,取支气管黏膜活检,无论支气管黏膜镜下表现是否有异常
TBLB	高度(阳性率高达 80%)	在淋巴细胞浸润为主的炎症背景下,见结节病性肉芽肿	建议多取几块活检,以提高阳性率

EBB、TBLB、TBNA 等相关检查。

5. Löfgren's 综合征患者,是否必须处方系统性激素治疗?

Löfgren's 综合征^[43]是结节病的特殊类型,是由瑞典科学家 Medicine Sven Löfgren 于 1946 年首次报道的,这类结节病患者急性起病,若表现典型,并不需要病理活检就能确诊:(1)典型的临床表现:结节红斑,和(或)踝关节炎或关节周围炎症,常常伴有发热;(2)X 线胸片:双侧肺门对称性肿大,可伴有肺部结节影。这类患者(1)常有肺外受累:浅表淋巴结肿大、葡萄膜炎、腮腺炎、中枢性面瘫等,(2)50%左右有血清 ACE 升高,常常有高钙血症;(3)常常有 HLA-DRB1*03 阳性。治疗上:大部分不需要系统性激素的治疗,以对症支持治疗为主:(1)结节红斑:非甾体类消炎药(NSAID)、秋水仙碱、碘化钾、羟氯喹;(2)关节炎:NSAID、秋水仙碱、口服低-中剂量的激素。Löfgren's 综合征的预后与 HLA 表型很相关,故而建议根据 HLA 表型制定 Löfgren's 综合征的随诊方案^[44]:对于 HLA-DRB1*03 阳性的患者,在症状缓解后不需要长期随诊;对于 HLA-DRB1*03 阴性的患者,则建议至少随诊 2 年。对于未查 HLA 表型的患者,则建议至少随访到患者无临床表现、双肺门淋巴结肿大消失。

推荐意见:对于 Löfgren's 综合征患者,根据临床症状以及严重程度,决定是否予以激素治疗。

6. 对于结节病患者,如何制定合理的随访方案?

对于接受系统性激素和(或)免疫抑制剂治疗的结节病患者,在开始治疗后的 4~6 周随访 1 次,之后可以每 3~6 个月随访 1 次。这类结节病患者的复发多发生在停药后 3~6 个月内,罕见超过 3 年的。专家组推荐经治疗好转后的结节病患者,建议可每

6 个月随访 1 次,若 3 年后仍无复发,之后可以延长随访间隔。对于 IV 期结节病患者,以及有心脏、中枢神经系统等重要肺外组织/脏器受累的严重结节病患者,建议长期门诊随访。

推荐意见:对于经系统性激素和(或)免疫抑制剂治疗好转的结节病患者,在治疗好转后建议每 3~6 个月随访 1 次;停药后可每 6 个月随访 1 次,直至停药满 3 年。对于 IV 期结节病,以及有心脏、中枢神经系统等重要肺外组织/脏器受累的严重结节病患者,建议长期门诊随访。

十一、展望

结节病是系统性肉芽肿性疾病,可以累及肺、眼、皮肤、心脏、肝脏、肾脏、神经系统等多个脏器和组织,希望通过建立全国多中心的结节病的前瞻性队列,以进一步认识中国结节病患者的临床表型、流行病学特征、转归,从而开展高质量的真实世界研究,提高我国结节病的诊断、治疗及科研水平:(1)探索结节病的可能病因或高危因素;(2)探索结节病的特异性的血清标志物;(3)遵循卫生经济学原则,规范结节病活检操作过程;(4)针对不同病情程度的结节病患者,制定个体化治疗方案,规范结节病系统性激素、免疫抑制剂、生物制剂的使用;(5)提高早期识别心脏、神经系统结节病的临床诊断能力,改善这类患者的预后;(6)制定针对 IV 期肺结节病患者的抗纤维化策略,包括抗纤维化治疗的时机、药物选择、疗程等。

主要执笔:黄慧、徐作军、代华平

专家组顾问:罗慰慈、朱元珏(北京协和医院呼吸与危重症医学科);李振华、康健(中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科)

专家组成员(按姓氏拼音顺序):白晶(广西医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);包海荣(兰州大学第一医院

老年呼吸科);蔡后荣、曹孟淑、代静泓(南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科);曹卫军、李惠萍(同济大学附属上海市肺科医院呼吸与危重症医学科);陈碧(徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科);陈宏(哈尔滨医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科);陈娟(宁夏医科大学总医院呼吸与危重症医学科);陈丽萍(新疆维吾尔自治区人民医院呼吸与危重症医学科);陈静瑜(中日医院呼吸与危重症医学科、南京医科大学附属无锡人民医院移植科);陈起航(北京医院放射科);陈瑞英、张国俊(郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);程晓明(陆军军医大学新桥医院呼吸与危重症医学科);程真顺(武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科);代华平、任雁宏(中日医院呼吸与危重症医学科、国家呼吸临床研究中心);董昭兴(昆明医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科);冯瑞娥(北京协和医院病理科);傅恩清(空军军医大学唐都医院呼吸与危重症医学科);高丽(内蒙古自治区人民医院呼吸与危重症医学科);高凌云(四川省医学科学院·四川省人民医院);黄慧、罗慰慈、徐作军、朱元珏(北京协和医院呼吸与危重症医学科);黄燕(空军总医院呼吸与危重症医学科);蒋择东(上海交通大学医学院附属仁济医院呼吸与危重症医学科);葛海燕(复旦大学附属华东医院呼吸与危重症医学科);金洪(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);金建敏(首都医科大学附属北京同仁医院呼吸与危重症医学科);康健、李振华、赵亚滨(中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);李凤森(新疆维吾尔自治区中医医院呼吸与危重症医学科);李海潮(北京大学第一医院呼吸与危重症医学科);李萍(山西医科大学山西大医院呼吸与危重症医学科);刘建博(广州中医药大学第一附属医院呼吸科);刘杰(广州医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科);刘运秋(开滦总医院呼吸内科);路明(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科);罗群(广州医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);罗自强(中南大学基础医学院);吕长俊(滨州医学院附属医院呼吸与危重症医学科);马万里(华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科);孟婕(中南大学湘雅医院呼吸与危重症医学科);孟莹(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科);倪吉祥(三峡大学人民医院呼吸与危重症医学科);宁文(南开大学生命科学院);彭红(中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科);饶珊珊(贵州省人民医院呼吸与危重症医学科);王思勤、汪铮(河南省人民医院呼吸与危重症医学科);王笑歌(中国医科大学附属第四医院呼吸科);魏路清(武警特色医学中心呼吸与危重症医学科);叶俏(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科);杨莉[树兰(杭州)医院呼吸与危重症医学科];杨俊玲(吉林大学白求恩第二医院呼吸与危重症医学科);于文成(青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科);于化鹏(南方医科大学珠江医院呼吸与危重症医学科);张惠兰(华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科);张静(天津医科大学总医院

呼吸与危重症医学科);张彦平(河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科);张云辉(云南省人民医院呼吸与危重症医学科);赵铁梅(解放军总医院第一医学中心呼吸与危重症医学科);郑金旭(江苏大学附属医院呼吸与危重症医学科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2153-2165. DOI: 10.1056/NEJMr071714.
- [2] Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(5): 389-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30064-X.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会结节病学组. 结节病诊断及治疗方案(第二次修订稿)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1989, 12(4): 243-244.
- [4] Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society / World Association of Sarcoidosis and other granulomatous disorders[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999, 16(2):149-173.
- [5] Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis[J]. Eur Respir J, 2018, 51(1): 1700991. DOI: 10.1183/13993003.00991-2017.
- [6] Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(7): 946-954. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.03.004.
- [7] Noe MH, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(5): 482-486. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000402.
- [8] Modaresi Esfeh J, Culver D, Plesec T, et al. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(3): 349-358. DOI: 10.1586/17474124.2015.958468.
- [9] Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, et al. Clinical characteristics and outcome of hepatic sarcoidosis: a population-based study 1976-2013[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(10):1556-1563. DOI: 10.1038/ajg.2017.231.
- [10] Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(4):669-683. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.009.
- [11] Raevis JJ, Antonova N, Agemy S. Ocular involvement in sarcoidosis[J]. J Rheumatol, 2018, 45(4):580. DOI: 10.3899/jrheum.171058.
- [12] Krumholz A, Stern BJ. Neurologic manifestations of sarcoidosis[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 119: 305-333. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00021-7.
- [13] Agnihotri SP, Singhal T, Stern BJ, et al. Neurosarcoidosis[J]. Semin Neurol, 2014, 34(4): 386-394. DOI: 10.1055/s-0034-1390387.
- [14] Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after five years' observation[J]. Br Med J, 1961, 4:1165-1172. DOI: 10.1136/bmj. 2. 5261. 1165.
- [15] Spagnolo P, Sverzellati N, Wells AU, et al. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis[J]. Eur Radiol, 2014, 24: 807-816. DOI: 10.1007/s00330-013-3088-3.
- [16] Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,

- 183(5):573-581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865CI.
- [17] Treglia G, Annunziata S, Sobic-Saranovic D, et al. The role of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: an updated evidence-based review[J]. Acad Radiol, 2014, 21(5): 675-684. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.008.
- [18] Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest imaging[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(4):603-619. DOI: 10.1016/j.ccm. 2015. 08.004.
- [19] Cozzi D, Bargagli E, Calabrò AG, et al. Atypical HRCT manifestations of pulmonary sarcoidosis[J]. Radiol Med, 2018, 123(3):174-184. DOI: 10.1007/s11547-017-0830-y.
- [20] Criado E, Sánchez M, Ramírez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation[J]. Radiographics, 2010, 30(6): 1567-1586. DOI: 10.1148/rg.306105512.
- [21] Park HJ, Jung JI, Chung MH, et al. Typical and atypical manifestations of intrathoracic sarcoidosis[J]. Korean J Radiol, 2009,10(6):623-631. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.6.623.
- [22] Govender P, Berman JS. The diagnosis of sarcoidosis[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(4): 585-602. DOI: 10.1016 / j. ccm.2015.08.003.
- [23] Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis[J]. F1000Prime Rep, 2014, 6: 89. DOI: 10.12703/ P6-89.
- [24] Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2007, 28: 486-495. DOI: 10.1055/s-2007-991521.
- [25] Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study[J]. Chest, 2001, 120: 109-114. DOI: 10.1378/chest.120.1.109.
- [26] Gilman MJ. Transbronchial biopsy in sarcoidosis[J]. Chest, 1983,83:159. DOI: 10.1378/chest.83.1.159a.
- [27] Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, et al. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis[J]. Respir Med, 2012,106: 883-892. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.014.
- [28] Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(1):95-103. DOI: 10.1586/eci.11.84.
- [29] Zhou Y, Lower EE, Li H, et al. Clinical management of pulmonary sarcoidosis[J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(5): 577-591. DOI: 10.1586/17476348.2016.1164602.
- [30] Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 49(1): 79-92. DOI: 10.1007 / s12016-015-8492-9.
- [31] Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(2):123-130. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70276-5.
- [32] Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis[J]. Chest, 2018, 153(1): 105-113. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008.
- [33] Sauer WH, Stern BJ, Baughman RP, et al. High-risk sarcoidosis. Current concepts and research imperatives[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(S6):S437-S444. DOI: 10.1513/ AnnalsATS.201707-566OT.
- [34] Baughman RP, Shlobin OA, Wells AU, et al. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results of a multi-national registry[J]. Respir Med, 2018, 139:72-78. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.04.015.
- [35] Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis[J]. Heart Rhythm, 2014, 11:1305-1323. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
- [36] Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previous clinical tool[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2014, 31(1):19-27. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701599.
- [37] Krumholz A, Stern BJ. Neurologic manifestations of sarcoidosis [J]. Handb Clin Neurol, 2014, 119, 305-333. DOI: 10.1016/ B978-0-7020-4086-3.00021-7.
- [38] Modaresi Esfeh J, Culver D, Plesec T, et al. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(3): 349-358. DOI: 10.1586/17474124.2015.958468.
- [39] Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, et al. Clinical characteristics and outcome of hepatic sarcoidosis: a population-based study 1976-2013[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(10):1556-1563. DOI: 10.1038/ajg.2017.231.
- [40] Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998, 15: 52-58. DOI: 10.1016/S0954-6111(98)90320-1.
- [41] 徐作军, 罗慰慈, 邱长春, 等. 结节病患者血管紧张素转换酶基因多态性初探[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997,20(6): 376-377.
- [42] Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, et al. Case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) writing group. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2005, 22(2): 139-146. DOI: 10.1016/S0761-8425(05)85586-X.
- [43] Karakaya B, Kaiser Y, van Moorsel CHM, et al. Löfgren's syndrome: diagnosis, management, and disease pathogenesis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(4):463-476. DOI: 10.1055/s-0037-1602380.
- [44] Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(4): 307-312. DOI: 10.1164/rccm.200807-1082OC.

(收稿日期:2019-04-07)

(本文编辑:蔡蜀菁)