

· 国内外学术动态 ·

国际特发性肺纤维化指南及进展性肺纤维化临床诊疗指南摘译

黄慧 徐作军

中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科,北京 100730

通信作者:徐作军,Email:xuzj@hotmail.com

【摘要】 本版指南明确了肺纤维化的胸部高分辨率(HR)CT特征,建议将影像表现为可能寻常型间质性肺炎(UIP)型与 UIP 型等同对待,影像表现非 UIP 型患者若病理为可能 UIP 型,则诊断为不确定的 IPF(过去诊断为非 IPF);有操作和病理解读经验的机构开展的经支气管冷冻肺活检可能替代外科肺活检来诊断病理 UIP 型;不推荐抑酸药物、抗胃-食管反流的外科手术作为治疗 IPF 的措施。此外,首次明确了进展性肺纤维化(PPF)的诊断标准、临床疾病谱和治疗药物推荐,并展望了未来在 PPF 的临床和科研中的研究内容,以推进对 PPF 的诊疗。

基金项目:中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2019XK320037)

自 2011、2015、2018 年特发性肺纤维化(IPF)的诊断和治疗指南颁布、实施以来,经临床实践后发现了一些需要重新评价、达成共识的地方:影像学 UIP 型特征、病理学 UIP 型的特征、IPF 的诊断措施、IPF 的诊断标准和治疗推荐,以及尚无循证证据支持的诊断和治疗措施,如抗酸药物治疗或外科手术、经支气管镜冷冻肺活检(TBLC)以及基因分型等。故而,专家组[来自美国胸科协会(ATS)、欧洲呼吸病学会(ERS)、日本呼吸病学会(JRS)以及拉丁美洲胸科联盟(ALAT)]更新了 IPF 的临床诊疗指南^[1]。另外,近年来,随着抗纤维化药物临床试验证实其在非 IPF 的间质性肺疾病(ILD)中的疗效,呈现抗纤维化药物在多种纤维化型 ILD (FILD)中有效的局面。为了能更好地认识这些非 IPF-FILD,专家组在本共识中,还就进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF)的定义、抗纤维化药物的使用策略等内容深入讨论,达成共识后形成 PPF 临床诊疗指南。

一、更新版 IPF 诊疗指南

(一)影像学 UIP 型的特点

IPF 的胸部高分辨率 CT(HRCT)特征(表 1):在胸部 HRCT 中出现牵张性支气管扩张/细支气管扩张和(或)蜂窝影是影像学提示存在明确肺纤维化的特征。其中,蜂窝影一定要与旁间隔肺气肿、气腔扩张并肺纤维化(airspace enlargement with fibrosis, AEF)相鉴别。蜂窝影中的囊泡是由近胸膜的肺组织中的肺泡间隔纤维化后引起附近的肺泡扩张和(或)支气管/细支气管扩张形成。HRCT 提示的典型

UIP 型和蜂窝影,在肺组织病理中表现为牵张性支气管扩张。牵张性支气管扩张可发展为蜂窝影,两者密不可分。

需要强调的是,UIP 型 HRCT 表现可以出现在 IPF 中,也可以出现其他非 IPF 的 FILD 中,其中以纤维化过敏性肺炎(FHP)、某些结缔组织疾病相关性间质性肺疾病(CTD-ILD)和职业暴露相关性 ILD 多见。不过不同病因的 UIP 型 ILD 与 IPF 之间存在细微差异,比如 FHP 以上肺分布为著,常伴有马赛克征;但 IPF 的纤维化则以下肺近胸膜分布为著,且病灶分布不均一。此外,6%~10%左右的 IPF 患者可以伴有胸膜肺弹力纤维增生症样的胸膜病变,此时需要与职业暴露相关性 ILD 鉴别。

虽然不少研究认为,UIP 型和可能 UIP 型 ILD 的疾病行为学和预后特征类似,且若有某些 IPF 的临床特征(比如老年男性,有吸烟史,无其他疾病的证据等)时,可能 UIP 型的患者也可以不借助肺活检来诊断 IPF。但鉴于如下因素,更新版的指南仍建议把胸部 HRCT 的类型分为 UIP 型、可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他类型 4 种:可能 UIP 型的患者预后可能稍优于 UIP 型患者;HRCT 的可能 UIP 型与肺组织病理 UIP 型的相关性逊于 HRCT 的 UIP 型与病理 UIP 型的相关性,可能 UIP 型还可见于 FHP 等其他 FILD。不过,更新版指南仍建议在 IPF 的诊断流程中,将胸部 HRCT 的可能 UIP 型与 UIP 型等同对待。此外,本版指南中,删去“早期 UIP”,以避免与“肺间质异常”混淆;保留“不确定 UIP 型”来描述那些不符合 UIP 型、可能 UIP 型且也没有特征性的其他非

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220501-00368

收稿日期 2022-05-01 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文:黄慧,徐作军.国际特发性肺纤维化指南及进展性肺纤维化临床诊疗指南摘译[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(7):721-724. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220501-00368.



表 1 IPF 患者高分辨率(HR)CT 的特征

特征	HRCT 的类型			
	UIP 型	可能 UIP 型	不确定 UIP 型	CT 表现提示其他诊断
病理 UIP 型的可能性	确定 (>90%)	很可能 (70%~89%)	可能 (51%~69%)	不大可能 (<50%)
病变分布特征	<ul style="list-style-type: none"> · 下肺近胸膜分布为主 · 病变常常不规则分布 (正常肺之间穿插着纤维化性病变) · 常常累及全肺 · 双肺病变可能不对称 	<ul style="list-style-type: none"> · 下肺近胸膜分布为主 · 病变常常不规则分布 (正常肺之间穿插着网格影、牵张性支气管扩张/细支气管扩张) 	<ul style="list-style-type: none"> · 病变弥漫性分布, 并非胸膜下分布为著 	<ul style="list-style-type: none"> · 沿着气管-血管束走形为主, 一般远离胸膜分布 (NSIP 型) · 淋巴管周边分布 (考虑结节病) · 上肺或中肺野分布 (考虑纤维化型 HP、CTD-ILD 结节病) · 远离胸膜分布 (考虑 NSIP 或吸烟相关性 IP)
高分辨率 CT 中肺部阴影的特征	<ul style="list-style-type: none"> · 蜂窝影, 可伴/不伴牵张性支气管扩张/细支气管扩张 · 可见不规则的小叶间隔增厚 · 常常见网格影, 少量 GGO · 可能伴有肺骨化 	<ul style="list-style-type: none"> · 网格影, 可伴或不伴牵张性支气管扩张/细支气管扩张 · 可有少量 GGO · 病变一般不远离胸膜分布 	<ul style="list-style-type: none"> · CT 所示的肺纤维化阴影无特异性 	<ul style="list-style-type: none"> · 肺窗阴影 · 囊泡影 (考虑 LAM、PLCH、LIP 及 DIP 等) · 马赛克征或三重密度征 (考虑 HP) · GGO 为主 (考虑 HP、吸烟相关性疾病、药物性肺病、肺纤维化急性加重) · 明显的小叶中心型小结节影 (考虑 HP、吸烟相关性疾病) · 小结节影 (考虑结节病) · 实变影 (考虑机化性肺炎) · 纵隔窗 · 胸膜斑 (考虑石棉肺) · 食管扩张 (考虑 CTD)

注: CT 为计算机体层扫描; CTD 为结缔组织病; DIP 为脱屑性间质性肺炎; GGO 为磨玻璃影; HP 为过敏性肺炎; HRCT 为高分辨 CT; ILD 为间质性肺疾病; IP 为间质性肺炎; LAM 为淋巴管肌瘤病; LIP 为淋巴细胞性间质性肺炎; NSIP 为非特异性间质性肺炎; PLCH 为肺朗格罕斯组织细胞增生症; UIP 为寻常型间质性肺炎

UIP 型的表现。

(二) 病理学 UIP 型的特点

病理学 UIP 型的特点包括以下 4 点: (1) 肺结构的扭曲变形 (瘢痕、蜂窝) 伴有片状分布的致密性纤维化; (2) 病变以胸膜下和间隔旁的肺实质分布为主; (3) 成纤维母细胞灶; (4) 无提示其他疾病的病变。而可能 UIP 型则指缺少前 3 项特征中的至少 1 项。

近胸膜分布为主的病变很难经 TBLC 获得; 故而, 相比 SLB, 经 TBLC 获取的肺组织更易于诊断可能 UIP 型。

(三) 基于循证证据的诊断 IPF 的专家推荐意见

1. 由有经验的专家操作 TBLC 获取肺组织, 并请有经验的病理专家解读时, TBLC 可替代 SLB 用于形态学表型未明的 ILD 是否为 UIP 的鉴别诊断中 (有条件的推荐, 证据级别非常低)。

2. 尚无足够的证据来支持或反对通过基因组学检测协助经支气管镜钳取活检后、形态学表型仍未明的 ILD 是否为 UIP 的鉴别诊断。

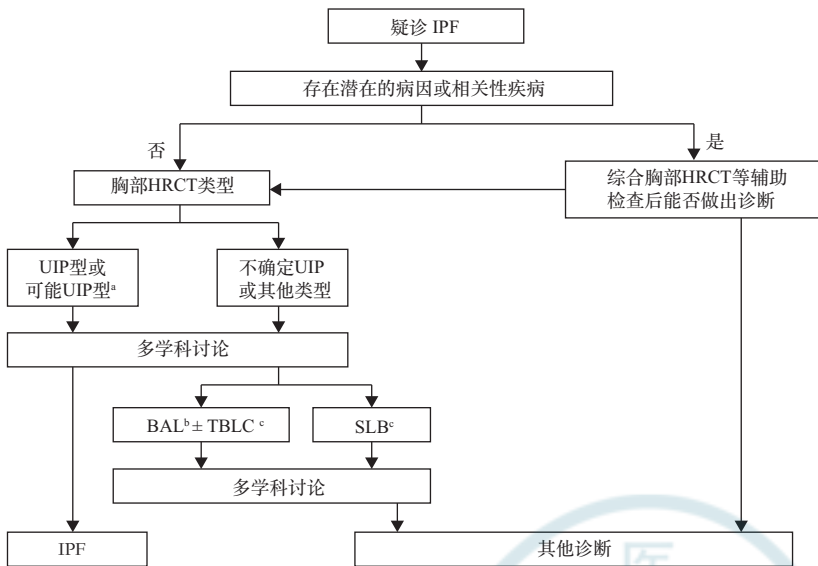
(四) IPF 的诊断策略

更新版的指南中 (图 1、2), 诊断 IPF 有两处比较大的变

表 2 基于胸部高分辨率 CT 和肺组织病理学组合诊断 IPF

疑诊 IPF	肺组织病理类型 ^a			
	UIP 型	可能 UIP 型	不确定 UIP 型或未行肺活检	其他诊断
HRCT 类型	UIP 型	IPF	IPF	非 IPF
	可能 UIP 型	IPF	IPF 可能 ^b	非 IPF
	不确定 UIP 型	IPF	IPF 可能 ^b	非 IPF
	其他表型	IPF 可能 ^b	不确定 ^c	非 IPF

注: IPF 的诊断基于胸部高分辨率 CT 和肺组织活检的表现经专家讨论后得出; 临床疑诊 IPF 指 >60 岁的患者, 出现不明原因的双肺纤维化 (胸部 X 线片或 CT)、双肺底吸气相爆裂音时; 偶有中年患者 (40~60 岁) 出现类似表现, 尤其是有家族性肺纤维化病史; ^a 相对于外科肺活检获取的肺组织病理而言, 经支气管镜冷冻肺活检技术获取的肺组织病理的诊断可信度要更低, 这与经支气管镜冷冻肺活检获取的组织标本较小、可能并未取到病变位置等有关; ^b 若出现如下情况, 则考虑诊断可能是 IPF (即 IPF 可能): (1) 50 岁以上的男性或 60 岁以上的女性患者, 呈现中~重度的牵张性支气管扩张/细支气管扩张 [轻度: ≥1 个肺叶出现牵张性支气管扩张/细支气管扩张, 中~重度: ≥2 个肺叶出现牵张性支气管扩张/细支气管扩张 (舌叶也算 1 叶)]; (2) 70 岁以上患者的胸部高分辨率 CT 呈现广泛的网格影 (>30%); (3) BALF 细胞分类提示中心粒细胞比例升高, 伴/不伴有淋巴细胞比例增多; (4) 经过多学科讨论确认 IPF; ^c 不确定 IPF: (1) 未获取足够的病理活检组织; (2) 结合组织活检病理的多学科讨论/或专家会诊后考虑其他特异性诊断; UIP: 寻常型间质性肺炎



注：^a胸部 CT 表现为可能 UIP 型的患者，若具有某些 IPF 的临床特征（如 60 岁、男性、吸烟），即便未进行开胸肺活检，也可能经多学科讨论（MDD）后诊断 IPF；可给某些可能 UIP 型的患者安排 BAL 检查；^b有经验的医疗中心可以在 MDD 前安排 BAL；^c在有经验的医疗中心，专家操作或针对某些疾病（详见文中描述），经支气管镜冷冻肺活检（TBLC）可能优于外科肺活检（SLB）；若 TBLC 后未能明确诊断，某些患者可能需要安排 SLB

图 1 多学科讨论模式诊断 IPF 的流程

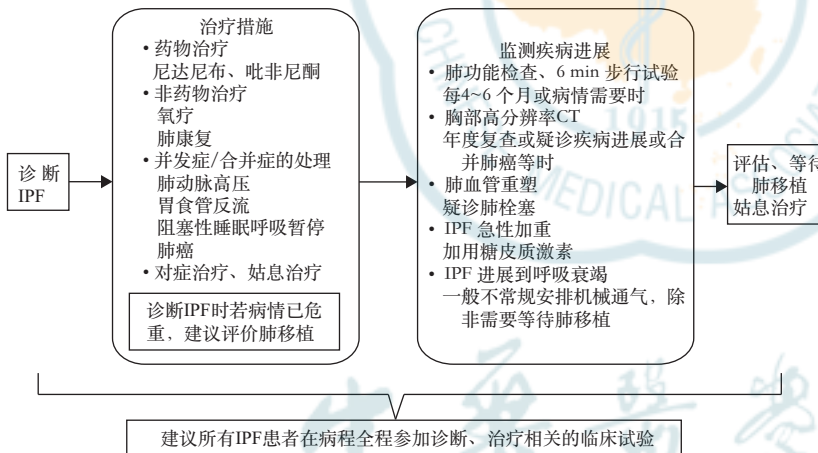


图 2 IPF 患者随时间的治疗策略

动：第一，在 IPF 诊断流程中：将 HRCT 的可能 UIP 型等同于 UIP 型对待，即可能 UIP 型的也未必要安排肺活检，综合临床特征、化验等资料经 MDD 后诊断 IPF。第二，综合 HRCT 表型和肺组织活检病理表型时：非 UIP 型的 HRCT 患者，若经肺组织活检，病理提示可能 UIP 型则诊断不确定的 IPF；但在 2018 年版的指南中则认为非 IPF（表 2）。

(五) 基于循证证据的 IPF 治疗推荐

1. 不推荐将抑酸药物作为改善 IPF 预后的治疗措施（有条件推荐，证据级别非常低）。
2. 不推荐将抗胃-食管反流的外科手术作为改善 IPF 预后的治疗措施（有条件推荐，证据级别非常低）。

(六) IPF 的治疗策略

IPF 的治疗策略包括药物（吡非尼酮、尼达尼布）和非药

物治疗（详见图 2），兼顾患者的合并症、并发症的治疗。推荐处于不同病程阶段和不同严重程度的 IPF 患者参加可能的临床试验。IPF 患者出现呼吸衰竭时，一般不推荐机械通气，除非即将接受肺移植。在 IPF 急性加重期时可加用糖皮质激素。

(七) 展望

未来，在 IPF 的诊疗流程中，可在 MDD 时整合家族史、基因分析结果，以期减少有创操作。进一步评价联合治疗的疗效；关注患者的生活质量，包括治疗合并症、提升体能、改善情绪和减轻症状。

二、非 IPF-FILD 中 PPF 的诊断和治疗指南

(一) 非 IPF-PPF 的定义

PPF 是指一大类病因已知或未知的、胸 CT 上有明确的肺纤维化，在近 1 年内出现 ≥2 项如下表现的非 IPF-FILD 患者：(1) 咳嗽、气短等呼吸系统症状恶化；(2) 肺功能下降：1 年内 FVC 占预计值%下降 >5%，和（或）1 年内 DLCO（经血色素校正后）占预计值%下降 >10%；(3) 胸部影像学进展（≥1 项）：牵张性支气管扩张/细支气管扩张范围增大或程度加剧；新发磨玻璃影伴有牵张性细支气管扩张；新发细网格影；粗网格影范围增大或程度加剧；新发蜂窝影或原有蜂窝影加剧；肺容积进一步缩小。

PPF 可以出现在一系列 FILD 中：(1) 特发性间质性肺炎（IIP）：几乎所有的非 IPF-IIP 都可能出现 PPF，包括纤维化型非特异性间质性肺炎（FNSIP）、特发性肺胸膜弹力纤维增生症、纤维化性机化性肺炎（FOP）、脱屑性间质性肺炎、急性间质性肺炎、未能分类的间质性肺炎等；(2) CTD-ILD：尤其是类风湿关节炎相关性 ILD（RA-ILD）、系统性硬化症相关性 ILD（SSc-ILD）、混合结缔组织病相关性 ILD（MCTD-ILD）、血管炎相关性 ILD 等；(3) 职业-环境暴露相关性 ILD：包括 FHP、各种纤维化性职业性肺病、药物性肺病等；(4) 弥漫性囊性病和肺泡充填性病：包括 PLCH、LAM、肺泡蛋白沉积症等；(5) 纤维化性肺结节病。

本指南特别强调：PPF 中不包括 IPF，PPF 不是一种特定的疾病，其中包括了一大类具有类似的临床表现和胸部影像学、呼吸生理变化的疾病。更为重要的是，PPF 与疾病预后相关，而并非强调达到 PPF 标准就需要抗纤维化药物治疗。

至于本指南用 PPF 代替之前临床研究中的具有进展性表型的纤维化型间质性肺疾病（PF-ILD），专家们解释如下：

至于本指南用 PPF 代替之前临床研究中的具有进展性表型的纤维化型间质性肺疾病（PF-ILD），专家们解释如下：

FILD 疾病进展导致 PPF 而非单纯是肺间质病变的加剧,且疾病进展后的临床过程类似于 IPF,PPF 的称谓(进展性肺纤维化)更顺口。

(二)基于循证证据的非 IPF-PPF 的治疗推荐

1.吡非尼酮:推荐开展临床试验来进一步评价吡非尼酮治疗所有的非 IPF-PPF、特定疾病相关的非 IPF-PPF 的有效性、安全性。

2.尼达尼布:(1)在非 IPF-FILD 患者经标准治疗失败、呈现为 PPF 时,推荐使用尼达尼布(有条件的推荐,低证据级别);(2)推荐开展临床试验来进一步评价尼达尼布治疗特定疾病相关的非 IPF-PPF 的有效性、安全性。

(三)展望

该指南从发病机制的探索、诊疗措施及治疗方案等方面提出了对于 PPF 的展望:建议探究 FILD 患者接受初始治疗后仍出现进展性、不可逆的纤维化表型的触发因素、基因

易感性以及血管重建在其中的作用;可进一步通过外周血或 BALF 的蛋白组学分析、转录组学分析,寻找进展为 PPF 的危险因素的生物标志物;开发卷积神经网络技术等人工智能技术来智能化识别 ILD 的表型、判断预后、提示疾病进展以及识别偶然发现的 ILAs;优化可能引起 PPF 的 FILD 患者的药物治疗方案,即抗纤维化药物和抗炎治疗药物[糖皮质激素和(或)免疫抑制剂]的使用时机、顺序。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.

·读者·作者·编者·

本刊关于文稿中基金项目标注的说明

论文所涉及的课题如获得国家或部、省级以上基金资助或属攻关项目,应标注于摘要下方:如:“基金项目:国家自然科学基金(59637050)”,并附基金证书复印件。

本刊对标注临床试验注册号的要求

凡属于前瞻性临床试验研究的医学论文,在论著摘要中应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(<http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。在摘要结束处以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同),写出注册机构名称和注册号。

本刊对标注染色方法及放大倍数有关事宜的声明

本刊从 2009 年第 1 期起,凡文章内及图片说明中标注的染色方法及放大倍数,均使用“低倍放大”“中倍放大”或“高倍放大”表示。图片放大倍数低于 200 倍为低倍,等于 200 倍为中倍,大于 200 倍为高倍,例如“HE ×40”将标注为“HE 低倍放大”,不再标注具体放大倍数,特此说明。