

# 特发性间质性肺炎的研究进展

张学绘

先声再康江苏药业有限公司 江苏 南京 210032

**【摘要】**：特发性间质性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia, IIP）是一组弥漫性实质性肺疾病，目前此病病因仍不明确，此病主要累及的范围即是肺间质。随着对此病的研究不断深入，此病的分类及治疗方案也有所变化。本文对此病的分类变迁、疾病急性加重期概念的演变以及不同时期对于此病的治疗方案进行综述。

**【关键词】**：特发性间质性肺炎；分类；特发性肺纤维化；急性加重期；治疗

## Research Progress of Idiopathic Interstitial Pneumonia

Xuehui Zhang

Xiansheng Zaikang Jiangsu Pharmaceutical Co., LTD. Jiangsu Nanjing 210032

**Abstract:** Idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is a group of myopathic substantial pulmonary disease. The cause of this disease is still unclear. The main scope of this disease is the interstitial pulmonary disease. With the further study of this disease, the classification and treatment of this disease have changed. In this paper, the evolution of the classification of this disease, the evolution of the concept of acute exacerbation and the treatment of this disease in different periods are reviewed.

**Keywords:** Idiopathic interstitial pneumonia; Classification; Idiopathic pulmonary fibrosis; Acute exacerbation stage; Treatment

特发性间质性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia, IIP）是一组弥漫性、非肿瘤性的肺疾病，此病原因不明。此病的累及范围主要是肺间质，还有一些患者罹患此病后其肺实质以及肺血管、气道均有受累的情况<sup>[1]</sup>。不同病理类型的特发性间质性肺炎患者的表现症状以及预后均有较大差异，而且不同病理类型的患者治疗方案也有所不同。随着相关研究人员对于此病的研究不断深入，此病的分类、治疗方案也都发生了变化。本文主要对此病的分类变迁、特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）急性加重概念的演变、不同时期对此病的治疗方案以及出台相关治疗方案的背景等进行综述，以期为国内相关人员更为深入的了解此病的诊治进展提供参考资料。

### 1 特发性间质性肺炎的分类变迁

早在 20 世纪中期，即有病理学家对特发性间质性肺炎进行了分类，首次提出分类的学者是著名的病理学家 Liebow，他对此病的分类标准是根据不同类型特发性间质性肺炎的病理形态特征，依此将此病分成了 5 类，即普通型间质性肺炎（UIP）、闭塞性细支气管炎间质性肺炎（BIP）、脱屑性间质性肺炎（DIP）以及淋巴性和巨细胞性间质性肺炎（LIP 和 GIP），由此，遵定了特发性间质性肺炎的分类基础<sup>[2]</sup>，有研究证实了巨细胞性间质性肺炎是重金属引发的职业性尘肺，因此将此病从特发性间质性肺炎分类中剔除。

随后，关于特发性间质性肺炎分类的研究越来越多、越来越深入，不同的学者也先后提出了不同的分类方法，其中比较有代表性的即是在 1997 年由 Katzenstein 提出的分类法，与 Liebow 不同之处在于，他提出的分类中将急性间质性肺炎（AIP）以及非特异性间质性肺炎（NSIP）从普通型间质性肺炎中分出，将它们作为单独两种类型。但是他提出的分类标准中不包括淋巴性间质性肺炎和闭塞性细支气管炎间质性肺炎，这是由于，他认为前者是淋巴

组织增加性疾病，后者病灶的位置并不在肺的间质区域，因此应将上述两种类型从特发性间质性肺炎中剔除。

自上世纪 90 年代胸腔镜肺活检技术在临床应用以后，对特发性间质性肺炎的认识有了更为长足的进展，但是存在的问题是对于特发性间质性肺炎的分类名称十分混乱，不利于学者们相互沟通、交流。在 2002 年，美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会（ATS/ERS）发表了针对此病分类的专家共识，此后将此病分为了 7 种病理类型，即：①普通型间质性肺炎（UIP）；②非特异性间质性肺炎（NSIP）；③弥漫性肺泡损伤（DAD）；④呼吸性细支气管炎间质性肺病（RBILD）；⑤脱屑性间质性肺炎（DIP）；⑥隐源性机化性肺炎（COP）；⑦淋巴性间质性肺炎（LIP）。并且在此分专家共识中对不同类型的特发性间质性肺炎的临床症状、影像学表现、病理特征均进行了详细的阐述；并强调多学科讨论（包括临床、影像和病理）是诊断此病的金标准，此专家共识一经发表即受到了业界相关人士的普遍认可。

在 2013 年，美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会又发表了关于特发性间质性肺炎修订版的多学科专家共识，并在共识中对于此病的分类进行了重新的整理和归纳，共识中将此病重新整理成 3 大类，即：①主要的特发性间质性肺炎；②罕见的特发性间质性肺炎；③不能分类的特发性间质性肺炎；其中①中又按病情的轻重缓急进一步细分为慢性致纤维化性间质性肺炎（包括特发性肺纤维化、非特异性间质性肺炎）、急性和亚急性间质性肺炎（包括隐源性机化性肺炎、急性间质性肺炎）、吸烟相关性间质性肺炎（包括呼吸性细支气管炎间质性肺病、脱屑性间质性肺炎）；②中罕见的特发性间质性肺炎又进一步细分为特发性胸膜肺弹力纤维增生症、特发性淋巴细胞性间质性肺炎两种<sup>[3]</sup>；而增加报道过的急性球形纤维化性肺炎、气道中心性间质性肺炎均未纳入特发性间质性肺炎的范围之内；而是将上述两种疾病作为罕见组织病理学类型。临床上不能

分类的特发性间质性肺炎的占比约占全部特发性间质性肺炎的近 30%，分析其原因主要是由于以下几点：①临床资料不全，影像资料或是病理资料不完整；或是相关资料诊断结果不一致；②经治疗，患者影像学结果以及病理类型发生了变化；③病理变化无法归入到当前已知的类型中；④多种影像诊断结果或是多种病理类型共存<sup>[4]</sup>。

在修订版专家共识中，对于特发性间质性肺炎的病理类型进行了重新的归纳并进行了相应的补充，并且提出了临床的分类方案，根据此病疾病行为学特征将此病共分为 5 组，并针对不同组别提供了相应的治疗目标以及监测策略<sup>[5]</sup>。

## 2 特发性肺纤维化急性加重概念的演变

特发性肺纤维化的病理表现为普通型间质性肺炎，是一种慢性、进行性的纤维化性间质性肺疾病，老年男性是此病的高发群体，此病使用糖皮质激素治疗无效，一旦罹患此病后，患者的中位生存期不足 3 年，预后效果极其不理想。有研究称，大约有 4.1% 的特发性肺纤维化患者会在病情相对稳定时突然发生急性加重（AE-IPE），这也是此病患者预后效果不理想或是病死的主要原因。

在上世纪 90 年代（1993 年），有学者首次提出了特发性肺纤维化急性加重的诊断标准，主要包括 4 点，即：①患者在近 30d 内出现了气促加重的现象；②动脉血氧分压（PaO<sub>2</sub>）提示为低氧血症，或是氧合指数低于 225；③进行 X 线胸片检查，结果提示有新的肺部浸润灶出现；④无明显感染、无心脏疾病<sup>[6]</sup>；但是此诊断标准提出后并未引起临床上的重视，绝大多数学者也并未接受此标准。直至 2007 年美国心肺与血液研究所提出了此病的定义和诊断标准：①既往或是当下诊断为特发性肺纤维化；②近 30d 内出现过不明原因的呼吸困难恶化现象，或是新发呼吸困难；③在典型普通型间质性肺炎的 CT 表现基础上出现了新的磨玻璃影和（或）实变影；④气管内吸引物或是支气管肺泡灌洗时灌洗液中未发生肺感染的相关证据；⑤无左心功能不全、肺栓塞或其他因素造成的急性肺损伤。上述标准在 2016 年又提出了新的修订意见：①发病时间上再次强调了病程在 30d 以内；②不再将感染因素排除；③特发性肺纤维化急性加重的表现是弥漫性肺泡损伤；若心衰或液体负荷过重引发的肺水肿以及呼吸困难均不在此病的范畴之内<sup>[7]</sup>。

## 3 特发性间质性肺炎的治疗

特发性间质性肺炎中特发性肺纤维化最为常见，且该病的预后效果极不理想，因此此病也一直以来是各界关注的热点。以往普遍认为是慢性炎症导致了特发性肺纤维化，治疗时使用糖皮质激素以及免疫抑制剂以期控制病情，直到 2000 年时，美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会颁布了首次关于特发性肺纤维化的国际指南，此指南虽然缺乏循证医学证据的支持，但仍推荐了小剂量糖皮质激素 + 以环磷酰胺和硫唑嘌呤为主的免疫抑制剂作为治疗此病的首选治疗方案。在此之后，国际上对于此病又开展了多项临床药物研究，其中比较热门的药物包括 N-乙酰半胱氨酸、干扰素- $\gamma$ 、抗凝剂（如华法林）、内皮素-1 受体拮抗剂（如波生坦）、

吡非尼酮以及细胞因子拮抗剂等，但是相关研究均未获得理想的治疗效果<sup>[8]</sup>。2011 年，又颁布了修订版的特发性肺纤维化国际指南，此指南主要是总结了近 10 年的研究结果并否定了之前提出的治疗此病的多种药物的效果，仅保留了 4 个方案以供选择，这 4 个方案包括：①小剂量糖皮质激素 + 以环磷酰胺和硫唑嘌呤为主的免疫抑制剂治疗 + N-乙酰半胱氨酸（也称三联疗法）；②单独应用 N-乙酰半胱氨酸；③单独应用抗凝剂；④单独应用吡非尼酮<sup>[9]</sup>。此后，又有大量的研究人员对上述 4 个方案进行了大量的研究，结果认为三联疗法、N-乙酰半胱氨酸以及华法林对于此病的效果均不佳。期间又对一种靶向药进行了 II 期、III 期临床研究，结果显示该靶向药可延续特发性肺纤维化患者肺功能下降的进程，此靶向药即为尼达尼布。因此，在 2015 年的第 3 版特发性肺纤维化国际指南中，正式推荐了将尼达尼布以及吡非尼酮作为此病的治疗药物<sup>[9]</sup>。

对于急性间质性肺炎以及特发性肺纤维化急性加重，因其发病机制不清且一旦患病后病情进展迅速、死亡率高，因此国际推荐对此上述情况采取大剂量糖皮质激素治疗，主要用药方案为静脉注射甲基强的松龙，每日注射量为 500-1000mg，连续注射 3d 后改为泼尼松，泼尼松用量为 1mg/（kg·d），或是使用等效剂量的激素持续治疗 4-8 周<sup>[9]</sup>，后要根据患者病情的变化以及治疗的效果逐渐将药物使用量降至维持剂量。同时需要联合免疫抑制剂治疗，可选择环磷酰胺或环孢素 A、他克莫司。但是，此治疗方案目前尚缺少临床试验数据支持。患者病死率仍居高不下，有数据统计称其死亡率可达 60-70%，需要进行有创机械通气治疗的此类患者的死亡率更是高达 90%<sup>[9]</sup>。

对于其他类型的特发性间质性肺炎而言，采取糖皮质激素治疗有效，因此，对其仍以糖皮质激素 + 免疫抑制剂治疗为主。

## 4 展望与结语

虽然美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会在 2013 年对特发性间质性肺炎的分类提出了多学科专家共识，但仍不够完善之处，比如吸烟相关性间质性肺炎，虽然有研究证实成年脱屑性间质性肺炎与吸烟具有密切相关性，但是仍有部分患者（尤其是儿童脱屑性间质性肺炎患者）并无吸烟史；此外对于一些不能分类的特发性间质性肺炎的分类也有争议。相信随着人们对此病的认知不断深入以及医疗诊断技术的不断进步，对于此病的分类将会越来越细致、明确和统一。

对于此病的治疗，虽然尼达尼布以及吡非尼酮目前均是专家共识中推荐的用于治疗此病的药物，但是这些药仅能使肺功能下降的速度得以延缓，并不能控制病情不再进展，更无法逆转病情<sup>[10]</sup>。相信随着对此病研究的不断深入，新的治疗型药物终会被开发出来并未此病患者带来控制病情，甚至是逆转病情的希望。

综上，随着人们对特发性间质性肺炎的认知不断深入，对于此病的病理分类以及治疗方案也在不断发生变化，相关随着未来诊疗技术以及药物研发的不断深入，对此病的诊治会有更新的进展。

### 参考文献:

- [1] 杨雪. 乙酰半胱氨酸联合甲基强的松龙治疗特发性间质性肺炎的临床疗效研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(65)-98-99.
- [2] 姜琪, 邓丽娟, 张艳, 等. 特发性间质性肺炎急性加重期患者血清核心蛋白多糖, 血管生成素 -2 的表达及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8):916-920.
- [3] 刘超. 环磷酰胺联合泼尼松治疗特发性间质性肺炎的临床效果及对患者肺功能的影响 [J]. 临床医学工程, 2021, 28(6):779-780.
- [4] 于永江. 补肺活血胶囊结合泼尼松辅助治疗特发性间质性肺炎的有效性及对肺功能的作用研究 [J]. 世界复合医学, 2021, 7(5):140-142.
- [5] 华明磊, 刘晓敏, 薛婧. 低分子肝素联合乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎的疗效 [J]. 中华养生保健, 2022, 40(6):1-4.
- [6] 张明波. 乙酰半胱氨酸联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗特发性间质性肺炎的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(14)-60~62.
- [7] 甘露. 乙酰半胱氨酸泡腾片联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎的疗效及消化系统不良反应观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(2):108-109.
- [8] 季尚明. 强的松, 硫唑嘌呤联合乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎的效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(5):37-39.
- [9] 张铭明, 张锐, 杨小珂, 等. 特发性炎性肌病患者酶谱指标, 炎症指标, 自身抗体水平分析 [J]. 检验医学与临床, 2020, (6):731-735.
- [10] 徐作军. 回顾与展望: 特发性间质性肺炎的临床研究 [J]. 协和医学杂志, 2018, 9(3):202-206.