



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.001>

· 综述与讲座 ·

间质性肺疾病概述

杨丹榕 任涛

[摘要] 间质性肺疾病(ILD)包含一组弥漫性肺实质浸润性疾病,以炎症浸润、纤维化、细胞增殖等病理变化累及肺间质为共同特征。临床上习惯将其分为原发病明确的ILD、环境暴露相关ILD、药物相关ILD、结缔组织病相关ILD和特发性间质性肺炎5个类型。参与ILD发病的细胞主要有肺泡上皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞(包括肌成纤维细胞)和免疫细胞。临床实践中应强调ILD的早期识别,肺间质异常(ILA)及疑似ILD的全面评估有助于ILD的早期诊断和治疗。

[关键词] 间质性肺疾病; 发病机制; 肺间质异常; 早期识别

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

间质性肺疾病(ILD)是一组病因不同的弥漫性肺实质浸润性疾病,病变部位以肺泡上皮基底膜和毛细血管之间的肺间质为主,但也可累及肺泡实质、肺泡周围组织及细支气管^[1-2]。ILD的确切患病率和发病率尚待明确,早期流行病学资料显示,男性ILD的患病率为81/10万人,女性患病率为67/10万人^[3-4],男性ILD年发病率为32/10万人,略高于女性的26/10万人,ILD的发病率有随年龄增长而增加的趋势^[5]。本文主要探讨ILD的分型、发病机制及早期识别。

一、ILD的分型

ILD的分类方式较多,分类依据主要包括病因、临床特征、组织病理学或肺部影像学特征^[6]。目前按照临床诊疗需求,习惯将ILD分为以下5个类型:(1)原发病明确的ILD[如结节病、朗格汉斯组织细胞增生症(PLCH)、嗜酸性粒细胞性肺炎、淋巴管平滑肌瘤病、肺泡蛋白沉积症等];(2)环境暴露相关ILD(如尘肺、过敏性鼻炎);(3)药物相关ILD(如免疫检查点抑制剂);(4)结缔组织病相关ILD(CTD-ILD,如类风湿关节炎相关ILD、系统性硬化症相关ILD、特发性炎症性肌病相关ILD、干燥综合征相关ILD);(5)特发性间质性肺炎[IPF,其中包括特发性肺纤维化(IPF)]。根据美国临床资料,临床常见的ILD构成如下:IPF、慢性过

敏性肺炎、CTD-ILD和结节病各占20%,尘肺占10%,其他类型的ILD占10%^[7]。

二、ILD的发病机制

肺脏作为呼吸器官,会频繁暴露于空气中的有害物质,正常情况下肺上皮借助出色的修复能力来快速修复受损的结构与功能,但当反复损伤和(或)上皮修复能力低下等因素叠加于遗传易感或衰老个体时,可能会随机触发促纤维化表观遗传重编程,导致上皮细胞过早和持续衰老,过度产生促纤维化介质,间充质细胞被持续激活,肺泡壁出现炎症浸润、纤维化或结构细胞增殖^[6]。此外,ILD的发生也可能与非纤维化进程有关,如嗜酸性粒细胞、组织细胞或淀粉样蛋白等在肺间质和(或)肺泡腔的异常浸润^[6-7]。

1. 肺泡上皮细胞:肺泡上皮主要包含1型上皮细胞(AT1)、2型上皮细胞(AT2)和少量上皮祖细胞(AEPs)亚群。AT1细胞构成大部分上皮表面积,AT2细胞则具有表面活性物质分泌功能和AT1细胞分化能力,与AEPs共同参与损伤后肺泡上皮修复^[9-10]。近年来,单细胞RNA测序(scRNA-seq)发现IPF患者肺组织中AT1与AT2细胞数量明显低于健康对照者,且凋亡、衰老、分化异常和更新能力受损的AT2细胞亦明显增多^[11-13]。

2. 成纤维细胞:上皮损伤会启动伤口愈合程序进行修复,通过招募成纤维细胞、细胞外基质沉积、肌成纤维细胞转分化及胶原蛋白分泌,产生有利于伤口闭合的收缩力。修复完成后则需要肌成纤维细胞失活及巨噬细胞(AMs)对细胞外基质和细胞碎片的吸收等复杂的生物过程来恢复生理状态^[14-15]。转化生长因

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81930001);国家自然科学基金面上项目(81870055);上海申康促进临床创新三年行动计划资助项目(SHDC2020CR3063B);上海领军人才资助项目(2020064)

作者单位:200233 上海,上海交通大学医学院附属第六人民医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:任涛, E-mail:rentao305@163.com

子(TGF)- β 是纤维化的关键调节因子,主要由成纤维细胞、上皮细胞和免疫细胞产生,介导启动纤维化信号级联,促进间充质细胞募集、炎症介质分泌及细胞外基质沉积。ILD患者肺组织成纤维细胞具有持续激活、异常增殖、细胞外基质分泌增多等生物学特征。

3. 血管内皮细胞:血管生成有助于伤口修复,并为组织愈合提供必要的细胞和营养物质。早期研究发现肺纤维化病灶周围区域新生血管增多而病灶内部血管却减少,且肺蜂窝状区域出现血管扩张与结构扭曲。近来研究发现,ILD患者肺组织存在血管生成因子与抑制因子失衡,即纤维化组织血管抑制因子高表达、血管生成因子[如血管内皮生长因子(VEGF)]仅微量表达,而病灶周围非纤维化肺组织的毛细血管内皮细胞(ECs)则高表达VEGF。VEGF信号具有抑制血管内皮细胞凋亡和促进血管内皮细胞增殖、迁移、分化的功能^[8]。近年来的单细胞RNA测序(scRNA-seq)研究结果显示,IPF患者肺组织存在血管内皮细胞亚群分布异常,正常分布于健康人近端气道组织的COL15A1⁺ECs亚群异常出现于IPF患者的远端纤维化肺组织中^[12]。尽管目前难以确定血管异常与肺纤维化之间的因果关系,但尼达尼布作为一种VEGF抑制剂能够延缓IPF进展的临床效果提示血管内皮/VEGF信号系统异常为ILD的关键致病环节。

4. 单核细胞和AMs:AMs是肺组织中最常见的一类免疫细胞,具有清除病原体、凋亡细胞和碎片及调节伤口愈合等关键作用。组织损伤可趋化单核细胞并促进AMs分化,上调组织中AMs含量。AMs的可塑性非常突出,促炎因子[如干扰素(IFN)- γ]或微生物成分(如脂多糖)可诱导形成M1型AMs,产生IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等促炎因子和活性氧,助力宿主清除病原体;在IL-4和IL-13等辅助性T淋巴细胞2(Th2)类细胞因子环境中,AMs则发生M2型极化,细胞尽管不产生促炎因子,但有助于控制蠕虫感染、调节Th1炎性反应及白色和棕色脂肪组织代谢、招募和激活组织干/祖细胞进而促进组织修复等^[16]。scRNA-seq发现ILD患者肺组织存在特殊的AMs亚群,如纤维化肺组织中存在高表达IL1RN和CHI3L1的促纤维化AMs亚群^[11]。IPF患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中含有转铁蛋白受体缺失(CD71⁻)的AMs^[17]。谱系追踪法显示小鼠的肺组织有两群AMs,分别为胚胎干细胞来源的组织常驻AMs(TR-AMs)和单核细胞来源的AMs(Mo-AMs),Mo-AMs在ILD发病中的调控作用更加明显^[18]。

三、肺间质异常(ILA)

2018年夏季美国胸科学会年会和弗莱希纳学会

年会上一个热门话题是ILA,特指既往无ILD疑似诊断个体在进行CT扫描时偶然发现肺部存在异常的ILD影像,如非依赖性的磨玻璃影、网格状影、牵拉性支气管扩张、肺结构变形、蜂窝肺和非气肿性肺囊肿等,且影像异常区域常超过5%的肺组织^[19]。依据不同的临床预后,ILA又可分为3个亚型:非胸膜下分布为主亚型(磨玻璃影、网格状影)、胸膜下分布为主非纤维化亚型(磨玻璃影、网格状影)及胸膜下分布为主纤维化亚型(牵拉性支气管扩张、肺结构扭曲、蜂窝肺)。ILA相当常见,60岁以上人群中约有2%~9%存在ILA^[20-21]。

四、疑似ILD的早期识别

针对慢性咳嗽、进行性呼吸困难、胸部影像学异常及肺功能受损的个体,应高度怀疑罹患ILD的可能,聚焦于ILD是否存在、症状持续时间及可能的病因等展开系统甄别。疑似ILD患者的评估内容主要包括人口学特征、病史、体格检查、胸部影像学 and 实验室检查。

1. 临床评估:全面的病史询问是早期识别ILD的关键环节。持续咳嗽和劳力性呼吸困难进行性加重是ILD的常见症状,但缺乏特异性。并存的肺外症状有助于ILD的病因诊断,如胃食管反流症状可提示误吸相关ILD^[22],自发性气胸多见于PLCH或淋巴管平滑肌瘤病,咯血往往是弥漫性肺泡出血综合征的典型表现。

ILD多呈慢性病程,症状可持续数月或数年,但也有呈急性发作(数天至数周),如急性间质性肺炎(Hamman-Rich综合征)、急性嗜酸性粒细胞性肺炎、弥漫性肺泡出血综合征、IPF急性加重、过敏性肺炎、药物相关ILD、隐源性机化性肺炎和CTD-ILD等,急性发作的ILD常被误诊为社区获得性肺炎或非典型肺炎。

吸烟史(包括电子烟)属于ILD病因确诊时的重要信息,大多数患有PLCH、呼吸道细支气管炎或脱屑性间质性肺炎的成年人都是吸烟者,吸烟也是类风湿关节炎相关ILD的危险因素,一部分急性嗜酸性粒细胞性肺炎也与吸烟有关^[23]。ILD的职业与环境暴露需要辩证思考,如石棉沉着症患者从职业暴露到发病可能存在较长的潜伏期,过敏性肺炎既可表现为急性或亚急性肺炎,也可表现为隐匿进展的呼吸困难。

合并用药情况亦有助于识别ILD的病因,如夜间使用油性滴鼻剂或使用矿物油作为缓泻药物,应考虑外源性类脂性肺炎的可能^[24]。近年来,免疫检查点抑制剂已普遍用于肺癌等恶性肿瘤的一线治疗,约5%患者可出现不同程度的免疫治疗相关性间质性肺炎。家族史有助于识别结节性硬化症和神经纤维瘤病等遗

传性疾病。IPF 和结节病患者中也发现了家族关联现象。Niemann-Pick 病、Gaucher 病和 Hermansky-Pudlak 综合征均以常染色体隐性遗传方式遗传。

另有一些 ILD 的发病率存在性别和年龄差异,如淋巴管平滑肌瘤病几乎只见于女性,多种结缔组织疾病更常影响女性,与职业相关的尘肺病更常见于男性,IPF 常见于中老年患者,而结节病、CTD-ILD 更常见于年轻患者。

ILD 患者体格检查时最常见的体征是双肺底吸气性湿啰音,几乎见于所有 IPF 患者,但很少出现在肉芽肿性疾病(如结节病)患者。杵状指在大多数情况下提示纤维化疾病晚期,常见于 IPF 患者,但 ILD 确诊患者新发杵状指则提示合并支气管肺癌可能。

2. 胸部影像学检查:胸部 X 线片对 ILD 的辨识度不如高分辨计算机断层扫描(HRCT),但往往是 ILD 患者能够提供的第一手资料,可见以下征象:如网状或线状影、小结节影、磨玻璃影、实变或囊性变等,多数 ILD 患者的线状或网状影以下肺区分布为主。有些 ILD 的影像学检查异常表现为独特的影像学特征,如结节病、PLCH、矽肺、煤工尘肺和卡莫司汀引起的肺纤维化多分布于上肺区,气胸多见于 PLCH 和肺淋巴管平滑肌瘤病,钙化胸膜斑块提示石棉相关肺病,胸膜增厚和胸腔积液则可能在 CTD-ILD 的病程中出现。对疑似 ILD 患者而言,HRCT 诊断 ILD 的灵敏度远超过胸部 X 线检查,根据 HRCT 的特征表现和临床特征即可确诊某些类型的 ILD,而无需进行肺活检,如在患有结节性硬化症的女性患者中,依据双肺弥漫分布的圆形薄壁囊肿即可诊断为淋巴管平滑肌瘤病,而无需进行组织病理学确认。

3. 肺功能检查:肺通气和换气功能检查是初始评估疑似 ILD 患者的主要内容,有助于识别 ILD 的严重程度,肺功能的连续测量还有助于明确疾病的进展情况及评估干预措施的治疗效果。大多数 ILD 患者表现为限制性通气功能障碍和弥散功能降低,病程早期的 ILD 患者肺功能检查结果可能完全正常。阻塞性通气功能障碍也可见于 PLCH、淋巴管平滑肌瘤病、结节病及叠加于 ILD 的慢性阻塞性肺疾病(COPD)/肺气肿患者。

4. 实验室检查:检查内容通常包括全血细胞计数、血液生化、代谢组学和尿液分析。贫血常见于弥漫性肺泡出血综合征患者,外周血嗜酸性粒细胞增多要考

清中升高的某些环境真菌相关沉淀素多表明真菌暴露或致敏,但不能据此诊断为过敏性肺炎。同样,自身免疫血清学检测结果阳性也需要结合临床来明确其与疾病的关联。

5. 支气管肺泡灌洗(BAL):BAL 可成为评估 ILD 的有用工具,如灌洗液的细胞学分析可用于诊断与 ILD 表现相似的恶性肿瘤或肺部感染,在肺泡蛋白沉积症的混浊 BALF 中往往含有大量高碘酸-希夫阳性脂蛋白小体,BALF 中朗格汉斯细胞数量增加($>5\%$)则支持 PLCH 的诊断,弥漫性肺泡出血患者的 BALF 中可见多量红细胞和含铁血黄素的 AMs。受操作与分析流程标准化不足所限,BAL 在 ILD 诊断中的作用依然有限^[25]。

6. 肺活检:肺活检往往是诊断 ILD 的最后手段。部分 ILD 患者经过全面病史询问后,诊断结缔组织病、职业或药物相关 ILD 的证据已较充分。当详尽地询问病史,并结合临床、影像学 and 实验室结果均无法确诊时,才有可能考虑进行肺组织病理学检查。常用的活检技术包括经支气管镜肺活检、经支气管镜冷冻肺活检和开胸肺活检。经支气管镜肺活检可获得直径为 2~3 mm 的组织样本,操作相对安全,通常可用于结节病、恶性肿瘤、肺泡蛋白沉积症和嗜酸性粒细胞性肺炎的确诊,但难以用于 IPF 的确诊^[26]。近年来经支气管镜冷冻肺活检逐渐在临床推广,采用冷冻探针可获取较大标本(直径 ≥ 5 mm),且组织较少产生挤压伪影,但有较高的出血和气胸发生率,尽管经支气管镜冷冻肺活检在 ILD 诊断中的作用有待确定,但临床使用率在逐渐增加。开胸肺活检是明确 ILD 分类的最终手段,临床多选用电视辅助胸腔镜下肺活检^[27]。

ILD 作为一类异质性疾病,具有病因复杂、发病机制多样及临床表现各异特征,需快速启动基础与临床的高效协作模式,并大力推进包括病理科、影像科、风湿科及呼吸内科等临床学科的多学科协作,早日实现 ILD 的早期诊断和规范化治疗,进而满足患者的多层次需求。

参 考 文 献

- [1] Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, et al. Diagnosis of interstitial lung diseases[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(8): 976-986.
- [2] Rosas IO, Dellaripa PF, Lederer DJ, et al. Interstitial lung disease: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, Suppl 3 (Suppl 3): S169-S177.
- [3] Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150(4): 967-972.
- [4] Demedts M, Wells AU, Antó JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview[J]. Eur Respir J Suppl, 2001, 32: 2s-16s.
- [5] Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, et al. Trends and Patterns of Geographic Variation in Mortality From Substance Use Disorders and Intentional Injuries Among US Counties, 1980-2014[J]. JAMA, 2018, 319(10): 1013-1023.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.002

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.002

· 综述与讲座 ·

免疫检查点抑制剂相关间质性肺疾病诊疗进展

洪群英 宋元林

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)相关间质性肺疾病(ICIs-ILD)是应用 ICIs 治疗后发生的药物性肺损伤,随着肿瘤免疫治疗的广泛应用,其在临床实践中的发病日益增多。患者可表现为咳嗽、气促、发热等症状,亦可无任何不适,仅在影像学检查时发现,临床需密切随访患者症状及影像学变化,结合患者病史、实验室检查、支气管镜检查等结果及时明确诊断,并需注意与肺部感染、肿瘤肺部进展等相鉴别。所有患者明确诊断后应停用 ICIs,依据病情严重程度进行分级管理,其中糖皮质激素是目前主要的治疗手段,必要时加用免疫抑制剂治疗并给以相应对症支持治疗。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 间质性肺疾病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A

免疫治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略,特别是免疫检查点抑制剂(ICIs)已获批多种肿瘤治疗适应

症,广泛应用于临床实践。通过阻断免疫检查点通路以减少对免疫系统抑制作用,从而激活机体抗肿瘤的免疫反应,这种利用机体自身的免疫系统杀伤肿瘤的治疗策略,一般较传统化疗不良反应小。然而,ICIs 激活机体的免疫系统,在治疗肿瘤的同时,仍可能对机体的正常组织和器官产生损害,从而出现免疫相关不良

基金项目:上海市肺部炎症与损伤重点实验室资助项目(20DZ2261200)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:宋元林, E-mail: ylsong70@163.com

- [6] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 958-968.
- [7] Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(19): 1811-1823.
- [8] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 515-546.
- [9] Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing[J]. Nature, 2020, 587(7835): 619-625.
- [10] Alysandratos KD, Herriges MJ, Kotton DN. Epithelial Stem and Progenitor Cells in Lung Repair and Regeneration[J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83: 529-550.
- [11] Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Human Lung Provides Insights into the Pathobiology of Pulmonary Fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12): 1517-1536.
- [12] Adams TS, Schupp JC, Poli S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Sci Adv, 2020, 6(28): eaba1983.
- [13] Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, et al. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis[J]. Sci Adv, 2020, 6(28): eaba1972.
- [14] Zepp JA, Zacharias WJ, Frank DB, et al. Distinct Mesenchymal Lineages and Niches Promote Epithelial Self-Renewal and Myofibroblastogenesis in the Lung[J]. Cell, 2017, 170(6): 1134-1148.
- [15] Liu X, Rowan SC, Liang J, et al. Categorization of lung mesenchymal cells in development and fibrosis[J]. iScience, 2021, 24(6): 102551.
- [16] Shenderov K, Collins SL, Powell JD, et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(2): e143226.
- [17] Allden SJ, Ogger PP, Ghai P, et al. The Transferrin Receptor CD71 Delineates Functionally Distinct Airway Macrophage Subsets during Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 209-219.
- [18] Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span[J]. J Exp Med, 2017, 214(8): 2387-2404.
- [19] Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial Lung Abnormality: Recognition and Perspectives[J]. Radiology, 2019, 291(1): 1-3.
- [20] Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(7): 726-737.
- [21] Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(9): 1065-1076.
- [22] Hu X, Lee JS, Pianosi PT, et al. Aspiration-related pulmonary syndromes[J]. Chest, 2015, 147(3): 815-823.
- [23] De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(6): 728-736.
- [24] Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, et al. Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations[J]. Respir Med, 2011, 105(5): 659-666.
- [25] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(9): 1004-1014.
- [26] Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure[J]. Respiration, 2018, 95(3): 188-200.
- [27] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68.

(收稿日期: 2022-07-25)

(本文编辑: 周三凤)