

## 编者按

间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 是一组以肺间质炎症和纤维化为主要表现的异质性疾病, 病变累及部位包括肺泡壁和肺泡腔以及相邻的小气道和大气道, 所以也叫弥漫性实质性肺疾病 (diffuse parenchymal lung disease, DPLD)。其病因繁杂, 诊治涉及多学科, 临床表现复杂多样, 极易漏诊误诊, 导致预后不良。对于 ILD 的诊断评估一直存在挑战, 2022 年 5 月发布了进行性肺纤维化 (Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF) 的国际临床实践指南, 更加关注疾病预后。本期将推出《PPF 表现的 CTD-ILD 患者临床管理 (四川省内) 专家共识》, 同时围绕 ILD 诊疗及其合并症管理、PPF 为特征的 ILD 病例分享, 邀请全国知名专家学者和团队撰写专题文章进行研讨。

# 间质性肺疾病的诊疗困境

张煜轩<sup>1,2,3</sup>, 瞿介明<sup>1,2,3</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科, 上海 200025; 2. 上海市呼吸传染病应急防控与诊治重点实验室, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院呼吸病学研究所, 上海 200025)

**【摘要】** 间质性肺疾病是一类以肺间质炎症与纤维化为主要表现的临床异质性疾病总称。因间质性肺疾病临床-影像-病理特点之间存在交叉和重叠, 其诊断和治疗仍面临较多困境。在诊断方面, 间质性肺疾病早期诊断率低, 根据影像学改变、支气管肺泡灌洗液标本, 甚至肺部组织标本也难以明确疾病类型诊断; 在治疗方面, 除某些已知病因的继发性间质性肺疾病, 大多间质性肺疾病只能通过免疫抑制和抗纤维化治疗延缓疾病进程, 目前缺乏抗纤维化的特效药物。随着相关发病机制研究和新诊治技术手段的应用, 期待间质性肺疾病的诊疗困境将逐步得到解决。

**【关键词】** 间质性肺疾病; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R563.1<sup>+</sup>3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)02-0001-04

**The challenges of diagnosis and management of interstitial lung disease** ZHANG Yu-xuan<sup>1,2,3</sup>, QU Jie-ming<sup>1,2,3</sup> (1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Key Laboratory for Emergency Control, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases, Shanghai 200025, China; 3. Institute of Respiratory Medicine, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

**【Corresponding author】** QU jie-ming

**【Abstract】** Interstitial lung disease (ILD) are a general term for a group of clinically heterogeneous diseases characterized by inflammation and fibrosis of the lung interstitium. Due to the overlap and intersection of the clinical, radiological and pathological features of ILD, its diagnosis and treatment still face many challenges. In terms of diagnosis, the early diagnosis rate of ILD is low. It is difficult to confirm the disease type based on changes in imaging, specimens of bronchoalveolar lavage fluid or even lung tissue specimens. In terms of treatment, except for some secondary ILD with known etiology, most ILD can only delay the progression of disease with immunosuppressive and anti-fibrotic treatment. There is currently a lack of specific anti-fibrotic drugs. With the application of related pathogenesis research and new diagnostic and therapeutic techniques, it is expected that the difficulties in the diagnosis and treatment of ILD will be gradually overcome.

**【Key words】** Interstitial lung diseases; Diagnosis; Treatment

**【基金项目】** 上海市呼吸传染病应急防控与诊治重点实验室项目 (编号: 20dz2261100); 上海市重点专科项目 (编号: shslczdzk02202); 上海市重大传染病研究基地培育项目 (编号: 20dz2210500); 上海地方高水平大学创新研究团队项目

**【通讯作者简介】** 瞿介明, 男, 博士, 上海市领军人才。中华医学会呼吸病学分会主任委员兼感染学组组长, 中国医师协会呼吸医师分会副会长, 上海市医师协会呼吸内科医师分会会长, 上海市医学会呼吸病学专科分会第十届主任委员。主要研究方向: 呼吸系统疑难危重疾病的临床和基础研究。

间质性肺疾病 (interstitial lung diseases, ILD), 又称弥漫性肺实质疾病 (diffuse parenchymal lung diseases, DPLDs), 是一类主要影响肺间质, 以肺间质炎症与纤维化为特征, 可引起肺气体交换功能受损, 进而导致呼吸衰竭与死亡的异质性疾病的总称, 包括超过 200 种疾病实体。美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS) 与欧洲呼吸学会 (European Respiratory Society, ERS) 根据病因将

ILD 分类为已知原因的 ILD、特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs)、肉芽肿性 ILD 与其他罕见 ILD。2013 年,ATS 及 ERS 更新了 IIPs 的分类标准,将其分为主要的 IIPs,罕见的 IIPs 和未分类的 IIPs。在临床实践中,ILD 的诊断与治疗仍存在较多挑战。

### 1 ILD 的诊断困境

ILD 的诊断需综合临床表现与病史、影像学等因素,部分患者还需要进行支气管肺泡灌洗液 (bronchial alveolar lavages fluids, BALFs) 和/或肺组织病理学检查,并通过多学科讨论 (multidisciplinary team discussion, MDT) 得出最终诊断。然而,ILD 在早期诊断、影像学诊断、BALFs 检查和组织病理诊断方面均存在亟待解决的困境。

**1.1 ILD 的早期诊断存在挑战** ILD 多数起病隐匿,起病初期症状常轻微,甚至没有明显临床症状。患者主要临床表现是咳嗽、气急等非特异性症状,同时可能出现 Vlcro 啰音、杵状指等体征,这通常与疾病的进展,尤其是肺纤维化的程度密切相关。ILD 患者早期就诊时,其症状与体征常无法被准确识别,容易被误诊为常见的呼吸道疾病。一项对 600 例 ILD 患者的研究显示,超 55% 的患者误诊次数大于一次,超 38% 的患者误诊次数大于 2 次<sup>[1]</sup>;对英国患有特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 的患者进行的调查显示,在明确 IPF 的诊断前,患者的症状往往已持续 5 年以上,即使初诊时医师发现了 Vlcro 啰音或杵状指,一年内明确诊断的患者比例仍不到 5%<sup>[2,3]</sup>。由于未能早期做出明确的诊断而导致专科治疗的延误,与 IPF 患者的死亡率升高有显著的关联。因此,临床诊治过程中需要进一步提高对于 ILD 的早期诊断意识和警惕,尽早完善肺部高分辨率 CT (high-resolution CT, HRCT) 等相关必要检查,从而提高其早期诊断率。

**1.2 ILD 影像诊断存在挑战** HRCT 是 ILD 患者最重要的影像学检查,在完整询问了患者病史,特别是排除了已知病因后怀疑是 IIPs 时,完善 HRCT 对于诊断及鉴别诊断具有重要意义。然而,通过肺部 HRCT 影像学表现诊断 ILD 仍存在挑战。ILD 的 HRCT 表现多样,包括寻常型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)、非特异性间质性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) 等,研究显示,HRCT 对 UIP 模式的识别具有较高的灵敏度和特异性<sup>[4]</sup>,当识别出 UIP 时,指南推荐将其诊断类别细分为 UIP、可能的 UIP、不确定的 UIP 和其他诊断。当影像学诊断为 UIP 或可能的 UIP 时,应高度怀疑 IPF,但部分结缔组织病相关 ILD (connective

tissue disease associated interstitial lung diseases, CTD-ILD)、自身免疫相关 ILD (autoimmune associated interstitial lung diseases, Ai-ILD) 和超敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonia, HP) 影像学诊断也可为 UIP;甚至部分影像学表现为 NSIP 的疾病,随着病情的进展,其影像学表现也可能转变为 UIP。

因此,ILD 患者的肺部 HRCT 表现常缺乏特征性,即使影像学诊断明确为 UIP,仍需结合临床资料与组织病理学进行诊断和鉴别诊断;同时,随着 ILD 病情发展,HRCT 表现与影像学诊断也可能随之改变,难以确定最终诊断。

**1.3 ILD 的支气管肺泡灌洗液 (BALFs) 和肺组织病理诊断存在挑战** 支气管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL) 检查作为一种微创、安全的诊断技术,其不良事件发生率低,几乎不会诱发 ILD 的加重,它是 ILD 患者的标准诊断流程中重要的一环。对于结合临床资料及肺部 HRCT 表现后仍无法明确诊断的 ILD 患者,尤其是其肺部 HRCT 影像学诊断是可能的 UIP、不确定的 UIP 或其他诊断时,通过分析 BALFs 中炎症与免疫学指标、细胞比例、特殊细胞等,通常能提供有价值的诊断依据<sup>[5,6]</sup>。

但 BALFs 检查在 ILD 中的应用仍存在局限性。指南仅推荐在诊断罕见 ILD 或鉴别/排除诊断包括 HP、结节病、感染时使用,如对于肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP)、弥漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage, DAH) 等罕见的 ILD,可直接通过临床资料与特征性 BALFs 表现确定诊断;对于 HP、结节病并发 ILD 等,亦可结合临床资料与肺部 HRCT 表现明确诊断,目前尚无循证依据证实 BALFs 可用于疾病活动性与预后评估或指导治疗<sup>[5]</sup>。除此之外,BAL 术者取样技术和处理流程极大的影响 BALFs 样本质量,临床急需建立并推广 BALFs 样本的标准化采集流程,以确保 BALFs 检查的同质性。

当 ILD,尤其是以肺纤维化为主要表现的 ILD,难以通过病史、影像及 BALFs 作出诊断时,往往需要获取肺组织病理学样本。临床上获取组织样本主要通过外科肺活检 (surgical lung biopsy, SLB) 与经支气管肺冷冻活检 (transbronchial lung cryobiopsy, TBLC),具体获取方式应结合患者整体情况确定<sup>[6]</sup>,当患者可耐受单肺通气时,首选电视胸腔镜下行 SLB;开胸手术行 SLB 风险较大,需结合患者诊断获益进行评估。鉴于 SLB 手术伤害大、不良事件率较高,随着 TBLC 技术的发展及相关临床研究的进行,2022 年 ESR 提出,对未确诊的 ILD 患

者,尽管 TBLC 诊断率略低于 SLB,但 TBLC 具有更低的严重不良事件率和更短的住院时间,可作为 SLB 的替代方案,亦可用于无法耐受 SLB 的患者<sup>[7]</sup>。

尽管组织病理学样本获取方法不断进步,组织病理学诊断的准确性仍存在挑战。一方面,在慢性 ILD 患者病程中,常存在病理类型,甚至疾病类型的共存,单次活检结果常无法明确诊断,需通过多次活检并结合临床表现、影像学等进行 MDT 综合判定;另一方面,由于部分 ILD 患者的临床-影像-病理诊断不一致,仍有 10% 左右的 ILD 患者无法根据组织病理学结果对 ILD 做出明确诊断或分类,仅能通过 MDT 结合疾病临床行为制定下一步的管理与治疗策略。

## 2 ILD 的治疗困境

ILD 的治疗策略需要根据病因、病程、病理特点等综合制定,整体治疗目的为去除病因、延缓疾病尤其是肺纤维化进程。对于大多数已知病因的 ILD,首要治疗是去除导致炎症或纤维化的病因,如减少职业暴露、戒烟、停用相关致纤维化药物等,在去除病因后,肺纤维化进程也可停止;部分机化性肺炎和 HP 在去除可疑抗原暴露后,病变甚至无需用药即可自行改善。而对于 CTD-ILD、Ai-ILD 等已知病因但原发疾病本身难以治愈的 ILD,以及 IIPs、罕见的 ILD 等暂无明确病因的 ILD,无法通过去除病因延缓疾病进程,目前主要采用以糖皮质激素为主的免疫抑制剂治疗和/或抗肺纤维化治疗延缓疾病进展,属于治标而非治本之策。总之,ILD 的免疫抑制治疗,目前仍缺乏可靠的循证依据,多为经验性用药,而抗纤维化治疗仍缺乏特效的治疗药物。所以,ILD 的免疫抑制剂治疗与抗纤维化治疗存在亟待解决的困境。

**2.1 ILD 的糖皮质激素与免疫抑制剂治疗缺乏相关循证依据** 目前,糖皮质激素与免疫抑制剂治疗主要应用于 CTD-ILD、Ai-ILD、HP 等,通过控制原发疾病或调节免疫状态延缓疾病进程。尽管糖皮质激素和/或免疫抑制剂应用在 ILD 中非常普遍,但对于大多数 ILD,免疫抑制治疗仍然缺乏循证依据;同时,不同疾病、不同的影像/病理诊断,甚至不同个体对糖皮质激素与免疫抑制剂的反应不尽相同,共同形成了 ILD 糖皮质激素和免疫抑制剂治疗的困境。

对于 CTD-ILD,在治疗原发疾病的同时,对系统性硬化症相关的 ILD,已有循证依据推荐免疫抑制治疗作为一线治疗,但对治疗剂量如何调整仍缺乏证据;而对类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥

综合征等相关的 ILD,尚无有效循证依据指导治疗,临床多根据回顾性研究并参考其他 CTD 治疗应用糖皮质激素及免疫抑制剂。对 HP,常用口服糖皮质激素作为治疗方法,亦有回顾性研究确认吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤应用与 HP 症状改善相关,但仍缺乏相关前瞻性研究和随机对照试验。对于 IPF 的急性加重,临床上多根据经验采用糖皮质激素治疗。然而一项纳入 82 例患者的研究显示,糖皮质激素可能无法改善 IPF 急性加重的预后<sup>[8]</sup>。总之,ILD 的糖皮质激素与免疫抑制剂治疗主要依据原发疾病治疗方案和回顾性研究结果,结合临床经验确定治疗方案,治疗反应难以预测,整体缺乏高质量循证前瞻性研究依据指导临床用药。

## 2.2 抗纤维化治疗缺乏更显著有效的治疗药物

对于 IPF 和伴有进行性纤维化 (progressive pulmonary fibrosis, PPF) 的非 IPF-ILD,抗纤维化治疗是重中之重。目前,指南推荐使用吡非尼酮和尼达尼布两种抗纤维化小分子药物治疗 IPF 和非 IPF 的 PPF-ILD。其中,吡非尼酮是一种吡啶酮类化合物,对多种细胞因子存在抑制作用,尼达尼布则是广谱酪氨酸激酶抑制剂。现有的循证证据表明,与安慰剂组相比,吡非尼酮与尼达尼布可延缓 IPF 患者用力肺活量下降速度,延长 IPF 患者生存期<sup>[9~11]</sup>,也可延缓非 IPF 的 PPF-ILD 患者的用力肺活量下降速度<sup>[12~15]</sup>。

尽管临床试验已经证实,吡非尼酮和尼达尼布作为 ILD 抗纤维化药物是有效的,但吡非尼酮与尼达尼布作为小分子化合物,可在体内产生广谱的调节作用,其具体抗纤维化机制尚不明确;同时,对 IPF 和非 IPF 的 PPF-ILD 患者,吡非尼酮和尼达尼布仅能延缓轻、中度肺纤维化进程,无法实现肺纤维化进程的逆转。因此,对 ILD 患者,尤其是伴肺纤维化的 ILD 患者,只能通过尽早明确诊断并启动抗纤维化治疗以延缓肺纤维化进程,明确缺乏疗效更加显著、机制更加确切、可逆转纤维化进程的抗纤维化治疗药物。

## 3 ILD 诊治的未来展望

目前,ILD 的诊断与治疗手段仍难以满足临床需求,面临诸多挑战和困境。但随着疾病发病机制研究不断深入,新技术手段不断发展,ILD 的诊断与治疗出现了新的希望。例如,气管内光学相干断层扫描技术<sup>[16]</sup>、呼出气检测技术等新技术的发展与应用为 ILD 的诊断提供了新的可能。目前,已经发现了人涎液化糖链抗原-6、基质金属蛋白酶等多种生物标志物,它们在 ILD 的诊断和监测中具有潜在的应用价值。未来,随着多组学技术的发展,期待能

够发现更多具有高敏感性和高特异性的生物标志物,为ILD的诊断和治疗评估提供更为精准和个性化的方案。

随着对肺间质纤维化发生发展基础研究的不深入,已有一些小分子和单抗等创新药物进入了临床试验阶段。例如,PDE4B选择性抑制剂BI1015550<sup>[17]</sup>已进入临床Ⅲ期,AI设计的小分子药物INS018\_055已完成临床Ⅱ期给药,而结缔组织生长因子单克隆抗体SHR-1906已完成临床Ⅰ期试验<sup>[18]</sup>。此外,使用间充质基质细胞治疗ILD的安全性及有效性<sup>[19,20]</sup>也在积极探索中。我们期待在未来能够实现从“治标”到“治本”的转变,从单纯延缓ILD疾病进展到有效阻断间质纤维化发生发展,甚至实现治愈。

#### 【参考文献】

- [1] Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, et al. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 9.
- [2] Hewson T, Mckeever TM, Gibson JE, et al. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thorax*, 2017, 73(7): 2101-77.
- [3] Thickett D, Voorham J, Ryan R, et al. Historical database cohort study addressing the clinical patterns prior to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) diagnosis in UK primary care [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): e034428.
- [4] Pugashetti JV, Kitich A, Alqalyoobi S, et al. Derivation and Validation of a Diagnostic Prediction Tool for Interstitial Lung Disease [J]. *Chest*, 2020, 158(2): 620-629.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Korevaar DA, Colella S, Fally M, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(5): 2200425.
- [8] Farrand E, Vittinghoff E, Ley B, et al. Corticosteroid use is not associated with improved outcomes in acute exacerbation of IPF [J]. *Respirology*, 2020, 25(6): 629-635.
- [9] King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2083-2092.
- [10] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760-1769.
- [11] Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [12] Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 476-486.
- [13] Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 147-157.
- [14] Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 453-460.
- [15] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1718-1727.
- [16] Nandy S, Berigei SR, Keyes CM, et al. Polarization-Sensitive Endobronchial Optical Coherence Tomography for Microscopic Imaging of Fibrosis in Interstitial Lung Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(7): 905-910.
- [17] Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with progressive pulmonary fibrosis (FIBRONEER-ILD) [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2023, 10(1): e001580.
- [18] Song LL, Zhou HY, Ye PP, et al. A first-in-human phase I study of SHR-1906, a humanized monoclonal antibody against connective tissue growth factor, in healthy participants [J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(12): 2604-2613.
- [19] Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial [J]. *Chest*, 2017, 151(5): 971-981.
- [20] Averyanov A, Koroleva I, Konoplyannikov M, et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(1): 6-16.

(收稿日期:2024-01-09;修回日期:2024-01-14)  
(本文编辑:林 贇)