



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.004>

· 综述与讲座 ·

进展性纤维化间质性肺疾病的诊治进展

舒适 代华平

[摘要] 特发性肺纤维化(IPF)是典型的慢性进展性纤维化间质性肺疾病(PF-ILD),除 IPF 外,多种 ILD 可以表现为纤维化,并不断进展,表现为 PF-ILD,其自然病程、肺功能下降、死亡风险与 IPF 极为相似,引起了广泛关注。新近国际上又提出进展性肺纤维化(PPF)的概念,以替代 PF-ILD。为此,本文重点明确 ILD、纤维化 ILD(f-ILD)、PF-ILD 和 PPF 的定义及其相互关系、PPF 的病因和危险因素、流行病学、临床特征与诊断、治疗与管理,最后提出未来研究方向与展望。

[关键词] 间质性肺疾病; 肺纤维化; 间质性肺炎

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

间质性肺疾病(ILD)是由许多已知或未知原因引起的以肺泡单位炎症和(或)纤维化为基本病变特征,进而引起肺结构紊乱和肺功能丧失的一组弥漫性肺部疾病的总称,包含 200 多种不同疾病。目前国际上统一分为 4 大类,即已知原因所致 ILD、特发性间质性肺炎(IIP)、肉芽肿性 ILD 及罕见 ILD^[1]。随着对 ILD 和肺纤维化研究的进展,医学界对 ILD 的认识也从病因和疾病类型扩展到疾病行为或自然病程,随之出现一些描述 ILD 纤维化进展的名词或术语,如进展性纤维化 ILD(PF-ILD)或进展性肺纤维化(PPF)。本文结合相关文献和临床实践,从 PF-ILD 或 PPF 的定义、病因及危险因素、流行病学、临床特征及管理预后等方面进行阐述,以期促进对 PPF 的认识,提升诊疗水平。

一、PF-ILD 和 PPF 定义

一组以肺间质明显纤维化伴炎症为病变特征的异质性疾病构成纤维化 ILD(f-ILD)谱,包括特发性肺纤维化(IPF)、纤维化非特异性间质性肺炎(fNSIP)、慢性过敏性肺炎、结缔组织疾病(CTD)相关 ILD(CTD-ILD)等。其中 IPF 是最常见的慢性、进行性纤维化 ILD。许多 ILD 都可表现肺纤维化,并呈现纤维化进展,使其不仅在病理生理特点与 IPF 相似,而且在疾病的不可逆进展、肺功能恶化和死亡风险等方面均与 IPF 的临床行为相似^[2-6]。抗纤维化的药物治疗也基于纤维化机制和临床试验结果拓展到 IPF 之外的其他 PF-ILD,

结果显示抗纤维化治疗同样可减缓这些患者的肺功能恶化^[7-11]。因此,早期识别肺纤维化进展,予以早期干预对于延缓纤维化进展、改善预后具有重要作用。

PF-ILD 缺乏统一的定义,理论上指以 IPF 为代表的一组慢性、进行性纤维化 ILD。肺纤维化是基础,临床通常指高分辨率 CT(HRCT)呈现纤维化改变,即表现为网格、蜂窝、牵拉支气管扩张,范围 >10% 的肺容积。然而,关于纤维化进展的定义没有统一,不同临床试验使用的标准不一(表 1),关于 ILD 纤维化进展的命名也不完全一致,尚包括不能分类的 PF-ILD。2022 年 5 月美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)/日本呼吸学会(JRS)/拉丁美洲胸科学会(ALAT)联合发布了新的成人 IPF 和 PPF 临床实践指南,提出 PPF 这一临床术语,用于替代 PF-ILD,描述除 IPF 以外的纤维化进行性加重的 ILD^[7]。此外,PPF 与常用而熟悉的 IPF 近似,容易为大家接受。该定义还指出 PPF 是指除 IPF 以外的 ILD 患者影像学有肺纤维化表现,在过去 1 年满足以下至少两项标准,且除外其他原因导致的疾病进展,即可诊断为 PPF:(1)呼吸症状加重。(2)肺功能提示疾病进展,符合以下任意 1 项或以上:①1 年内用力肺活量(FVC)占预计值百分比绝对下降 ≥5%;②1 年内一氧化碳弥散量(DLCO)占预计值百分比(血红蛋白校正后)绝对下降 ≥10%。(3)影像学提示疾病进展,符合以下任意 1 项或以上:①牵拉性支气管扩张和细支气管扩张程度增加;②新发磨玻璃影伴牵拉支气管扩张;③新出现网格影;④网状异常程度加重或增粗;⑤新发的蜂窝影或蜂窝影增加;⑥肺叶体积缩小。

值得注意的是,上述诊断标准中肺功能进展所采

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2021YFC2500700)

作者单位:100029 北京,中日友好医院呼吸与危重症医学科 国家呼吸医学中心

通讯作者:代华平, E-mail: daihuaping@ccmu.edu.cn

表 1 PF-ILD 相关临床试验中患者纳入标准有关疾病严重程度和进展的指标与定义

临床试验	疾病严重程度			疾病进展的定义		
	肺功能	HRCT	时间窗	肺功能	症状	HRCT
吡非尼酮治疗不能分类的 PF-ILD ^[8]	FVC% ≥45% DLC0% ≥30% 6MWD≥150 m	纤维化影响 > 10% 肺容积	6 个月	FVC >5% 下降(绝对)	症状加重	-
吡非尼酮治疗 IPF 之外的 PF-ILD(RELIEF) ^[9]	FVC% 为 40% ~90% DLC0% 为 25% ~75% 6MWD≥150 m	-	12 个月	FVC≥5% 下降(绝对)	-	-
尼达尼布治疗 PF-ILD (INBUILD) ^[10]	FVC% ≥45% DLC0% 为 30% ~80%	纤维化影响 > 10% 肺容积	24 个月	FVC≥10% 下降(相对) 或至少符合下述条件的 2/3: FVC 5% ~10% 下降(相对)	症状加重	纤维化加重
吡非尼酮治疗 RA-ILD (TRAIL1) ^[11]	FVC% ≥40% DLC0% ≥30%	纤维化影响 > 10% 肺容积	12 个月	FVC≥10% 下降(相对)或 FVC 5% ~10% 下降(相对)和 DLCO≥15% 下降(相对)	-	-

注:6MWD:6 分钟步行距离

用的是绝对下降,其计算方法为“初始测量值 - 最终测量值”。同时必须强调 PPF 并非是一个具体疾病诊断,而是一系列 f-ILD 的进展状态和行为。PPF 与 PF-ILD 是表述相同概念的两个不同术语,都是为了进一步认识除 IPF 外,其他诸多表现与 IPF 相似的进展性纤维化的 ILD。尽管这些不同 ILD 发病早期的启动因素或发病机制不同,但具有与 IPF 共同的纤维化进展机制,因此针对共同作用机制的抗纤维化治疗同样可在 IPF 之外的这些 ILD 中发挥其相应作用^[3]。实际上,IPF 是经典的 PPF 或 PF-ILD,仅因 IPF 有其独立的定义、诊断标准和治疗指南。

二、PPF 病因及危险因素

PPF 的定义并未限定具体原因,几乎各种类型的 ILD 都可表现为 PPF。

不同类型 ILD 的病因、发病机制不同,尤其是早期触发机制不同,即纤维化启动具有疾病特异性。如 IPF 是不明原因致肺泡上皮细胞损伤后的异常修复结果;纤维化过敏性肺炎(fHP)与长期低剂量暴露于环境中抗原引起的持续Ⅲ型、Ⅳ型免疫炎症反应相关;CTD-ILD 纤维化进展与自身免疫抗体介导的炎症反应缓慢进展相关;结节病与不明原因所致免疫反应形成肉芽肿相关。目前认为不同原因所致的 ILD 在早期可能存在不同的触发因素和发生机制,但这些疾病均可导致肺纤维化通路激活,肺组织局部促纤维化/抑纤维化环境失衡,成纤维细胞增生并向肌成纤维细胞转化,不断产生胶原沉积,进而破坏肺结构^[3,12]。此外,纤维化进展具有共同的危险因素,如高龄、遗传易感性、肺纤维化程度、外周血单核粒细胞端粒长度、家族史、环境、吸烟、病毒感染等^[13]。高龄是各种亚型 ILD 预后不良的独立危险因素,高龄与肺纤维化相关的原因可能包括自由基损伤、细胞老化、端粒缩短、线粒体功能障碍

等。对家族性间质性肺炎注册队列研究发现,在未受累的一级亲属中,5 年观察期内最终 1/4 明确诊断为 ILD^[14]。MUC5B 基因启动子区域的单核苷酸多态性位点(SNP)rs35705950 不仅与 IPF 相关,而且与多种类型 ILD 的肺纤维化表型相关,包括类风湿关节炎相关 ILD(RA-ILD)、fHP、系统性硬化症相关 ILD(SSc-ILD)、特发性炎症性肌病相关 ILD(IIM-ILD)、纤维化型结节病。此外,端粒相关基因突变、外周血端粒长度缩短与多种 ILD 预后差相关,包括 fHP、SSc-ILD 等。

三、PPF 流行病学

PPF 的流行病学目前尚不明确,本文所述基于过去对 PF-ILD 及各类型 ILD 中具有肺纤维化进展表型的研究数据。纤维化型 ILD 中表现为纤维化进展表型的比例为 14.5%~68.3%,大多数研究为 20%~40%^[15-21]。这一比例差异较大的原因与不同研究 ILD 亚型组成不同、不同中心诊断差异、所采用的 PPF 定义不同等因素有关。引起 PPF 的 ILD 常见的包括 CTD-ILD、CHP、iNSIP、未分类的 ILD(uILD),少见的包括结节病、肺纤维化合并肺气肿(CPFE)、石棉肺、间质性肺炎伴自身免疫特征(IPAF)、暴露因素相关的 ILD,与 ILD 各亚型组成比例基本一致。不同类型 ILD 中表现为进展性纤维化表型的比例不同,其中 CHP 中 PPF 最高,接近 60.0%,RA-ILD 为 28.9%,SSc-ILD 约为 27.0%^[22]。诊断为 PPF 的中位年龄为 60 岁,男女比例无显著差异,有些研究提示女性比例略高,这与其中 CTD-ILD 比例高相关,因 CTD 更常见于女性。

四、PPF 临床特征

不同类型的纤维化性 ILD 具有共同的呼吸系统症状和体征,缺乏特异性,常造成诊断延迟。PPF 的临床主要表现为活动后呼吸困难、干咳,胸部体格检查可闻

及 Velcro 啰音,可见杵状指。此外,PPF 的临床症状和体征也与 ILD 类型相关,如 RA-ILD 常伴有近端指间关节疼痛、肿胀畸形;SSc-ILD 可伴有面具脸、指端皮肤溃疡等;IIM-ILD 可伴有典型皮疹、肌肉酸痛、技工手等。需要注意的是,自身免疫性疾病相关症状、体征不作为判断肺纤维化是否进展的标准。

辅助检查中胸部 HRCT 和肺功能异常(FVC 或 DLCO 减低)是判断肺纤维化是否进展的重要指标。其他指标如 6 分钟步行距离(6MWD)、心脏超声评估肺动脉压力、动脉血气氧分压等也可用于评估肺纤维化是否进展,但这些指标存在较大的变异度、缺乏一致性。

肺功能方面,f-ILD 通常表现为限制性通气功能障碍和弥散功能障碍,少数类型如 CPFE 可合并阻塞性通气功能障碍。FVC 是 IPF 患者临床随访最常用的肺功能指标,与 IPF 预后和死亡相关。INBUILD 等临床试验也选择 FVC 作为疗效评估的主要终点指标。初诊为 f-ILD 时 FVC 水平较低是肺纤维化进展的危险因素。因此,FVC 初始数值及随访期的变化对于 PPF 患者的识别和诊断较为重要。DLCO(血红蛋白校正后)下降是多种 f-ILD 死亡的强预测因子。但是需要注意,DLCO 在不同医院之间的一致性较差,采用 DLCO 绝对变化判断纤维化是否进展时需谨慎,最好有其他症状或影像学证据提示肺纤维化进展。

影像学方面,HRCT 是诊断肺纤维化、判断疾病是否进展较敏感和特异的检查方法。典型的肺纤维化 HRCT 特征包括蜂窝、网格和牵拉性支气管扩张。判断肺纤维化是否进展,需要对比初始和随访 HRCT,含有纤维化特征的肺容积占上、中、下肺野的比例,比例升高表明纤维化进展。在 IPF 中,疾病进展通常表现为影像学普通型间质性肺炎(UIP)特征增多,即蜂窝影、牵拉性支气管扩张和细支气管扩张增多。与 IPF 不同的是,PPF 影像学特点与其潜在的 ILD 亚型相关,其影像学表现广泛,可表现为 UIP 型、非特异性间质性肺炎(NSIP)型等,不限于蜂窝、网格、牵拉性支气管扩张,可合并有磨玻璃影、网格影等。在原有纤维化病变基础上,非 IPF 的 f-ILD 患者新出现磨玻璃影伴牵拉性支气管扩张、新出现网格影及原有纤维化病变增加均提示肺纤维化进展。

五、PPF 管理和预后

肺纤维化为不可逆病理改变,导致肺结构异常和功能障碍,甚至呼吸衰竭和死亡,抗纤维化药物仅可延缓疾病进展。因此,对于 PPF 患者管理主要包括以下方面:

1. 早期识别 PPF。对于偶然发现的肺间质异常(ILA)、有肺纤维化家族史、吸烟、职业环境暴露、CTD 等 f-ILD 危险因素的患者及病情稳定的 ILD 患者,应当定期随访,评估其是否存在纤维化进展^[6]。

2. 去除导致纤维化发生或加重的危险因素。病因已知的 ILD,如过敏性肺炎、石棉肺、药物相关性等,应当避免进一步的环境或药物暴露。戒烟、预防感染,避免诱发急性加重。

3. 抗炎或免疫调节治疗。及早采用合适、规范的抗炎或免疫调节治疗,有助于防止炎性病变进展为纤维化。糖皮质激素可单独用于 iNSIP、机化性肺炎(OP)的治疗,改善肺功能,提高存活率。糖皮质激素联合免疫调节药物,如环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯用于 CTD-ILD 治疗。利妥昔单抗、托珠单抗也有报道用于部分 ILD 治疗,目前尚缺乏大型、随机对照研究结果。

4. 抗纤维化治疗。尼达尼布治疗进展性纤维化 ILD 的疗效和安全性研究(INBUILD 试验)显示,尼达尼布同样可减慢呈纤维化进展表现患者的肺功能下降速度,不论其基础疾病是慢性过敏性肺炎、fNSIP 还是 CTD 相关纤维化 ILD 及不能分类的 IIP 等,也不论其病理类型是 UIP 还是非 UIP,均提示抗纤维化药物可扩展到 IPF 之外的 PF-ILD。系列临床研究证实抗纤维化药物吡非尼酮、尼达尼布在 IPF 以外的 PPF 患者中也能延缓肺功能下降速度^[8-12,23]。由此也通过纳入和排除标准产生 PF-ILD 的定义雏形^[11],有关何时启动抗纤维化药物治疗、不同类型 ILD 中抗纤维化药物作用等问题尚需进一步研究。

对于预后方面,目前尚缺乏 PPF 的死亡率和中位生存时间确切数据。与 IPF 相似,INBUILD 研究定义的 PF-ILD 患者诊断后 3 年死亡率约为 25.0%~58.8%,中位存活时间为 3~5 年^[5,24-25]。影像学 UIP 型(CHP-UIP、RA-UIP)预后相对较差,CTD-ILD、IPAF 进展性纤维化表型患者的预后优于其他类型 ILD。与死亡相关的危险因素包括年龄≥50 岁、诊断后前 24 个月 FVC 下降≥10%、ILD 类型、肺动脉高压。此外,ILD 急性加重(AE-ILD)可能会加速肺纤维化进展。在 IPF 的病程中,急性加重事件可能加快肺纤维化进展,结局差,死亡率高,中位存活时间仅 2.2 个月。急性加重同样会加快 f-ILD 患者肺纤维化进展^[26]。

六、总结与展望

新定义的 PPF 是对 IPF 以外的慢性进行性纤维化性 ILD 的统称,与 IPF 病程相似。多种类型 ILD 均可表现为 PPF,最多见者为 CHP、CTD-ILD、iNSIP、uILD,其中 CHP 患者表现为 PPF 的比例最高。高龄、家族

史、遗传易感性、外周血单核细胞端粒缩短均为纤维化进展的危险因素。与 IPF 相似, PPF 预后差, 高危人群规律随访有助于早期识别 PPF, 及时去除危险因素, 规范合适的抗炎治疗和抗纤维化治疗有助于延缓纤维化进展。

目前尚缺乏对 PPF 自然病程、病理生理、纤维化发生和加重影响因素的认识。PPF 抗炎和免疫调节治疗、与抗纤维化治疗切换时机、联合应用是否获益等诸多问题悬而未决。ILD 亚型繁多, 增加了研究难度。因此, 将来需要研究的方向如下: 建立大规模的 f-ILD 专病队列, 并进行规律随访, 揭示与肺纤维化进展或预后相关的危险因素; 开展人工智能在 PPF 潜在 ILD 分型和疾病进展的定量评价研究, 利用多组学技术寻找肺纤维化进展相关的生物标志物, 促进诊断水平提升; 开展临床试验, 评估早期抗纤维化或抗炎、抗纤维化联合治疗的效果, 指导治疗决策。

参 考 文 献

- [1] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (2): 277-304.
- [2] Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (5): 1800692.
- [3] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Disease [J]. *N Engl J Med* 2020, 383 (10): 958-968.
- [4] George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (9): 925-934.
- [5] Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (6): 2000085.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2022. [Epub ahead of print]
- [12] Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58 (3): 2004507.
- [13] Renzoni EA, Poletti V, Mackintosh JA. Disease pathology in fibrotic interstitial lung disease: is it all about usual interstitial pneumonia? [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10309): 1437-1449.
- [14] Kropski JA. Familial Interstitial Lung Disease [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41 (2): 229-237.
- [15] Goos T, De Sadeleer LJ, Yserbyt J, et al. Defining and predicting progression in non-IPF interstitial lung disease [J]. *Respir Med*, 2021, 189: 106626.
- [16] Komatsu M, Yamamoto H, Kitaguchi Y, et al. Clinical characteristics of non-idiopathic pulmonary fibrosis, progressive fibrosing interstitial lung diseases: A single-center retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (13): e25322.
- [17] Kwon BS, Choe J, Chae EJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome [J]. *Respir Res*, 2021, 22 (1): 282.
- [18] Nasser M, Larrieu S, Boussel L, et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study) [J]. *Respir Res*, 2021, 22 (1): 162.
- [19] Simpson T, Barratt SL, Beirne P, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58 (1): 2100221.
- [20] Faverio P, Stainer A, Conti S, et al. Differences between Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Lung Diseases [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (9): 1623.
- [21] Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, et al. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis [J]. *Adv Ther*, 2021, 38 (7): 4100-4114.
- [22] Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (2): 219-227.
- [23] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (26): 2518-2528.
- [24] Faverio P, Piluso M, De Giacomo F, et al. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Characterization in Two Italian Referral Centers [J]. *Respiration*, 2020, 99 (10): 838-845.
- [25] Chen X, Guo J, Yu D, et al. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 754851.
- [26] Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases [J]. *Respirology*, 2020, 25 (5): 525-534.

(收稿日期: 2022-09-25)

(本文编辑: 周三凤)