

特发性肺纤维化预后相关因素的研究进展

胡旭 彭守春 魏路清(审校)

作者单位:300162 天津市,武警后勤学院附属医院呼吸内科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.016

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是临床较为常见的特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP),总体预后极差,中位生存期为2.5至3.5年^[1,2],但个体间存在差异,自然病程不尽相同,可缓慢进展或急性加重甚至死亡^[3]。目前国内外研究发现,多种因素与患者的预后相关,综合研究这些预测因素可以更精确的评估预后和进行疾病分期。IPF患者预后因素的研究意义重大:在临床工作中,有助于医师与患者本人及家属的沟通,便于医师之间的交流以及最佳肺移植时间的确定;在临床试验中,通过调整IPF患者预后因素可以使组间比较更合理化,降低领先时间偏倚的影响^[4]。因此,本文对国内外IPF的预后相关因素及临床预测模型的相关研究情况进行综述,探讨未来IPF预后的研究方向。

1 IPF预后相关因素

目前研究发现多种因素与IPF预后相关,可以分为临床、影像学、生理学、病理学和生物标志物等方面。一般而言,预后较差的因素包括年龄、吸烟史、低体重指数(body mass index, BMI)、严重的生理功能损害、较重的影像学表现以及合并肺动脉高压、肺气肿、原发性支气管肺癌等疾病^[5]。

1.1 临床

1.1.1 年龄 年龄是IPF的临床特征之一,IPF的诊断中位年龄为66岁^[1]。有研究^[6]发现,年龄小于50岁患者的中位生存期为116.4个月,年龄在50~60岁之间的为62.8个月,年龄在60~70岁之间的为27.2个月,大于70岁的为14.6个月。年龄越大,预后越差。

1.1.2 性别 IPF患者以男性多见,但性别是否影响预后尚存在争论^[6]。有研究^[7]报道,在校正年龄、吸烟状态、基线生理功能之后,发现女性有明显的生存优势,在校正6分钟步行试验(six-minute walk test, 6MWT)去氧饱和度和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)实测值占预测值百分比的6个月变化后,性别的生存优势仍旧显著。目前性别生存优势并不能完全由疾病进展的差异来解释。值得注意的是,女性IPF患者的死亡率日益攀升,速率快于男性患者^[8]。

1.1.3 种族 种族差异在IPF预后中的影响尚不明确。有研

究^[8]发现白种人比黑种人更易患IPF。近期有两项关于IPF肺移植患者的研究,在校正并发症和社会经济状况之后,发现在黑种人和西班牙裔人较白种人预后差^[9]。Olson等^[8]研究表明,在校正年龄后,西班牙裔人的死亡率低于非西班牙裔的白种人。

1.1.4 吸烟状况 总体而言,不吸烟的患者预后好于吸烟患者^[5]。但是,以往有研究^[6]认为当前吸烟的患者比已戒烟和未吸烟的患者预后好。有一项关于吸烟对IPF预后的研究^[10]发现当前吸烟的患者较戒烟的患者存在生存优势,但在校正疾病严重程度之后,这一优势消失,由此可见吸烟对IPF的预后的影响也存在一定争议。

1.1.5 呼吸困难 呼吸困难评分已广泛应用于肺疾病患者生活质量、疾病严重程度和预后的评估。有研究^[11]通过生理参数校正疾病严重状态后发现,医学研究会呼吸困难量表评分可以作为IPF患者生存期良好的独立预测因子。

1.1.6 咳嗽 咳嗽和呼吸困难是IPF患者最常见的症状。不吸烟和病情较重的IPF患者,咳嗽更常见,有研究^[12]认为咳嗽是疾病进展的独立因素,可以预测生存期或肺移植的最佳时间。

1.1.7 体征 杵状指和BMI也是影响IPF预后的因素。校正年龄和吸烟状况后,有杵状指的患者预后差,有较高的风险比^[6]。Alakhras等^[13]研究发现BMI与IPF预后呈负相关,BMI小于25的患者中位生存期为3.6年,BMI为25至30的患者中位生存期为3.8年,BMI大于30的患者中位生存期为5.8年。

1.1.8 伴发病 肺动脉高压在IPF患者中较常见,其与一氧化碳弥散量(diffusing capacity of carbon monoxide, DLCO)降低、6MWT距离缩短、运动后氧饱和度下降和死亡风险升高相关^[14]。在即将行肺移植的IPF患者中,32%的患者有肺动脉高压,伴发肺动脉高压的IPF患者死亡率较高(伴肺动脉高压的IPF患者1年死亡率为28%,无肺动脉高压者为5.5%),且死亡率与平均肺动脉高压值呈线性关系^[15]。

IPF伴发肺气肿的患者通常都是大量吸烟的男性,表现为活动后严重呼吸困难、保守的肺容积和失调的气体交换功

能。肺气肿增大了肺容积、降低了 DLCO 和第一秒用力呼吸容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)/FVC 值,并随着病情发展而恶化,因而肺气肿影响 IPF 患者基线肺功能的检测结果,干预了基线病情的评估和后期进展^[16]。IPF 伴发肺气肿的患者早期可发展为严重的肺动脉高压,较无肺气肿患者生存期明显缩短^[17]。

胃食管反流病在 IPF 患者较常见,发病率约为 90%。虽然两者的因果关系尚不明确,但目前认为胃食管反流病是误吸的高危因素,因而在 IPF 的发病和自然病程中具有重要作用。胃食管反流病是 IPF 独立预后因素,通过治疗 IPF 患者的胃食管反流病,患者的纤维化程度得到改善^[18]。

基于流行病学和循证医学的研究^[19]发现,伴有严重冠心病的 IPF 患者生存期缩短,部分 IPF 患者死于心血管疾病。支气管肺癌在 IPF 患者中的发生率明显升高(9.8%~35.0%),且对预后具有重要影响^[20]。

1.2 影像学因素 胸部 HRCT 检查可以提供 IPF 诊断和预后信息,已成为 IPF 病情评估的重要指标。小叶间隔结构的异常可通过 HRCT 得到评估和量化,包括毛玻璃影、实变影、网格影和蜂窝肺。通常联合网格影和蜂窝状改变来进行整体的纤维化程度评分。有研究^[21]发现,IPF 评分与病情严重程度和预后相关。也有学者^[22]通过计算机系统的自动运算,得到量化的纤维化程度,并可用于预测患者生存期。对于 IPF 急性加重的患者,HRCT 评分是其独立的预后因素,并可对患者的预后进行预测^[23]。

1.3 生理因素 肺功能检测的多种指标,包括肺通气、残气量和弥散量,都已用于病情和预后的评估。其中与预后相关性最好的指标包括 FVC、肺总量(total lung capacity, TLC)和 DLCO^[6,11]。肺功能检测方法的不足在于易受阻塞性肺疾病的干扰,尤其是肺气肿,其可以减弱肺容积下降程度和增加气体交换下降程度^[16]。有学者^[24]联合检测 FVC、DLCO 和 FEV1,通过公式计算出一种复合性生理指数(CPI)来防止肺气肿产生的偏倚,优于任何单个肺功能指标,对生存期的预测更为精确。CPI 在 12 个月内五个截点的变化可以预测 IPF 患者的预后,且与 FVC 下降 10%或 DLCO 下降 15%预测价值相近,而在 IPF 合并肺气肿患者中,FEV1 的改变是最好的预后因素^[25]。彭守春等^[26]研究发现 DLCO 占预计值的百分比和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中性粒细胞比例是影响 IPF 患者预后的主要因素,其中 DLCO 占预计值的百分比和 IPF 患者的预后呈负相关,中性粒细胞比例和 IPF 患者的预后呈正相关。

肺功能基线指标随时间的变化同样具有良好的预测价值。研究^[27]表明 6 到 12 个月之间的 FVC 和 DLCO 变化具有良好的预测价值。FVC 和 DLCO 的临床改变程度通常被定义为超过 10%和 15%,随访 6 个月 FVC 下降 5%~10%与死亡

的风险升高相关,DLCO 的变化程度高于 15%时对死亡风险具有预测价值^[28]。

另一种评估肺疾病生理功能损害的方法是运动实验,其检测氧弥散损害程度的灵敏度更高。在包括 IPF 的大多数肺疾病中,6MWT 简单易行、重复性好,得到广泛应用。研究^[29]发现 6MWT 中的步行距离和去氧饱和度可以预测死亡率,且两种参数的复合指标比单个指标的预测性更好。最近研究^[30]发现,6MWT 测试结果的变化对死亡率具有较高的预测价值,24 w 内步行距离下降超过 50 m 可预测 1 年后患者的死亡风险升高 4 倍。

1.4 病理因素 IPF 的组织病理学表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP),在 IIP 中预后最差^[2]。UIP 的病理特点是致密的纤维化和蜂窝状改变,并且伴有结构的扭曲、成纤维细胞灶、多相异质性改变、胸膜下和纵隔旁的浸润^[1]。在这些改变中,成纤维细胞灶对 IPF 病理生理改变具有重要作用,通过半定量和定量方法计算出成纤维细胞灶的分布对生存期具有预测价值^[31]。通过典型临床表现、实验室检查和胸部影像学表现可确诊 IPF,外科肺活检通常只应用于诊断不明确的非典型病例,因而限制了病理学改变在预后研究的应用。

1.5 生物标志物 生物标志物是指来源于血液和 BALF,与 IPF 进展和生存期相关的预后因素。大多数生物学指标还停留于实验研究阶段,并没有广泛应用于临床实践。型肺泡细胞表面抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)是一种大分子量糖蛋白(人类 MUC1 黏蛋白),是间质性肺疾病的一项敏感性标记物。高 KL-6 水平的 IPF 患者生存期较短^[32]。表面活性蛋白 A 和 D 由肺泡 II 型细胞分泌,二者的血清水平可能是独立的预后因素,其与临床预后因素联合分析可以更好地预测患者 1 年后死亡率^[33]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在细胞外基质重塑中发挥重要作用,IPF 患者的血液和 BALF 中都发现 MMPs 水平的升高,BALF 中 MMP-3、7、8 和 9 的水平与 IPF 患者预后呈负相关^[34]。CC 趋化因子家族(CC chemokine family, CCLs)在炎症性细胞迁移中发挥重要作用,多种成员在 IPF 中水平升高。血清中 CCL-18 由肺泡巨噬细胞生成,对于 IPF 是一个很好的独立预后因素^[35]。纤维细胞水平与肺功能或放射学评分无相关性,是 IPF 早期死亡的独立预测因子。BALF 中细胞数量在预测死亡率中同样具有价值。BALF 中性粒细胞百分比可独立预测 IPF 患者预后^[36]。壳多糖酶样蛋白 YKL-40 是纤维化、炎症和组织重塑性疾病的血清学标志物,有研究^[37]发现,IPF 患者血清和 BALF 中 YKL-40 水平明显升高,且血清水平大于 79 ng/mL 或 BALF 水平大于 17 ng/mL 的患者生存期明显缩短。血浆中 MMP-7、细胞内黏附分子-1、IL-8、血管细胞黏附分子-1 和促炎蛋白 S100A12 水平较高的 IPF 患者整体生存期较短,

因而血浆蛋白水平是 IPF 预后、肺移植患者排序以及药物分层研究的依据^[38]。Th1/Th2 细胞因子平衡失调,导致肺泡的炎症损伤和修复,在发生纤维化的过程中起着重要的作用。Park 等^[39]研究发现,在 IPF 患者中,IL-13(Th2 型细胞因子)与 FVC%、DLCO%呈负相关,IL-13 及其受体 IL-13R α 1 表达水平极高,可能与疾病的严重程度及预后相关。血液和 BALF 中的 Th1/Th2 细胞因子可能作为判定患者病情进展及预后的一项重要参考指标,因此研究 Th1/Th2 细胞因子水平和疾病严重程度的相关性具有重要意义。

2 IPF 的临床预测模型

临床预测模型即联合病史、临床表现、体格检查和各项检测结果的统计学模型,可以用来评估 IPF 预后^[40]。一个成功的预测模型需要准确选择独立预测因子变量,通常是那些重复性好且可以临床常规检测的指标。临床预测模型的创立需要成熟的统计学方法,包括内部校验、外部效应校验和临床效应分析^[40,41]。

CRP 评分是 IPF 的一个临床预测模型^[6],其包括年龄、吸烟状况、杵状指、影像学中的纤维化程度和肺动脉高压、肺活量和极限运动的动脉氧分压。CRP 评分对生存期具有良好的预测价值,但由于 CRP 评分尚缺乏外部效应校验,且其包含的变量并非临床常规检查(影像学中的纤维化程度和肺动脉高压、极限运动的动脉氧分压),因而在临床实践中并没有得到广泛应用。

一项大规模的 IPF 临床研究^[33]发现,许多参数都是死亡率的独立预测因子,包括年龄、呼吸科住院病史、FVC 预计值百分比、24 w 内的 FVC 预计值百分比改变、DLCO 预计值百分比、24 w 内 DLCO 改变和 24 w 内的健康相关生活质量评分改变。研究者^[33]创立了一个临床预测模型,仅包含四项参数:年龄、呼吸科住院病史、FVC 预计值%和 24 w FVC 改变,发现该模型可以很好的预测 IPF 患者 1 年死亡率整体风险,但该风险评分系统还尚需校验。

通过三个跨区域联合的大规模队列研究,学者们创立并验证一个新的临床预测模型:GAP 模型^[42],包含四种独立预测因子:性别(G)、年龄(A)和两项肺生理指标(P)(FVC 和 DLCO)。使用连续预测因子模型(GAP 计算值)和简易的截点评分系统(GAP 指数)在理论推导和验证中表现一致。基于 GAP 指数的分期系统得到如下结论: I 期为 1 年死亡率为 6%, II 期为 16%, III 期为 39%。在随访中 GAP 模型具有同样良好的效能。因而基于临床和生理指标的 GAP 模型可以用于预测 IPF 患者的死亡率。

3 总结与展望

在过去的数十年中,人们研究发现大量的 IPF 预后因素,但如何联合应用这些因素进行临床病程预测或疾病分期尚不明确。FVC 测量简易、重复性好,在基线和随访中都可以

预测预后,且细微的改变就可以提供预后信息,因而是最有价值的独立预测因子^[5]。

临床预测模型在许多医学领域中得到应用,可以提供准确的预后信息和病情分期。由于 IPF 发病率低,且临床预测模型的创立需要大样本研究来评估大量临床预后因素并检验其效能,因而在 IPF 中创立临床预测模型的难度较大,需要多中心的长久协作。

综上所述,IPF 患者预后很差,中位生存期和肿瘤接近,但个体间存在很大差异,因而对 IPF 患者预后因素的研究临床意义重大。预后相关因素的研究需要多学科的协作,包括多个医学机构的联合以及使用成熟且校验性能良好的临床预测模型。相信在不断的努力下,未来的临床医生可以通过 IPF 预后的准确预测进而更好的管理患者和开展临床试验。

4 参考文献

- 1 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183:788-824.
- 2 American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165:277-304.
- 3 Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*, 2010, 137: 129-137.
- 4 Swigris JJ, Kuschner WG, Kelsey JL, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities for the clinician and investigator. *Chest*, 2005, 127:275-283.
- 5 Brett L, Harold RC, Talmadge EK. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183:431-440.
- 6 King TJ, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164:1171-1181.
- 7 Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2008, 31: 1183-1188.
- 8 Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176:277-284.
- 9 Lederer DJ, Arcasoy SM, Barr RG, et al. Racial and ethnic disparities in idiopathic pulmonary fibrosis: a UNOS/OPTN database analysis. *Am J Transplant*, 2006, 6:2436-2442.
- 10 Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary

- fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 190-194.
- 11 Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, et al. The medical research council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2008, 102: 586-592.
- 12 Christopher JR, Marta A, Brett ley, et al. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2011, 16: 969-975.
- 13 Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2007, 131: 1448-1453.
- 14 Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 875-880.
- 15 Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2006, 129: 746-752.
- 16 Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2009, 103: 1209-1215.
- 17 Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*, 2010, 35: 105-111.
- 18 Joyce SL, Jay HR, Brett ME, et al. Gastroesophageal Reflux Therapy is Associated with Longer Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184: 1390-1394.
- 19 Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2010, 104: 1035-1041.
- 20 Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, et al. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest*, 2002, 121: 1278-1289.
- 21 Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 433-439.
- 22 Iwasawa T, Asakura A, Sakai F, et al. Assessment of prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis by computer-aided analysis of CT images. *J Thorac Imaging*, 2009, 24: 216-222.
- 23 Kiminori F, Hiroyuki T, Takeshi J, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol*, 2012, 22: 83-92.
- 24 Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 962-969.
- 25 Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*, 2011, 35: 176-183.
- 26 彭守春, 李振华, 康健, 等. 支气管肺泡灌洗液细胞类型与特发性肺纤维化预后的关联性研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31: 260-263.
- 27 Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 803-809.
- 28 Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2010, 35: 830-836.
- 29 Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2006, 100: 1734-1741.
- 30 Du Bois RM, Albera C, Costabel U, et al. 6-minute walk test distance (6MWD) is a reliable, valid, and responsive outcome measure that predicts mortality in patients with IPF. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: A1103.
- 31 Enomoto N, Suda T, Kato M, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest*, 2006, 130: 22-29.
- 32 Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2006, 11: 164-168.
- 33 Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-a is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2009, 135: 1557-1563.
- 34 McKeown S, Richter AG, O'Kane C, et al. Mmp expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur Respir J*, 2009, 33: 77-84.
- 35 Prasse A, Probst C, Bargagli E, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179: 717-723.
- 36 Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, et al. Baseline bronchoalveolar lavage neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2008, 133: 226-232.
- 37 Nicoline MK, Coline HM, Nicole PB, et al. Serum and BALF YKL-40 levels are predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 2011, 105: 106-113.
- 38 Thomas JR, Naftali K, Fred B, et al. Peripheral Blood Proteins Predict Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 67-76.
- 39 Park SW, Ahn MH, Jang HK, et al. Interleukin-13 and Its Receptors in Idiopathic Interstitial Pneumonia: Clini-

可见硫磺颗粒, 苏木素-伊红染色切片显示颗粒嗜碱或嗜中性, 直径 100~300 μm, 颗粒周边呈嗜酸性棒状突起, 称 Splendore-Hoeppli 现象。典型病变中容易见到颗粒, 但个别病例有时很难找到。放线菌细丝状、革兰氏阳性分支杆菌、直径 0.5 μm。颗粒革兰氏染色或六胺银染色阳性, 但抗酸或弱抗酸染色阴性。

诺卡氏菌属需氧细丝串珠状革兰氏染色阳性菌。星型诺卡氏菌感染, 易引起诺卡氏菌肺炎。男:女=2~3:1。临床表现为疲劳、低热、体重减轻和咯痰, 其次患者有呼吸困难、胸膜炎性胸痛或咳血, 大约 50%诺卡氏菌性肺炎病例可播散到其它器官(脑、皮肤、肾和骨等)。诺卡氏菌病发病风险因素:免疫缺陷和有免疫损伤个体, 特别是伴有淋巴网织恶性疾病、Cushing 病、获得性免疫缺陷综合症、皮质激素治疗和慢性肉芽肿性疾病等。

肺脏典型诺卡氏菌病显示多发性脓肿可有融合, 脓肿内含绿色脓液。光镜:病变呈坏死性急性支气管肺炎改变, 有广泛急性炎症和大片坏死, 由许多中心粒细胞构成微小脓肿, 伴不等数量的巨噬细胞。在慢性病例可见上皮样细胞和多核巨细胞, 坏死化脓区可见细菌。可形成大的脓肿和空洞。诺卡氏菌为细、长而串珠状菌丝, 直径约 1μm, 呈直角分支, 菌体银染色可显示。菌丝在常规 HE 染色、PAS 染色及 Gridley 真菌染色的组织切片很难查见, 但在革兰染色及弱酸染色可显示长而分支串珠状诺卡氏菌丝。

施举红教授在本次会议上主要讲解结缔组织病患者免疫抑制状态下的肺部感染, 主要是机会感染肺孢子虫、病毒、结核、真菌感染。高危因素:骨髓和实体器官移植, 广谱抗生素治疗, AIDS, 肿瘤和免疫抑制治疗, 插管等侵袭性治疗。

免疫抑制状态下肺结核的临床表现为高热、乏力, 病情重, 且合并其他病原体感染, 继发性肺结核、结核性胸膜炎及合并肺外结核多见。X 线:均匀一致的片絮状阴影;多分布在双侧肺、中肺野及下肺野, 病理:以干酪坏死为主, 不形成肉芽肿。

免疫抑制状态肺曲霉病特征为病程短, 发热常见, 呼

吸道症状较轻微, 淋巴细胞绝对计数低, 影像学表现为多发病灶, 毛玻璃影。

免疫抑制状态下肺奴卡菌病, 75%原发于肺, 可表现为大叶性肺炎、肺脓肿或肺结核的症状。病变穿过胸膜波及胸壁, 引起瘘管, 类似胸放线菌病;通过血源散播侵入脑、肾、皮肤等部位。胸痛、无力、咳嗽, 咳脓性黏痰或带血, 体温升高, 肺上、中、下各叶都可发生。症状和体征以及胸片无特异性。

免疫抑制状态肺部感染特征为临床病情复杂, 早期症状多不典型, 发热主要症状, 体温高于 38.5℃, 前常伴有畏寒, 午及夜间发热显著。进展后胸闷、气急、呼吸频率增快, ARDS CT 早期无特殊性改变, 进展后为间质性改变, 局灶性片状浸润、斑片状阴影, 发展为肺实变, 与临床表现不同步, 多晚于临床。混合感染, 治疗过程中病原体不断变化。

肺部感染治疗原则:早期联合用药;及时调整免疫抑制剂治疗方案;加强支持治疗;注意对症治疗。对免疫抑制状态肺部感染具体治疗步骤:第一步:化验血常规、血沉、C 反应蛋白、CD4、CD8、IgG、X 线、痰及血液细菌学, 第二步:胸部 CT、抗原检测(军团菌尿抗原)、G 试验(隐球菌、曲霉菌、白色念珠菌)、巨细胞病毒(PP56)、肺孢子虫(PCR)、支气管镜(经支气管镜肺活检、支气管肺泡灌洗液)。第三步:通常情况下:体液免疫功能降低(IgG< 500 mg/dL), 感染率高的细菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯杆菌, 治疗用 3、4 代头孢或泰能;细胞免疫功能低下(CD4< 200/μl), 感染率高的细菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、绿脓杆菌、奴卡氏菌、结核分枝杆菌, 病毒为巨细胞病毒, 真菌为肺孢子虫、隐球菌、曲霉菌, 当双肺弥漫性病变且 PO₂< 70 mmHg 时, 治疗联合使用磺胺类、抗真菌药、氟喹诺酮、3 代头孢/4 代头孢/泰能, 当不是双肺弥漫性病变且 PO₂≥ 70 mmHg 时, 联合使用抗真菌药、氟喹诺酮、3 代头孢/4 代头孢/泰能。

会议最后由蒋萍主任总结发言:经过协和医院刘鸿瑞教授与施举红教授的精彩讲座, 提高了我们对间质性肺疾病的认识, 以及对经支气管镜肺活检的价值认知。通过本次会议的学术交流, 使我们受益匪浅。

(收稿日期:2012-10-30)

(本文编辑:李霖)

(上接第 57 页)

cal Implications for Lung Function. J Korean Med Sci, 2009, 24: 614-620.

40 Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, et al. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. J Clin Epidemiol, 2008, 61: 1085-1094.

41 Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review

and suggested modifications of methodological standards. JAMA, 1997, 277: 488-494.

42 Brett L, Christopher JR, Eric V, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med, 2012, 156: 684-691.

(收稿日期:2012-11-05)

(本文编辑:张志成)