

寻找特发性肺纤维化发病的高危因素

▲ 中国医科大学呼吸疾病研究所 康健



康健 教授

特发性肺纤维化(IPF)的病因不明,是一种特殊类型的慢性纤维化性间质性肺炎。研究表明,许多因素可导致IPF的发生或致使其持续存在,如遗传因素、吸烟、病毒感染、胃食管反流、粉尘吸入等。

遗传因素 有证据提示,肺纤维化的发生是由于或部分由于遗传因素所决定的,已证实因IPF死亡的患者男性更多见且随年龄增长而增加。尽管环

境因素是重要的,但在相似环境中的大多数个体并不发生IPF,提示IPF存在遗传易感性。

IPF相关基因多态性的研究显示,IPF和主要组织相容性基因之间存在潜在的相关性,包括HLA-B15、HLA-B8、HLA-B12、HLA-DR2和HLA-Dw6抗原,但目前尚缺乏确切的证据。另外,IPF的危险性与白细胞介素-1受体拮抗剂、肿瘤坏死因子、转化生长因子1、补体受体1、表面活性蛋白A和B、血管紧张素转化酶等基因多态性相关。

吸烟 尽管有33%的IPF可发生在终生不吸烟者,且无明确的证据表明吸烟可以直接引起IPF,但吸烟确实增加IPF生的危险性,其暴露程度与IPF的发生率呈正相关。当然,吸烟与肺纤维化的关系尚存在许多问题,例如曾经吸烟者发生IPF的风险明显增加,但是目前吸烟者发生IPF的风险却未见增高趋势。

病毒感染 IPF常发生在病毒感染之后,且病毒感染似会引发本病的急性加重,因此某些病毒在IPF发生中的作用引起了人们的关注。1995年首次证实IPF患者下呼吸道上皮细胞EB病毒的复制,随后有研究表明,IPF及结缔组织疾病相关性肺纤维化患者的巨细胞病毒、EB病毒衣壳抗原IgG和补体结合滴度增加,或肺活检标本

PCR检测EB病毒阳性。

然而,不支持病毒感染的研究结果亦不少见,有学者发现,IPF患者活检标本腺病毒DNA的检出与糖皮质激素治疗相关。故而认为IPF患者病毒感染或为继发病而非其病因。

粉尘吸入 一项248例IPF患者和491例对照组的 研究表明,暴露于植物和动物粉尘、养鸟、美发、农耕、石头切割或磨光、牧畜、金属粉尘者IPF发生的危险度增加,暴露持续时间超过5年者危险度明显增加。

胃食管反流 1976年Mays等首次报道了临床上胃食管反流(GER)与肺纤维化的相关性,发现48例经放射学确定的不明原因肺纤维化患者中GER发生率为54%,而健康对照组GER发生率仅为8.5%,由此推断IPF可能与GER有关。

有研究对IPF的GER进行治疗,可能减轻X线影像学的纤维化程度,延长生存时间。该研究结果支持GER和慢性微吸入可能在IPF发病机制中发挥重要作用的假说。

也有人认为,GER也许是晚期IPF患者生理性紊乱的继发病,因为在正常人胸膜腔压随呼吸的波动在肺底部比肺尖部更明显,IPF患者减低的肺顺应性导致胸膜腔压力在吸气时更低,并直接传递到食管,导致食管和食管下段括约肌功能不全。



2015年中华呼吸病学年会期间,众专家热议特发性肺纤维化病因及诊治

特发性肺纤维化:一种类肿瘤性疾病

▲ 中日友好医院 代华平

IPF的危害不亚于肿瘤

以不同程度的炎症和纤维化为特征性病理表现的一组急、慢性弥漫性肺脏疾病统称为间质性肺疾病(ILDs)或弥漫性实质性肺疾病。其中,IPF是临床常见的高致残与高致死性ILDs。IPF是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎,组织学上(或)胸部高分辨CT特征性表现为普通型间质性肺炎,病因不明,好发于老年人。临床症状主要表现为进行

性呼吸困难,最终发生呼吸衰竭死亡。

总结分析北京朝阳医院210例IPF患者预后,结果显示1年生存率为61%,2年生存率为52%,5年生存率为39%。

目前,可以说,除了肺移植外,IPF仍然缺乏特别有效的治疗药物和方法,生存预后差。IPF又是一种严重影响患者生活质量,并且显著增加家庭和社会经济负担的疾病。



代华平 教授

IPF患者的生存率令人堪忧,5年生存率和死亡率比一些肿瘤还糟糕(图1)。

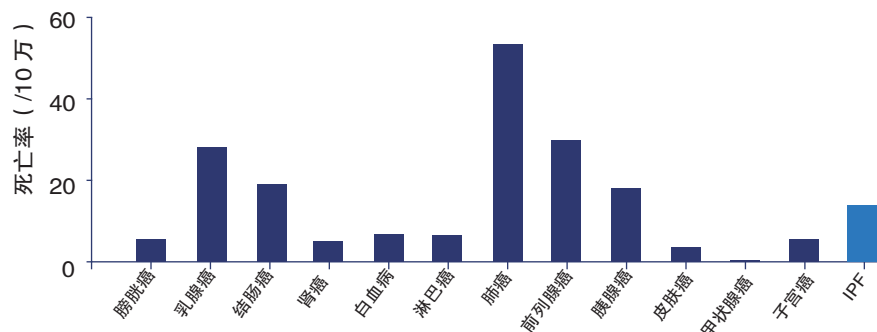


图1 特发性肺纤维化与肿瘤死亡率比较

IPF与肿瘤关系密切

临床上,IPF与肺癌关系密切,互相影响。流行病学和临床研究显示,IPF患者中肺癌的发病率为4.8%~48%,较普通人群肺癌发病率增高。IPF并肺癌患者比单独IPF和单独肺癌患者的吸烟指数更多,这种患病风险随着吸烟指数的增多而增高,并呈现剂量相关性。此外,IPF和肺癌的发病率接近,均易发生在老年。

细胞生物学行为: IPF与肿瘤相似 Vancheri总结对比IPF与肿瘤的一些生物学特性,恶性肿瘤是肿

危险因素: IPF与肿瘤共享 老年、男性、环

境暴露与吸烟是肺癌也是IPF的患病危险因素。吸烟是IPF和肺癌最常见的危险因素,也是IPF发生肺癌的独立危险因素,IPF并肺癌患者比单独IPF和单独肺癌患者的吸烟指数更多,这种患病风险随着吸烟指数的增多而增高,并呈现剂量相关性。此外,IPF和肺癌的发病率接近,均易发生在老年。

细胞生物学行为: IPF与肿瘤相似 Vancheri总结对比IPF与肿瘤的一些生物学特性,恶性肿瘤是肿

瘤细胞的单克隆无限生长,具有侵袭性和转移能力。IPF也是一种增殖性肺部疾病。IPF与肿瘤从遗传到细胞分子发病机制方面有着一些相似之处。IPF患者血清肿瘤标志物水平升高,尤其是CEA、CA125和CA199升高明显。

IPF增加肿瘤发生的风险 IPF患者发生肺癌的风险增加。IPF与肿瘤在发生和治疗过程中互相影响,肺纤维化增加肿瘤发生的危险,抗肿瘤药物同时具有抗纤维化作用。

IPF合并肿瘤的诊断

老年、男性、吸烟是IPF和肿瘤的危险因素,更是IPF合并肿瘤危险因素。笔者研究也证实如此。

IPF的典型临床表现为逐渐加重的干咳、气促、活动时呼吸困难等。如果IPF患者典型临床表现恶化,伴有发热、咯血、体重减轻及出现杵状指等,临床需要鉴别是否在IPF的基础上合并了肺癌。

ILD合并肺癌的病理类型和普通人群患肺癌的

病理类型相似。IPF中肺癌的发病部位主要位于肺下叶和外周,其原因可能是这些部位肺纤维化程度较重,支气管鳞状上皮化生常见。

笔者研究发现,IPF并肺癌患者的血清肿瘤标记物CEA、CA125和NSE水平较IPF患者升高明显。同时发现血清肿瘤标记物CEA和CA125升高是预测IPF合并肺癌的较好指标。

笔者呼吁,从公众、政府到医务界多层面增加对IPF的认识,借鉴肿瘤生物学机制的研究认识,以增进对IPF发生机制的认识,利用两种疾病的共同通路机制,开展应用抗肿瘤药物治疗IPF的临床试验,借助肿瘤临床试验的经验,选择IPF临床试验终点,如疾病无进展生存。最终推进IPF研究和治疗进展,目标达到IPF疾病无恶化生存。