

特发性肺纤维化急性加重 感染和免疫因素作用尚不明确

▲ 同济大学附属上海市肺科医院 李惠萍



李惠萍 教授

特发性肺纤维化 (IPF) 发病率总体呈明显增长趋势, 确诊后中位生存期仅 3~5 年, 5 年生存率 30%~50%。临床上缺乏早期诊断手段, 一旦发现多为中、晚期。治疗上除肺移植外, 缺乏其他有效治疗手段。患者死亡多因病情突然恶化所致, 对于这种在病情相对稳定期突然出现的病情急剧恶化, 临床称之为 IPF 急性加重 (AE-IPF)。AE-IPF 可发生在 IPF 发展过程中的任何阶段, 病情凶险, 进展迅速, 病死率高, 预后极差。AE-IPF 高发生率和高病死率是影响 IPF 患者生存率和生活质量的最主要原因。

AE-IPF 与感染的关系

目前 AE-IPF 发病原因与机制尚不明确。2013 年 ATS/ERS 更新的 IIP 分类进一步明确了 AE-IPF 的定义: 即 IPF 患者病情不明原因的急性恶化, 并提出以下诊断标准: (1) 在数天至数周内 (通常 < 30 d) 气促症状加重; (2) 气体交换异常: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 225$; 或 PaO_2 下降 ($> 10 \text{ mmHg}$); (3) 影像学阴影增加; (4) 不能用感染、左心衰或肺栓

塞等其他原因解释。其他重要的文献也基本认同这一诊断标准, 认为 AE-IPF 是排除了已知感染后的病情急性加重。

但这些重要文献均不约而同地指出排除感染很困难, 尤其是某些临床难以发现的隐匿性感染, 如某些病毒感染, 特别是疱疹病毒, 因此也有观点认为 IPF 急性加重与感染密切相关。笔者长期的临床观

察发现 IPF 患者对“感冒”特别易感, 病情加重常常因“感冒”而诱发, 部分患者肺内病灶快速进展至急性呼吸窘迫综合征, 短期内导致死亡。AE-IPF 难以排除因感染所触发。

有报道认为, IPF 患者感染后可能诱发肺内炎症瀑布级联反应, 导致原有疾病基础上的急性加重。但目前感染因素在 AE-IPF 发病中的作用仍未能明确。

AE-IPF 与免疫失衡的关系

IPF 患者为何对“感冒”特别易感, 为何部分患者“感冒”后会迅速发生病情恶化? 是否存在免疫功能异常? 这些都是值得探讨的问题。

诸多研究提示, IPF 患者的固有免疫和适应性免疫确实不同于健康人, 以至于对各种病原体高度易感, 从而极易诱发病情的急性加重。

至于 AE-IPF 究竟如何启动, 如何快速进展, 哪些因素最为关键, 形成了怎样的细胞因子网络以及多种因素的相互作用如何, 都是需要进一步研究的问题。

弥漫性间质性肺病 2014-2015 年度盘点

▲ 中国医学科学院 北京协和医院 徐作军

特发性肺纤维化药物治疗

在特发性间质性肺炎中, IPF 的药物治疗一直是临床研究热点之一, 由于 IPF 的病因和发病机制不明, 因此有关 IPF 药物治疗研究一直处于进展缓慢状态, 但近年来有一些新的进展。2014 年 5 月在《新英格兰医学杂志》上同时发表了三个 RCT 研究 (PANTHER-IPF、ASCEND 和 INPULSIS 研究)。

PANTHER-IPF 研究发现, 与安慰剂相比, 使用 N-乙酰半胱氨酸并无明显获益。ASCEND 研究证实, 吡非尼酮能减慢 IPF 患者的病情进展, 主要表现在肺功能、活动耐量、无疾病进展生存期等方面。INPULSIS 研究结果表明, 尼达尼布能减慢 IPF 患者用力肺活量的下降, 即可减慢疾病的进展。

鉴于以上研究, 2015 年 7 月 ATS/ERS/JRS/ALAT 对 2011 年 IPF 诊治指南进行了更新。建议有条件的应用尼达尼布、吡非尼酮。

结缔组织疾病相关性间质性肺病

在弥漫性间质性肺病中, 由结缔组织疾病引起的占据着相当一部分比例。英国学者对类风湿性关节炎合并间质性肺病 (RA-ILD) 患者临床资料进行了总结, 发现 RA 中发生 ILD 的比例约为 5%~10%, 平均诊断 ILD 的年龄为 64 岁, 女性略多于男性 (1.1: 1), 抗环瓜氨酸肽抗体阳性是 RA 患者发生 ILD 的强烈预示指标。

另外, 男性、老年发生 RA、吸烟和类风湿因子阳性也是 RA-ILD 发生独立危险因素。约有 65% 的 RA-ILD 患者胸

部 HRCT 为普通型间质性肺炎。

另外, 针对临床上有部分患者具有结缔组织疾病特色, 但又不能明确诊断为结缔组织疾病的这类患者, ATS/ERS 于 2015 年 7 月推出《伴有结缔组织疾病特征的间质性肺病专家共识》。

结节病治疗药物研究

在欧洲进行的一项多中心随机对照研究显示, 虽然乌司奴单抗和戈利木单抗耐受性可, 但对于结节病无明显疗效。另一项在法国进行的关于沙利度胺治疗严重皮肤结节病的研究显示, 3 个月沙利度胺治疗对皮肤结节病无明显效果。

肺泡蛋白沉积症

肺泡蛋白沉积症 (PAP) 是由于肺泡巨噬细胞 GM-CSF 信号传导功能障碍所致的疾病,



徐作军 教授

成人多由于体内产生抗 GM-CSF 抗体, 而儿童多由于 GM-CSF 受体基因突变所致, 对待后者的治疗, 目前仅能依靠全肺灌洗。2014 年日本学者通过小鼠动物模型发现, 不论是野生型正常肺泡巨噬细胞还是经过基因矫正的肺泡巨噬细胞, 经直接注入 GM-CSF 受体基因缺失型小鼠肺脏后均可治愈 PAP, 这为今后细胞特异性治疗 PAP 提供了依据。

特发性肺纤维化与胃食管反流密切相关

▲ 上海交大医学院附属仁济医院 蒋捍东



蒋捍东 教授

近年研究发现, 胃食管反流 (GER) 是 IPF 发病的一个危险因素, GER 与间质性肺疾病之间的相关性逐渐受到临床医师的关注。

GER 是指十二指肠、胃内容物反流引起的一系列症候群, 包括食管综合征和食管外综合征。临床研究显示, IPF 患者 GER 发生率接近 90%, 明显高于其他类型 IPF 患者。且 IPF 患者支气管肺泡灌洗液中胆汁酸和胃蛋白酶检出率超过 60%, 表明非酸性反流在 IPF 中也非常普遍。

而对于 GER 与 AE-IPF 的关联研究发现, 部分 AE-IPF 患者在支气管肺泡灌洗液中胃蛋白酶水平高于非急性加重 IPF 患者, 尽管其他研究未证实发现 GER 在 AE-IPF 与非 AE-IPF 患者之间存在显著差异, 但至少说明部分 AE-IPF 患者存在较高水平 GER, 提示可能是引起部分患者急性加重 IPF 的一个诱因。需要注意的是, 仅有 50% 的 GER 患者出现反流症状, 说明隐性 GER 在 IPF 患者中发生较高, 不能仅从症状来判定该类患者是否存在 GER。

抗 GER 对于 IPF 的疗效已经受到临床广泛关注。已有研究显示, 抗反流治疗可能使 IPF 患者获益。

2015 年更新的 IPF 治疗国际指南中, 建议临床医师对 IPF 患者规律使用抗酸治疗 (有条件的推荐), 这项建议适用于所有的 IPF 患

者, 其以 IPF 为治疗指征而不是 GER。进一步阐明 GER 与 IPF 之间的关系, 将为 IPF 的防治策略提供新的思路 and 方向。

目前有关 GER 引起 IPF 的机制研究较匮乏, 有学者提出 GER 致肺损伤假说, 来阐释 GER 促进 IPF 发生发展的机制: 在具有易感倾向的人群中, 长期慢性微吸入反流内容物 (包括胃酸、胃蛋白酶和胆汁酸等) 损伤肺泡上皮, 导致组织异常修复, 最终引起肺纤维化 (图 1)。

既往多认为, 反流物中的胃酸是胃食管反流相关性肺部疾病的主要致病因子, 近年研究发现, 非酸性反流成分在 IPF 发生发展中也起到重要作用。笔者对此研究结果显示, 胃蛋白酶和多种胆汁酸组分能够刺激肺泡上皮细胞分泌纤维化因子, 诱导肺泡上皮细胞发生上皮-间质转化和肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化, 促进肺纤维化的发病。这提示临床, 在 IPF 患者中进行抗胃食管反流治疗, 应该同时控制酸性和非酸性反流。

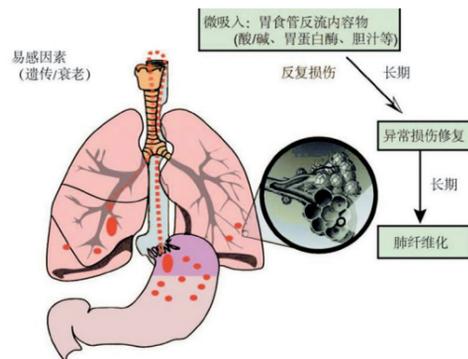


图 1 有学者提出的胃食管反流致肺损伤发生发展的机制