

(上接第22版)

## 特发性肺纤维化患者 不要等生命濒危时才想到肺移植

▲ 无锡人民医院胸外科 陈静瑜



陈静瑜 教授

1983年，多伦多大学Cooper医生成功为一名患者施行单肺移植，患者生存6年半余，标志着现代肺移植的开端，而该名患者恰是肺纤维化患者。

特发性肺纤维化(IPF)是一类慢性进行性加重的疾病，肺功能逐渐恶化，因呼吸衰竭或合并症而死亡。IPF患者的

自然病程呈现异质性，大多数患者表现为缓慢渐进性病程，几年内病情稳定。部分患者病情进展较为迅速，少部分患者经历一次或几次急性加重，进展为呼吸衰竭或死亡，患者中位生存期2~3年，相比较肺癌来说，肺纤维化可以说是一个不是肺癌的肺癌。

因为该病的凶险，欧美国家发现时，会及时地进行肺移植评估，以给患者排队等待肺源的时间。具体评估时机：(1)任何肺功能：有组织学或影像学证据的普通型间质性肺炎或非特异性间质性肺炎；(2)肺功能不全：用力肺活量<80%预计值，CO弥散量<40预计值；(3)存在任何肺疾病引起的呼吸困难或功能障碍；(4)

需要吸氧，甚至只在运动时；(5)对于炎症性间质性肺疾病，经过一段时间的药物治疗，呼吸困难、氧需求、肺功能无改善。

如果按照国外的移植标准，目前我国将有数千IPF患者可考虑肺移植，可惜目前患者考虑移植均是来得太晚，因为来得太晚导致生命濒危时，才考

虑肺移植，患者体质极度虚弱，术后往往因为心衰、或者无力咳嗽肺部感染等原因去世；或者太晚了许多患者等不到肺源就去世了。

因此，呼吸科医生必须忠告患者及家属不要生命濒危时才想到肺移植，科学宣传肺移植，及时转诊推荐肺移植。

### 具体肺移植时间

- ★ 随访6个月，用力肺活量下降超过10%（如果下降超过5%，也预示预后不佳，有时需要列入等待名单）。
- ★ 随访6个月，CO弥散量下降超过15%。
- ★ 6 min步行试验，氧饱和度低于88%或者距离少于250 m；或者随访6个月，距离下降超过50 m。
- ★ 右心导管或二维心脏超声证实的肺动脉高压。
- ★ 曾因呼吸功能下降，气胸或急性加重而住院。

## 特发性间质性肺炎的HRCT征象和病理相关

▲ 北京医院放射科 陈起航



陈起航 教授

2013年，美国胸科学会和欧洲呼吸学会对特发性间质性肺炎(IIP)分类进行了重新修订。新分类把IIP分为主要的、罕见的和不可分类三个大类，主要类型包括IPF、特发性非特异性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎和急性间质性肺炎；罕见的类型包括特发性淋巴瘤型间质性肺炎和特发性胸膜肺纤维增生症。

IPF组织学和影像学均呈UIP改变。其HRCT特点为肺内胸膜下和基底部网状阴影和

蜂窝影(图1)，常伴牵引性支气管扩张，病变分布于外周及下肺，通常呈灶性。当微结节、空气潴留、广泛磨玻璃影、实变影，病变呈中上肺或沿血管支气管分布为主要表现时应考虑其他诊断。病理上显示蜂窝影与HRCT基本一致，间质纤维化和纤维母细胞灶，对应CT的网状影和磨玻璃影。

**特发性非特异性间质性肺炎** 病理上分细胞亚型和纤维亚型，主要根据间质炎症和纤维化程度的差别。HRCT表现为两肺磨玻璃阴影，最常见呈两侧胸膜下对称性改变，大多数可见不规则网状影伴牵引性支气管扩张，而胸膜下相对正常的表现，蜂窝影罕见。

**呼吸性细支气管炎间质性肺炎** 吸烟者的一种常见肺内病变，其组织学特征性是呼吸性细支气管内或周围见含色素的巨噬细胞聚集，伴间质增厚。HRCT表现为小叶中心结节和磨玻璃影，以两上肺分布为主，可伴支气管壁增厚。

**脱屑性间质性肺炎** 大多数患者为吸烟者，组织学呈远端气腔的大量巨噬细胞聚集并弥漫受累，肺泡间隔的浆细胞浸润并增厚，纤维化不明显。HRCT可见广泛磨玻璃影，主要位于肺外周且中下肺更为多见，伴少许小叶中心性模糊结节影。

**隐源性机化性肺炎** 组织学特点为灶性机化性炎症伴细支气管阻塞，为较新鲜的肉芽组织所致，HRCT呈两肺内斑片状实变影(图2)，实变影内大多有充气支气管征，病灶主要分布于胸膜下或支气管周围，下肺野常见，常伴磨玻璃影；反晕征有助于本病的诊断。

**急性间质性肺炎** 组织学呈弥漫性肺泡损害，与ARDS相似，但后者有明确病因。HRCT最常见病表现为两肺磨玻璃影，无上肺或下肺、胸膜下或中心性分布差异，大多数伴实变影，主要见于下垂位。早期的磨玻璃影可呈两侧灶性分布，呈地图状分布。机化期主

要呈肺内血管支气管束扭曲和牵引性支气管扩张。

总之，HRCT具有极佳的显示肺内结构细节的能力，其表现与病理改变有一定相关性，是目前弥漫性肺部病变首选的无创性检查手段。

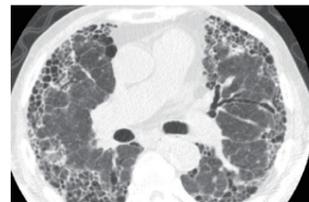


图1 IPF患者，HRCT示两胸膜下蜂窝影和网状影，左上叶舌段见牵引性支气管扩张

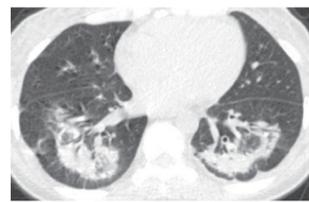


图2 隐源性机化性肺炎患者，HRCT示两下叶斑片状实变影，内见充气支气管征，病变两侧比较对称

## 抑制分泌蛋白 FSTL1可延缓小鼠肺纤维化

▲ 南开大学生命科学学院 宁文



宁文 教授

目前，关于IPF治疗仍缺乏有效的药物且相关研究并未取得突破性进展。

笔者实验室在前期研究中发现FSTL1在病理状态下表达上调，FSTL1通过调控纤维化核心信号——TGFβ信号的活性，参与上皮损伤、成纤维细胞间活化和两种细胞间的异常通讯，最终促进胶原等基质纤维大量积累和肺纤维化发生，是肺纤维化疾病治疗的潜在靶点。

为了进一步研究FSTL1在肺纤维化中的作用，笔者团队利用杂交瘤抗体技术和表位抗体库技术制备了抗FSTL1的单克隆抗体；通过TGF-β1诱导成纤维细胞表达ECM的体外模型和荧光素酶报告细胞系从38支单克隆抗体中筛选出2个可屏蔽FSTL1促纤维化功能的抗体；2个抗体均可特异性结合FSTL1蛋白并屏蔽FSTL1多种生物功能，是抗FSTL1中和性抗体。

研究发现，抗FSTL1中和性抗体可在体外抑制TGF-β1诱导的成纤维细胞活化和上皮细胞形态改变；在体内对博来霉素造模早期和中晚期的小鼠施以FSTL1中和性抗体使小鼠肺纤维化程度得到很好的缓解。

羟脯氨酸实验和HE染色结果均显示，中和性抗体实验组小鼠肺部胶原沉积和纤维化病灶的数量明显低于对照抗体组；而造模前对小鼠注射FSTL1中和性抗体则不会影响小鼠肺纤维化进程，可能与FSTL1在肺纤维化初始表达水平低相关。进一步研究发现，FSTL1中和性抗体可在博来霉素诱导的肺纤维化过程中促进肌成纤维细胞的凋亡。

以上结果显示，FSTL1中和性抗体可延缓并逆转纤维化进程，是肺纤维化疾病临床治疗的一个潜在抗体生物药。

