

第九章 间质性肺疾病



间质性肺疾病(interstitial lung diseases,ILDs)亦称作弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease,DPLD),是一组主要累及肺间质和肺泡腔,导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病。临床主要表现为进行性加重的呼吸困难、限制性通气功能障碍伴弥散功能降低、低氧血症以及影像学上的双肺弥漫性病变,ILD可最终发展为弥漫性肺纤维化和蜂窝肺,导致呼吸衰竭而死亡。

第一节 间质性肺疾病的分类

间质性肺疾病包括200多种急性和慢性肺部疾病,既有临床常见病,也有临床少见病,其中大多数疾病的病因还不明确。根据病因、临床和病理特点,2002年美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)将ILD按以下分类:①已知原因的ILD;②特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias,IIPs);③肉芽肿性ILD;④其他罕见ILD(表2-9-1)。其中特发性间质性肺炎是一组病因不明的间质性肺炎。2013年ATS/ERS将其分为三大类:①主要的特发性间质性肺炎;②少见的特发性间质性肺炎;③未能分类的特发性间质性肺炎(表2-9-2)。

表2-9-1 间质性肺疾病的临床分类

1. 已知原因的ILD

1.1 职业或家居环境因素相关

吸入有机粉尘——过敏性肺炎

吸入无机粉尘——石棉沉着病、硅沉着病、尘埃沉着病等

1.2 药物或治疗相关

药物如胺碘酮、博来霉素、甲氨蝶呤等,放射线治疗,高浓度氧疗

1.3 结缔组织疾病(connective tissue diseases,CTD)或血管炎相关

系统性硬皮病、类风湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮

ANCA相关性血管炎:坏死性肉芽肿血管炎、变应性肉芽肿血管炎、显微镜下多血管炎

2. 特发性间质性肺炎

3. 肉芽肿性ILD

结节病(sarcoidosis)

4. 罕见ILD

4.1 肺淋巴管平滑肌瘤病(pulmonary lymphangiomyomatosis,PLAM)

4.2 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis,PLCH)

4.3 慢性嗜酸性粒细胞性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia,CEP)

4.4 肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)

4.5 特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary haemosiderosis)

4.6 肺泡微石症(alveolar microlithiasis)

4.7 肺淀粉样变(pulmonary amyloidosis)

表 2-9-2 特发性间质性肺炎的分类

分类	临床-影像-病理诊断	相应影像和(或)组织病理形态学类型	
主要的 IIPs	慢性纤维化性 IP	特发性肺纤维化(IPF)	普通型间质性肺炎(UIP)
		特发性非特异性间质性肺炎(iNSIP)	非特异性间质性肺炎(NSIP)
	吸烟相关性 IP	呼吸性细支气管炎伴间质性肺疾病(RB-ILD)	呼吸性细支气管炎(RB)
		脱屑性间质性肺炎(DIP)	DIP
	急性/亚急性 IP	隐源性机化性肺炎(COP)	机化性肺炎(OP)
	急性间质性肺炎(AIP)	弥漫性肺泡损伤(DAD)	
罕见的 IIPs	特发性淋巴细胞性间质性肺炎(iLIP)	LIP	
	特发性胸膜肺实质弹力纤维增生症(iPPFE)	PPFE	
未分类的 IIPs			

注:IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; AIP: acute interstitial pneumonia; RB-ILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; DIP: desquamative interstitial pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis; UIP: usual interstitial pneumonia; DAD: diffuse alveolar damage

【诊断】

临床诊断某一种 ILD 是一个动态的过程,需要临床、放射和病理科医生的密切合作,根据所获得的完整资料对先前的诊断进行验证或修订(图 2-9-1)。

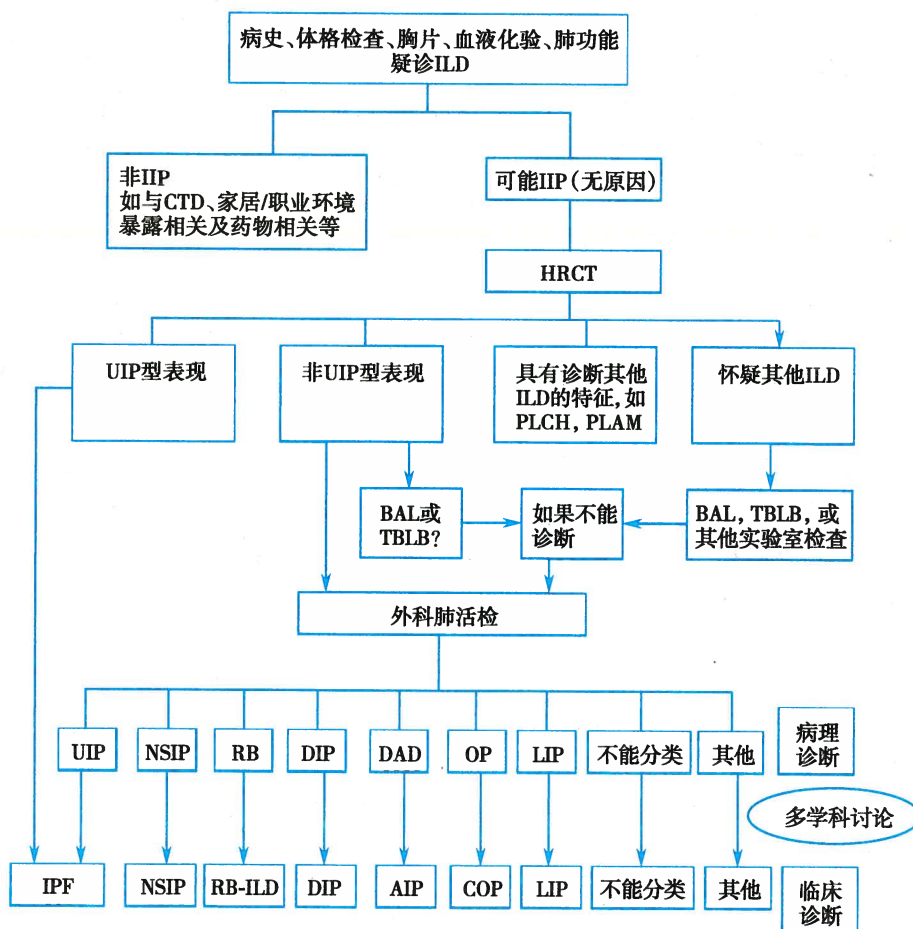


图 2-9-1 间质性肺疾病的诊断流程

UIP: 普通型间质性肺炎; RB: 呼吸性细支气管炎 (respiratory bronchiolitis); DAD: 弥漫性肺泡损伤 (diffuse alveolar damage); OP: 机化性肺炎 (organizing pneumonia)

(一) 临床表现

1. 症状 不同ILD其临床表现不完全一样,多数隐匿起病。呼吸困难是最常见的症状,疾病早期仅在活动时出现,随着疾病进展呈进行性加重。其次是咳嗽,多为持续性干咳,少有咯血、胸痛和喘鸣。如果病人还有全身症状如发热、盗汗、乏力、消瘦,皮疹、肌肉关节疼痛、肿胀、口干、眼干等,通常提示可能存在结缔组织疾病等。

2. 相关病史 重要的既往史包括心脏病、结缔组织疾病、肿瘤、脏器移植等;药物应用史,尤其一些可以诱发肺纤维化的药物,如胺碘酮、甲氨蝶呤等;家族史;吸烟史包括每天吸烟支数、烟龄及戒烟时间;职业或家居环境暴露史,宠物嗜好或接触史。这些病史的详细了解对于明确ILD的病因具有重要作用。

3. 体征

(1) 爆裂音或Velcro啰音:两肺底闻及的吸气末细小的干性爆裂音或Velcro啰音是ILD的常见体征,尤其是IPF,可能是常见,也是早期体征。

(2) 杵状指:是ILD病人一个比较常见的晚期征象,通常提示严重的肺结构破坏和肺功能受损,多见于IPF。

(3) 肺动脉高压和肺心病的体征:ILD进展到晚期,可以出现肺动脉高压和肺心病,进而表现发绀,呼吸急促, P_2 亢进,下肢水肿等征象。

(4) 系统疾病体征:皮疹、关节肿胀、变形等可能提示结缔组织疾病等。

(二) 影像学评价

绝大多数ILD病人X线胸片显示弥漫性浸润性阴影,但胸片正常也不能除外ILD。胸部高分辨率CT(HRCT)更能细致地显示肺实质异常的程度和性质,能发现X线胸片不能显示的病变,是诊断ILD的重要工具。ILD的HRCT表现包括弥漫性结节影、磨玻璃样变、肺泡实变、小叶间隔增厚、胸膜下线、网格影伴囊腔形成或蜂窝状改变,常伴牵拉性支气管扩张或肺结构改变。

(三) 肺功能

ILD病人以限制性通气功能障碍和气体交换障碍为特征,限制性通气功能障碍表现为肺容量包括肺总量(TLC)、肺活量(VC)和残气量(RV)均减少,肺顺应性降低。第一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)正常或增加。气体交换障碍表现为一氧化碳弥散量(DLCO)减少,(静息时或运动时)肺泡-动脉氧分压差 $[P_{(A-a)}O_2]$ 增加和低氧血症。

(四) 实验室检查

常规进行全血细胞学、尿液分析、生物化学及肝肾功能、红细胞沉降率(ESR)检查,结缔组织疾病相关的自身抗体如抗核抗体(ANA)、类风湿因子(RF)等及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)检查。酌情进行巨细胞病毒(CMV)或肺孢子菌(机会性感染),肿瘤细胞(怀疑肿瘤)等检查,这些检查对ILD的病因或伴随疾病具有提示作用。

(五) 支气管镜检查

纤维支气管镜检查并进行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)或(和)经支气管肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)对于了解弥漫性肺部渗出性病变的性质,鉴别ILD具有一定的帮助。正常支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞学分类为巨噬细胞 $>85\%$,淋巴细胞 $\leq 10\% \sim 15\%$,中性粒细胞 $\leq 3\%$,嗜酸性粒细胞 $\leq 1\%$ 。如果BALF细胞学分析显示淋巴细胞、嗜酸性粒细胞或中性粒细胞增加,各自具有特定的临床意义,能够帮助临床医生缩小鉴别诊断的范围。TBLB取材太小,不足以诊断ILD的特殊类型。新近发展起来的经支气管冷冻肺活检可以取得较大块的肺组织,观察肺脏的结构变化,对ILD进行诊断分型,显示出较好的临床应用前景。

(六) 外科肺活检

外科肺活检包括开胸肺活检(open lung biopsy, OLB)和电视辅助胸腔镜肺活检(video assisted thoracoscopy, VATS)。对于基于临床、胸部HRCT特征,甚至BAL和TBLB等不能明确诊断的ILD,通常



需要外科肺活检明确病理改变和确诊。

第二节 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎,组织学和(或)胸部 HRCT 特征性表现为 UIP,病因不清,好发于老年人。

【流行病学】

IPF 是临床最常见的一种特发性间质性肺炎,其发病率呈现上升趋势。美国 IPF 的患病率和年发病率分别是(14~42.7)/10 万人口和(6.8~16.3)/10 万人口。我国缺乏相应的流行病学资料,但是临床实践中发现近年来 IPF 病例呈明显增多的趋势。

【病理改变】

普通型间质性肺炎(UIP)是 IPF 的特征性病理改变类型。UIP 的组织学特征是病变呈斑片状分布,主要累及胸膜下外周肺腺泡或小叶。低倍镜下病变呈时相不一,表现纤维化、蜂窝状改变、间质性炎症和正常肺组织并存,致密的纤维瘢痕区伴散在的成纤维细胞灶。

【病因和发病机制】

迄今有关 IPF 的病因还不清楚。危险因素包括吸烟和环境暴露(如金属粉尘、木尘等),吸烟指数超过 20 包年,患 IPF 的危险性明显增加。还有研究提示了 IPF 与病毒感染(如 EB 病毒)的关系,但是病毒感染在 IPF 的确切作用不明确。IPF 常合并胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER),提示胃食管反流致微小吸入可能与 IPF 发病有关,但是二者之间的因果关系还不十分清楚。家族性 IPF 病例的报道提示 IPF 存在一定的遗传易感性,但是还没有特定的遗传异常被证实。

目前认为 IPF 起源于肺泡上皮反复发生微小损伤后的异常修复。在已知或未知的遗传/环境因素的多重持续损伤下,受损的肺上皮细胞启动“重编程”,导致细胞自噬降低,凋亡增加,上皮再生修复不足,残存细胞发生间充质样转化,呈现促纤维化表型,大量分泌促纤维化因子,形成促纤维化微环境,使成纤维细胞(fibroblasts)活化转变为肌成纤维细胞(myofibroblasts),产生过量的细胞外基质沉积,导致纤维瘢痕与蜂窝囊形成、肺结构破坏和功能丧失。

【临床表现】

多于 50 岁以后发病,呈隐匿起病,主要表现为活动性呼吸困难,渐进性加重,常伴干咳。全身症状不明显,可以有不适、乏力和体重减轻等,但很少发热。75% 有吸烟史。

约半数病人可见杵状指,90% 的病人可在双肺基底部分闻及吸气末细小的 Velcro 啰音。在疾病晚期可出现明显发绀、肺动脉高压和右心功能不全征象。

【辅助检查】

1. 胸部 X 线 通常显示双肺外带、胸膜下和基底部分布明显的网状或网结节模糊影,伴有蜂窝样变和下叶肺容积减低(图 2-9-2)。

2. 胸部 HRCT 可以显示 UIP 的特征性改变(图 2-9-3),诊断 UIP 的准确性大于 90%,因此 HRCT 已成为诊断 IPF 的重要方法,可以替代外科肺活检。HRCT 的典型 UIP 表现为:①病变呈网格改变,蜂窝改变伴或不伴牵拉支气管扩张;②病变以胸膜下、基底部分布为主。

3. 肺功能 主要表现为限制性通气功能障碍、弥散量降低伴低氧血症或 I 型呼吸衰竭。早期静息肺功能可以正常或接近正常,但运动肺功能表现 $P_{(A-a)}O_2$ 增加和氧分压降低。

4. 血液化验 血液涎液化糖链抗原(KL-6)增高,ESR、抗核抗体和类风湿因子可以轻度增高,但没有特异性。结缔组织疾病相关自身抗体检查有助于 IPF 的鉴别。

5. BALF/TBLB BALF 细胞分析多表现为中性粒细胞和(或)嗜酸性粒细胞增加。BAL 或 TBLB 对于 IPF 无诊断意义。

6. 外科肺活检 对于 HRCT 呈不典型 UIP 改变,诊断不清楚,没有手术禁忌证的病人应该考虑



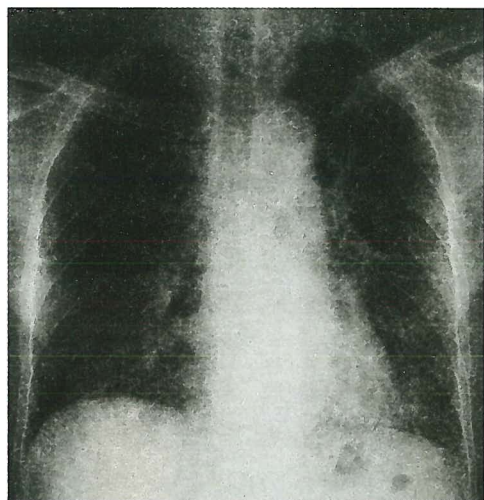


图2-9-2 特发性肺纤维化的胸部X线改变
胸片显示双肺弥漫网状影,胸膜下和底部尤为明显

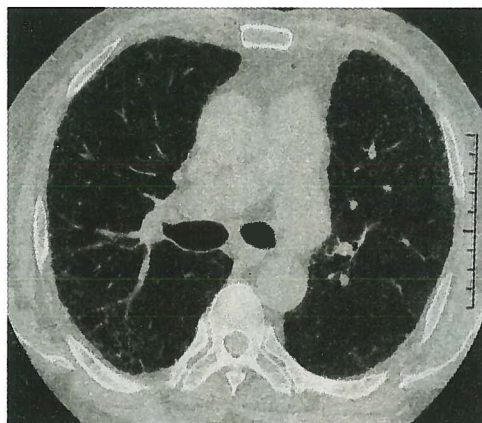


图2-9-3 特发性肺纤维化的胸部HRCT改变
胸部HRCT显示两肺外带胸膜下分布为主的斑片性网状模糊影,伴有蜂窝状改变

外科肺活检。IPF的组织病理类型是UIP,UIP的病理诊断标准为:①明显纤维化/结构变形伴或不伴蜂窝肺,胸膜下、间质分布;②斑片肺实质纤维化;③成纤维细胞灶。

【诊断】

1. IPF诊断遵循如下标准 ①ILD,但排除了其他原因(如环境、药物和结缔组织疾病等);
②HRCT表现为UIP型;或③联合HRCT和外科肺活检病理表现诊断UIP。

2. IPF急性加重(acute exacerbation of IPF) IPF病人出现新的弥漫性肺泡损伤导致急性或显著的呼吸困难恶化即为AE-IPF。诊断标准:①过去或现在诊断IPF;②1个月内发生显著的呼吸困难加重;③CT表现为UIP背景下出现新的双侧磨玻璃影伴或不伴实变影;④不能完全由心衰或液体过载解释。

【鉴别诊断】

IPF的诊断需要排除其他原因的ILD。UIP是诊断IPF的金标准,但UIP也可见于慢性过敏性肺炎、石棉沉着病、CTD等。过敏性肺炎多有环境抗原暴露史(如饲养鸽子、鹦鹉等),BAL细胞分析显示淋巴细胞比例增加。石棉沉着病、硅沉着病或其他职业尘肺多有石棉、二氧化硅或其他粉尘接触史。CTD多有皮疹、关节炎、全身多系统累及和自身抗体阳性。

IPF与其他类型IIP的鉴别见表2-9-3。

【治疗】

IPF不可能治愈,治疗目的是延缓疾病进展,改善生活质量,延长生存期。包括抗纤维化药物治疗、非药物治疗、合并症治疗、姑息治疗、疾病的监测、病人教育和自我管理。

1. 抗纤维化药物治疗 循证医学证据证明吡非尼酮(pirfenidone)和尼达尼布(nintedanib)治疗可以减慢IPF肺功能下降,为IPF病人带来希望。吡非尼酮是一种多效性的吡啶化合物,具有抗炎、抗纤维化和抗氧化特性。尼达尼布是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制血小板衍化生长因子受体(PDGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)以及成纤维细胞生长因子受体(FGFR)。两种药物作为抗纤维化药物,已开始临床用于IPF的治疗。N-乙酰半胱氨酸作为一种祛痰药,高剂量(1800mg/d)时具有抗氧化,进而抗纤维化作用,部分IPF病人可能有用。

2. 非药物治疗 IPF病人尽可能进行肺康复训练,静息状态下存在明显的低氧血症($\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$)病人还应该实行长程氧疗,但是一般不推荐使用机械通气治疗IPF所致的呼吸衰竭。

3. 肺移植 是目前IPF最有效的治疗方法,合适的病人应该积极推荐肺移植。



表 2-9-3 特发性间质性肺炎的临床、影像、病理及预后比较

临床-影像-病理诊断	IPF	NSIP	COP	DIP	RB-ILD	LIP	AIP
病程	慢性 (>12个月)	慢性 (数个月~数年)	亚急性 (<3个月)	亚急性/慢性 (数周~数月) 吸烟者	慢性	慢性 (>12个月)	急性 (1~2周)
发病年龄(岁)	>50	50	55	40~50	40~50	40~50	50
男:女	3:2	1:1	1:1	2:1	2:1	1:5	1:1
HRCT	外周、胸膜下、基底 部明显 网格,蜂窝肺,牵 拉性支气管/细支 气管扩张,肺结构 变形	外周、胸膜下、基 底部,对称 磨玻璃影,可有网 格,实变(不常 见),偶见蜂窝肺	胸膜下、支气管 周围 斑片实变,常常多 发,伴磨玻璃影; 结节	弥漫,外周、基底 部明显 磨玻璃影,伴网格	弥漫 斑片磨玻璃影,小 叶中心结节,气体 陷闭,支气管和细 支气管壁增厚	弥漫,基底部明显 磨玻璃影,小叶中 心结节,索条影, 薄壁囊腔	弥漫,两侧 斑片实变,主要影 响重力依赖区,斑 片磨玻璃影,间或 有正常小叶,支气 管扩张,肺结构 变形
组织学类型	UIP	NSIP	OP	DIP	RB-ILD	LIP	DAD
组织学特征	时相不一,斑片、 胸膜下纤维化,成 纤维细胞灶	时相一致,轻到中 度间质炎症	肺泡腔内机化,呈 斑片分布,肺泡结 构保持	肺泡腔巨噬细胞 聚集,肺泡间隔炎 症、增厚	轻度纤维化,黏膜 下淋巴细胞渗出, 斑片、细支气管 中心分布,肺泡 管内色素巨噬细 胞聚集	密集的间质淋巴 细胞渗出,II型肺 泡上皮增生,偶见 淋巴滤泡	早期:时相一致,肺 泡间隔增厚,肺泡 腔渗出,透明膜 后期:机化,纤维化
治疗	对激素或细胞毒 制剂反应差	对激素反应较好	对激素反应好	戒烟/激素效果好	戒烟/激素效果好	对激素反应好	对激素的效果不 清楚
预后	差,5年病死率 50%~80%	中等,5年病死率 <10%	好,很少死亡	好,5年病死率5%	好,5年病死率5%	中等	差,病死率>50%, 且多在发病后1~ 2个月内死亡

4. 合并症治疗 积极治疗合并存在的胃-食管反流及其他合并症,但是对 IPF 合并的肺动脉高压多不推荐给予波生坦等进行针对性治疗。

5. IPF 急性加重的治疗 由于 IPF 急性加重病情严重,病死率高,虽然缺乏随机对照研究,临床上仍然推荐高剂量激素治疗。氧疗、防控感染、对症支持治疗是 IPF 急性加重病人的主要治疗手段。一般不推荐使用机械通气治疗 IPF 所致的呼吸衰竭,但酌情可以使用无创机械通气。

6. 对症治疗 减轻病人因咳嗽、呼吸困难、焦虑带来的痛苦,提高生活质量。

7. 加强病人教育与自我管理,建议吸烟者戒烟,预防流感和肺炎。

【自然病程与预后】

IPF 诊断后中位生存期为 2~3 年,但 IPF 自然病程及结局个体差异较大。大多数病人表现为缓慢逐步可见的肺功能下降;少数病人在病程中反复出现急性加重;极少数病人呈快速进行性发展。影响 IPF 病人预后的因素包括:呼吸困难、肺功能下降和 HRCT 纤维化及蜂窝样改变的程度,6 分钟步行试验(6MWT)的结果,尤其是这些参数的动态变化。基线状态下 DLCO<40% 预计值和 6MWT 时 SpO₂<88%, 6~12 个月内 FVC 绝对值降低 10% 以上或 DLCO 绝对值降低 15% 以上都是预测死亡风险的可靠指标。

第三节 结节病

结节病(sarcoidosis)是一种原因不明的多系统累及的肉芽肿性疾病,主要侵犯肺和淋巴系统,其次是眼部和皮肤。

【流行病学】

由于部分病例无症状和可以自然痊愈,所以没有确切的流行病学数据。结节病多发于中青年(<40 岁),女性发病稍高于男性,患病率从不足 1/10⁵到高于 40/10⁵都有报道,以斯堪的纳维亚和美籍非洲人群的患病率最高,寒冷地区多于热带地区,黑种人多于白种人,呈现出明显的地区和种族差异。

【病因和发病机制】

1. 遗传因素 结节病的临床表型以及患病的种族差异提示遗传因素的作用,家族和病例对照研究证实与结节病易感和表型关系最为密切的基因位于 6 号染色体的 MHC 区域。其他候选基因如细胞因子、化学趋化因子受体等均不具备可重复性,功能的有效性未能得到证实。

2. 环境因素 伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acne*)、结核和其他分枝杆菌等作为结节病的可能病因没有被证实。迄今没有感染性病因或其他因素被一致证明与结节病的发病相关。

3. 免疫机制 结节病以受累脏器,尤其是肺脏的非干酪样坏死性肉芽肿为病理特点,病变组织聚集大量激活的 Th1 型 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞是其特征性免疫异常表现。

结节病的确切病因和发病机制还不清楚。目前观点是遗传易感者受特定的环境抗原刺激,抗原呈递细胞吞噬处理抗原,经 II 类白细胞相关抗原(HLA)分子传递到 CD4⁺细胞的 T 细胞受体(TCR),诱发受累脏器局部产生 Th1 型免疫反应,导致细胞聚集、增生、分化和肉芽肿形成;同时产生的白介素 IL-2、IL-12、IL-18、IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子和化学趋化因子促进肉芽肿形成。

【病理】

结节病的特征性病理改变是非干酪样上皮样细胞性肉芽肿,主要由高分化的单核-吞噬细胞(上皮样细胞和巨细胞)与淋巴细胞组成。巨细胞可以有包涵体如舒曼小体(Schauman bodies)和星状小体(asteroid bodies)。肉芽肿的中心主要是 CD4⁺淋巴细胞,而外周主要是 CD8⁺淋巴细胞。结节病性肉芽肿或消散,或发展成纤维化。在肺脏 75% 的肉芽肿沿淋巴管分布,接近或位于支气管血管鞘、胸膜下或小叶间隔,开胸肺活检或尸检发现半数以上累及血管。

【临床表现】

结节病的临床过程表现多样,与起病的急缓和脏器受累的不同以及肉芽肿的活动性有关,还与种



族和地区有关。

(一) 急性结节病

急性结节病(Löfgren syndrome)表现为双肺门淋巴结肿大,关节炎和结节性红斑,常伴有发热、肌肉痛、不适。85%的病人于一年内自然缓解。

(二) 亚急性/慢性结节病

约50%的结节病无症状,为体检或胸片偶尔发现。

1. 系统症状 约1/3病人可以有非特异性表现,如发热、体重减轻、无力、不适和盗汗。

2. 胸内结节病 90%以上的结节病累及肺脏。临床表现隐匿,30%~50%有咳嗽、胸痛或呼吸困难,20%有气道高反应性或伴喘鸣音。

3. 胸外结节病

(1) 淋巴结:30%~40%能触及淋巴结肿大,不融合,可活动,无触痛,不形成溃疡和窦道,以颈、腋窝、肱骨内上髁、腹股沟淋巴结最常受累。

(2) 皮肤:25%累及皮肤,表现皮肤结节性红斑(多位于下肢伸侧,6~8周内消散)、冻疮样狼疮(lupus pernio)和皮下结节等。

(3) 眼:11%~83%累及眼部,以葡萄膜炎最常见。

(4) 心脏:尸检发现30%累及心脏,但临床只发现5%,主要表现为心律失常、心力衰竭或猝死。

(5) 内分泌:2%~10%有高钙血症,高尿钙的发生率大约是其3倍。高钙血症与激活的巨噬细胞和肉芽肿使 $1,25-(OH)_2D_3$ 的产生调节障碍有关。

(6) 其他系统:肌肉骨骼、神经、腮腺、肝脏、胃肠、血液、肾脏以及生殖系统等均可受累。

【辅助检查】

(一) 影像学检查

1. 胸部X线检查 90%以上的病人表现为X线胸片异常,胸片是提示诊断的敏感工具,双侧肺门淋巴结肿大(BHL)(伴或不伴右侧气管旁淋巴结肿大)是最常见的征象(图2-9-4)。临床上通常根据后前位X线胸片对结节病进行分期(表2-9-4),目前对这种分期尚存在争议。

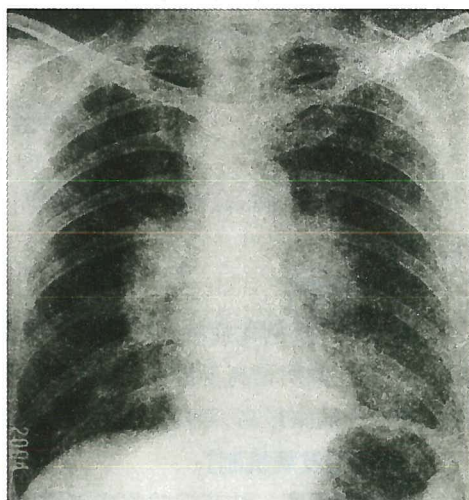


图2-9-4 结节病I期的胸部X线征象
36岁病人,体检胸片发现双侧肺门淋巴结肿大,诊断结节病I期

表2-9-4 结节病的胸部X线分期

分期	表现
0	无异常X线表现
I	双侧肺门淋巴结肿大,无肺部浸润影
II	双侧肺门淋巴结肿大,伴肺部网状、结节状或片状浸润影
III	肺部网状、结节状或片状浸润影,无双侧肺门淋巴结肿大
IV	肺纤维化,蜂窝肺,肺大疱,肺气肿

2. 胸部CT/HRCT HRCT的典型表现为沿着支气管血管束分布的微小结节,可融合成球。其他异常有磨玻璃样变、索条带影、蜂窝肺、牵拉性支气管扩张及血管或支气管的扭曲或变形。病变多侵犯上叶,肺底部相对正常。可见气管前、气管旁、主动脉旁和隆突下区的淋巴结肿大(图2-9-5)。

3. ^{67}Ga 核素显像 肉芽肿活性巨噬细胞摄取 ^{67}Ga 明显增加,肉芽肿性病变可被 ^{67}Ga 显示,除显示Panda和Lamba图像具有诊断意义外,通常无诊断特异性,但可以帮助判断结节病的活动性。

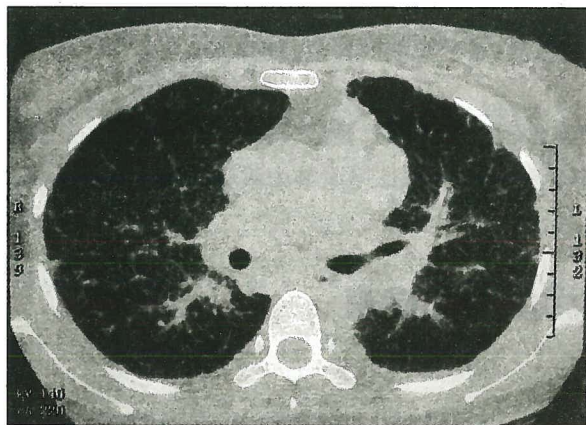


图2-9-5 结节病的胸部HRCT表现

显示许多微小结节沿淋巴管走行,位于支气管血管旁间质,小叶间隔和胸膜下。纵隔和肺门淋巴结肿大

sonography, EBUS) 活检得到诊断,这些检查的诊断率较高,风险低,成为目前肺结节病的重要确诊手段。一般不需要纵隔镜或外科肺活检。

(四) 血液检查

ACE 由结节病肉芽肿的内上皮细胞产生,血清 ACE 水平反映体内肉芽肿负荷,可以辅助判断疾病活动性,因缺乏足够的敏感性和特异性,不能作为诊断指标。其他疾病活动指标包括血清可溶性白介素-2 受体(sIL-2R),血钙增高等。

(五) 结核菌素试验

对 PPD 5TU 的结核菌素皮肤试验无或弱反应是结节病的特点,可以用来鉴别结核和结节病。

【诊断】

结节病的诊断应符合三个条件:①临床和胸部影像表现与结节病相符合;②活检证实有非干酪样坏死性类上皮肉芽肿;③除外其他原因。

建立诊断以后,还需要判断疾病累及的脏器范围、分期(如上述)和活动性。活动性判断缺乏严格的标准。起病急、临床症状明显、病情进展较快、重要脏器受累、血清 ACE 增高等,提示属于活动期。

【鉴别诊断】

应与下列疾病鉴别:

1. 肺门淋巴结结核 病人较年轻,结核菌素试验多阳性。肺门淋巴结肿大一般为单侧性,有时伴有钙化,可见肺部原发病灶。CT 可见淋巴结中心区有坏死。

2. 淋巴瘤 多有发热、消瘦、贫血、胸腔积液等。常累及上纵隔、隆突下等处的纵隔淋巴结,大多为单侧或双侧不对称肿大,淋巴结可呈现融合。结合其他检查及活组织检查可作鉴别。

3. 肺门转移性肿瘤 肺癌和肺外肿瘤转移至肺门淋巴结,均有相应的症状和体征。对可疑原发灶进行进一步的检查可助鉴别。

4. 其他肉芽肿病 过敏性肺炎、铍肺、硅沉着病以及感染性、化学性因素所致的肉芽肿,结合临床资料及相关检查的综合分析有助于与结节病进行鉴别。

【治疗】

结节病的自然缓解率在 I 期是 55% ~ 90%, II 期 40% ~ 70%, III 期 10% ~ 20%。因此,无症状和肺功能正常的 I 期结节病无需治疗;无症状和病情稳定的 II 期和 III 期,肺功能轻微异常,也不需要治疗。结节病出现明显的肺内或肺外症状,尤其累及心脏、神经系统等,需要使用全身糖皮质激素治疗。常用泼尼松 0.5mg/(kg·d),连续 4 周,随病情好转逐渐减量至维持量,通常为 5 ~ 10mg,疗程 6 ~ 24 个月。长期服用糖皮质激素者,应严密观察激素的不良反应。当糖皮质激素不能耐受或治疗无效,可

考虑使用其他免疫抑制剂如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤,甚至英夫利昔单抗(infliximab)。结节病的复发率较高,因此,结节病治疗结束后也需要每3~6个月随访一次,至少3年或直至病情稳定。

【预后】

预后与结节病的临床类型有关。急性起病者,经治疗或自行缓解,预后较好;而慢性进行性、多脏器功能损害、肺广泛纤维化等则预后较差,总病死率1%~5%。死亡原因常为呼吸功能不全或心脏、中枢神经系统受累所致。

第四节 其他间质性肺疾病

一、过敏性肺炎

过敏性肺炎(HP)也称外源性过敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis, EAA),是指易感个体反复吸入有机粉尘抗原后诱发的一种主要通过细胞免疫和体液免疫反应介导的肺部炎症反应性疾病。以淋巴细胞渗出为主的慢性间质性肺炎,细胞性细支气管炎(气道中心炎症)和散在分布的非干酪样坏死性肉芽肿为特征性病理改变。农民肺是HP的典型形式,是农民吸入霉干草中的嗜热放线菌或热吸水链霉菌孢子所致。吸入含动物蛋白的羽毛和排泄物尘埃引起饲鸟者肺(如鸽子肺、鸚鵡肺),生活在有嗜热放线菌污染的空调或湿化器的环境引起空调器肺等。各种病因所致HP的临床表现相同,可以是急性、亚急性或慢性。

急性形式是最常见和具有特征的表现形式。一般在职业或家居环境抗原接触后4~8小时出现畏寒、发热、全身不适伴胸闷、呼吸困难和咳嗽。如果脱离抗原接触,病情可于24~48小时内恢复。如果持续暴露,反复急性发作导致几周或几个月内逐渐出现持续进行性发展的呼吸困难,伴体重减轻,表现为亚急性形式。慢性形式是长期暴露于低水平抗原或急性或亚急性反复发作后的结果,主要表现为进行性发展的呼吸困难伴咳嗽和咳痰及体重减轻,肺底部可以闻及吸气末Velcro啰音,少数有杵状指。

根据明确的抗原接触史,典型的症状发作特点,胸部HRCT具有细支气管中心结节,斑片磨玻璃影间或伴实变,气体陷闭形成的马赛克征象等特征性表现,BALF检查显示明显增加的淋巴细胞,可以作出明确的诊断。TBLB取得的病理资料能进一步支持诊断,通常不需要开胸肺活检。

根本的治疗措施是脱离或避免抗原接触。急性重症伴有明显的肺部渗出和低氧血症,激素治疗有助于影像学 and 肺功能明显改善。

二、嗜酸性粒细胞性肺炎

嗜酸性粒细胞性肺炎是一种以肺部嗜酸性粒细胞浸润伴有或不伴有外周血嗜酸性粒细胞增多为特征的临床综合征,既可以是已知原因所致,如Loeffler综合征、热带肺嗜酸性粒细胞增多、变应性支气管肺曲霉病、药物或毒素诱发,又可以是原因不明的疾病,如急性嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎,变应性肉芽肿血管炎。

慢性嗜酸性粒细胞性肺炎(CEP)的发病原因不明,最常发生于中年女性,通常于数周或数月内出现呼吸困难、咳嗽、发热、盗汗、体重减轻和喘鸣,呈现亚急性或慢性病程。X线胸片的典型表现有肺外带的致密肺泡渗出影,中心带清晰,这种表现称作“肺水肿反转形状”(photographic negative of pulmonary edema),而且渗出性病变多位于上叶。80%的病人有外周血嗜酸性粒细胞增多。血清IgE增高也常见。如果病人有相应的临床和影像学特征,BALF嗜酸性粒细胞大于40%,高度提示嗜酸性粒细胞性肺炎。治疗主要采用糖皮质激素。

三、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症

肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(PLCH)是一种吸烟相关的ILD,多发生于成年人,临床罕见。病变以呈细支气管中心分布的朗格汉斯细胞渗出形成的肉芽肿性改变,并机化形成“星形”纤维化病灶,伴囊腔形成为病理改变特征。起病隐匿,表现为咳嗽和呼吸困难,1/4为胸部影像偶然发现,也有



部分病人因气胸就诊发现。X线胸片显示结节或网格结节样渗出性病变,常分布于上叶和中叶肺,肋膈角清晰。HRCT特征性地表现为多发的管壁厚薄不等的不规则囊腔,早期多伴有细支气管周围结节(直径1~4mm),主要分布于上、中肺野。主要涉及上中肺野的多发性囊腔和结节或BALF朗格汉斯细胞(OKT6或抗CD1a抗体染色阳性)超过5%高度提示PLCH的诊断。治疗为首先劝告病人戒烟。对于严重或进行性加重的病人,尽管已经戒烟,还需要应用糖皮质激素。

四、肺淋巴管平滑肌瘤病

肺淋巴管平滑肌瘤病(PLAM)是一种临床罕见病,可以散发,也可以伴发于遗传疾病复合型结节性硬化病(tuberous sclerosis complex, TSC)。散发的PLAM几乎只发生于育龄期妇女。病理学以肺泡壁、细支气管壁和血管壁的一类平滑肌细胞(LAM细胞, HMB-45⁺)呈弥漫性或结节性增生,导致局限性肺气肿或薄壁囊腔形成,最终导致广泛的蜂窝肺为特征。

临床上主要表现为进行性加重的呼吸困难、反复出现的气胸和乳糜胸,偶有咯血。肺功能呈现气流受限和气体交换障碍,有时伴有限制性通气功能障碍。胸部HRCT特征性地显示大小不等的薄壁囊腔(直径2~20mm)弥漫性分布于两侧肺脏。LAM与PLCH在CT上的主要区别是PLCH一般不影响肋膈角,囊腔壁更厚,疾病早期有更多的结节。

对于PLAM尚无有效的治疗方法。目前临床上还在使用的孕激素治疗并没有研究证实有效。近来研究显示免疫抑制剂西罗莫司(雷帕霉素)可以使一些病人的肺功能稳定或改善。终末期PLAM可以考虑肺移植。

五、肺泡蛋白沉着症

肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)以肺泡腔内积聚大量的表面活性物质为特征,主要是由于体内存在的抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)自身抗体导致肺泡巨噬细胞对表面活性物质的清除障碍所致。隐匿起病,10%~30%诊断时无症状。常见症状是呼吸困难伴咳嗽,偶有咳痰。X线胸片显示两侧弥漫性的肺泡渗出,分布于肺门周围,形成“蝴蝶”(butterfly)样图案。经常是广泛的肺部渗出与轻微的临床症状不相符合,胸部HRCT特征性的表现:①磨玻璃影与正常肺组织截然分开,形成“地图”(geographic)样图案;②小叶间隔和小叶内间隔增厚,形成多边形或“不规则铺路石”(crazy paving)样图案。特征性生理功能改变是肺内分流导致的严重低氧血症。BAL回收液特征性地表现为奶白色,稠厚且不透明,静置后沉淀分层,BALF细胞或TBLB组织的过碘酸雪夫(PAS)染色阳性和阿辛蓝染色阴性可以证实诊断。

1/3的病人可以自行缓解。对于有明显呼吸功能障碍的病人,全肺灌洗是首选和有效的治疗。近来发现部分病人对GM-CSF替代治疗的反应良好。

六、特发性肺含铁血黄素沉着症

特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH)的发病原因不明,多发生于儿童和青少年,以反复发作的弥漫性肺泡出血,导致咯血、呼吸困难和缺铁性贫血为临床特点。胸部X线的典型表现是两肺中、下肺野弥漫性分布的边缘不清的斑点状阴影。

诊断主要根据发复的咯血、肺内弥漫分布的边缘不清的斑点状阴影及继发的缺铁性贫血作出初步诊断。常规进行BAL检查确诊有无肺泡出血,并可以发现隐匿性出血。BALF发现游离红细胞或含吞噬红细胞的肺泡巨噬细胞提示近期肺泡出血,发现许多含铁血黄素巨噬细胞提示远期肺泡出血。同时也应该常规检测循环自身免疫抗体(如anti-GBM、ANCA、ANA、RF等)以除外其他原因所致的弥漫性肺泡出血。

一般而言,IPH的临床过程比较轻,尤其在成年人,25%可以自行缓解。但是弥漫性肺泡出血可导致死亡。治疗以支持治疗为主。糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺治疗对于改善急性加重期的预后和预防反复出血有益,但是尚无确定的疗效判断指征。