

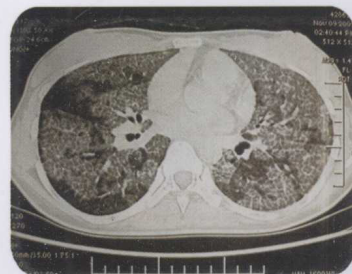
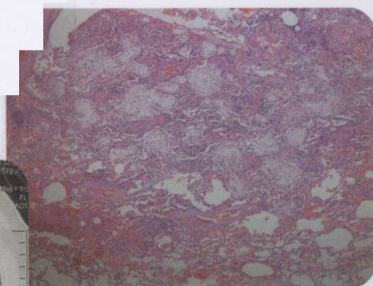
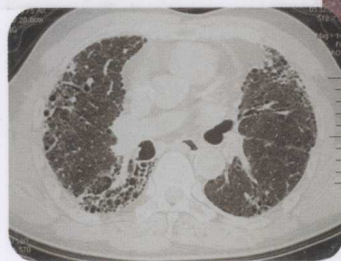
临床

病理

影像

实用间质性肺疾病

● 主编 蔡后荣 李惠萍



实用间质性肺疾病

PRACTICAL INTERSTITIAL LUNG DISEASES

主 编 蔡后荣 李惠萍

副 主 编 张湘燕 孟凡青

作者名单 (按姓氏汉语拼音字头排序)

- | | | | |
|-----|-------------------------|-----|--------------------------|
| 蔡后荣 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 | 任振义 | 杭州市第一人民医院呼吸科 |
| 曹孟淑 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 | 孙永昌 | 首都医科大学附属北京同仁医院呼吸科 |
| 曹 敏 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 | 王海明 | 江苏省中医院呼吸科 |
| 陈 宝 | 同济大学附属上海市肺科医院呼吸科 | 王仁贵 | 北京世纪坛医院放射中心(北京大学第九临床医学院) |
| 程晓明 | 第三军医大学新桥医院呼吸科 | 文高燕 | 江苏省中医院呼吸科 |
| 代华平 | 首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所 | 肖永龙 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 |
| 代静泓 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 | 徐凯峰 | 中国协和医科大学北京协和医院呼吸科 |
| 丁 辉 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 | 杨文杰 | 天津市中心医院呼吸科 |
| 高占成 | 北京大学人民医院呼吸科 | 王 伟 | 首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所 |
| 何 荷 | 同济大学附属上海市肺科医院呼吸科 | 张湘燕 | 贵州省人民医院呼吸科 |
| 李海潮 | 北京大学第一医院呼吸科 | 张英为 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 |
| 李惠萍 | 同济大学附属上海市肺科医院呼吸科 | 赵 阳 | 江苏省中医院呼吸科 |
| 孟凡青 | 南京大学医学院附属鼓楼医院病理科 | 周凤秋 | 南通大学附属医院呼吸科 |
| 苗立云 | 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科 | 周贤梅 | 江苏省中医院呼吸科 |
| 聂立功 | 北京大学第一医院呼吸科 | | |

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

实用间质性肺疾病/蔡后荣等主编. —北京:人民卫生出版社,2010.6

ISBN 978 - 7 - 117 - 12756 - 1

I. ①实… II. ①蔡… III. ①间质浆细胞性肺炎 - 诊疗 IV. ①R563.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第060028号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

实用间质性肺疾病

主 编: 蔡后荣 李惠萍

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23 插页: 20

字 数: 744千字

版 次: 2010年6月第1版 2010年6月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12756-1/R·12757

定 价: 79.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

间质性肺疾病的病因复杂,病种繁多,许多病种发病率低,甚至罕见。由于众多不同病种具有相似的临床表现和胸部影像学改变,使得间质性肺疾病的临床诊断和鉴别诊断相当困难。肺活检病理诊断是确定间质性肺疾病特异性诊断的有效手段,外科肺活检病理曾被视为间质性肺疾病诊断的“金标准”,但因取材部位的局限性、病理医生的不同观点以及手术给患者带来的风险等诸多因素的影响,使得其诊断价值受到了国内外专家的质疑;在国内,外科肺活检并不易被患者所接受,即使有了肺活检材料,也会因不了解间质性肺疾病病理特点,不能做出合适的病理诊断,给临床的诊断和治疗带来困难。

近 10 年来影像学技术的快速发展,特别是胸部高分辨率 CT(HRCT)的临床运用,使临床医生对于不同类型间质性肺疾病的 CT 表现有了更深入的认识,提高了对间质性肺疾病的正确诊断率,使部分患者免于肺活检。临床医师掌握好 HRCT 判读和分析技能,可充分发挥 HRCT 在间质性肺疾病的临床诊断路径中的重要作用,缩小鉴别诊断的范围,结合临床背景,可对部分间质性肺疾病做出正确临床诊断,并在目前提倡的间质性肺疾病临床-影像-病理诊断中发挥主导作用。

国内先后曾出版了几部间质性肺疾病专著,这些书籍对间质性肺疾病诊断和治疗知识的推广、传播和提高无疑起到了很大的促进作用。但这些专著均以文字介绍为主,所附胸部影像学 and 病理学图片比较少,远不能满足临床的需求。鉴于此,我们根据临床医疗实践、教学和科研需要,组织有关的专家收集有关病理、影像学资料,结合自己的实践经验,参考近年来相关文献和参考书,编写了这部图文并茂,临床实用性强的间质性肺疾病专著。

在编写本专著时,除介绍各种间质性肺疾病的临床诊断和治疗外,特别注意突出以下特点:①以文字描述和胸部 X 线和 CT 图片分析相结合,系统介绍各种间质性肺疾病胸部影像学变化,在选择各种疾病的 X 线和 HRCT 图片时注意兼顾典型性和多样性,希望对临床医师及影像学医师的阅片有一定的帮助。②结合病理学图片及文字描述重点介绍各种间质性肺疾病的主要病理学改变,以便临床医师及影像学医师了解间质性肺疾病临床和影像的病理基础。

由于各专题之间存在着一定的联系和交叉,内容不免出现重复,加上编者的经验有限,所收集到的有关病种病理和影像学图片也有限,难免有疏漏之处,恳求同道提出批评指正。也非常希望有兴趣的同道在今后的临床工作中留意收集、保留,并与我们一起于再版时加以补充、完善。

本书的编辑过程中,书中病理图片及图注承蒙南京大学医学院附属鼓楼医院病理科孟凡青主任审阅,并提供了大量珍贵病理资料,在此特别感谢。

最后衷心感谢为本书撰稿的各位作者的大力支持!

蔡后荣 李惠萍

2010 年 5 月

目 录

第一部分 间质性肺疾病总论

第一章	间质性肺疾病的概念和分类	3
第二章	间质性肺疾病的病理诊断	12
第三章	间质性肺疾病的临床诊断路径	20
第四章	间质性肺疾病胸部 CT 的分析和判断	30
第五章	间质性肺疾病的肺活体组织检查	45
第六章	间质性肺疾病的支气管肺泡灌洗检查	50

第二部分 间质性肺疾病各论

第七章	特发性肺纤维化	63
第八章	非特异性间质性肺炎	81
第九章	急性间质性肺炎	91
第十章	隐源性机化性肺炎	98
第十一章	其他特发性间质性肺炎	112
第十二章	肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症	122
第十三章	外源性过敏性肺泡炎	130
第十四章	弥漫性泛细支气管炎	141
第十五章	淋巴管肌瘤病	149
第十六章	结节病	157
第十七章	嗜酸性粒细胞性肺病	174
第十八章	肺泡蛋白沉积症	193
第十九章	原发性细支气管炎	204
第二十章	肺肿瘤性病变	210
第二十一章	特发性肺含铁血黄素沉着症	236
第二十二章	Goodpasture 综合征	243
第二十三章	肺血管炎	249
第二十四章	结缔组织病肺部表现	265
第二十五章	肺水肿	308
第二十六章	肺泡微结石症	318
第二十七章	职业相关性间质性肺疾病	324
第二十八章	肺淋巴组织增生性疾病	345
第二十九章	原发性支气管肺淀粉样变	359

第一部分

间质性肺疾病

总论

实用间质性肺疾病

间质性肺疾病的概念和分类

第一节 间质性肺疾病的概念

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是一组以肺泡单位的炎症和间质纤维化为基本病变的异质性非肿瘤和非感染性肺部疾病的总称,现又称为弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD)。ILD最初是在1975年美国第18届Aspen肺科讨论会以间质性肺疾病(ILD)作为征集临床研究课题,开始使用这一术语。此后,ILD被广泛用于相关的文献和书籍之中。1985年希氏内科学和1987年哈氏内科学都在使用这一术语介绍相关疾病。1999年英国胸科学会弥漫性实质性肺疾病诊断和治疗指南中,选用弥漫性实质性肺疾病的术语替代ILD,2002年美国胸科学会/欧洲呼吸学会选用弥漫性实质性肺疾病,视其为ILD的同义词。在2008年英国胸科学会的最新相关指南中又重新选择了ILD的术语。在国内,更多医师知晓的术语为ILD,本书仍然选择ILD。笔者认为,在理解其准确含义的前提下,可将ILD和弥漫性实质性肺疾病视为同义词。

在解剖上,肺间质是指肺泡上皮细胞与毛细血管内皮细胞基底膜之间的间隙(图1-1-1),含肺泡隔内血管和淋巴周围组织,并包括细支气管和支气管周围组织。以往认为ILD是指肺泡上皮基底膜与毛细血管内皮基底膜间隙发生的病变,认为病变的靶位及起始部位位于肺间质,最初为了与肺泡腔内实质性病变如病原体引起的肺炎相区别,提出了间质性肺疾病的命名。现在认为ILD病变起始部位与肺泡上皮细胞和肺泡炎有关,其病变不仅累及位于肺泡-毛细血管基膜之间的肺间质,同时也累及细支气管、肺泡实质、血管、淋巴管和胸膜等。因此,先后有学者建议用“弥漫性肺炎症疾病”,“弥漫性浸润型肺疾病”和“弥漫性实质性肺疾病”等多个术语来替代ILD。目前弥漫性实质性肺疾病(DPLD)逐渐成为描述这类疾病更流行的术语,但也有不少专家

和学者仍然喜欢使用ILD或弥漫性肺疾病(diffuse lung disease)。

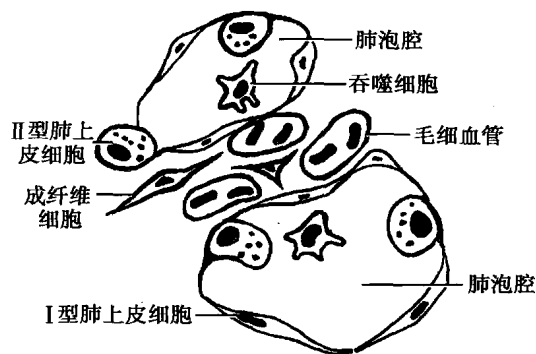


图1-1-1 “肺泡-毛细血管-肺间质”结构示意图

肺间质病变时往往影响到肺实质,即肺泡壁、毛细血管及终末细支气管等。但表现为弥漫性肺疾病如隐源性机化性肺炎(COP),弥漫性肺泡出血、肺水肿、肺泡微结石症、肺泡蛋白沉积症等,其病变主要在肺泡腔,肺间质累及的成分很少,使用间质性肺疾病术语有时会在概念上产生误导。

笔者认为,间质性肺疾病是由各种病因所导致的弥漫性肺“间质-实质”病变的总称。间质性肺疾病的概念应包括两个方面的内涵:

(1) 不包括肿瘤性和感染性病因所致的“类”间质性肺疾病的临床-放射表现,在临床上应充分予以排除;

(2) 病变累及肺组织全部,包括间质和实质。

由此可见,目前普遍将间质性肺疾病定义为弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD)的认识并不全面。2002年美国胸科学会/欧洲呼吸学会共识中将特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs)定义为弥漫性实质性肺疾病中的一组疾病也并非完全正确,容易造成临床的误解,易于使临床医师对间质性肺疾病的认识从一个极端(间质性肺病变)走向另一个极端(实质性肺病

变)。就“特发性间质性肺炎(IIPs)”这一名称本身而言,“特发”意味着原因不明,“间质性肺炎”表明病变可累及的部位既包括肺间质,又包括肺实质,所以,如果能将“弥漫性实质性肺疾病(DPLD)”更名为“弥漫性间-实质性肺疾病(diffuse interstitial parenchymal lung disease,DIPLD)”,则会更准确地反映出这类疾病“临床-影像-病理”实体的本来面目。

能够引起ILD的病因十分广泛,按其病因类型大致包括免疫性、药物性、理化因素和特发性等。但有些特殊类型的肿瘤(肺淋巴管癌病、肺淋巴瘤和肺泡细胞癌等)甚或特殊病原体所致的肺内感染也表现“类”ILD的临床-放射学表现(如结核杆菌、肺孢子菌、巨细胞病毒等),这些由特殊类型肿瘤或感染所致的间质性“样”肺疾病,并不建议纳入ILD的范畴,但在诊断及鉴别诊断中要充分重视,应该首先考虑排除。与肺气肿、慢性阻塞性肺病等弥漫性肺疾病相比,由于ILD在病因和发病机制方面尚有更多未解之谜,在诊断和治疗方面仍十分棘手,因此,在呼吸系统疾病中,ILD仍是诊断和治疗“疑点”最多、“难度”最大的一类疾病。随着对弥漫性间质性肺疾病“临床-放射-病理”实体的不断深入理解,我国相关领域的临床医师和研究者对之的认知也渐入佳境,现阶段依据我们自己所掌握的临床、放射和病理资料,可以与欧美等发达国家相关的专家共同去进行深入探讨和研究。就其概念及内在的含义而言,不同国家地域的专家学者对之仍有着不同的理解和认识,存在着不同程度的争议,相信随着研究的

深入和发展,对ILD的命名会日臻完善,逐步接近准确的疾病实体定义。

第二节 间质性肺疾病的分类

自1935年Hamman和Rich首次描述弥漫性肺间质纤维化以来,已有200种以上的相关疾病囊括在ILD之下,其中不少疾病并不常见,甚至罕见。对ILD如此之多的病种如何进行合理的归纳分类,一直也是临床医师和研究者多年来面临的挑战。一个好的疾病分类系统应该反映有关疾病的病因、病理、生理、临床和预后的相关信息,但ILD涉及的疾病多达200余种,许多疾病病因不明,某些疾病可以是慢性也可以是急性,即使在同一亚类的疾病,疾病的进展速度和病理生理变化也不一样,对ILD而言,ILD的合理分类也是相当困难。

将ILD按已知病因与未知病因的分类,系经典教科书分类方式,在1985年希氏内科学和1987年哈氏内科学都使用“间质性肺疾病”术语,将ILD按已知病因与未知病因进行分类。引起ILD的病因十分广泛,按其病因类型大致包括免疫性、药物性、理化因素、原发性和特发性等(表1-2-1)。

根据病因对疾病进行分类无疑是最理想的方法,可提示建立特异性的病因诊断,给予针对性病因治疗。但遗憾的是,大部分的ILD病因迄今不明,未知病因的ILD具体疾病病种繁多,罕见病种也不在少数,临床医师难于逐一掌握,诊断中易遗漏。

表 1-2-1 间质性肺疾病病因分类

病因分类	临床疾病
风湿免疫病	系统硬化症、多发性肌炎-皮肌炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、混合性结缔组织病、干燥综合征、强直性脊柱炎等
药物或治疗相关性疾病	抗心律失常药(胺碘酮、托卡尼、普萘洛尔、利多卡因)、抗炎药物(金制剂、青霉胺)、抗惊厥药物(苯妥英钠)、化疗药物(丝裂霉素、博来霉素、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤、卡氮芥、丙卡巴胍)、维生素(左旋-色氨酸)、放疗、氧中毒、百草枯、毒麻药品、柳氮磺胺吡啶、呋喃妥因等
职业和环境相关性疾病	
吸入无机粉尘	矽肺、石棉肺、硬金属尘肺、煤尘肺、铍尘肺、氧化铝肺、滑石粉肺、铁尘肺、锡尘肺等
吸入有机物颗粒	饲鸟者肺、农民肺等
原发性(未分类型)疾病	
肿瘤性疾病	肺淋巴管癌病、支气管肺泡癌、肺淋巴瘤、卡波济肉瘤等
先天性缺陷	戈谢病、神经纤维瘤病、结节硬化症、家族性肺纤维化等

续表

病因分类	临床疾病
其他	结节病、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症、淀粉样变、肺血管炎、脂质性肺炎、淋巴管肌瘤病、骨髓移植、呼吸性细支气管炎、嗜酸性粒细胞性肺炎、肺泡蛋白沉积症、弥漫性肺泡出血综合征、肺泡微结石症、转移性钙化
特发性纤维化性疾病	特发性肺纤维化、家族性特发性肺间质纤维化、急性间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、非特异性间质性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎、自身免疫性肺间质纤维化(炎性肠病、原发性胆管硬化、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血)

对理化、职业性、药物性和风湿免疫病所致的间质性肺疾病诊断相对容易,而对原发性和特发性间质性肺疾病仅基于临床表现往往难以作出诊断,需依据组织病理结合“临床-放射”表现确诊。ILD 病理类型的确定在临床上不仅对临床诊断重要,还有助于临床评估疾病的进展,对糖皮质激素的反应和预后。可根据肺组织损伤和修复的组织病理表现的特点进行ILD 分类(表 1-2-2)。也可根据病理表现的类型与对

糖皮质激素的反应对ILD 进行分类。有些病理类型对激素的反应较好(表 1-2-3),有些ILD 的病理类型仅有时对激素反应有效(表 1-2-4),而有些病理类型则较差或无反应(表 1-2-5)。因此,临床医师应尽可能对经临床-放射难以确诊的ILD 患者行肺组织活检,尤其是有些急性非感染性间质性肺疾病,如能明确其病理类型(表 1-2-6),则将十分有助于判定患者的临床预后,并及时给予正确的临床干预治疗。

表 1-2-2 间质性肺疾病的组织病理类型和相关疾病

病理类型	临床相关疾病
弥漫性肺泡损伤	急性呼吸窘迫综合征、药物性肺损伤(细胞毒性药物、海洛因、可卡因、百草枯、阿司匹林等)、毒性气体吸入、放射治疗、氧中毒、结缔组织病、急性间质性肺炎等
机化性肺炎	隐源性机化性肺炎、弥漫性肺泡损伤、弥漫性肺泡出血、药物性(胺碘酮、可卡因等)、结缔组织病、过敏性肺泡炎、嗜酸性粒细胞性肺炎、韦格纳肉芽肿、特发性肺纤维化等
脱屑性间质性肺炎	特发性、结缔组织病、呼吸性细支气管炎、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症、石棉肺、硬金属尘肺(如钴尘肺)、戈谢病、药物性(呋喃妥因、胺碘酮)等
非特异性间质性肺炎	特发性、结缔组织病、药物性、过敏性肺泡炎、弥漫性肺泡损伤等
普通型间质性肺炎	特发性肺纤维化、结缔组织病、石棉肺、慢性过敏性肺泡炎、淋巴细胞性间质性肺炎、慢性吸入性肺炎、慢性放射性肺炎、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、感染、含铁血黄素沉着症、神经纤维瘤病、肺泡蛋白沉积症等
蜂窝肺	普通型间质性肺炎相关性疾病、结节病、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症
淋巴细胞性间质性肺炎	特发性、低球蛋白血症、自身免疫性疾病(包括桥本甲状腺炎、红斑狼疮、原发性胆管性肝硬化、干燥综合征、重症肌无力和慢性活动性肝炎)、异体骨髓移植
嗜酸性粒细胞性肺炎	特发性、急、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、热带丝虫病嗜酸性粒细胞增多症、寄生虫感染、过敏性支气管肺曲菌病、过敏性肉芽肿性血管炎、高嗜酸性粒细胞综合征、左旋-色氨酸

病理类型	临床相关疾病
肺泡蛋白沉着	肺泡蛋白沉积症、急性矽肺、铝尘肺、获得性免疫缺陷综合征、骨髓异常增生综合征
弥漫性肺泡出血 伴毛细血管炎	韦格纳肉芽肿、显微镜下多血管炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、硬化症、类风湿关节炎、混合结缔组织病、肺移植、药物性(视黄酸、丙硫脲嘧啶、苯妥英钠)、白塞病、冷球蛋白血症、血小板减少性紫癜、非免疫介导的肾小球肾炎、免疫复合物性肾小球肾炎
无毛细血管炎	特发性肺含铁血黄素沉着症、系统性红斑狼疮、肺肾出血综合征、弥漫性肺泡损伤、肺静脉闭塞病、二尖瓣狭窄、淋巴管肌瘤病
淀粉样沉着	原发性淀粉样变、多发性骨髓瘤、淋巴细胞性间质性肺炎
肉芽肿	结节病、过敏性肺炎、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症、矽肺、静脉性滑石肺、铍肺、淋巴细胞性间质性肺炎等

表 1-2-3 对糖皮质激素反应敏感型间质性肺疾病的病理类型

病理类型	相关疾病
慢性嗜酸性粒细胞性肺炎	慢性嗜酸性粒细胞性肺炎
急性嗜酸性粒细胞性肺炎	特发性、药物性嗜酸性粒细胞性肺炎
非特异性间质性肺炎	特发性、风湿免疫病、药物性、过敏性肺炎等
闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎	隐源性机化性肺炎、风湿免疫病、药物性、放射性肺炎、移植抗宿主病(GVHD)
脱屑性间质性肺炎	脱屑性间质性肺炎
淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)	特发性(LIP)、风湿免疫病(干燥综合征、系统性红斑狼疮等)、自身免疫性疾病(桥本甲状腺炎、原发性胆管性肝硬化、重症肌无力)、低球蛋白血症
肉芽肿性间质性肺炎	结节病、过敏性肺炎、药物性肺损伤、过敏性支气管肺曲菌病、铍肺
肺毛细血管炎	韦格纳肉芽肿、显微镜下多血管炎、风湿免疫病、药物性、肺肾出血综合征、孤立性肺毛细血管炎
血管炎	韦格纳肉芽肿、变应性肉芽肿性血管炎

表 1-2-4 对糖皮质激素反应可能敏感间质性肺疾病的病理类型

病理类型	相关疾病
弥漫性肺泡损伤	急性呼吸窘迫综合征、细胞毒性药物、特发性肺炎综合征(骨髓移植)、风湿免疫病、急性间质性肺炎(Hamman-Rich综合征)、毒性气体
弥漫性肺泡出血(大出血)	肺肾出血综合征、特发性含铁血黄素沉着症、系统性红斑狼疮、肺静脉闭塞综合征
肉芽肿性间质性肺疾病	肺结节病、铍肺

表 1-2-5 对糖皮质激素反应无反应型间质性肺疾病的病理类型

病理类型	相关疾病
普通型间质性肺炎	特发性肺纤维化、风湿免疫病、石棉肺、慢性过敏性肺泡炎、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎
纤维化型非特异性间质性肺炎	特发性(NSIP)、风湿免疫病、过敏性肺泡炎、药物性肺损伤、进行性弥漫性肺泡损伤、进行性机化性肺炎、进行性淋巴细胞性肺炎、进行性脱屑性间质性肺炎
平滑肌增殖	淋巴管肌瘤病

表 1-2-6 急性非感染性间质性肺疾病和其相对应的病理类型

相关疾病	病理类型
急性间质性肺炎	弥漫性肺泡损伤、进行性纤维索性非特异性间质性肺炎
急性嗜酸性粒细胞性肺炎	嗜酸性粒细胞性肺炎、弥漫性肺泡损伤、机化性肺炎
过敏性肺泡炎	肉芽肿性间质性肺炎、富细胞型非特异性间质性肺炎、机化性肺炎、慢性间质性肺炎急性加重(普通型间质性肺炎、纤维索性肺特异性间质性肺炎)
药物性间质性肺疾病	弥漫性肺泡损伤(细胞毒性药物)、机化性肺炎(胺碘酮、金制剂等)、嗜酸性粒细胞性肺炎(非甾体类抗炎药物、米诺环素)、非特异性间质性肺炎(胺碘酮等)、普通型间质性肺炎(博来霉素等)
隐源性机化性肺炎	机化性肺炎
急性免疫性肺炎	肺泡毛细血管炎(系统性红斑狼疮、皮炎、混合结缔组织病、系统性硬化症、类风湿关节炎)、机化性肺炎(皮炎、类风湿关节炎)、富细胞/纤维化型非特异性间质性肺炎(皮炎、类风湿关节炎、系统性硬化症、系统性红斑狼疮)、弥漫性肺泡损伤(系统性红斑狼疮、皮炎、混合结缔组织病)、普通型间质性肺炎(系统性红斑狼疮、皮炎、类风湿关节炎、系统性硬化症)
弥漫性肺泡出血综合征	肺泡毛细血管炎(风湿免疫病、血管炎、药物性损伤、肺肾出血综合征)、肺出血性疾病(特发性肺含铁血黄素、肺肾出血综合征、凝血障碍性疾病)、弥漫性肺泡损伤(药物性、ARDS、Hamman-Rich 综合征)

在ILD中,一种疾病可表现为几种组织病理类型的改变,同一组织病理类型由不同的病因所致,这种病理与疾病既有相关,又交叉重叠的现象也很普遍。临床实际工作中,有组织病理诊断的间质性肺疾病不到20%,并非每个间质性肺病患者需要或有条件接受肺组织活检。以组织病理学特点为基础的分类方法在临床的实际应用和对指导临床的治疗受到限制。

1999年英国胸科学会弥漫性实质性肺疾病的诊断和治疗指南中,介绍了根据临床起病方式、药物使用、肺外器官系统累及的临床分类(表1-2-7)。将间质性肺疾病分为:

(1) 急性间质性肺疾病(排除感染);

(2) 发作性间质性肺疾病(与急性有交叉);

(3) 慢性间质性肺疾病,与职业性、环境因素和药物等有关;

(4) 慢性间质性肺疾病,伴有系统性疾病;

(5) 慢性间质性肺疾病,特发性,局限于肺或无明显识别的暴露。

该分类基于的临床角度,临床医师比较容易理解和把握,但也有不足之处,如仅依据起病方式和特定器官累及,将多种病因各异,临床、病理、影像学及预后完全不同的疾病归在一类。如特发性肺纤维化(IPF)与其他疾病如淋巴管肌瘤病(LAM)、肺泡蛋白沉积症(PAP)等合并在一类,而LAM、PAP的病理生理与IPF/UIP或脱屑性间质性肺炎(DIP)没有

表 1-2-7 间质性肺疾病的分类

急性间质性肺疾病(排除感染)	
原因	临床疾病举例
过敏	药物(如青霉素);真菌(曲菌);蠕虫(蛔虫);
中毒	药物:细胞毒药物,胺碘酮等; 吸入气体:烟雾、氯气、氨气等
血流动力学异常	左心功能不全,肾功能不全,输液过量
血管炎/肺泡出血	肺出血肾炎综合征、特发性肺含铁血黄素沉着症、系统性红斑狼疮、干燥综合征、韦格纳肉芽肿、过敏性血管炎和肉芽肿病、白塞综合征
ARDS	外伤、败血症
病因不明	隐源性机化性肺炎、嗜酸性粒细胞肺炎、急性间质性肺炎
发作性间质性肺疾病	
肺嗜酸性粒细胞增多症	肺血管炎
外源性变应性肺炎	过敏性血管炎和肉芽肿病(CSS)
隐源性机化性肺炎	
慢性间质性肺疾病(与职业、环境因素和药物等有关)	
职业和环境因素	临床疾病举例
吸入粉尘	
1. 无机粉尘	
致纤维化	石棉肺、二氧化硅、煤尘肺、硬金属肺、铝肺
非纤维化	肺铁末沉着病、锡尘肺、钡尘肺、铍肺
肺肉芽肿炎症	铍肺
2. 有机粉末	
细菌	农民肺 蔗尘肺
真菌	软木尘肺 干酪工人肺
动物蛋白质	爱鸟者肺
化学制品	除虫剂、异氰酸酯
药物和中毒	
抗生素	呋喃妥因,柳氮磺胺吡啶
抗炎剂	金制剂,青霉胺,阿司匹林
心血管药物	胺碘酮
化疗药物	博来霉素,甲氨蝶呤
药物诱发 SLE	胍屈嗪
违禁药物	海洛英,美沙酮,滑石粉
其他	氧,放射,类脂性肺炎
慢性间质性肺疾病-伴有系统性疾病	
结缔组织疾病	
硬皮病	类风湿关节炎
系统性红斑狼疮	皮炎、多发性肌炎
干燥综合征	混合性结缔组织病

续表

强直性脊柱炎	白塞病
肿瘤性疾病	
淋巴瘤*	淋巴管癌*
转移性肿瘤*	
血管炎*	
韦格纳肉芽肿	显微镜下多血管炎
肺出血肾炎综合征	
结节病*	
遗传性疾病	
结节性硬化症*	神经纤维瘤病
脂质贮积疾病	Hermansky-Pudlak 综合征
其他	
炎症性肠病	人免疫缺陷病毒相关性疾病
骨髓移植术后	淀粉样变性*
隐源性机化性肺炎*	粟粒性结核*
朗格汉斯细胞组织细胞增多症*	肺嗜酸性粒细胞增多症*
慢性间质性肺疾病(无系统性疾病)	
特发性肺纤维化	结节病*
隐源性机化性肺炎*	肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症*(PLCH)
肺泡蛋白沉积症*	支气管中心性肉芽肿病
慢性吸入性肺炎	肺静脉闭塞性疾病
肺泡微结石症	特发性肺含铁血黄素沉着症
淋巴管肌瘤病	肺泡细胞癌
肺嗜酸性粒细胞增多症*	脱屑性间质性肺炎

*可能与系统疾病有关

任何相同之处,归在同一类疾病之中。这一方法的分类并不能提供这些疾病实体的有关临床、病理、影像学的信息。

美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)组织世界各地呼吸、放射和病理专家进行广泛的文献复习和多次讨论,2002年提出了简单和明了的框架分类(图1-2-1),用弥漫性实质性肺疾病(DPLD)术语将间质性肺疾病分为4类:

1. 已明病因 职业、环境因素、放射性、药物、结缔组织病等。
2. 肉芽肿病 如结节病等。
3. 未明病因 LAM, PLCH, PAP 等。
4. 特发性间质性肺炎(IIPs)。

值得注意的是,在该框架分类中,ATS/ERS将特发性间质性肺炎(IIPs)单独列出,明确了IIPs在ILD中的地位,用特发性间质性肺炎术语替代特发

性肺纤维化。IIPs包含了7种独立的疾病实体:①特发性肺纤维化(IPF/UIP);②非特异性间质性肺炎(NSIP);③隐源性机化性肺炎(COP);④急性间质性肺炎(AIP);⑤呼吸性细支气管炎伴间质性肺疾病(RB-ILD);⑥脱屑性间质性肺炎(DIP);⑦淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)。其相应的组织学类型分别是UIP型、NSIP型、机化性肺炎(OP)型、弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)型、呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis, RB)型、DIP型和LIP型。

该分类框架中的IIPs,与以往多个学者提出的相关间质性肺炎的病理分类(表1-2-8)有相互联系,也有所区别。如1969年Liebow等的间质性肺炎分类中,巨细胞间质性肺炎(giant cell interstitial pneumonia, GIP)被排除在该分类之外,因目前明确了GIP是与暴露于硬金属有关的职业性尘肺,不符

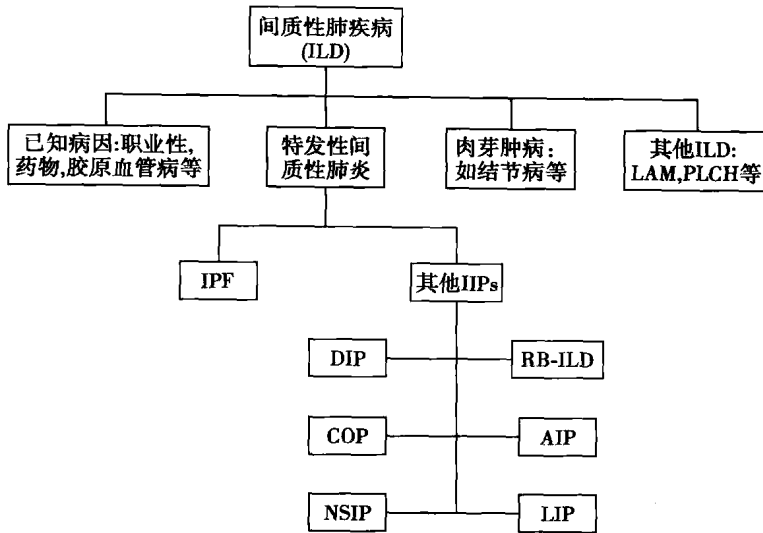


图 1-2-1 2002 年 ATS/ERS 的 ILD 分类图

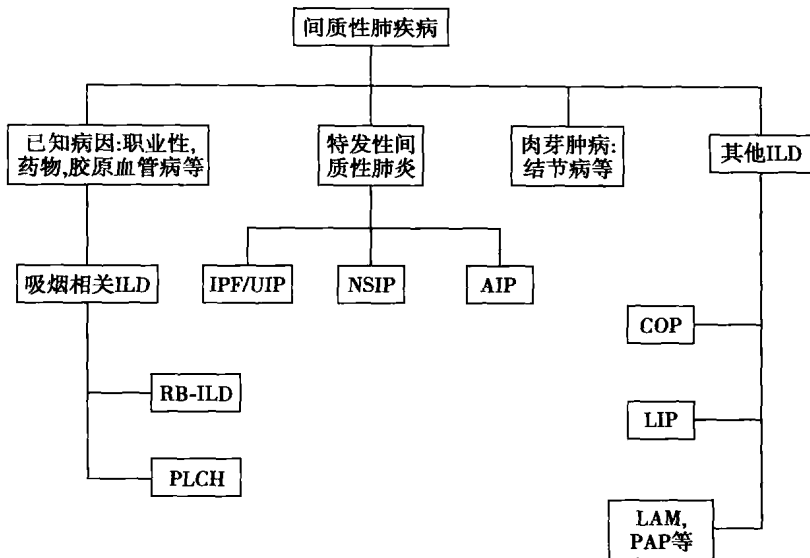


图 1-2-2 修改后 ATS/ERS 的 ILD 分类示意图

合 IIPs 原因不明、特发性的定义。而闭塞性细支气管炎伴间质性肺炎 (BIP) 及闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎 (BOOP), 则建议称为隐源性机化性肺炎 (COP)。在该分类中, IIPs 的各个型不再是单纯病理诊断的名称, 而是有独特临床-影像-病理特征的独立疾病实体。虽然各个疾病实体有许多共同的特点, 但相互之间的临床-影像-病理又有区别。

ATS/ERS 建议病理诊断用类型 (pattern), 某种程度上降低了病理诊断的绝对价值, 强调最终 IIPs 的临床诊断需要由临床、放射和病理三方面医师共同会诊讨论后作出, 单纯由临床医师、放射科医师和

病理科医师作出诊断都有可能是片面的, IIPs 诊断需要临床、影像学 and 病理检查相结合。

2002 年 ATS/ERS 的 ILD 框架分类提出后, 被现今的文献和书籍广泛引用, 但近年来陆续有专家学者指出, 该分类依据使用的文献为 2001 年前发表, 应该根据现有的相关进展对该框架分类进行修订, 特别是 IIPs 中的某些疾病实体应该归入其他的分类中, 如 DIP 和 RB-ILD 与朗格汉斯细胞组织细胞增多症仅见于吸烟的患者, 可归类在已知病因、与吸烟相关的 ILD; 为避免混淆, 建议将 DIP 去除, 更多的使用 RB-ILD。病理学上 LIP 是淋巴细胞增生

性疾病,应归入其他或已知病因的分类(常与人免疫缺陷病毒、淋巴瘤、胶原血管病等相关)。COP的组织病理学病变主要在肺泡腔内,肺结构保持良好,也应该从IIPs删除。按此修改后,ILD的框架分类见图1-2-2,而IIPs仅保留了IPF/UIP、AIP和NSIP。

ILD占呼吸系统疾病就诊总数的15%,ILD中的疾病并不常见,不少疾病罕见,对该类疾病诊断经验丰富的医师也不多。2002年ATS/ERS的ILD框架分类,简洁明了,并依据分类提出了相应的临床诊断途径,有其独特和新颖之处,故提出后很快被多数临床医师和研究者接受。虽然合理的归纳分类可以确保临床所遇到的疾病状态不至于遗漏,并能将鉴别诊断的范围缩小到最小,但更关键的是临床医师对这些疾病中的每一种不同疾病实体的不同临床表

现都应具备一定的基本知识和了解,以缩小鉴别诊断范围。通过病史询问包括全面的系统回顾,仔细的体格检查,适当的实验室检查以及对胸部影像学进行认真仔细地阅读分析等,都可以缩小鉴别诊断的范围,为建立确切的诊断提供合理诊断途径。

综上所述,从病因、病理、临床、放射学等不同的角度提出过多种ILD的分类,但目前还没有普遍接受的分类,如何合理分类仍然存在诸多的争论,而流行病学、临床、放射、生物化学、基因和病理等方面的研究进展也促进具体疾病在分类中的不断演变。ILD的分类经历了一个不断变化和修订的过程,迄今为止还未完善。有关间质性肺炎分类(表1-2-8)的变迁,也充分反映了对ILD的认识处于不断的发展之中。

表 1-2-8 特发性间质性肺炎分类的演变

Liebow (1969年)	Katzenstein (1997年)	Müller (1997年)	ATS/ERS(2002年)	
			组织学类型	临床-影像-病理诊断
UIP	UIP	UIP	UIP	IPF/UIP
	NSIP	NSIP	NSIP	NSIP
DIP	DIP/RBILD	DIP	DIP	DIP
			RB	RBILD
BIP		BOOP	OP	COP
	AIP	AIP	DAD	AIP
LIP			LIP	LIP
GIP				

(高占成)

参 考 文 献

1. 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.
2. Martinez FJ, Keane MP. Update in diffuse parenchymal lung diseases 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006, 173:1066-1071.
3. Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, et al. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax*, 1999, 54: S1-S30.
4. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest*, 1998, 113:192-202.
5. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, et al. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77:1221-1227.
6. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias; high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics*, 1997, 17:1016-1022.
7. 侯显明, 于润江. 间质性肺疾病学, 北京: 人民卫生出版社, 2003:110-123.
8. Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, et al. Diagnosis of interstitial lung disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007, 82:976-986.
9. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline; the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 2008, 63(Suppl 5):1-58.

间质性肺疾病的病理诊断

弥漫性肺疾病是个影像学概念,指一组具有临床症状和(或)肺功能受损,影像学显示双肺多灶或弥漫异常改变的疾患,可以是非肿瘤性弥漫性肺病变,也可以是肿瘤引起的双肺弥漫性病变。非肿瘤性弥漫性肺病的组织学改变是以间质细胞增生、间质基质增多、慢性炎性细胞浸润为主要病理变化,因此又称弥漫性间质性肺疾病(diffuse interstitial lung disease, DILD),本文以下简称间质性肺疾病。

【基本概念】

大多数脏器官的实质是上皮成分,间质只是起支持连接功能的结缔组织。与多数器官不同,肺的主要功能是进行气体交换,能够行使这种功能的部分称为肺实质,即终末细支气管以下部分,包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡中的真性肺间质及肺泡上皮和毛细血管内皮细胞。真性肺间质(pulmonary interstitium)是指上皮和血管内皮之间的细胞和基质成分(有人认为血管内皮也是间质成分)。细胞成分包括内皮细胞、血管周细胞,纤维细胞、纤维母细胞(成纤维细胞)、肌纤维母细胞(肌样成纤维细胞)及少量平滑肌细胞和幼稚的间叶细胞,单核巨噬细胞、少量淋巴细胞及肥大细胞。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)包括:胶原纤维、弹力纤维、网状纤维及基底膜样物质,主要组成物质有纤维连接蛋白、糖蛋白、层粘连蛋白及硫酸肝素等物质。

间质性肺疾病虽然主要是间质受累,但也有发生于肺实质,并且伴不同程度的肺泡上皮和终末气道上皮增生性病变的疾病也涵括其中,因此也可称为非肿瘤性弥漫性肺实质病变(diffuse parenchymal lung disease, DPLD),这一名称被越来越广泛地运用,除此之外,弥漫性肺疾病(diffuse lung diseases, DLD)仍然为不少临床和病理医生所喜用。

【间质性肺疾病的分类】

广义上讲只要有临床症状、肺功能异常,影像

学显示两肺弥漫性或多灶性病变都可称之为DPLD,结合组织学表现可分类如下:

1. 各种感染及感染后肺改变,如结核引起双肺弥漫性小结节影,病毒性肺炎可以是弥漫性、多灶性毛玻璃影,少数病毒性肺炎可以进展为肺纤维化。

2. 胶原结缔组织病引起的肺损伤,肺损害是胶原结缔组织病的常见临床表现,部分病例以肺病变为首发症状,有相当数目患者最终死于呼吸系统病变,最常累及肺的胶原结缔组织病有类风湿关节炎、进行性系统性硬化症、系统性红斑狼疮、多发性肌炎或皮肌炎、干燥综合征(Sjogren 综合征)等,胶原结缔组织病引起的肺病理损害多种多样,从轻微的小气道炎症到肺纤维化和蜂窝肺。

3. 慢性药物性肺炎 常见药物有胺碘酮(ami-
odarone)、 β -阻断剂、博来霉素(bleomycin)、百肖安(busulfan)、卡莫斯汀(carmustine)、可卡因(co-
caine)、环磷酰胺(cyclophosphamide),药物性肺炎病理表现可以为急性肺损伤,也可是慢性纤维化。

4. 肉芽肿性肺病变 特殊感染、吸入及不明原因,以肺内肉芽肿形成为特征的肺弥漫性病变,如结节病、食管反流引起的吸入性肺炎、过敏性肺炎及细菌、真菌和寄生虫感染等。

5. 职业相关肺病变 主要是职业粉尘暴露导致肺间质性肺炎,如煤肺、石棉肺、硅肺等。

6. 血管病变 分为原发和继发性,肺高血压病、血管炎症性病变。

7. 嗜酸性粒细胞性肺炎 多继发于寄生虫、真菌、药物等肺损害,少数为特发性,临床根据病程分为急、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎,组织学则以嗜酸性粒细胞肺间质和肺泡腔浸润为特征的肺损害。

8. 具有特殊组织学形态的弥漫性病变 如淋巴瘤肌瘤病、Langerhans 组织细胞增生症、肺泡蛋白沉积症、肺泡微石症、弥漫性淀粉样变性、Erdheim-Chester 病等。

9. 特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) 如特发性肺纤维化、非特异性间