



呼吸病学 新进展

王 辰 主编

2011 - 2012

呼吸病学新进展

HUXIBINGXUE XINJINZHAN

顾 问 翁心植 罗慰慈 朱元珏 于润江 邓伟吾
刘又宁 何权赢

名誉主编 钟南山

主 编 王 辰

副主编 康 健 徐永健 代华平

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 辰 代华平 白春学 孙 兵 孙铁英
吴 宁 沈华浩 陈荣昌 陈起航 林江涛
徐永健 徐凯峰 黄 遥 曹 彬 康 健
谢灿茂 翟振国

统筹策划 马兆毅 冯晓冬 熊柏渊 史仲静 吴 超



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

呼吸病学新进展/王 辰主编. —北京: 人民军医出版社, 2011. 9
ISBN 978-7-5091-5081-8

I. ①呼… II. ①王… III. ①呼吸系统疾病-诊疗-继续教育: 医学教育-教材 IV. ①R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 157435 号

策划编辑: 吴 磊 黄建松 文字编辑: 李 欢 陈 娟 责任审读: 黄栩兵

出 版 人: 石 虹

出版发行: 人民军医出版社

经 销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱

邮 编: 100036

质量反馈电话: (010)51927290; (010)51927283

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300-8751

网址: [www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装: 北京印刷一厂

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 9.25 字数: 236 千字

版、印次: 2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001 - 1200

定价 (含光盘): 60.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

:

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日

内 容 提 要

编者详细论述了糖皮质激素、肺栓塞低剂量 rt-PA 溶栓方法、无创通气治疗等药物和治疗方法的临床应用，阐述了哮喘、阿司匹林哮喘、胃食管反流与呼吸系统疾病、大环内酯类耐药肺炎支原体感染、呼吸机相关肺炎、类肺炎性胸腔积液和脓胸、淋巴管肌瘤病的诊断、治疗及预防方面的新进展，介绍了胸部低剂量 CT 扫描、生物学标志、弥漫性肺疾病的 CT 和 HRCT 等辅助诊断方法的应用，以及病毒感染在 COPD 急性加重中的地位、规范应用肺动脉高压的标准名词与分类等内容。本书编写参考了大量国内外最新文献，并结合国内学科发展现状，突出科学性、先进性、时效性和实用性，适合呼吸科医师和研究生阅读参考。

编 委 会

顾 问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟 群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗 玲 杨 民 解江林
张 辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 史 红 冯秋阳

专家委员会委员 (以姓氏笔画为序)

于 欣	于健春	王 辰	王宁利	王拥军	王晓峰
丛玉隆	刘国仗	刘梅林	孙 燕	孙宁玲	纪立农
李 宁	李大魁	李兰娟	李春盛	杨文英	杨庆铭
张学军	张建中	陆道培	陈洪铎	范建高	林三仁
周东丰	郎景和	赵水平	赵堪兴	赵靖平	胡大一
项坤三	贾继东	高兴华	高润霖	郭应禄	郭继鸿
黄 峻	梁万年	韩德民	傅志宜	曾正陪	黎晓新

前言

医疗卫生事业发展是提高人民健康水平的必然要求，医药卫生人才建设是推进医疗卫生事业改革发展、维护人民健康的重要保障。卫生部《医药卫生中长期人才发展规划（2011-2020年）》要求全国卫生技术人员继续医学教育覆盖率达到80%，因此，继续医学教育作为全国医药卫生人员毕业后业务再提高的重要方式任重道远。

《国家级继续医学教育项目教材》（以下简称《教材》）在2005年经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写。该《教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，反映了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性、指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是全面、系统，以综述为主，能代表相关学科的学术共识，而非某些专家的个人观点；五是运用传媒出版技术，图文视听并举。

“十一五”期间，《教材》在最短的时间内启动了策划、编辑制作、学术推广等工作，自2006年以来已出版60余个分册，涉及近30个学科，总发行量50余万册。综观《教材》，每一册都是众多知名专家智慧的结晶，其科学、实用的内容得到了广大医务工作者的欢迎和肯定，被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育唯一推荐教材，同时被国家新闻出版总署定为“十一五”“十二五”国家重点出版物。本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，在此一并表示感谢！

限于编写时间紧迫、经验不足，本套系列教材可能存在不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在再版时加以改正。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会

2011年6月

目 录

第1章 糖皮质激素在呼吸系统疾病中的应用·····	于 娜 康 健 (1)
一、在间质性肺疾病中的应用 ·····	(1)
二、在急性肺损伤中的应用 ·····	(7)
三、在阻塞性肺疾病中的应用 ·····	(8)
第2章 规范应用肺动脉高压的定义、名词与分类·····	谢万木 王 辰 (12)
一、定义 ·····	(12)
二、相关名词 ·····	(13)
三、分类 ·····	(13)
第3章 低剂量重组组织型纤溶酶原激活药——肺血栓栓塞症溶栓治疗方案的建立 ·····	翟振国 王 辰 (16)
一、溶栓药物与方案选择 ·····	(16)
二、低剂量溶栓治疗方案研究 ·····	(17)
三、溶栓指征把握 ·····	(19)
四、溶栓治疗的禁忌证 ·····	(20)
五、溶栓治疗的出血并发症 ·····	(20)
第4章 支气管哮喘的定期评估与长期规范化治疗·····	应英华 沈华浩 (23)
一、病情的评估、治疗和监测 ·····	(23)
二、明确并减少危险因子的暴露 ·····	(27)
三、建立医患合作 ·····	(28)
第5章 阿司匹林哮喘的防治·····	林江涛 陈 欣 (29)
一、发病机制 ·····	(29)
二、临床表现 ·····	(30)
三、诊断 ·····	(31)
四、治疗 ·····	(32)
第6章 胃食管反流与呼吸系统疾病·····	赵丽华 代华平 (36)
一、胃食管反流引起呼吸症状或疾病的机制 ·····	(36)
二、胃食管反流相关的呼吸疾病 ·····	(37)
三、GERD 的诊断及治疗 ·····	(41)
第7章 大环内酯类耐药肺炎支原体感染现状及预后·····	曹 彬 尹玉东 (45)
一、大环内酯类药物对肺炎支原体的抗菌机制 ·····	(45)
二、大环内酯类药物对肺炎支原体的耐药趋势 ·····	(46)
三、肺炎支原体对大环内酯类药物耐药的机制 ·····	(47)

四、大环内酯类耐药肺炎支原体感染对临床治疗的影响	(47)
五、对策及展望	(48)
第 8 章 病毒感染在 COPD 急性加重中的地位	刘先胜 徐永健 (51)
一、COPD 患者发生病毒感染的易患机制	(51)
二、病毒感染种类	(53)
三、病毒感染在 AECOPD 发病机制中的作用	(56)
第 9 章 呼吸机相关肺炎	孙铁英 刘晓丽 (59)
一、流行病学	(59)
二、发病机制	(60)
三、诊断	(61)
四、VAT: VAP 预防的另一条路径	(62)
五、预防措施	(63)
第 10 章 无创正压通气治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征	孙 兵 王 辰 (69)
一、病理生理机制	(70)
二、NPPV 在 ALI/ARDS 中的应用研究	(70)
三、NPPV 的操作技术	(71)
第 11 章 无创通气在家庭中的应用	陈荣昌 (75)
一、开展家庭 NPPV 的必要性	(75)
二、在不同疾病中的应用和研究进展	(76)
三、研究中存在的问题	(78)
第 12 章 类肺炎性胸腔积液和脓胸	谢灿茂 唐可京 (80)
一、病因	(80)
二、病原学	(81)
三、病理生理	(82)
四、分类	(82)
五、临床表现	(85)
六、诊断	(85)
七、治疗	(86)
八、预后	(88)
第 13 章 胸部低剂量 CT 扫描在肺癌筛查中的应用	黄 遥 吴 宁 (90)
一、筛查对象的入选标准	(91)
二、胸部低剂量多层螺旋 CT 扫描方案 (推荐)	(91)
三、肺结节的处理策略	(91)
四、新技术的应用	(92)
五、辐射剂量	(92)
六、胸部 LDCT 扫描进行肺癌筛查的结果	(93)
第 14 章 生物学标志物在肺癌诊治中的地位	白春学 许 诺 (97)
一、肺癌生物标志物的科学意义和临床价值	(97)

二、生物标志物概念	(97)
三、肺癌生物标志物的发现	(98)
四、肺癌生物学标志物应用范围及分类介绍	(100)
五、肺癌生物标志物面临的瓶颈和发展展望	(102)
第 15 章 淋巴管肌瘤病的诊治进展	徐凯峰 (104)
一、LAM 的诊断进展	(105)
二、LAM 的治疗进展	(109)
三、LAM 的分子机制和靶向治疗	(110)
第 16 章 弥漫性肺疾病的 CT 和 HRCT 诊断进展	陈起航 (115)
一、HRCT 技术、扫描方法和图像后处理技术	(116)
二、弥漫性肺疾病的主要 CT 和 HRCT 征象的进一步规范	(118)
三、弥漫性肺部疾病的病变分布特点及意义	(122)
四、常见的弥漫性肺疾病的 CT 和 HRCT 特征	(124)
测试题	(132)
学习培训及学分申请办法	(135)



糖皮质激素在呼吸系统疾病中的应用

第 1 章

于 娜 康 健

中国医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所

糖皮质激素作为抗炎治疗的主要药物，尤其吸入性激素已被广泛应用于呼吸系统疾病的治疗中。本章将分别介绍糖皮质激素在间质性肺疾病（ILD）、急性肺损伤（ALI）及阻塞性肺疾病中的应用。

一、在间质性肺疾病中的应用

2004 年，中华医学会呼吸分会的一项调查结果表明，间质性肺疾病（interstitial lung disease, ILD）的发病率较 10 年前增加了近 80%，英国的一份研究结果也与此相近，说明 ILD 的发病率有增加趋势。然而有关 ILD 治疗的相关研究进展缓慢，目前大部分 ILD 仍以糖皮质激素治疗为主，但并非所有 ILD 应用糖皮质激素治疗均可达到满意效果。目前已知糖皮质激素治疗效果较好的 ILD 有特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）急性加重、结节病、外源性过敏性肺泡炎、特发性间质性肺炎（IIP）中的隐源性机化性肺炎（COP）和富细胞型非特异性间质性肺炎（NSIP）、药物性肺病、嗜酸性粒细胞性肺病、部分风湿病相关性 ILD 等，现就几种常见的 ILD 为例探讨糖皮质激素的治疗效果。

（一）特发性肺纤维化

特发性肺纤维化（IPF）是一种相对患病率较低且病因不明的、病死率较高的慢性间质性肺疾病中的特殊类型，临床特点表现为进行性加重的呼吸困难，病变一般仅局限于肺部，且病理和（或）影像学特点符合普通型间质性肺炎，患病年龄大多在 40—70 岁，男性患病率（10.7/10 万）相对高于女性（7.4/10 万），中位生存时间仅为 2~5 年。

1. 诊断标准的重新确定 2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 最新出台了 IPF 诊治指南。相比 2000 年制订的指南，新指南更客观的参考近年研究数据，依据研究的规模、质量（参与研究的中心数、患者数、疗效及不良反应）等将指南所参考的循证学证据等级化，由临床呼吸、影像、病理、流行病学等多学科专家共同制定完成。

新版指南指出，遗传、年龄、吸烟、环境（金属或木质粉尘）、胃食管反流病以及病毒感染均为 IPF 发生发展的可能因素。新版指南关于 IPF 的诊断更重视 HRCT 影像学资料，其诊断标准为：①HRCT 提示病变位于双侧胸膜下、以基底部为主的网格影，无普通型间质性肺炎的否定性所见，可考虑疑似普通型间质性肺炎；②如符合①的条件，并伴有蜂窝样影像（伴或不伴有牵拉的支气

管扩张),可诊断普通型间质性肺炎;③普通型间质性肺炎的 HRCT 影像学否定性所见为:上中肺野病变显著、沿支气管血管束分布、磨玻璃影为主、弥漫性小结节影、散在/弥漫囊状影、“马赛克”影、肺段或肺叶的实变等;④当影像学表现疑似普通型间质性肺炎或与其特征性影像不符时,可进一步行外科肺活检,依靠组织病理学标准诊断普通型间质性肺炎。新版指南废除了老版指南针对未进行外科肺活检患者诊断 IPF 的诊断标准,强调了临床呼吸科、影像学以及病理学多学科协作可增加 IPF 的确诊率,提高了 HRCT 在 IPF 诊断中的地位,有利于 IPF 患者的早期诊断,同时亦为治疗争取了时间。

2. 常见 IPF 的治疗 IPF 的治疗是一项难题,目前尚无令人满意的药物治疗方法,现有研究药物均难以逆转病程。作为主要治疗药物,糖皮质激素治疗是否确实有效目前尚无结论,考虑存在的主要问题是疗效难以判定及是否能准确评价研究结果,具体分析如下。

(1) IPF 患病率较低,多数研究中样本量较小,研究结果的差异性较大。Flaherty 将糖皮质激素、糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺等药物治疗普通型间质性肺炎患者,观察了初始 6 个月的治疗反应与预后的关系。按最初 FVC 占预计值百分比(FVC%)变化是否上升 10%、下降 10%或不变分为 3 组,结果发现,治疗初期 FVC 改善情况直接反映患者的预后。而于 2004 年 CHEST 杂志发表的研究却发出另一种声音,研究指出糖皮质激素联合环磷酰胺治疗并未改变 IPF 患者的生存时间。

(2) IPF 患者自然病程可变且不可预知。大多数 IPF 患者表现为若干年内肺功能逐渐下降,少数患者病情进展较快;另有一部分病人在相对稳定的过程中出现急性加重,使病情明显恶化,常在短期内死亡。

(3) 药物研究的对照组难以达到单纯应用安慰剂治疗要求,存在一定伦理学问题,且已知研究中并非所有患者对糖皮质激素治疗有效,有反应者 10%~30%。部分患者应用糖皮质激素治疗后肺功能等指标好转多为一过性。Watanabe 观察糖皮质激素治疗后肺活量的变化,发现早期(半年内)肺活量改善明显,但半年后肺活量改善水平明显下降。

(4) 评价疗效的参考指标中除低氧血症及肺功能水平,还包括如气短、咳嗽等临床表现以及影像学改变,部分指标存在一定主观因素,诱导性问诊及总结导致结论缺乏准确性。部分研究也以患者生存率作为评价指标,但未经治疗的 IPF 患者自然生存率指标存在较大差异。且如评估药物治疗对生存率的影响时程较长,导致部分研究时程较长,且失访率较高,最高达 30%。

目前尚无令人信服的有关单用糖皮质激素治疗 IPF 患者的随机对照研究发表。回顾性研究证实单独应用糖皮质激素在改善生存率上无明显优势,因此新版指南暂不推荐单一应用糖皮质激素治疗 IPF,但少数病人既往未曾应用糖皮质激素治疗,于治疗初期、急性加重、诊断不清、试验治疗或与 NSIP 混淆时应用糖皮质激素可能有效。

较多研究集中在糖皮质激素联合免疫调节剂治疗的疗效评价上,一项回顾性的小样本研究中表明泼尼松联合硫唑嘌呤治疗对患者可能有效。研究证实糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺治疗与单一应用糖皮质激素相比均可明显改善生存率,由于研究中患者按照最新制定的诊断标准并不符合 IPF,故结果存在一定混淆性。两项有关应用环磷酰胺治疗的回顾性对照研究也已发表。其中一项 164 例的研究比较糖皮质激素联合治疗组与未治疗组在生存率上无差异。而另一个 82 例的研究比较糖皮质激素联合环磷酰胺治疗与单一应用糖皮质激素的差异,结果发现联合治疗在改善生存率上存在一定优势。目前的研究结果存在一定差异性,考虑免疫调节剂本身的副作用以及对 IPF 发病率的影响,新指南暂不建议采用糖皮质激素和免疫调节药的联合治疗方案。一项随机对照试验比较已经接受泼尼松和硫唑嘌呤治疗的患者联合应用大剂量乙酰半胱氨酸或安慰剂治疗的结果,发现应用乙酰半胱氨酸第 12 个月,患者的肺活量及弥散量降低的水平较对照组有所减弱,但

就病死率或其他如生活质量、运动生理、气短或影像学方面无明显差异。但该研究存在失访率约高达30%的缺陷，观察疗效的临床特征不明显，以及缺少真正的“未治疗组”。出于硫唑嘌呤的副作用，影响患者患病率，且从循证学论据不充分的方面考虑，指南中也未推荐在大部分患者中采用糖皮质激素联合硫唑嘌呤和乙酰半胱氨酸的治疗方案，而在少数患者中如愿意接受可能存在的副作用，哪怕疗效甚微仍坚持用药，则可能同意应用。有关糖皮质激素联合免疫调节剂治疗方面存在较大争议，需要更大型的研究结果、更多的临床数据给予支持论证。

近年在间质性肺疾病药物治疗领域的研究热点还集中在抗纤维化及抗氧化等方面。日本已批准吡菲尼酮（pirfenidone）用于IPF的治疗，其主要作用为抗纤维母细胞增殖从而达到抗纤维化作用。N-乙酰半胱氨酸（NAC）作为抗氧化药也已应用于肺纤维化的临床治疗。

3. IPF急性加重的治疗 自1993年日本学者Kondoh最先报道3例IPF急性加重患者，到2002年ATS/ERS共识中提出但未完全认可，直至2004年日本厚生省的修改才最终确定IPF急性加重的诊断标准，

（1）诊断为IPF的患者如在1个月内出现：①呼吸困难加重；②HRCT见蜂窝肺+新出现的磨玻璃影、浸润影；③动脉血氧在相同检测条件下降低10mmHg以上；具备上述3项的全部即可诊断，但必须除外肺感染、气胸、恶性肿瘤、肺栓塞和心力衰竭等病因。

（2）参考项目：①CRP、LDH升高；②KL-6、SP-A、SP-D等升高。有关IPF急性加重预后的研究表明，早期出现急性加重的IPF患者累积生存时间最多不到2年，中位生存时间仅为2.5个月，无急性加重的IPF患者生存时间则明显延长。

最近有关IPF急性加重的研究显示，IPF患者平均每年会有一小部分（5%~10%）出现病情急性恶化，新指南对此已经达成共识，即IPF急性加重是客观存在的事实。尽管其发病机制尚不清楚，也未发现IPF急性加重患者的基因型中存在某种易感性，但因病情进展迅速、生存时间短，必须引起足够的重视。

尽管目前大剂量糖皮质激素已常规用于IPF急性加重的治疗，但还缺乏随机双盲、安慰剂对照的研究来评价其疗效。多数临床观察表明，糖皮质激素冲击治疗可明显改善绝大部分患者氧合指数。虽然大剂量糖皮质激素治疗IPF急性加重尚缺乏较高级别的循证医学资料支持，但新指南仍以低级别推荐其为首选治疗药物。某些研究在使用糖皮质激素的同时合用了环孢素A和抗凝治疗，但尚不能证实联合治疗方案的优越。关于糖皮质激素使用的剂量、给药方式以及疗程，新指南中尚未明确。目前国内常用糖皮质激素治疗方案：甲泼尼龙，起始冲击剂量推荐为每日0.5~1g，静脉滴注；连续3d后改为1~2mg/（kg·d），通常为每日120mg，分次静脉注射，以后改为每日泼尼松40~60mg或甲泼尼龙32~48mg口服，4~8周后逐渐减至维持量。具体剂量以及调整的速度应根据患者的病情及疗效而定。一般HRCT影像学为周边型治疗效果较好，而对多灶型或弥漫型治疗效果差。

IPF患者自诊断之日起，即应准备肺移植治疗。如出现低氧血症或呼吸衰竭并同时给予长期氧疗支持；如存在如肺动脉高压、胃食管反流症等并发症，也应给予相应治疗。

（二）特发性间质性肺炎的其他亚型

特发性间质性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias, IIPs）包含7个亚组疾病，除上述的IPF外，还有其他6个亚型（表1-1）。

表 1-1 特发性间质性肺炎的组织病理学和临床分类

组织病理学分类	临床-放射学-病理学分类 (CRP)
普通型间质性肺炎 (UIP)	特发性肺纤维化 (IPF)
非特异性间质性肺炎 (NSIP)	非特异性间质性肺炎 (NSIP)
机化性肺炎 (OP)	隐源性机化性肺炎 (COP)
弥漫性肺泡损伤 (DAD)	急性间质性肺炎 (AIP)
呼吸性细支气管炎 (RB)	呼吸性细支气管炎间质性肺病 (RBILD)
脱屑性间质性肺炎 (DIP)	脱屑性间质性肺炎 (DIP)
淋巴细胞性间质性肺炎 (LIP)	淋巴细胞性间质性肺炎 (LIP)

各亚组疾病对糖皮质激素治疗反应不一 (表 1-2)。本文主要叙述 NSIP 和 COP。

表 1-2 特发性间质性肺炎各亚组的激素治疗

病名	组织病理名	临床过程	激素效果
IPF	UIP	慢性	差
NSIP	NSIP	亚急性, 慢性	细胞型较好, 纤维化型不佳
COP	OP	亚急性	好
AIP	DAD	急性	不佳
DIP/RB-ILD	DIP/RB	慢性	较好
LIP	LIP	慢性	较好/差

1. 非特异性间质性肺炎

(1) 诊断: 非特异性间质性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) 应综合临床、放射影像学、病理等多学科的资料才能诊断。具体诊断依据如下: ①除外已知病因引起的 ILD, 特别是 CTD-ILD、慢性过敏性肺泡炎等, 即符合 IIPs。②慢性或亚急性起病, 可发生于任何年龄。③临床主要表现为咳嗽、呼吸困难, 部分病人可有乏力、发热。④肺 HRCT 表现为双肺下野的磨玻璃影和网状影, 伴牵拉性支气管扩张, 病变常沿支气管血管束分布。⑤组织病理学表现为时相一致、不同程度的炎症和纤维化, 无 UIP、DIP 或 AIP 的特征性所见。

上述依据中, 缺乏组织病理学资料不能确诊 NSIP。需要注意的是, NSIP 是胶原血管病肺损伤最常见的组织学所见, 如首先累及肺脏, 而其他脏器受累不明显且实验室检查不能提供有力的风湿性疾病证据时可能暂时被诊断为特发性 NSIP, 随着疾病的进展才能得到确诊。

(2) 治疗: 虽然目前尚无公认的 NSIP 药物治疗方案, 但临床应用最普遍的是糖皮质激素和免疫抑制药, 糖皮质激素单独应用为首选。

NSIP 的细胞型、混合型和纤维化型 3 种类型在对激素治疗反应上存在较大差异。HRCT 有大量磨玻璃影以及病理为细胞型的 NSIP 患者, 糖皮质激素治疗反应好; 以网状为主的纤维化型患者糖皮质激素治疗反应可能较差, 有时与 IPF 相似; 而混合型在二者之间。NSIP 的药物治疗应注意以下问题: ①糖皮质激素作为治疗的首选, 应强调个体化; ②对于没有糖皮质激素禁忌证的患者, 应尽早使用; ③不推荐糖皮质激素长时间高剂量使用; ④对于糖皮质激素反应不好或纤维化型的

患者可以考虑联合使用免疫抑制药,如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。

推荐具体治疗方案:起始口服泼尼松 40~60mg/d 或 0.75~1mg/kg,根据治疗反应逐渐减量,一般 1~3 个月后减至每日 20~40mg,4~6 个月后减至维持量 10~15mg/d,总疗程 1 年。

2. 隐源性机化性肺炎

(1) 诊断:当患者有以下临床表现时应注意 COP 的可能性。①亚急性起病;②持续性干咳、不同程度的呼吸困难,双肺可闻及 Velcro 啰音,无杵状指;③胸部 X 线主要表现为弥漫分布的肺泡和(或)肺间质浸润影,具有多发性、多形性、多变性,尤其是阴影的游走性最为重要,且无蜂窝肺;④BALF 中淋巴细胞比例增高,CD4⁺/CD8⁺降低;⑤抗感染治疗无效,即除外感染性疾病;⑥不符合外源性过敏性肺泡炎、慢性嗜酸性粒细胞肺炎、非特异性间质性肺炎、风湿性疾病所致肺损伤、细支气管肺泡癌等非感染性疾病的诊断。本病的确诊需要外科性肺活检的组织病理学资料。如患者不能耐受或拒绝外科性肺活检,应有 TBLB 和(或)经皮肺活检取材的活组织标本,其组织病理学表现为机化性肺炎时,尚可考虑 COP 的临床诊断。由于本病对糖皮质激素治疗反应良好,若治疗效果显著则更支持 COP 的诊断。

(2) 治疗:糖皮质激素是治疗 COP 的有效药物。关于 COP 的糖皮质激素应用的剂量和疗程目前尚缺乏公认的国际、国内统一标准,但临床中多选择以下方案。

初治非重症 COP 患者时可采用如下方案:以口服泼尼松 0.75mg/(kg·d) 开始,4 周左右;然后 0.5mg/(kg·d),4~6 周;再 20mg/d,4~6 周;此后可根据病情的稳定情况逐渐减至维持剂量 5~10mg/d,总疗程一般为 6~12 个月。对于病情较重的病例,可先用甲泼尼龙 2mg/(kg·d),静脉注射 3~5d,之后改为泼尼松 0.75mg/(kg·d) 口服,疗程及减量方案同上。一般糖皮质激素治疗 48h 后可出现临床症状的改善,肺部浸润影在治疗数周后吸收、消散。应注意当剂量减至 20mg/d 以下时易出现复发,应加强随访。复发并不影响生存率和肺功能。因复发多在减量到 20mg 以后,再用糖皮质激素仍然有效,因此复发时的治疗多从泼尼松 20mg/d 开始,2~3 个月后缓慢减量。

需要强调的是,肺结核、特殊病原体引起的肺炎,甚至是细支气管肺泡癌等疾病经糖皮质激素治疗后部分病例可能出现短暂的病情缓解和肺部阴影明显减少,但随后的病情恶化是严重的。因此,对肺部有多发阴影,经抗感染治疗无效后就简单、武断地考虑 COP,并在无充分证据的情况下又施以糖皮质激素治疗是绝对不可取的。

(三) 结节病

结节病(sarcoidosis)是一种原因未明的以非干酪性肉芽肿为病理特征的多系统疾病,可累及肺、淋巴结、肝、脾、皮肤、神经系统及心脏等几乎全身各个器官及系统。目前多认为其发病机制与细胞介导免疫系统紊乱有关。临床表现缺乏特异性,85%~95%的肺结节病患者胸部影像异常,近 20%~50%的患者出现呼吸困难、咳嗽、胸痛等呼吸系统症状。本病预后良好,69%~80%的 I 期结节病患者可自行缓解,II 期的自然缓解率为 50%~60%,III 期和 IV 期则较少能自然缓解。慢性进行性结节病可侵犯心、脑重要器官,引起广泛肺纤维化导致患者死亡。本病的病死率约为 5%。

1. 糖皮质激素治疗的机制 自 20 世纪 50 年代首次应用糖皮质激素治疗结节病取得良好疗效以来,该药仍然是现今治疗结节病的经典药物及首选药。由于相当一部分患者病情可自然缓解,且糖皮质激素副作用较大,因此用药时机的选择尤为重要。

糖皮质激素作用的机制主要是抑制炎症因子的产生,如 IL-1、TNF- α 、黏附分子及受体;还能够通过诱导抗炎因子如 IL-1 受体拮抗药的产生发挥抗炎作用。在结节病中,糖皮质激素能够更

好的维持 I 型及 II 型 T 辅助细胞产生细胞因子的平衡。通过信号转导途径调控基因转录,从而调节巨噬细胞的 TNF- α 和 IL-6 及 T 细胞的干扰素的产生,达到控制疾病的目的。

2. 糖皮质激素治疗的适应证

(1) 绝对适应证:①眼结节病;②中枢神经系统结节病;③心结节病;④肺弥漫性结节病;⑤脾功能亢进;⑥顽固性高钙血症。

(2) 相对适应证:①进行性或伴有症状的肺门淋巴结肿大;②破溃的皮肤或淋巴结病变;③鼻、咽、支气管和关节病变者;④有较明显全身症状者;⑤持久性面神经麻痹。

针对肺部病变,ATS/ERS 建议:I 期无症状的患者不必治疗;系统性治疗推荐用于 II 期和 III 期有症状的患者,或者是 II 期和 III 期具有典型的肺功能恶化和(或)胸部 X 线变化的患者。IV 期晚期肺部纤维化的患者预后差,对系统性治疗反应差。但是对于活动性病变的 IV 期患者可考虑试验性治疗去除残留的炎症。Löfgren 综合征及结节性红斑的患者适合非甾体消炎药或秋水仙碱治疗数周,通常能够得到较好的预后。

3. 口服糖皮质激素的剂量及疗程 糖皮质激素治疗结节病的理想剂量和疗程尚无定论,应根据个体制定。针对肺结节病,一般为泼尼松 20~40mg/d,或者隔日 1 次应用上述等量的糖皮质激素。在心脏、神经、肾、眼和咽结节病有必要使用更高剂量。治疗 1~3 个月后进行评价,如果有效,则缓慢减量至 5~10mg/d,治疗一般应维持至少 12 个月,复发的患者可能需要数年长期低剂量的治疗。如患者对治疗反应不佳,预示即使再延长疗程也很难取得更好的效果,需考虑其他药物治疗。

短期口服糖皮质激素可在治疗的 3~24 个月显著改善症状、生化指标、肺功能及肺部影像,但缺乏糖皮质激素长期疗效的相关研究,至于长期治疗是否可减慢或逆转肺部损伤及肺纤维化进而改善生存率,尚有待进一步研究来证明。

停用糖皮质激素时机的选择同样重要。曾有文献证实,既往应用糖皮质激素治疗的患者较自然缓解者更易复发,可能与疾病的严重程度有关。口服糖皮质激素治疗,尤其是长程治疗要注意副作用。其主要副作用为骨质疏松、免疫抑制导致的继发性感染、消化性溃疡等,注意避免及预防上述疾病。

4. 吸入性糖皮质激素的治疗 为避免长期应用糖皮质激素产生的副作用,已有吸入性糖皮质激素用于肺结节病患者的研究。吸入糖皮质激素主要用于疾病的急性过程,如合并咳嗽及哮喘音时的对症治疗,可改善患者症状,减轻气道高反应性,但并不能影响胸部影像学所见和疾病病程等。考虑到结节病不仅累及呼吸系统器官,其他系统亦可能同时受累,单一应用吸入性激素存在一定治疗受限性,不能取代口服全身用激素的优越性,故吸入性糖皮质激素暂不推荐作为常规治疗方法。

(四) 外源性过敏性肺泡炎

外源性过敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis, EAA)是由于反复吸入过敏性抗原引起的一种临床综合征。抗原主要来源于环境和职业接触,如污染放线菌或真菌孢子等微生物的粉尘、动物蛋白质粉尘、植物蛋白、化学物质及原因不明的抗原。本病分为急性型、亚急性型及慢性型。临床表现主要有呼吸困难、咳嗽,可伴限制性通气功能障碍及低氧血症。急性型及亚急性型 HRCT 主要表现为磨玻璃影、小叶中心型结节影及马赛克征,慢性患者主要是肺纤维化改变。临床症状及体征多无特异性,初步诊断主要通过详细询问患者的抗原接触史得出。

糖皮质激素是 EAA 的主要治疗药物,其显著疗效目前已达成共识并广泛用于临床。有研究指出口服糖皮质激素对于缓解急性期或亚急性期 EAA 患者症状有较好的疗效。目前糖皮质激素的剂