



# 间质性 肺疾病学

陈佰义 吕长俊 著



中国科学技术出版社

# 间质性肺病学

陈佰义 吕长俊 著

中国科学技术出版社

·北 京·

**图书在版编目(CIP)数据**

间质性肺疾病学/陈佰义,吕长俊著. —1版. —北京:中国科学技术出版社,2001.5  
ISBN 7-5046-3042-X

I. 间… II. ①陈…②吕… III. 间质浆细胞性肺炎-诊疗 IV. R563.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 027216 号

中国科学技术出版社出版

北京海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:62179148 62173865

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

北京印刷学院实习工厂印刷

\*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:15.375 字数:380 千字

2001 年 5 月第 1 版 2001 年 5 月第 1 次印刷

印数:1—2000 册 定价:39.00 元



(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、  
脱页者,本社发行部负责调换)

## 前 言

自从 Hamman 和 Rich 首次描述一例因进行性肺纤维化而死亡的病例至今已有 65 年的历史,间质性肺疾病(ILD)这一概念逐渐为医学界所接受,并且其含括范畴愈渐广泛。需要指出的是,ILD 受累部位不仅限于肺间质,有些 ILD 甚至病变主要位于肺泡腔。由于 ILD 多为弥漫性肺病变,用“弥漫性实质性肺疾病(Diffuse Parenchymal Lung Diseases, DPLD)”来描述这组疾病可能更为适宜,这里所谓的“parenchymal”是与胸膜腔相对而言,指除胸膜腔以外的所有肺组织,并非单纯指肺泡腔。

ILD 的发病率不断上升,包含的疾病众多,多数病因不明、发病机理不清、缺乏特效治疗,成为国际肺科学界研究的热点和科研基金支持的方向。近年来,ILD 的早期诊断和早期治疗取得了一定发展,这种“早期”概念也是影响预后的重要因素,对临床医生特别是呼吸科医生来说,学习掌握 ILD 的诊断和治疗有重要的临床意义。我们在广泛参考国内外文献的基础上,结合我们对肺间质性疾病的认识编著此书,以期对广大读者有一定帮助。

本书内容丰富、翔实,既涉及临床疾病的诊断和鉴别诊断,也反映了近代相关的科研进展,适合高年资内科医生、呼吸专业硕士、博士研究生和有关科研人员参考。由于作者理论和实践经验有限,难免出现不当甚至错误,敬请同道指正,深表谢意。

陈佰义 吕长俊

2000 年 12 月



陈佰义 博士



吕长俊 博士

陈佰义，男，1963年生，1985年毕业于中国医科大学。

吕长俊，男，1963年生，1985年毕业于山东滨州医学院。

两人先后师从于侯显明教授，获中国医科大学医学博士学位。在侯教授的指导下，两人长期从事肺纤维化发病机理和治疗的研究。主持完成多项卫生部、教育部和辽宁省科委科研课题。作为主要完成者，获得教育部科技进步二等奖两项、辽宁省科技进步二等奖一项。1998年双双被评为“全国卫生系统优秀青年科技人才”。应邀赴美国、日本、澳大利亚、印度尼西亚等国家和香港参加学术交流，在国内外学术刊物上共发表学术论文近50篇。

## 内 容 提 要

本书共分 19 章,主要涉及非感染性间质性肺疾病,对各种间质性肺疾病和综合征都力求从病因、病理、发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断和治疗诸方面全面阐述,对疾病的发现、不同历史阶段的代表性观点及最新进展也给予简要概括,有些章节文献甚至一直跟踪到 2000 年。本书尽量将同类疾病安排在同一章节,例如“弥漫性肺泡出血”一章包括了所有能引起弥漫性肺泡出血的疾病和病变,有利于鉴别诊断。为保持论述的完整性和系统性,某些章节还包括了需要临床医生整体掌握的其他内容,例如在风湿性疾病肺脏受累时,不仅涉及肺间质病变,同时也将胸膜、肺血管、气道病变一并加以讨论。每个章节后都附有重要的参考文献,书的最后附有英语缩略语索引,便于读者进一步参阅。

责任编辑 贾风坡 高秀英  
封面设计 赵一东  
正文设计 高秀英  
责任校对 冯 静  
责任印制 安利平

# 目 录

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| <b>第一章 弥漫性间质性肺疾病概述</b> .....  | ( 1 )  |
| 第一节 概论.....                   | ( 1 )  |
| 第二节 流行病学.....                 | ( 2 )  |
| 第三节 病因与分类.....                | ( 2 )  |
| 第四节 病理改变.....                 | ( 3 )  |
| 第五节 发病机制.....                 | ( 10 ) |
| 第六节 临床表现、诊断和鉴别诊断的临床思维程序 ..... | ( 11 ) |
| 第七节 治疗.....                   | ( 27 ) |
| <b>第二章 感染性弥漫性肺病变</b> .....    | ( 30 ) |
| 第一节 急性感染所致弥漫性肺病变.....         | ( 30 ) |
| 第二节 慢性感染所致弥漫性肺病变.....         | ( 35 ) |
| <b>第三章 系统性结节病</b> .....       | ( 37 ) |
| 第一节 历史回顾.....                 | ( 37 ) |
| 第二节 流行病学.....                 | ( 38 ) |
| 第三节 病因学.....                  | ( 38 ) |
| 第四节 遗传学.....                  | ( 39 ) |
| 第五节 病理学.....                  | ( 39 ) |
| 第六节 免疫发病机制.....               | ( 41 ) |
| 第七节 临床表现.....                 | ( 43 ) |
| 第八节 临床诊断.....                 | ( 45 ) |
| 第九节 诊断程序.....                 | ( 48 ) |
| 第十节 治疗.....                   | ( 49 ) |
| <b>第四章 特发性肺(间质)纤维化</b> .....  | ( 53 ) |
| 第一节 概述.....                   | ( 53 ) |
| 第二节 流行病学.....                 | ( 54 ) |
| 第三节 IPF 的危险因素 .....           | ( 55 ) |
| 第四节 发病机制.....                 | ( 56 ) |
| 第五节 IPF 病理表现与鉴别诊断 .....       | ( 58 ) |
| 第六节 临床表现.....                 | ( 60 ) |
| 第七节 诊断技术.....                 | ( 60 ) |
| 第八节 IPF 诊断和鉴别诊断 .....         | ( 64 ) |
| 第九节 治疗.....                   | ( 66 ) |
| 第十节 IPF 预后 .....              | ( 71 ) |

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| <b>第五章 过敏性肺(泡)炎</b> .....    | ( 74 )  |
| 第一节 概述.....                  | ( 74 )  |
| 第二节 流行病学.....                | ( 79 )  |
| 第三节 发病机制.....                | ( 79 )  |
| 第四节 病理学.....                 | ( 80 )  |
| 第五节 临床表现.....                | ( 80 )  |
| 第六节 影像学.....                 | ( 80 )  |
| 第七节 鉴别诊断.....                | ( 81 )  |
| 第八节 实验室检查.....               | ( 82 )  |
| 第九节 治疗和预后.....               | ( 83 )  |
| <b>第六章 胶原血管病的肺部表现</b> .....  | ( 85 )  |
| 第一节 CVD 肺实质病变的组织学表现.....     | ( 86 )  |
| 第二节 CVD 并发肺病变的临床表现.....      | ( 87 )  |
| <b>第七章 嗜酸粒细胞性肺炎</b> .....    | ( 95 )  |
| 第一节 急性嗜酸粒细胞性肺炎.....          | ( 96 )  |
| 第二节 热带肺嗜酸粒细胞增多症.....         | ( 99 )  |
| 第三节 慢性嗜酸粒细胞性肺炎.....          | ( 100 ) |
| 第四节 变应性支气管肺曲(真)菌病.....       | ( 102 ) |
| 第五节 Churg - Strauss 综合征..... | ( 104 ) |
| 第六节 特发性嗜酸粒细胞增多综合征.....       | ( 106 ) |
| 第七节 诊断程序.....                | ( 107 ) |
| <b>第八章 肺血管炎</b> .....        | ( 111 ) |
| 第一节 肺血管炎的定义和范围.....          | ( 111 ) |
| 第二节 ANCA.....                | ( 111 ) |
| 第三节 ANCA 相关血管炎.....          | ( 113 ) |
| 第四节 非 ANCA 相关肺血管炎.....       | ( 122 ) |
| 第五节 总结和结论.....               | ( 124 ) |
| <b>第九章 肺组织细胞增生症 X</b> .....  | ( 128 ) |
| 第一节 流行病学.....                | ( 128 ) |
| 第二节 临床表现.....                | ( 128 ) |
| 第三节 影像学.....                 | ( 129 ) |
| 第四节 肺生理检查.....               | ( 129 ) |
| 第五节 组织病理学.....               | ( 130 ) |
| 第六节 发病机制.....                | ( 130 ) |
| 第七节 诊断.....                  | ( 131 ) |
| 第八节 治疗和预后.....               | ( 132 ) |
| <b>第十章 肺淋巴管平滑肌瘤病</b> .....   | ( 134 ) |
| 第一节 流行病学.....                | ( 134 ) |
| 第二节 临床表现.....                | ( 134 ) |

|             |                        |              |
|-------------|------------------------|--------------|
| 第三节         | 病理                     | (135)        |
| 第四节         | 发病机制                   | (135)        |
| 第五节         | 肺生理                    | (135)        |
| 第六节         | 影像学                    | (136)        |
| 第七节         | 诊断                     | (136)        |
| 第八节         | 预后                     | (136)        |
| 第九节         | 治疗                     | (136)        |
| 第十节         | 结节性硬化症                 | (137)        |
| <b>第十一章</b> | <b>肺泡出血综合征</b>         | <b>(139)</b> |
| 第一节         | 概述                     | (139)        |
| 第二节         | 临床表现                   | (140)        |
| 第三节         | 诊断                     | (140)        |
| 第四节         | 治疗                     | (141)        |
| 第五节         | 免疫性肺泡出血综合征             | (141)        |
| <b>第十二章</b> | <b>肺泡蛋白沉积症</b>         | <b>(151)</b> |
| 第一节         | 发病机制                   | (151)        |
| 第二节         | 病理                     | (153)        |
| 第三节         | 临床表现                   | (153)        |
| 第四节         | 诊断                     | (154)        |
| 第五节         | 治疗                     | (154)        |
| 第六节         | 预后                     | (155)        |
| <b>第十三章</b> | <b>化疗药物所致肺病变</b>       | <b>(156)</b> |
| 第一节         | 化疗药物性肺病变               | (156)        |
| 第二节         | 细胞毒性药物                 | (157)        |
| 第三节         | 烷化剂                    | (160)        |
| 第四节         | 抗代谢药物                  | (161)        |
| 第五节         | 亚硝基脲                   | (162)        |
| 第六节         | 生物活性调节剂                | (163)        |
| 第七节         | 其他化疗药物                 | (164)        |
| <b>第十四章</b> | <b>非化疗药物所致肺疾病</b>      | <b>(167)</b> |
| 第一节         | 药物性肺损伤                 | (167)        |
| 第二节         | 心血管疾病药物                | (169)        |
| 第三节         | 眼科用药                   | (173)        |
| 第四节         | 产科药物                   | (173)        |
| 第五节         | 抗生素                    | (173)        |
| 第六节         | 抗惊厥剂                   | (175)        |
| 第七节         | 抗炎制剂                   | (175)        |
| 第八节         | 违禁药物的肺部并发症             | (178)        |
| <b>第十五章</b> | <b>淋巴增殖性和血液系统疾病肺受累</b> | <b>(182)</b> |

|               |                          |              |
|---------------|--------------------------|--------------|
| 第一节           | 肺淋巴系统显微解剖学               | (182)        |
| 第二节           | 良性淋巴样增生                  | (182)        |
| 第三节           | 肺恶性淋巴瘤                   | (185)        |
| 第四节           | 其他淋巴增殖性病变和血液系统病变肺受累      | (190)        |
| <b>第十六章</b>   | <b>细支气管炎</b>             | <b>(194)</b> |
| 第一节           | 细支气管炎的定义和分类              | (194)        |
| 第二节           | 吸入性肺损伤所致细支气管炎            | (197)        |
| 第三节           | 感染性细支气管炎                 | (200)        |
| 第四节           | 特发性细支气管炎                 | (201)        |
| 第五节           | 结缔组织疾病                   | (204)        |
| 第六节           | 器官移植                     | (206)        |
| 第七节           | 弥漫性泛细支气管炎                | (208)        |
| 第八节           | 原发性弥漫性肺神经内分泌细胞增生         | (209)        |
| <b>第十七章</b>   | <b>沉积性肺疾病</b>            | <b>(211)</b> |
| 第一节           | 淀粉样变性                    | (211)        |
| 第二节           | 弥漫性肺钙化                   | (213)        |
| 第三节           | 肺泡微结石症                   | (213)        |
| 第四节           | 肺泡出血综合征                  | (214)        |
| <b>第十八章</b>   | <b>先天性代谢异常疾病的肺病变</b>     | <b>(218)</b> |
| 第一节           | Niemann - Pick 病         | (218)        |
| 第二节           | Gaucher 病                | (219)        |
| 第三节           | G <sub>M1</sub> 神经节苷脂沉积病 | (221)        |
| 第四节           | 硫酸脑苷脂脂质沉积病               | (221)        |
| 第五节           | 半乳糖苷神经酰胺脂质沉积症            | (222)        |
| 第六节           | 糖(神经)鞘脂脂质沉积症             | (223)        |
| 第七节           | 黏多糖病                     | (223)        |
| 第八节           | 糖原贮积病                    | (224)        |
| 第九节           | 氨基酸代谢疾病                  | (225)        |
| 第十节           | 胱氨酸贮积病                   | (225)        |
| 第十一节          | 结语                       | (226)        |
| <b>第十九章</b>   | <b>儿童弥漫性肺疾病</b>          | <b>(227)</b> |
| 第一节           | 急性弥漫性肺病变                 | (227)        |
| 第二节           | 慢性弥漫性肺病变                 | (228)        |
| <b>缩略语一览表</b> |                          | <b>(232)</b> |

# 第一章 弥漫性间质性肺疾病概述

## 第一节 概 论

弥漫性间质性肺疾病(Diffuse Interstitial Lung Disease, DILD)是一组由众多异质性疾病组成的疾病谱。由于它们在临床、影像和肺功能等方面具有某些相似性,其发病机制及病理特征也具有某些共性,因此归为一类加以讨论。

自 Hamman 和 Rich 首次描述一例因进行性肺纤维化而死亡的病例至今已有 65 年,此后相继报告了数种不同程度的急、慢性纤维化性肺疾病,通常称为间质性肺疾病(ILD),病变的靶位结构是肺间质。狭义的肺间质是指肺泡上皮和毛细血管内皮之间的腔隙,包括呼吸性细支气管及其血管、淋巴管和气道周围的结缔组织。但 ILD 病变并不局限于肺间质,还累及肺泡上皮细胞、血管内皮细胞和间叶细胞,肺泡腔、腺泡、细支气管腔和细支气管也可受累。ILD 早期反应是肺泡壁、肺泡腔以及终末细支气管的炎症性病变,最终结局是广泛肺泡壁破坏伴肺泡-毛细血管功能单位丧失,间质内胶原组织沉积,从而造成肺氧合障碍。临床常表现为呼吸困难,特别是活动后呼吸困难,常因进行性呼吸衰竭而死亡。

对于免疫功能正常宿主,ILD 具有下列临床特点:①进行性劳累性呼吸困难;②胸片双肺弥漫性浸润影像;③肺功能为限制性通气功能障碍,弥散功能( $DL_{CO}$ )下降,静息或运动时肺泡-动脉血氧梯度( $A-aDO_2$ )增大;④无肺内感染或肿瘤(对非感染性 ILD 而言);⑤病理示不同程度的纤维化和炎症,伴或不伴肺实质肉芽肿或继发性血管病变。文献中曾用“致纤维化性肺泡炎(Fibrosing Alveolitis)”来描述一般 ILD,用“隐源性致纤维化性肺泡炎(Cryptogenic Fibrosing Alveolitis, CFA)”或特发性肺(间质)纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)来描述病因不清的肺泡炎和肺纤维化病变。

某些 ILD 以小气道(呼吸性和终末细支气管)受累为主,如呼吸性细支气管炎相关间质性肺疾病(Respiratory Bronchiolitis associated Interstitial Lung Disease, RBILD)即是发生于呼吸性细支气管和邻近肺泡的特发性炎症,几乎均发生于吸烟者,肺功能特征为限制性通气障碍,伴或不伴气流阻塞。闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis Obliterans/Obliterative Bronchiolitis, BO/OB)病变只限于小气道壁,肺功能为阻塞性通气功能障碍,既可以是特发性,也可继发于吸入有害气体、病毒感染,或是骨髓和肺移植的并发症,还可伴发于胶原血管病(Collagen Vascular Diseases, CVD),特别是类风湿性关节炎。因为 BO 无肺泡炎症,所以不应与闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(Bronchiolitis Obliterans and Organizing Pneumonia, BOOP)混为一谈。BOOP 肺功能呈限制性通气功能障碍,组织学表现为小气道内炎性渗出和纤维性病变伴非感染性机化性肺炎。BOOP 又分为特发性和继发性,后者包括 CVD、药物和环境因素等引起的 BOOP,当不能确定病因或伴随疾病时,则称为特发性 BOOP 或称隐源性机化性肺炎(Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP)。

## 第二节 流行病学

在美国,ILD 发病率约为 20~40/(10 万人·年),其中 IPF 最常见,占 30%以上,而实际发病人数可能远高于此。据估计,社区中临床前期和未能诊断的 ILD 是临床诊断 ILD 的 10 倍。据美国疾病控制中心(CDC)统计,因炎症后肺纤维化(胶原血管病、放射性肺炎和石棉肺)和特发性肺纤维化(IPF)而死亡者,男性由 1979 年的  $48.6/10^5$  上升到 1991 年的  $50.9/10^5$ ,女性由  $21.4/10^5$  上升至  $27.2/10^5$ 。我国尚缺乏统计数据,但关于 ILD 的报道日见增多,其发病率也在增长。

## 第三节 病因与分类

ILD 分类目前尚无统一标准,多年来趋向于分为病因已明(见表 1-1)和病因未明(见表 1-2)二类,这种分类有助于临床诊断思维的展开。本章在分类表中尽可能囊括各种疾病和综合征,以利鉴别诊断,这些疾病有些以肺间质受累为主,有些是在病程中累及肺间质(如肺泡蛋白沉积症),只有少数疾病发病的始动环节在肺间质(如肺淋巴管平滑肌瘤病),而有些则始终没有狭义的肺间质受累。在建立所谓 ILD 的诊断时,应该将所有弥漫性肺病变都逐个加以排除。

表 1-1 病因已明的 ILD

|                                            |
|--------------------------------------------|
| 环境/职业相关的 ILD                               |
| 无机粉尘(矽肺、石棉肺、煤尘工人肺及铍肺)                      |
| 有机粉尘/过敏性肺炎(外源性过敏性肺炎/农民肺、空调-湿化器肺、饲养者肺和蔗渣尘肺) |
| 气体/烟雾(氮氧化物、二氧化硫、金属氧化物、烃化合物、二异氰甲苯和热成型树脂)    |
| 药物/治疗相关的 ILD                               |
| 抗生素及化学药物(呋喃妥因、水杨酸偶氮磺胺吡啶)                   |
| 非甾体类抗炎制剂                                   |
| 心血管药物(胺碘酮、胍苯达嗪)                            |
| 抗肿瘤药物(博莱霉素、丝裂霉素、白消胺及氮甲嘌呤等)                 |
| 违禁药物(海洛因、鸦片及美散痛)                           |
| 抗痉挛药(大仑丁、酰胺咪嗪)                             |
| 口服降糖药                                      |
| 氧                                          |
| 放疗                                         |
| 百草枯                                        |
| 其他(青霉胺、秋水仙碱和三环类抗抑郁药)                       |
| 肺感染相关的 ILD                                 |
| 血型播散性肺结核                                   |
| 病毒性肺炎                                      |

卡氏肺囊虫感染  
慢性心脏疾病相关的 ILD  
左心室衰竭  
左至右分流  
ARDS 恢复期  
癌性淋巴管炎  
慢性肾功能不全相关的 ILD  
移植物排宿主反应相关的 ILD

表 1-2 病因未明的 ILD

|                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| 原发性肺疾病               | 淋巴增殖性疾病肺受累              |
| 特发性间质性肺炎             | 淋巴细胞性间质性肺炎              |
| 结节病                  | 血管中心性淋巴瘤(淋巴瘤样肉芽肿)       |
| 闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(BOOP) | 遗传性疾病                   |
| 肺淋巴管平滑肌瘤病(LAM)       | 家族性肺纤维化                 |
| 胶原血管病相关的 ILD         | 结节状硬化病                  |
| 类风湿性关节炎(RA)          | 神经纤维瘤病                  |
| 进行性系统性硬化症(PSS)       | Hermansky - Pudlak 综合征  |
| 系统性红斑狼疮(SLE)         | Nieman - Pick 病         |
| 多肌炎和皮肌炎(PM/DM)       | Gaucher 病               |
| Sjögren 综合征          | 肝病相关的 ILD               |
| 混合性结缔组织病(MCTD)       | 慢性活动性肝炎                 |
| 强直性脊柱炎(AS)           | 原发性胆汁性肝硬化               |
| 肺泡充填性疾病              | 肠道病相关的 ILD              |
| Goodpasture 综合征      | Whipple 病               |
| 弥漫性肺泡出血综合征           | 溃疡性结肠炎                  |
| 肺泡蛋白沉积症(PAP)         | 克隆(Crohn)病              |
| 慢性嗜酸细胞性肺炎(CEP)       | Weber - Christian 病     |
| 肺血管炎相关的 ILD          | 其他ILD                   |
| Wegener 肉芽肿          | 免疫母细胞性淋巴结病              |
| Churg - Strauss 综合征  | 淀粉样变性                   |
| 显微镜下多血管炎(MPA)        | 支气管中心性肉芽肿               |
| 坏死性结节样肉芽肿病(NSG)      | Langerhans 组织细胞增生症(LCH) |

#### 第四节 病理改变

ILD 病理改变表现为程度不同的间质和/或肺泡内炎症和下呼吸道结构破坏,肺泡毛细血

管单位的丧失,肺泡上皮细胞改变和肺泡壁纤维化。病理改变的程度和类型取决于肺损伤的特性和肺实质细胞重建正常肺泡结构的能力。例如,结节病损伤温和,如果病情得到控制,可完全恢复正常结构;特发性肺纤维化/寻常性间质性肺炎(IPF/UIP)损伤较重,受累肺泡结构的改变常为不可逆性,如病变广泛导致正常肺结构丧失,遗留大块纤维组织间以囊性气腔,形成蜂窝肺病变。

肺泡上皮的典型改变为Ⅰ型肺泡上皮数量减少,代之以立方上皮细胞化生,多为Ⅱ型上皮细胞,也可见从终末细支气管移行而来的细支气管上皮细胞。其他病变还有毛细血管丧失伴毛细血管上皮新生,继发性肺动脉高压的肺动脉改变。

肺泡壁可以增厚数倍,由此导致气血屏障距离增宽,肺泡内含气减少,呈机化性改变。肺泡壁增厚源于肺泡壁水肿,更主要的是源于间质的纤维化改变,包括间质细胞增加和结缔组织,特别是Ⅰ型胶原的沉积。有些疾病的纤维化完全位于肺泡间质,另一些疾病因上皮细胞基底膜受损,纤维性病变扩延至肺泡腔,肺泡腔内纤维化整合到肺泡壁,使肺泡壁增厚。

正像ILD临床表现的多样性一样,各种ILD的病理表现也呈多样性,并非只限于肺间质内。现就ILD中常见的病理表现简述如下:

### 一、弥漫性肺泡损害

弥漫性肺泡损害(Diffuse Alveolar Damage, DAD)多见于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、细胞毒药物治疗或出现弥漫性肺炎的免疫抑制病人。DAD分为急性期(渗出期)和机化期(增殖期)。前者表现为肺泡毛细血管基底膜急性损伤后,炎性细胞进入肺泡腔内,血清蛋白和红细胞向肺泡腔内漏出;受损的肺泡壁Ⅱ型肺泡上皮细胞再生并替代Ⅰ型肺泡上皮,肺泡的被衬上皮坏死、脱落,间质水肿。在肺泡壁附近,坏死的上皮细胞、蛋白及纤维蛋白形成透明膜,呈嗜酸染色,灶状分布。肺泡间隔水肿和肺泡腔内出血。肺泡腔内逐渐可见成纤维细胞成分,进而导致肺泡腔内纤维化。DAD机化期或增殖期,Ⅱ型肺泡上皮细胞增生、肥大,并分化成Ⅰ型上皮;透明膜形成,肺泡腔内渗出物吸收并向肺泡壁整合;成纤维细胞增殖,间质和管腔内胶原沉积,肺泡隔显著增厚。如果病程迁延,或反复发生肺实质损害,可进展为严重纤维化及蜂窝肺。

### 二、机化性肺炎

机化性肺炎(Organizing Pneumonia, OP)的特征是小气道腔内胶原增生,即形成所谓“Masson小体”。这种病变在肺泡管最明显,可向远端延伸至肺泡腔,向近端累及肌性细支气管,肺间质内慢性炎症细胞浸润,Ⅱ型上皮细胞增生被衬于肺泡表面,常伴有闭塞性细支气管炎,同特发性BOOP所见一致,也称为隐源性机化性肺炎(COP);有时可见由慢性炎症细胞和结缔组织形成的息肉样病变阻塞终末细支气管。BOOP不应与闭塞性细支气管炎(BO/OB)引起的进行性阻塞性肺疾病相混淆,后者是气道不可逆的纤维性闭塞。机化性肺炎是对损伤的共同反应,见于很多间质性肺疾病,包括DAD的机化期和弥漫性肺泡出血,弥漫性感染性肺炎也可导致同样改变。如导致机化性肺炎的损伤因素持续存在或治疗无效,可进展为UIP和蜂窝肺。

### 三、寻常性间质性肺炎

寻常性间质性肺炎(Usual Interstitial Pneumonia, UIP)的重要特征是片状分布、时相不均一、分布多变的间质改变(见图1-1)。低倍镜下很容易识别,每个低倍视野下所见都不相同。

UIP 病变包括间质纤维化、间质炎症及蜂窝变,这些病变在正常肺组织间呈灶状分布,交替出现。多数纤维化由嗜伊红胶原和极少炎性细胞组成。胶原沉积导致肺泡间隔增厚,形成片状瘢痕。纤维化区也可伴有区域性蜂窝变,气腔扩大,衬以细支气管上皮或肥大的肺泡细胞,各气腔间由增厚的肺泡壁(含有胶原和不同数量的慢性炎症细胞)分开。扩大的气腔常含有组织细胞、中性粒细胞、其他炎性细胞以及浓缩的黏蛋白,也可以是空腔。蜂窝变是继发于各种致肺损伤病因后发生瘢痕化和气道重建的结果,并不是 UIP 所特有,通常认为是不可逆性病变,称做“终末期肺”。

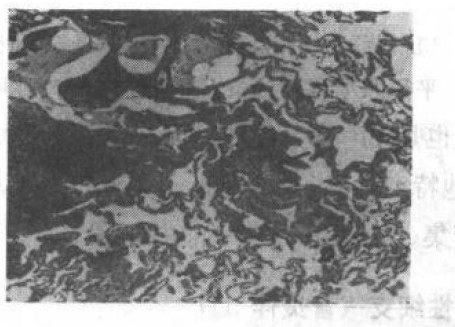


图 1-1 UIP 低倍镜:各视野间差异明显:可见间质纤维化、附近可见正常肺泡间隔;可见显微镜下蜂窝肺(箭头),扩大气腔由纤维病变分开,充满黏蛋白;纤维化区可见一成纤维细胞灶(箭头):视野中央为炎症性病变

绝大部分纤维变区域由“老的”、无细胞成分的胶原束构成,同时也有增生活跃的肌成纤维细胞和成纤维细胞组成的小集合体,称为“成纤维细胞灶(Fibroblast Foci)”,分布于炎症区、纤维变区和蜂窝变区。“成纤维细胞灶”的特点是在淡染的黏液样基质内有梭状的成纤维细胞,其长轴常与肺泡间隔长轴平行,由于其淡染基质与邻近深染的肺实质形成明显对比,低倍镜下很容易识别(图 1-2)。“成纤维细胞灶”分布广泛,可见于炎症、纤维变和蜂窝变区域,为前期急性肺损伤后的机化,其中的肌成纤维细胞胶原合成活跃。“成纤维细胞灶”虽不是诊断 UIP 的特征性病理改变,却是诊断 UIP 的必需条件,它表明纤维化正在进行,而非既往损害造成的残余结局。由此可见,成纤维细胞灶、伴胶原沉积的瘢痕化和蜂窝变组成了 UIP 时相的异质性(Temporal heterogeneity),这种不同时相的病变共存构成诊断 UIP 的重要特征,也是与其他间质性肺炎的关键鉴别点所在。

UIP 炎症性改变通常较轻,主要由小淋巴细胞组成,可见散在分布的浆细胞,偶可见嗜中性、嗜酸性粒细胞。炎症主要发生在胶原沉积或蜂窝变区,在肺泡间隔完整的区域罕见。UIP 早期炎症病变并不一定突出,如果存在严重的炎症性改变时,可能不是 UIP,应考虑其他类型的间质性肺炎。

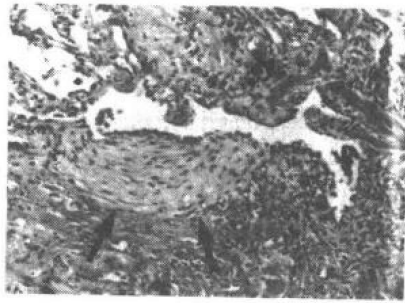


图 1-2 UIP 成纤维细胞灶(箭头):梭形细胞呈特征性集聚,  
平行排列,基质淡染,与邻近肺实质对比明显

肺泡腔内巨噬细胞聚集也是 UIP 常见的非特异性所见,与疾病分期无关。这一现象容易与 DIP 混淆,如果 UIP 的其他特点都具备,特别是病变分布的不均一性和时间异质性,即使肺泡腔内有明显的巨噬细胞聚集,区别 UIP 和 DIP 也并不困难。

#### 四、脱屑性间质性肺炎/呼吸性细支气管炎伴 ILD

脱屑性间质性肺炎(Desquamative Interstitial Pneumonia, DIP)最显著的组织学改变是肺泡腔内出现均匀分布的肺泡巨噬细胞(图 1-3),AM 常含有丰富的胞浆,可见由复合吞噬体来源的细颗粒状黄棕色色素,多数为单个核细胞,也可见散在的多核巨细胞,最初被错误地认为由肺泡间隔“剥脱”而来,故命名为 DIP。与此相伴的是轻、中度肺泡间隔增厚,主要为胶原沉积,炎性细胞浸润较轻。可见灶状分布的增生肺泡上皮细胞,见不到“成纤维细胞灶”,蜂窝变也很轻微。低倍镜下各视野外观呈一致性均匀分布,与 UIP 分布的多样性形成鲜明对照。

DIP 的 AM 聚积以细支气管周围气腔明显。如 AM 聚积只限于这些区域而远端气腔不受累时,这一病理过程便称为呼吸性细支气管炎伴 ILD(Respiratory Bronchiolitis associated ILD, RBILD)。RBILD 间质增厚与 DIP 相似,但所伴气腔改变只限于呼吸性细支气管周围肺实质。近来认为, RBILD 和 DIP 可能是同一疾病的不同结果,因为它们没有明确的组织学差别,临床表现和病程相似。Carrington 等报告 90% 的 DIP 和所有的 RBILD 均为吸烟者,提示其发病机制有某些共性。从解剖学角度看, RBILD 比 DIP 更准确,能强调吸烟及其他环境暴露因素的作用。

#### 五、非特异性间质性肺炎

非特异性间质性肺炎(Non-specific Interstitial Pneumonia, NSIP)的特点是肺泡壁内出现不同程度的炎症及纤维化,缺乏诊断 UIP、DIP 或 AIP(参见第四章)的特异表现,或表现为炎症伴轻度纤维化,或表现为炎症和纤维化混合存在。病变可以呈灶状分布,间以正常肺组织,但病变时相均一,这一点与 UIP 形成强烈对比。