doi:10.16118/j.1008-0392.2018.06.007

·指南解读·

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT 特发性肺纤维化诊断指南解读

周 瑛,李惠萍

(同济大学附属上海市肺科医院呼吸与危重症医学科,上海 200433)

【摘要】 2018 年 9 月,《美国呼吸与危重症医学杂志》发表了由美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)、日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)和拉丁美洲胸科学会(Latin American Thoracic Society, ALAT)共同制定的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊断指南。该指南在 2011 年 IPF 诊治指南的基础上,综合分析了 2011 年以来有关 IPF 诊断的一些观察性研究和随机化试验,对既往的诊断建议进行了重新评估,旨在帮助临床医生对 IPF 作出准确的诊断。

【关键词】特发性肺纤维化;指南;循证医学;诊断

【中图分类号】R563 【文献标志码】A 【文章编号】1008-0392(2018)06-0030-04

Interpretation of ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline on diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

ZHOU Ying, LI Hui-ping

(Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

【**Abstract**】 In Sep 2018, the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Latin American Thoracic Society (ALAT) jointed published "Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline" at *Am J Respir Crit Care Med*. Based on the 2011 guideline, the 2018 guideline comprehensively analyzed numerous observational studies and randomized trials on IPF diagnosis since 2011, and re-evaluated the previous diagnostic recommendations. This guideline is intended to help clinicians make an accurate diagnosis of IPF.

【**Key words**】 idiopathic pulmonary fibrosis; guideline; evidence-based medicine; diagnosis

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种局限于肺部的慢性进行性纤维化性间质性肺炎的一种特殊类型。其原因不明,好发于老年男性,组织学和/或影像学表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)。IPF 具有渐进式的特征,表现为呼吸困难和肺功能的进行性恶化,预后不良。2011 年,ATS/ERS/JRS/ALAT 共同颁布了以循证为基础的 IPF 诊断和治疗的临床实践指南[1]。这一循证指南明确了 IPF 定义,制定了以放射学和组织学检查为基础的 IPF 诊断标准,

收稿日期:2018-10-16

基金项目:上海市自然科学基金(18ZR1431400)

作者简介:周 瑛(1979—),女,副教授,副主任医师,博士.Email:docyingzhou@163.com

通信作者:李惠萍.Email:liw2013@126.com

描述了 IPF 的自然病程，并给出了基于循证的 IPF 治疗推荐意见。自 2011 年以来，关于 IPF 诊断的观察性研究和随机化试验的研究证据不断出现，近期，ATS/ERS/JRS/ALAT 联合颁布了 2018 版 IPF 诊断指南[2]，是 2011 年指南的修订版本，在高分辨 CT（high resolution CT，HRCT）分型、组织病理学分型以及诊断标准等方面进行了更新，并增加了 IPF 诊断方法的推荐意见。

1　HRCT 分型

2011 年指南将 IPF 的 HRCT 表现具体分为典型 UIP 型、可能 UIP 型和不符合 UIP 型等 3 种类型，提出 HRCT 具体的分级诊断标准。2018 年指南在 2011 年 HRCT 分型的基础上，新增了不确定型，将 HRCT 表现分为 UIP 型、很可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他诊断 4 种类型（表 1）。

表 1　HRCT 分型

Tab.1　High-resolution computed tomography scanning patterns

UIP 型	很可能 UIP 型	不确定 UIP 型	其他诊断
1. 以胸膜下和肺基底部分布为主；分布通常具有异质性 2. 蜂窝影伴或不伴外周牵拉性支气管扩张	1. 以胸膜下和肺基底部分布为主；分布通常具有异质性 2. 网状影伴外周牵拉性支气管扩张 3. 可能有轻度磨玻璃影	1. 以胸膜下和肺基底部分布为主 2. 细微的网状影；可能有轻度的磨玻璃影或结构扭曲（“早期 UIP 型”） 3. 肺纤维化的 CT 特征和/或分布不提示任何确定病因（“真正不确定”）	1. CT 特征 （1）囊状影；（2）明显马赛克征；（3）以磨玻璃影为主；（4）大量微结节；（5）小叶中心性结节；（6）结节；（7）实变 2. 主要分布 （1）支气管血管周围；（2）淋巴管周围；（3）上肺或中肺 3. 其他 （1）胸膜斑（考虑石棉肺）；（2）食管扩张（考虑 CTD）；（3）锁骨远端侵蚀（考虑 RA）；（4）广泛淋巴结肿大（考虑其他病因）；（5）胸腔积液，胸膜增厚（考虑 CTD/药物）

1.1　UIP 型

UIP 是 IPF 典型的放射学类型。HRCT 上 UIP 型的特征为胸膜下和肺基底部分布为主的蜂窝影，伴或不伴外周牵拉性支气管扩张，尤其是蜂窝影对 IPF 的诊断有很重要的意义。HRCT 表现为 UIP 型的放射学诊断对 UIP 病理诊断的阳性预测值为 90%～100%。磨玻璃影可见，通常伴有重叠的网状影。部分患者存在纵隔淋巴结轻度肿大。少数患者的肺纤维化区域内可见钙化结节。

1.2　很可能 UIP 型

在 2011 指南中，HRCT 表现为胸膜下、基底部为主的网状影而无蜂窝影被分配到“可能 UIP”的 HRCT 诊断类别。自 2011 年以来，一些研究报告了根据 2011 年指南选择的 HRCT 表现为“可能 UIP”类型的患者，尽管没有放射学蜂窝肺表现，但是很可能具有组织病理学 UIP 特征[3]。尤其是 HRCT 表现为“可能 UIP”并伴有外周牵拉性支气管扩张的患者，很可能代表活检组织病理学 UIP[4-6]。因此，2018 年的新指南中，将胸膜下、基底部为主的网状影伴外周牵拉性支气管扩张认定为“很可能 UIP 型”。与 UIP 型一样，磨玻璃影可见，但不是主要特征。结合组织病理学因素，许多 HRCT 表现为很可能 UIP 型的患者将被确定患有 IPF。

1.3　不确定 UIP 型

“不确定型”定义为 HRCT 显示纤维化特征，但不满足 UIP 或很可能 UIP 标准并且没有明确其他诊断的 HRCT 类型。有证据[7]表明，HRCT 提示“不确定型”患者中约 30% 伴随 UIP/IPF 的组织病理学类型。这个类别包括早期的 UIP 型/很可能 UIP 型子集，表现为非常有限的胸膜下磨玻璃或网状物影。部分 CT 表现怀疑早期 UIP 或很可能 UIP 的患者，需要行俯卧吸气 CT 检查来证实。

1.4　其他诊断

部分临床怀疑 IPF 的患者，HRCT 表现却提示另一种诊断。例如：上中叶支气管中心性纤维化或马赛克征，提示过敏性肺炎或结节病，广泛磨玻璃影伴胸膜下间隙提示非特异性间质性肺炎。少数 HRCT 表现为 UIP 型、很可能 UIP 型或不确定型的患者，辅助检查提示另一种诊断。在这种情况下，应重新考虑 IPF 的替代诊断。

2　组织病理学分型

2011 指南提出依据组织标本的病理学特征，将

IPF 分为 UIP、可能 UIP、疑似 UIP 和非 UIP 四个诊断等级。2018 年新指南建议组织病理学分型与 HRCT 分型保持一致,分为“UIP 型”、“很可能 UIP 型”、“不确定 UIP 型”、以及“其他诊断”(表 2)。典型的 UIP 型特征表现为:致密纤维化伴结构扭曲(即破坏性瘢痕和/或蜂窝样改变),纤维化主要分布在胸膜下和/或间隔旁,肺实质有斑片状纤维化累及,以及成纤维细胞灶。

表 2　组织病理学分型和特征
Tab.2　Histopathology patterns and features

UIP 型	很可能 UIP 型	不确定 UIP 型	其他诊断
1　致密纤维化伴结构扭曲(即破坏性瘢痕和/或蜂窝样改变) 2　纤维化以胸膜下和/或间隔旁分布为主 3　肺实质有斑片状纤维化累及 4　成纤维细胞灶 5　缺乏其他诊断的特征	1　出现第一列的部分组织学特征,但在一定程度上排除了 UIP/IPF 的明确诊断 和 2　缺乏支持其他诊断的特征 或 3　仅有蜂窝样改变	1　纤维化伴或不伴结构扭曲,具有支持 UIP 型以外的特征或支持继发于其他原因 UIP 型的特征 2　出现第一列的部分组织学特征,但也具有支持其他诊断的特征	1　在所有活组织检查中,出现其他 IIPs 的组织学特征(例如,缺乏成纤维细胞灶或散在纤维化) 2　组织学发现提示其他疾病(如过敏性肺炎、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、结节病、LAM)

3　诊断标准和诊断路径

2018 年指南提出的 IPF 诊断标准,根据新的 HRCT 分型和病理组织学分型设定了新的诊断组合(表 3),其他诊断条件基本上与 2011 年指南保持一致:(1)除外其他已知原因的间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)(如家庭环境、职业环境暴露、结缔组织病、药物毒性),加上第 2 或 3 条;(2)HRCT 表现为 UIP 型;(3)HRCT 分型和肺活检组织病理学分型符合特定的组合。

表 3　基于 HRCT 和活检类型的 IPF 诊断
Tab.3　Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis based upon HRCT and biopsy patterns

HRCT 类型	组织病理学类型			
	UIP	很可能 UIP	不确定 UIP	其他诊断
UIP	IPF	IPF	IPF	非 IPF
很可能 UIP	IPF	IPF	IPF(可能)	非 IPF
不确定 UIP	IPF	IPF(可能)	不确定	非 IPF
其他诊断	IPF(可能)/非 IPF	非 IPF	非 IPF	非 IPF

2018 年指南提出了 IPF 的诊断路径(图 1):对疑诊 IPF 的患者首先要进行初步评估,以确定 ILD 的可识别原因,如家庭环境、职业环境暴露、结缔组织病或药物毒性。如果没有发现 ILD 的潜在原因,HRCT 表现为 UIP 型,可诊断 IPF。对于 HRCT 表现为很可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他诊断型的患者,需要外科肺活检进行病理诊断,如果 HRCT 和组织病理学符合特定的组合,可诊断 IPF。

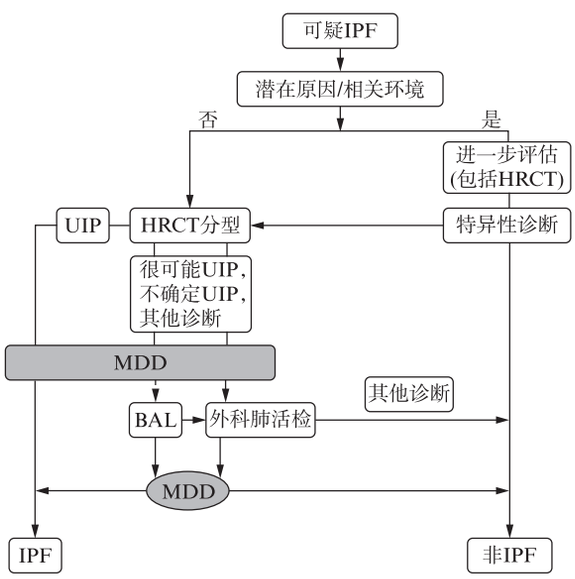


图 1　IPF 诊断流程
Fig.1　Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis

与 2011 年指南相比,新指南强调了支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)液的细胞分析在鉴别 IPF 与某些类型 ILD 中的作用。IPF 患者 BAL 液与有些类型的 ILD 有显著差异,如 IPF 患者 BAL 液中嗜酸粒细胞比例明显低于嗜酸粒细胞肺炎患者,淋巴细胞的比例以及 CD4/CD8 比值明显低于结节病。BAL 液病原学检测有助于识别与结节病相关的感染因素,对于结节病的鉴别诊断以及药物治疗也有一定的参考价值[8-9]。因此,对于原因不明的 ILD 患者,临床上怀疑有 IPF 并且 HRCT 模式表现为很可能 UIP、不确定 UIP 或其他诊断时,新指南建议对其 BAL 液进行细胞学分析。

对于经支气管肺活检在 IPF 诊断中的作用，与 2011 年指南提出的“经支气管肺活检不应用于大多数 IPF 患者的诊断评价，但对少数患者可能是合适的”意见不同，2018 年指南根据 HRCT 不同表型给出了不同的建议，对于 HRCT 表现为 UIP 型的患者，推荐不进行经支气管肺活检；对于 HRCT 表现为很可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他诊断型的患者，未给出支持或者反对经支气管肺活检的意见。

2018 年指南新增了冷冻肺活检和血清生物标志物的推荐意见。与常规经支气管肺活检相比，冷冻肺活检具有标本量大、诊断阳性率高的优点，但是冷冻肺活检缺乏标准化的程序，例如如何平衡优化诊断产量与减少并发症的关系、探头冷冻时长等尚无统一的标准。因此，指南强调，对于临床上怀疑 IPF 并具有 UIP 型的 HRCT 表现的患者，建议不要进行冷冻肺活检；对于 HRCT 表现为很可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他诊断型的患者，未给出支持或者反对冷冻肺活检的意见。血清生物标志物包括 MMP-7、SPD、CCL-18 和 KL-6 由于假阳性和假阴性率较高，新指南不推荐测定血清 MMP-7、SPD、CCL-18 或 KL-6 以区别 IPF 与其他 ILD。

4　总　　结

2018 年指南总结了 IPF 诊断相关的关键问题和数据，讨论并更新了 IPF 的诊断标准，提出了制定个体化诊断方案的建议。与 2011 年指南相比，新版指南的显著特征是，根据患者的 HRCT 表现是 UIP 型还是 UIP 以外的其他类型（即，很可能 UIP 型、不确定型和其他诊断），推荐不同的诊断方法。此次指南的更新，对于指导今后的 IPF 临床诊断和推动 IPF 的研究均具有重要意义。

【参考文献】

[1] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,183(6): 788－824.

[2] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018,198(5): e44－e68.

[3] CHUNG J H, CHAWLA A, PELJTO A L, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis[J]. Chest, 2015,147(2): 450－459.

[4] GRUDEN J F, PANSE P M, LESLIE K O, et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000－2009: HRCT patterns and proposed classification system[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013,200(5): W458－467.

[5] SALISBURY M L, XIA M, MURRAY S, et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling[J]. Respir Med, 2016,118: 88－95.

[6] BROWNELL R, MOUA T, HENRY T S, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia[J]. Thorax, 2017,72(5): 424－429.

[7] YAGIHASHI K, HUCKLEBERRY J, COLBY T V, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia[J]. Eur Respir J, 2016, 47(4): 1189－1197.

[8] 赵萌萌，李惠萍.结节病与感染关系的研究进展[J].同济大学学报(医学版)，2017,38(6): 121－125.

[9] 王龙，张苑，李惠萍.结节病的药物治疗进展[J].同济大学学报(医学版)，2017,38(5): 128－132.