

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.14.001  
文章编号: 1005-8982 (2023) 14-0001-08

专家述评

## 成人特发性肺纤维化(更新)和进行性肺纤维化 临床实践指南(2022版)解读\*

于娜, 周家为, 李霞, 张婷, 刘紫艳

(中国医科大学附属第一医院 呼吸与危重症医学科, 辽宁 沈阳 110001)



**专家简介** 于娜, 中共党员, 中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科副主任, 医学博士, 副教授/副主任医师, 硕士研究生导师。中华医学会呼吸病学分会肺功能学组委员, 中国医师协会呼吸病学分会研究工作组委员, 辽宁省医学会呼吸病学分会青年委员会副主任委员, 沈阳市医学会呼吸病学分会副主任委员, Thorax 中文版青年编委等。擅长呼吸系统疑难危重症救治, 尤其是间质性肺疾病、肺栓塞诊治及气道介入治疗等。近年主持或参与国家级3项, 省级课题2项, 发表SCI论文5篇, 参编教材及专著5部, 实用新型专利3项, 科研到账经费80余万元。

**摘要:** 2022年5月美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会(JRS)、拉丁美洲胸科协会(ALAT)四大会联合发表成人特发性肺纤维化(IPF)(更新)和进行性肺纤维化(PPF)临床实践指南, 该指南对2018版ATS、ERS、JRS/ALAT发布的IPF临床实践指南进行部分更新, 并提出了PPF的定义。在2022版成人IPF和PPF临床实践指南发布近1周年之际, 该文重新审视并解读指南变更对间质性肺疾病临床研究及实践的影响, 进一步探讨未来IPF、PPF领域可能的发展方向及热点。

**关键词:** 间质性肺疾病; 特发性肺纤维化; 进行性肺纤维化; 指南

**中图分类号:** R563

**文献标识码:** A

### Interpretation of “Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline (2022 edition)”\*

Yu Na, Zhou Jia-wei, Li Xia, Zhang Ting, Liu Zi-yan

(The First Hospital of China Medical University, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Institute of Respiratory Disease, Shenyang, Liaoning 110001, China)

**Abstract:** In May 2022, American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) and Latin American Thoracic Society (ALAT) jointly published “Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline”, which partially updated the guideline released by ATS/ERS/JRS/ALAT in 2018 and put forward a new definition of “progressive pulmonary fibrosis (PPF)”. On the anniversary of the publication of the 2022 guideline,

收稿日期: 2023-06-24

\* 基金项目: 辽宁省科技厅支持中国医科大学高质量发展科技资金项目(No:1686040363153)

this article rethinks and interprets the impact of the amendments to the guideline on the clinical research and practice concerning interstitial lung diseases, and further discusses the potential direction of development and future trends in the field of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) / PPF.

**Keywords:** interstitial lung disease; idiopathic pulmonary fibrosis; progressive pulmonary fibrosis; guideline

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD),是一大类累及肺间质、肺泡和/或细支气管的肺部弥漫性疾病总称,其分类较多,病因复杂,其中,特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是最具有代表性的疾病。IPF是一种病因未明的慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎,以呼吸困难进行性加重和肺功能进行性恶化为主要临床特征,影像学及组织病理学特征主要表现为寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)。既往研究对IPF的诊断在部分程度上依赖于病理学,鉴于UIP影像学表现的特殊性及对IPF患者病理取材的高风险,2022版美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)、日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)、拉丁美洲胸科协会(Latin American Thoracic Society, ALAT)成人IPF(更新)和进行性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF)临床实践指南(以下简称2022版指南)进一步强调<sup>[1]</sup>,可基于典型UIP影像学进行IPF的诊断。指南对IPF影像和组织病理学标准进行了强调,并基于循证学证据给予IPF诊断和治疗的推荐,同时提出PPF的定义。本文针对IPF、PPF临床实践指南中一些重点问题进行解读,以便对临床诊疗有一定指导意义。

## 1 IPF更新

### 1.1 影像学在IPF中的重要意义

2022版指南强调了IPF的高分辨率计算机断层扫描(high-resolution computed tomography, HRCT)影像学特征,基本与2018年ATS、ERS、JRS、ALA联合发表的IPF诊治共识相近<sup>[2]</sup>。

考虑临床实践中仍存在对IPF基础影像学表现诊断不清的现状,指南重申蜂窝肺、牵拉性支气管扩张等基础影像学特征,后续将进一步基于HRCT影像学分类进行调整。牵拉性支气管扩张、细支气管扩张是指由于周围组织纤维牵拉而导致的支气管、细支气管不规则扩张。不同于因痰液、菌栓、肿

瘤等阻塞所致的支气管、细支气管扩张,牵拉性支气管扩张、细支气管扩张意味着在影像学支气管扩张周围应找到相应的网格影或磨玻璃影背景,提供纤维牵拉条件,并通过HRCT连续显像追踪其扩张程度和范围,一般不会出现单一截面的支气管扩张,而应有连续的气道扩张甚至直达中心支气管。蜂窝肺作为UIP的标志,囊腔直径及分布有其特征性,一般指聚集分布,厚壁和直径相似的囊状影,直径3~10 mm,最大可达2.5 cm,随着疾病进展,囊腔直径及数量均增加。2023年ATS会议上新发布的INPULSIS研究<sup>[3]</sup>新增数据显示蜂窝肺程度越大,其52周内疾病进展或死亡的复合结局风险增加。蜂窝肺须与间隔旁肺气肿及伴纤维化的气腔扩大相鉴别,间隔旁肺气肿的囊腔较大(>1 cm),基底胸膜及纵隔旁均可出现,影像学上缺少其他纤维化征象;伴纤维化的气腔扩大多见于吸烟相关间质纤维化,囊腔大于蜂窝肺,直径、形态不规则,成簇、不对称分布,同样缺少其他纤维化征象,有学者认为其可理解为肺气肿伴(气肿壁)肺纤维化。在通过影像学鉴别UIP时,其分布特征是必须要考虑的因素,可通过轴状位、矢状位和冠状位观察,胸膜下分布是UIP、IPF典型特征,即以基底和外周分布为主。在分布特征上,可与过敏性肺炎、结缔组织病、胸膜肺弹力纤维增生症相关UIP影像表现相鉴别。过敏性肺炎相关UIP以马赛克征或三密度征为特点,中上肺野或弥漫分布;结缔组织病相关UIP上叶前段分布较多,同时纤维化与正常肺组织边界分明。胸膜肺弹力纤维增生症合并UIP以上叶为主,容积减少同时伴有致密纤维化形成,伴有牵拉性支气管扩张。

### 1.2 基于HRCT的影像学分类

在明确HRCT影像学特征基础上,依据影像表现,2022版指南在分类上依然将IPF分为UIP型、可能UIP型、不确定UIP型和其他。尽管多项证据表明影像学UIP型和可能UIP型的疾病行为和临床过程相似,且可能UIP型组织病理证实为UIP的可能

性为 80%~85%,但部分研究表明两种分型生存率存在差异,可能 UIP 型患者生存率可能较高,对组织病理学的 IPF 诊断预测价值较低,同时影像学与其他类型肺纤维化有更多的重叠,后期有误诊风险。基于上述原因,指南未将 UIP 型和可能 UIP 型合并,提高了可能 UIP 型的 HRCT 诊断价值,并做了部分诊断流程上的修改,即通过多学科会诊,如 HRCT 表现为 UIP 型或可能 UIP 型,可以不依赖于组织学诊断 IPF。目前如尼达尼布、吡非尼酮等抗纤维化药物适应证仍为 IPF,大量新药研发亦集中在 IPF 领域,这一变更将为更多表现为可能 UIP 型的患者提供早诊断早治疗时机,同时因其具有 PPF 特点将此类型患者纳入重点关注和随访人群中,以便后续获得更好的康复和医疗照护。

### 1.3 IPF 的治疗

既往指南提出将抗酸剂应用于所有 IPF 患者以延缓肺功能下降,2022 版指南建议无须常规应用抑酸制剂,尤其是相关抗反流手术。多项证据表明,抗酸药物对疾病的进展、肺功能、不良反应及预后无显著影响,仅推荐在有胃食管反流证据的患者中对症使用。对于吡非尼酮、尼达尼布等抗纤维化药物治疗仍列首选推荐地位。近年针对 IPF 治疗药物的研发一直在进行,除重组人穿透素 2 之外,磷酸二酯酶 4B 抑制剂相关药物已进入 IPF 治疗 3 期临床<sup>[4]</sup>,作为靶向抑制结缔组织生长因子的全人源化单克隆抗体,潘瑞鲁单抗于 2020 年 8 月在国内获批临床试验,DI MARTINO 等<sup>[5]</sup>通过实施随机效应模型评价尼达尼布、吡非尼酮和潘瑞鲁单抗疗效,发现潘瑞鲁单抗疗效较好。

## 2 PPF 定义

### 2.1 PPF 与进行性纤维化表型的间质性肺疾病

IPF 已知特征为持续进展型肺纤维化,因其临床模型的单一性,大量研究集中在 IPF 患者,但临床上仍有其他类型 ILD 的疾病进程与 IPF 类似或重叠,表现为持续进展,如纤维化型非特异性间质性肺炎、具有自身免疫特征的间质性肺炎、结缔组织病相关间质性肺病(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)、纤维化性过敏性肺炎(fibrotic hypersensitivity pneumonitis, f-HP)、结节病(4 期)、部分药物诱发间质性肺炎等。为使更多

纤维化持续进展的具有同等疾病行为特征的疾病进行临床归类,获得更好的诊断识别和医疗干预,2018 年 WELLS 等<sup>[6]</sup>提出“进行性纤维化表型”这一概念,将尽管接受治疗但病情仍在恶化的非 IPF 纤维化疾病的患者亚群归为进行性纤维化表型,具有进行性纤维化表型间质性肺疾病(progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD)。研究表明,PF-ILD 与 IPF 发病机制相似<sup>[7-8]</sup>,涉及肺泡上皮损伤、血管内皮损伤、纤维增殖和修复失衡等因素。

但既往不同的临床研究中给予的 PF-ILD 定义不统一,有关研究<sup>[9-10]</sup>中针对 PF-ILD 定义为尽管既往接受治疗,在筛查前 24 个月仍至少符合以下 ILD 进展标准中的 1 项:①用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占预计值百分比(以下简称 FVC% 预计值)相对下降 $\geq 10\%$ ;②FVC% 预计值相对下降 $5\% \sim < 10\%$ ,且呼吸道症状恶化或影像学显示纤维化程度增加;③呼吸道症状恶化且影像学显示纤维化程度增加。而 MAHER<sup>[11]</sup>将 PF-ILD 定义为 FVC% 预计值 $\geq 45\%$ ,一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)占预计值百分比(以下简称 DLCO% 预计值) $\geq 30\%$ ,HRCT 及过去 12 个月的 HRCT 显示纤维化 $> 10\%$ 。RELIEF 研究<sup>[12]</sup>将 PF-ILD 定义为尽管既往接受治疗,胶原血管病相关肺纤维化、cHP 纤维化型非特异性间质性肺炎、慢性过敏性肺炎、石棉相关肺纤维化(asbestos-related lung fibrosis, ALF)患者及未接受特殊治疗的 ALF 患者在 6~24 个月内 FVC 测量 3 次后计算斜率,FVC% 预计值的年下降率 $\geq 5\%$ ,则定义为疾病进展。这种计算斜率的方式以及较长的 24 个月评估周期在临床可操作性上较差,各组人群存在一定差异性,横向比较存在一定争议。

PPF 定义为除 IPF 之外,已知或未知病因的经影像学证明为肺纤维化的 ILD 患者,在过去 1 年内,病情变化符合以下 3 项标准中至少 2 项,即可诊断 PPF:①呼吸道症状恶化;②有疾病进展的呼吸生理证据(a. 随访 1 年内 FVC% 预计值绝对下降 $\geq 5\%$ ; b. 随访 1 年内校正血红蛋白后的 DLCO% 预计值绝对下降 $\geq 10\%$ );③一种或多种疾病进展的影像学证据(a. 牵拉性支气管扩张和细支气管扩张的范围或严重程度增加;b. 伴有牵拉性支气管扩张的新增磨玻璃影;c. 新发细小网格影;d. 网状结构异常的范围或

粗糙度增加;e.新出现的或增多的蜂窝影;f.肺叶容积进一步缩小)。需要强调的是,PPF 诊断需排除 IPF,且 PPF 不是一种单独的疾病类型,与潜在的基础疾病无关,只是一种定义,PPF 的提出强调部分 ILD 类型与预后相关。

对比 PPF 与 PF-ILD 定义的差别:①PF-ILD 源于临床试验,而非官方指南,不同临床试验定义不统一。基于 2022 版指南提出的 PPF 概念更加标准化,便于将此类具有相同特征的 ILD 患者归类。②PPF 不再强调“具有……表型”这类偏基因组的词汇,而强化临床“肺纤维化”概念。③时间标准变严,随访评估时间缩短,从原有 6~24 个月,规范为 1 年,加强随访意识,便于及早发现。④肺功能评估更加直观易操作,按既往 PF-ILD 肺功能诊断标准,FVC% 预计值相对下降 $\geq 10\%$ 或 $5\% \sim 10\%$ 合并其他条件。以相对下降 $5\%$ 举例,假设基线 FVC% 预计值为 $60\%$ 的 ILD 患者,后续 FVC% 预计值降至 $57\%$ 即可符合标准;如满足 PPF 诊断标准,FVC% 预计值需要降至 $55\%$ ,肺功能标准更严格,亦更严谨。⑤PPF 对纤维化影像学诊断的描述更为细化,包括新发磨玻璃影和支气管扩张,肺容积缩小等。⑥2022 版指南中对部分疾病的措辞亦更加严谨:如 f-HP,纤维化性结节病、纤维化性机化性肺炎等,强调纤维化表现对不同 ILD 患者临床特征及预后的影响。

近年来多项研究也在探讨不同定义/诊断标准对诊疗的影响,为探讨 PPF 定义提出后对既往诊断 PF-ILD 数据的影响,一项多中心队列研究<sup>[13]</sup>回顾性分析 PPF 队列及既往不同临床试验数据,探索不同定义下的患者临床特征和生存率是否存在差异。结果显示,不同 PPF 定义队列的患者基线特征和 ILD 亚型组成比例相似,但根据指南定义的 PPF 队列 1 年和 3 年无移植生存率分别为 $91\%$ 和 $68\%$ ,与 INBUILD 试验定义相同,uILD 试验定义分别为 $91\%$ 和 $75\%$ ,RELIEF 试验定义分别为 $89\%$ 和 $66\%$ 。上述研究结果提示,不同 PPF 诊断标准下临床特征和预后价值相似,但指南定义的 PPF 诊断窗较 PF-ILD 前移,诊断所需的随访时间由 2 年缩短为 1 年,提示此类疾病需要早期积极干预。

## 2.2 PPF 治疗

在有关 PPF 治疗的讨论中,对使用尼达尼布提出了有条件的建议,但对于是否使用吡非尼酮,建

议进行更多的研究<sup>[1]</sup>。继指南提出后,GHAZIPURA 团队<sup>[14-15]</sup>分别发表了尼达尼布和吡非尼酮对 PPF 患者疗效的荟萃分析,结果显示尼达尼布可明显改善 FVC 下降程度(治疗组平均 $107 \text{ mL/年}$ ),并在亚组分析中显示不同类型 PPF 患者 FVC 年下降量差异性较大,UIP 型 FVC 年下降程度远高于非 UIP 型(UIP 型: $128.2 \text{ mL/年}$ ;非 UIP 型, $75.3 \text{ mL/年}$ ),职业相关间质性肺病肺功能下降最明显,达 $252.8 \text{ mL/年}$ ,非特异性间质性肺炎为 $141.7 \text{ mL/年}$ ,结缔组织病相关 ILD 为 $106.2 \text{ mL/年}$ ,过敏性肺炎为 $72.9 \text{ mL/年}$ 。吡非尼酮的荟萃分析同样显示可改善肺功能 FVC 下降程度、6 min 步行距离等。尽管两项荟萃分析所纳入的循证学证据均较低,但提示未来针对 PPF 治疗应依据不同的病因和影像学表型进行相关研究和探索,期待后续的临床研究及真实世界数据支持。

于 2023 年 ATS 会议上报告的一项在德国进行的前瞻性注册登记研究(INSIGHTS-ILD)<sup>[16]</sup>显示,PPF 患者中最常见的疾病类型是过敏性肺炎( $25.6\%$ ),其次是纤维化性/特发性间质性肺炎( $21.1\%$ ),其他类型 CTD-ILD( $14.2\%$ ),系统性硬化症相关 ILD( $12.2\%$ ),类风湿关节炎相关 ILD( $12.2\%$ ),无法分类的 ILD( $11.8\%$ )。上述人群目前常用的治疗方式仍以口服激素为主( $61.4\%$ ),抗纤维化治疗比例达 $51.2\%$ ,其余硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯使用占比为 $11\% \sim 13\%$ ,可见抗纤维化药物逐渐成为 PPF 治疗的主流,但近 $50\%$ 应用比例说明抗纤维化治疗 PPF 仍待普及和探索。

## 3 PF、PPF 研究热点

2023 年 ATS 年会中针对 IPF 和 PPF 领域主要集中在大数据影像识别及建模、基因组学研究新药探索及呼吸康复等领域,下文就几项热点问题进行简要回顾和阐述。

### 3.1 基因组学

在 2022 版指南中,针对基因组学在未能明确分类的 ILD 患者中的诊断价值持保留意见,强调冷冻肺活检在组织病理诊断中的重要价值,相较于外科肺活检的风险及经纤维支气管镜肺活检小标本取材,冷冻肺活检诊断率较高,严重并发症较少,其中气胸发生率为 $9\%$ ,各种类型出血发生率为 $30\%$ ,严重出血、手术性死亡、急性加重、呼吸道感染等较罕

见。近 1 年来,基于合格取材标本的基因组学研究已成为研究热点。基因组学可能有助于识别有家族性特发性肺纤维化风险的个体,准确分类患者,阐明与疾病发病机制有关的关键途径,并最终开发更有效的靶向疗法。但迄今为止,还没有关于何时以及应该对 IPF 患者进行哪些基因检测的临床指南<sup>[17]</sup>。

在最新 2023 年 ATS 会议中,韩国报告一项基于全国健康保险数据的研究<sup>[18]</sup>,纳入 10 182 例 IPF 患者,中位随访期 3.1 年,发现吸烟状态与 IPF 病死率及住院率存在一定相关性;令人警醒的是,研究结果表明相较于既往吸烟者和当前吸烟人群,非吸烟者总体病死率及住院总次数最高,非吸烟者总体病死率为 47.2%,既往吸烟者为 44.3%,当前吸烟者为 37.9%;非吸烟者住院总次数 8.3 次,既往吸烟者 7.0 次,当前吸烟者 8.1 次。提示非吸烟患者可能因病因不明确而影响生存结局,这一研究为 IPF 基因组学研究的必要性提供佐证。笔者推测,正如无诱因所致静脉血栓栓塞症需要长期预防性抗凝一样,未来应更加深入对 IPF 基因组学进行研究,亦为后续治疗提供方向。

基于动物实验和细胞实验数据,一些蛋白被提出与肺纤维化形成相关,如分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1) 编码骨桥蛋白,在 IPF 中高表达并表现出促纤维化作用<sup>[19-20]</sup>。高表达 SPP1 的巨噬细胞和肌成纤维细胞有助于 IPF 的形成<sup>[21-22]</sup>。研究表明,沉默 SPP1 能减弱博来霉素诱导的肺纤维化<sup>[23]</sup>。内皮糖蛋白又称为 CD105,是一种膜糖蛋白,可作为转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 超家族的 III 型辅助受体,并促进细胞因子 TGF- $\beta$  的两种信号通路,被认为是纤维化发展的关键蛋白<sup>[24]</sup>。叉头框蛋白 M1 (forkhead box M1, FOXM1) 作为转录调节因子,可以直接或间接调节细胞分化、增殖、代谢和凋亡以及干细胞多能性的维持<sup>[25]</sup>,减少炎症反应和细胞凋亡,促进组织修复和再生。针对 FOXM1 的单一或联合疗法可能有效治疗肺纤维化和炎症等疾病<sup>[26]</sup>,可能为临床药物提供研究方向。除此之外,还有 CD90 (一种锚定在糖磷脂酰肌醇上的糖蛋白)、CD73 (一种与糖基磷脂酰肌醇偶联的糖蛋白)<sup>[27]</sup>、CD9 (一种跨膜糖蛋白)<sup>[28-29]</sup>、整合素  $\alpha 3$  等<sup>[7]</sup>被认为参与纤维化

形成过程中的炎症趋动、细胞-细胞外基质间相互作用,进一步影响肺成纤维细胞的增殖、迁移等,但其具体作用机制仍有待进一步研究。

### 3.2 肺康复

2013 年 ATS、ERS 官方声明将运动肺康复分为 3 个方面:全身运动训练、神经肌肉电刺激和吸气肌训练。肺康复目前被推荐为其他慢性肺部疾病,如慢性阻塞性肺疾病的非药物治疗手段,可改善临床症状、生活质量及呼吸功能。以 IPF 和 PPF 为代表的 PF-ILD 由于存在呼吸困难进行性加重、呼吸功能下降及活动后血氧下降,目前也被纳入慢性呼吸系统疾病进行呼吸康复及随访管理。尽管大量证据支持肺康复对 ILD 患者的疗效<sup>[30]</sup>,呼吸训练可改善 IPF 患者的肺功能,提高生活质量<sup>[31]</sup>,甚至肺康复完成度、症状改善及步行测试也与慢阻肺患者改善程度相关<sup>[32]</sup>。ATS、ERS 指南目前对于肺康复治疗 IPF 仍处于弱推荐,尤其对转诊及肺移植患者有效。在开始肺康复后,IPF 患者临床症状改善明显,且耐受性较好,但在重度 ILD 中尚无明确结论,肺康复对晚期 ILD 队列的长期影响数据仍然很少。目前 IPF 肺康复的证据显示,短期内对提高运动能力和临床症状有显著影响,但长期效果不持久<sup>[33]</sup>。PAN 等<sup>[34]</sup>对现有基于全身运动的肺康复训练对 IPF 影响的研究进行荟萃分析,结果显示在 IPF 患者在肺康复介入早期(6 个月内)呼吸困难症状、运动耐量、生活质量等均有改善,但 6 个月后上述改善难以维持,反而有下降趋势,且 6 个月内的症状改善程度亦弱于慢阻肺患者。提示基于全身运动的肺康复训练对 IPF 等快速进展的疾病可能无效。专家组共识表示应根据 PPF 的进程引入康复,并随后进行调节。PPF 患者进行康复时应进行综合评估,综合考量患者基础疾病状态、疾病进展情况、患者需求及康复意向、合并症、当地可及的康复条件等。亦提出初始康复可制订 8~12 周计划,后续维持康复取决于具体情况。对于 PPF 伴运动不耐受的患者,应尽快开始肺康复,旨在提高生活质量和日常生活活动<sup>[35]</sup>。

进行肺康复时,亦应实时进行评价,辅以支持治疗。研究显示肺康复未完成或肺康复无反应与 1 年后全因死亡率明显相关<sup>[33]</sup>,而当探讨肺康复反应者、无反应者和未完成者之间差异的基线特征时,家庭供氧处方和随之而来的低静息氧饱和度在

两组之间存在差异。运动诱发的低氧血症是慢性纤维化间质性肺病(fibrosing interstitial lung disease, f-ILD)的标志<sup>[36]</sup>。针对 IPF 肺康复期间氧疗短期和长期影响的临床研究正在进行中(NCT03326089)<sup>[37]</sup>,该研究通过患者在呼吸医用空气的情况下进行恒负荷(60%峰值工作率)循环试验至症状限制,患者在相同时间内重复补充氧气(42±7%)的运动试验。近红外光谱评估股外侧肌氧合血红蛋白浓度发现运动期间补充氧气可改善 f-ILD 患者的腿部肌肉氧合和疲劳。减轻外周肌肉疲劳以增强运动耐量是 1 个被忽视的治疗目标,值得临床关注。同时,研究发现无论提供何种模式的有氧运动训练计划或类型,对 f-ILD 的呼吸性能、运动能力和生活质量均有改善<sup>[38]</sup>。对比应用尼达尼布治疗的患者联合肺康复治疗的效果,远期 6 min 步行试验结果没有改善,但可提高患者运动耐力<sup>[39]</sup>。目前仍有针对尼达尼布联合肺康复治疗的研究(NCT03717012)<sup>[33]</sup>,相关数据待发表。

综上所述,建议对 IPF、PPF 患者进行肺康复时,应考量以下几个因素:①评估患者严重程度,重度 ILD 肺康复缺乏一定数据,需评价患者耐受性和可完成度,避免运动继发损伤;②评估患者康复过程中氧合状态,应考虑运动带来的低氧问题,对重度患者,肺康复同时给予吸氧,避免运动后低氧造成的继发损伤或康复失败,给予氧疗支持以满足康复条件;③协同抗纤维化药物进行,为患者提供综合治疗。

除此之外,继肺结节的影像智能识别在临床上得到广泛应用,亦有研究团队探索通过卷积神经网络对 ILD HRCT 的影像学进行判读,但目前仍集中在 UIP/IPF 层面<sup>[40]</sup>,且研究表明基于人工智能的深度学习模型需与手工影像评估相互补充,作为诊断 IPF 的临床辅助工具<sup>[41]</sup>。尽管深度学习的自动化诊断模型在肺纤维化诊断中有较大发展前景,既往研究表明神经网络在区分蜂窝状变化和肺气肿方面存在错误,一些不匹配或是错误的训练数据也可能导致间质性肺病影像判断错误<sup>[42]</sup>。其中一个主要限制是缺乏足够大的医疗培训数据集<sup>[43]</sup>,由于 ILD 病因复杂、异质性大,需要放射科、呼吸科、图像信息技术专家联合开发和探索,同时还需进一步探索机器学习在医学领域的潜力,以更好地推动医学领域的

进步。

## 4 总结

综上所述,指南使临床医生对于 IPF 的诊断流程越来越清晰,PPF 定义更强调将 ILD 按影像特征及疾病进展程度进行分类,以期尽早识别,早期诊断和治疗。未来针对 PPF 领域会有更多的研究成果发布,随着循证学证据越来越充分,相信会梳理出更详尽的诊疗流程及路径。

## 参 考 文 献 :

- [1] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.
- [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] JACOB J, WELLS A U, SVERZELLATI N, et al. Associations between semi-quantitative HRCT features and outcomes in patients with IPF: data from the INPULSIS trials[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207: A1122.
- [4] DUTTA P, FUNSTON W, MOSSOP H, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thorax*, 2019, 74(4): 346-353.
- [5] DI MARTINO E, PROVENZANI A, VITULO P, et al. Systematic review and meta-analysis of pirfenidone, nintedanib, and pamrevlumab for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(6): 723-731.
- [6] WELLS A U, BROWN K K, FLAHERTY K R, et al. What's in a Name? That which we call IPF, by any other name would act the same[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(5): 1800692.
- [7] KOLB M, VAŠÁKOVÁ M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 57.
- [8] WOLLIN L, DISTLER J H W, REDENTE E F, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3): 1900161.
- [9] WIJSENBEK M, KREUTER M, OLSON A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(11): 2015-2024.
- [10] FLAHERTY K R, WELLS A U, COTTIN V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1718-1727.
- [11] MAHER T M, CORTE T J, FISCHER A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung

- disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 147-157.
- [12] BEHR J, PRASSE A, KREUTER M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 476-486.
- [13] KHOR Y H, FAROOQI M, HAMBLY N, et al. Patient characteristics and survival for progressive pulmonary fibrosis using different definitions[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(1): 102-105.
- [14] GHAZIPURA M, MAMMEN M J, HERMAN D D, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(6): 1040-1049.
- [15] GHAZIPURA M, MAMMEN M J, BISSELL B D, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(6): 1030-1039.
- [16] BEHR J, KREUTER M, PRASSE A, et al. Insights on the management and outcomes of patients with progressive fibrosing interstitial lung disease in clinical practice: INSIGHTS-ILD registry[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207: A1479.
- [17] DING D Y, GAO R, XUE Q F, et al. Genomic fingerprint associated with familial idiopathic pulmonary fibrosis: a review[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(3): 329-345.
- [18] YOON H Y, KIM H, BAE Y, et al. Association between smoking and clinical outcome in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide population-based study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207: A1496.
- [19] ARIF M, BASU A, WOLF K M, et al. An integrative multiomics framework for identification of therapeutic targets in pulmonary fibrosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(16): e2207454.
- [20] PARDO A, GIBSON K, CISNEROS J, et al. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(9): e251.
- [21] MORSE C, TABIB T, SEMBRAT J, et al. Proliferating SPP1/MERTK-expressing macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2): 1802441.
- [22] TSUKUI T, SUN K H, WETTER J B, et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1920.
- [23] HATIPOGLU O F, UCTEPE E, OPOKU G, et al. Osteopontin silencing attenuates bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis by regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111633.
- [24] VELÁZQUEZ-ENRÍQUEZ J M, RAMÍREZ-HERNÁNDEZ A A, NAVARRO L M S, et al. Proteomic analysis reveals differential expression profiles in idiopathic pulmonary fibrosis cell lines[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5032.
- [25] ZHANG Z W, BU H T, YU J W, et al. The cell-penetrating FOXM1 N-terminus (M1-138) demonstrates potent inhibitory effects on cancer cells by targeting FOXM1 and FOXM1-interacting factor SMAD3[J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2882-2896.
- [26] ZHANG Z W, LI M X, SUN T, et al. FOXM1: functional roles of FOXM1 in non-malignant diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 857.
- [27] VOLMER J B, THOMPSON L F, BLACKBURN M R. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated adenosine production is tissue protective in a model of bleomycin-induced lung injury[J]. *J Immunol*, 2006, 176(7): 4449-4458.
- [28] BROSSEAU C, COLAS L, MAGNAN A, et al. CD9 Tetraspanin: a new pathway for the regulation of inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2316.
- [29] TRIPATHI L P, ITOH M N, TAKEDA Y, et al. Integrative analysis reveals common and unique roles of tetraspanins in fibrosis and emphysema[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 585998.
- [30] DOWMAN L, HILL C J, MAY A, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2(2): CD006322.
- [31] SHEN L, ZHANG Y, SU Y L, et al. New pulmonary rehabilitation exercise for pulmonary fibrosis to improve the pulmonary function and quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized control trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 7289-7297.
- [32] NOLAN C M, POLGAR O, SCHOFIELD S J, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and COPD: a propensity-matched real-world study[J]. *Chest*, 2022, 161(3): 728-737.
- [33] KATAOKA K, NISHIYAMA O, OGURA T, et al. Long-term effect of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised controlled trial[J]. *Thorax*, 2023: thorax-2022-219792. DOI: 10.1136/thorax-2022-219792. Epub ahead of print.
- [34] PAN Y, YANG H, QUAN L, et al. Effects of full-body exercise-based pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis protocol[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(12): e064212.
- [35] RAJAN S K, COTTIN V, DHAR R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2103187.
- [36] SKLAR M C, GRIECO D L. Walk a mile in my shoes: assessing the importance of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2022, 161(3): 597-598.
- [37] SOMOGYI V, CHAUDHURI N, TORRISI S E, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153): 190021.
- [38] MARILLIER M, BERNARD A C, VERGES S, et al. Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease[J]. *Thorax*, 2021, 76(7):

- 672-680.
- [39] ESSAM H, ABDEL WAHAB N H, YOUNIS G, et al. Effects of different exercise training programs on the functional performance in fibrosing interstitial lung diseases: a randomized trial[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0268589.
- [40] FURUKAWA T, OYAMA S, YOKOTA H, et al. A comprehensible machine learning tool to differentially diagnose idiopathic pulmonary fibrosis from other chronic interstitial lung diseases[J]. Respirology, 2022, 27(9): 739-746.
- [41] REFAEE T, SALAHUDDIN Z, FRIX A N, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in high-resolution computed tomography scans using a combination of handcrafted radiomics and deep learning[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 915243.
- [42] PARK B, PARK H, LEE S M, et al. Lung segmentation on HRCT and volumetric CT for diffuse interstitial lung disease using deep convolutional neural networks[J]. J Digit Imaging, 2019, 32(6): 1019-1026.
- [43] ZHANG G R, LUO L, ZHANG L M, et al. Research progress of respiratory disease and idiopathic pulmonary fibrosis based on artificial intelligence[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(3): 357.  
(李科 编辑)

**本文引用格式:** 于娜,周家为,李霞,等.成人特发性肺纤维化(更新)和进行性肺纤维化临床实践指南(2022版)解读[J].中国现代医学杂志,2023,33(14):1-8.

**Cite this article as:** YU N, ZHOU J W, LI X, et al. Interpretation of “Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline (2022 edition)” [J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(14): 1-8.