

· 综 述 ·

肺纤维化合并肺气肿的临床研究进展

李 璐, 吴晓梅*

(哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸科, 哈尔滨 150086)

【摘 要】特发性肺纤维化(IPF)和肺气肿在影像学、病理生理、治疗及预后等方面各不相同,是两种疾病。然而,部分患者影像学表现同时存在肺纤维化和肺气肿,被称为肺纤维化合并肺气肿(CPFE)。CPFE的表现与单纯的肺气肿或IPF不同,因此被认为是一种独立的疾病,且越来越受到关注。本文对CPFE的病因与发病机制、临床表现、诊断、并发症、治疗和预后等方面进行了综述。

【关键词】肺纤维化;肺气肿;肺纤维化合并肺气肿

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.019

Advances in the clinical research of combined pulmonary fibrosis and emphysema

LI Lu, WU Xiao-Mei*

(Department of Respiratory Diseases, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), with great differences in radiological, pathophysiological, therapeutic and prognostic characteristics, are regarded as 2 separate entities. However, some patients may present both the radiological features of emphysema and fibrosis at the same time, and it is named as combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). Being different from emphysema and IPF, CPFE has been recognized as an independent disease, and draws more and more attentions. We reviewed the causes and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, complications, therapy and prognosis of CPFE in this article.

【Key words】 pulmonary fibrosis; emphysema; combined pulmonary fibrosis and emphysema

Corresponding author: WU Xiao-Mei, E-mail: wuxiaomeihx@163.com

1990年Wiggins等^[1]发现并最早报道了8例原发性纤维化性肺泡炎合并肺气肿病例,患者均为严重吸烟者,并且全部表现出严重呼吸困难、一氧化碳弥散量(diffusing capacity of carbonic oxide, DLCO)显著降低,但肺容积相对正常,高分CT(HRCT)表现为肺纤维化伴有肺上部肺气肿。肺纤维化合并肺气肿(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)于2005年第一次由Cottin等^[2]提出,并报道了61例CPFE患者病例。有的学者也称其为综合征(syndrome),他们的CT表现为上肺野肺气肿和下肺野肺纤维化。CPFE的发病率仍有待进一步研究,在肺气肿患者中,HRCT发现合并肺纤维化的比例为4.4%~8.0%^[3]。在特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者中,CPFE的发病率为8.0%~51.0%^[4]。近年来,国内已有很多

针对CPFE的文献报道,引起了呼吸专科医师的广泛关注。IPF和肺气肿是两个不同的临床病理学疾病,自HRCT问世以来,这两种疾病并存的病例越来越多地被发现,且被逐渐证实为一种独立的疾病,而非两种不同疾病的单纯叠加。

1 病因及发病机制

1.1 病因

目前认为吸烟是CPFE的主要病因^[5],98%的CPFE患者为现行或者曾经吸烟者^[6],吸烟量一般>40包/年^[7]。另外,高龄也是CPFE的危险因素^[7]。男女患病之比为9:1^[6],这可能是由于男性吸烟率更高,并且对肺气肿及肺纤维化等衰老性疾病更为敏感。矿物粉尘如石棉、硅、滑石粉等的接触可能导致CPFE^[8]。电焊工作者^[8]、轮胎厂工人^[9]、电影

放映师等^[6]均可见CPFE患者。目前越来越多的研究表明, 结缔组织病如系统性硬化症、类风湿性关节炎、皮炎和干燥综合征, 以及血管炎也与CPFE相关^[10]。有研究还显示某些年轻、不吸烟的CPFE患者存在某些基因突变, 如表面活性蛋白C基因突变^[11]以及ABCA3基因突变^[12], 此外, 最近发现端粒长度异常导致的速衰老与CPFE的发病相关^[13]。上述研究提示遗传因素也可能参与了CPFE的发生。

1.2 发病机制

CPFE的发病机制尚未阐明, 现有研究显示可能的发病机制如下。

1.2.1 炎症反应 肺气肿和肺纤维化的发病均涉及炎症反应, 两类患者体内均有多种炎症基因的表达^[14]。促炎症基因的表达由乙酰化核心组蛋白调控, 同时它的抑制是由组蛋白去乙酰化酶和其他抑制因子调控。吸烟可引起肺组织内组蛋白去乙酰化酶活性降低, 相应地扩大了对肺气肿和肺纤维化的发病机制都有促进作用的炎症反应。综上所述, 吸烟作为诱因, 可通过调控炎症反应来促进CPFE的发生。

1.2.2 肿瘤坏死因子- α Lundbland等研究发现, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 过度表达小鼠的肺组织病理表现符合肺气肿合并肺纤维化的病理表现, 并且伴有肺组织广泛炎症反应^[14]。所以TNF- α 可能参与了CPFE的发病。

1.2.3 血小板衍生生长因子 Hoyle研究发现, 过度表达血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 的转基因小鼠肺组织病理学表现为肺气肿、肺纤维化和广泛炎症^[14], 因此PDGF与CPFE的发生也可能相关。

1.2.4 白细胞介素 合并肺气肿的IPF患者中, 肺泡灌洗液中的白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5) 和IL-8显著增高^[3], 这些IL与中性粒细胞的积累相关, 且显示了一种炎症介导的不同反应通路, 最终导致肺气肿合并肺纤维化。

1.2.5 转化生长因子- β_1 转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 为一种多功能的细胞因子, 在活化一些分子后可导致纤维化, 其与TGF- β_1 受体 I / II 和Smad2、Smad3通路磷酸化有关。TGF- β_1 受体 II 激酶活化受阻或者Smad3信号通路缺乏的动物模型则不会发生纤维化, 也不会导致与肺泡结构损伤和肺气肿易感性相关的金属蛋白酶的表达升高^[14]。上述发现显示TGF- β_1 及Smad2、Smad3信

号通路可能参与了CPFE的发病。

2 临床特点

2.1 临床表现

CPFE患者症状缺乏特异性。大多表现为咳嗽, 伴或不伴有咳痰; 典型表现是气短, 运动后明显加重^[10]。休息时及劳累后的低氧血症很常见, Cottin等发现, 休息时吸入正常室内气体, 动脉血氧分压为 (63 ± 14) mmHg, 而二氧化碳分压基本不升高^[6]。其余典型症状有如喘息、口唇发绀、乏力等。87%~100%的CPFE患者可以闻及下肺野为主的吸气相爆裂音, 43%~45%的患者可伴有杵状指^[3]。

2.2 并发症

2.2.1 肺动脉高压 与IPF及COPD患者相比, CPFE患者的肺动脉高压发生率非常高, 并且生存率较差。CPFE患者肺动脉高压发病率为47%~90%^[3]。Cottin等^[2]报道经右心导管确定的CPFE并发肺动脉高压患者, 平均肺动脉压为 (40 ± 9) mmHg。

2.2.2 肺癌 CPFE患者发生肺癌的风险显著增高。Kitaguchi等^[15]发现, CPFE患者组比COPD患者组发生肺癌的风险更高 (46.8% vs 7.3%)。同样, CPFE患者组比IPF患者组也有更高的患癌风险 (50.0% vs 14.5%)^[16]。大部分患者为肺鳞状细胞癌^[3,17]。

2.2.3 急性肺损伤 CPFE患者接受外科肺部手术后有发生急性肺损伤的风险, 且其他术后并发症也较多。Keller等发现, CPFE患者经历肺减容手术后, 与肺气肿、肺纤维化等患者相比, 有更长的住院时间及需要更长的胸腔引流时间^[6]。放疗、化疗后CPFE患者同样容易发生急性呼吸窘迫综合征或呼吸衰竭^[17]。

3 病理与诊断

CPFE患者中肺气肿最常见的病理类型为旁间隔肺气肿, 肺纤维化最普遍的病理类型为普通型间质性肺炎^[6]。CPFE诊断标准尚未统一。目前CPFE的诊断大多依靠HRCT, Cottin等^[2]提出的诊断标准最为大家所认同: 肺气肿病变以上肺野为主, 表现为边界清楚的低密度影, 无壁或薄壁 (< 1mm), 或者肺大泡 (直径 > 1cm); 肺纤维化病变以下肺野为主, 表现为网格影、磨玻璃影、蜂窝肺、牵张性支气管扩张, 可伴有局部肺组织破坏及实变影。肺功能检查可进行辅助诊断: CPFE患者肺功能的特征性表现为肺容积正常或相对正常, 而弥散功能显著下降。肺总量在正常范围内

或轻度降低, 1s用力呼出量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) /用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的比值可以正常或轻度降低。最近, He等^[18]通过M型超声检查发现, CPFE患者在深呼吸时膈肌用力运动幅度更低。与CPFE患者相比, 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者的膈肌运动幅度下降而IPF患者运动幅度正常或接近正常。基于上述发现, 他们提出应用M型超声检查患者深呼吸时膈肌运动幅度, 可能是发现IPF及COPD患者是否患有CPFE的方法。近期Kokuho等^[19]发现由气管黏膜Clara细胞分泌的CC16蛋白在CPFE患者中明显升高, 联合检测血中Ⅱ型肺泡细胞表面抗原的浓度可以有效区分CPFE及单纯性肺气肿的患者, 这一方法同样为CPFE的临床诊断提供了新思路。

4 治疗

目前CPFE缺乏有效的治疗措施。戒烟是目前公认的手段, 远离环境暴露同样可以缓解病情。80%的患者吸氧可以改善症状, 休息时平均吸氧流量为 (3.3 ± 1.9) L/min^[20]。分别给予患者针对肺气肿、肺纤维化及CPFE并发症的治疗措施是否可行仍不清楚。

4.1 针对COPD的治疗措施

抗炎、平喘、扩张气道等为主要的治疗手段。与COPD患者不同, 给予伴有阻塞型或混合型通气功能障碍的CPFE患者支气管扩张剂是否有效不得而知, 应酌情应用。

4.2 针对IPF的治疗措施

抗氧化、抗炎及免疫抑制为主要治疗方法。Cottin^[21]推荐普通型间质性肺炎患者应用N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-cysteine, 1.8g/d) 治疗, 但疗效尚无佐证。伴有结缔组织病的患者及有明显活动性炎症的患者可加用免疫抑制剂和 (或) 全身应用激素, 但可能有引起致死性感染, 应用需谨慎^[10,21]。吡非尼酮 (pirfenidone) 是近期欧盟批准上市的一种新药, 可以提高IPF患者生存率且减缓用力肺活量的下降速度, 但其对于CPFE的疗效仍不清楚。尼达尼布 (nintedanib), 一种口服给药的三重酪氨酸激酶抑制剂, 主要应用在肿瘤治疗领域, 最近研究发现其也可降低IPF患者用力肺活量的下降率, 但对于CPFE患者是否有疗效仍有待研究^[22]。

4.3 针对并发症的治疗措施

合并肺动脉高压的CPFE患者一般应用内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5抑制剂、前列环素等治疗, 但有研究显示这种方法会扩张肺血管从而导致通气血流比例进一步失衡, 致使出现更加严重的低氧血症^[3]。接受疫苗可以预防感染, 避免病情急性加重。终末期患者可以考虑肺移植, 这可能是提高生存率唯一有效的方法。如前所述, 细胞因子在CPFE的发生发展中起到重要作用, 应用细胞因子抑制剂可能会延缓CPFE的进展或者达到治疗CPFE的目的, 这一思路可能为未来的研究提供新方向。

5 预后

CPFE患者预后不佳, 中位生存期为2.1~8.5年^[6]。右心导管法确诊为CPFE合并肺动脉高压的患者, 其1年生存率仅为60%^[23]。高水平的Ⅱ型肺泡细胞表面抗原已经被证实是CPFE患者急性加重的预测因子^[3]; 心率过快、肺血管阻力过高或DLCO过低同样与预后不良有关^[23]; Todd等^[24]发现伴有小叶中央型肺气肿的患者预后比伴有旁间隔肺气肿的患者好, 这可能是因为小叶中央型肺气肿主要由烟草暴露引起, 而体外研究表明吸烟所导致的促炎症因子有抗纤维化作用; 合并自身免疫指标阳性相关结缔组织病的CPFE患者, 预后比自身免疫指标阴性的患者好^[25]。还有学者指出, FEV₁随时间下降程度可能是判断预后的良好指标^[26]。

6 结语

综上所述, CPFE是一种独特的、全新的综合征, 其发病机制仍不清楚, 且目前缺少统一的诊断标准及有效治疗手段。我国人口基数大, 人口老龄化问题严重, 且又是烟草消费大国, 可能存在大量潜在的CPFE患者尚未被诊断。因此, CPFE值得呼吸科医师的广泛关注。鉴于相关临床研究多为回顾性, 仍有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment[J]. *Respir Med*, 1990, 84(5): 365-369.
- [2] Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(4): 586-593.
- [3] Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and

- emphysema(CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4): 767–779.
- [4] Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, *et al.* Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 234–240.
- [5] Peng M, Cai F, Tian XL, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: analysis of 8 cases and literature review[J]. *Chin J Tuberc Respir*, 2010, 33(7): 515–518. [彭敏, 蔡丰, 田欣伦, 等. 肺纤维化合并肺气肿综合征八例并文献复习[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(7): 515–518.]
- [6] Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review[J]. *Chest*, 2012, 141(1): 222–231.
- [7] Marten K, Milne D, Antoniou KM, *et al.* Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(7): 1679–1685.
- [8] Dias OM, Baldi BG, Costa AN, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition[J]. *J Bras Pneumol*, 2014, 40(3): 304–312.
- [9] Karkhanis VS, Joshi JM. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in a tyre industry worker[J]. *Lung India*, 2012, 29(3): 273–276.
- [10] Cottin V, Nunes H, Mouthon L, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(1): 295–304.
- [11] Cottin V, Reix P, Khouatra C, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation[J]. *Thorax*, 2011, 66(10): 918–919.
- [12] Epauld R, Delestrain C, Louha M, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations[J]. *Eur Respir*, 2014, 43(2): 638–641.
- [13] Nunes H, Monnet I, Kannengiesser C, *et al.* Is telomeropathy the explanation for combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome? Report of a family with TERT mutation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(6): 753–754.
- [14] Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali ED, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(1): 19–31.
- [15] Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, *et al.* Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *Respirology*, 2010, 15(2): 265–271.
- [16] Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, *et al.* Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema *versus* idiopathic pulmonary fibrosis alone[J]. *Respirology*, 2014, 19(2): 239–245.
- [17] Usui K, Tanai C, Tanaka Y, *et al.* The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer[J]. *Respirology*, 2011, 16(2): 326–331.
- [18] He L, Zhang W, Zhang J, *et al.* Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography in combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *Lung*, 2014, 192(4): 553–561.
- [19] Kokuho N, Ishii T, Kamio K, *et al.* Diagnostic values for club cell secretory protein (CC16) in serum of patients of combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *COPD*, 2015, 12(4): 347–354.
- [20] Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema[J]. *Lung*, 2010, 188(5): 365–373.
- [21] Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(128): 153–157.
- [22] Richeldi L, Du BRM, Raghu G, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071–2082.
- [23] Cottin V, Le PJ, Prevot G, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(1): 105–111.
- [24] Todd NW, Jeudy J, Lavania S, *et al.* Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011, 4(1): 6.
- [25] Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, *et al.* Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 31.
- [26] Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, *et al.* Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF *versus* combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(1): 176–183.

(编辑: 刘子琪)