

吸烟相关性间质性肺病的研究进展

袁宇宇*, 李建龙#

延安大学附属医院放射科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年6月9日; 录用日期: 2024年7月2日; 发布日期: 2024年7月10日

摘要

吸烟对呼吸系统的危害是显而易见的, 除会导致最为常见的慢性阻塞性肺疾病之外, 还会导致多种间质性肺疾病的发生, 与吸烟有关的间质性肺疾病又称吸烟相关性间质性肺病, 是一组表现多样、发病机制不同的疾病, 其共同点是疾病的发生及进展均与吸烟有所关联。影像学对疾病早期的特征性表现较为敏感, 可以在疾病的早期结合患者的吸烟史及临床表现对疾病进行诊断, 从而对疾病进行早期干预。本文旨在通过临床结合影像学表现来阐述该疾病, 为临床提供影像学相关的参考。

关键词

吸烟, 间质性肺疾病, 影像评估

Research Progress of Smoking-Associated Interstitial Lung Disease

Yuyu Yuan*, Jianlong Li#

Radiology Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 9th, 2024; accepted: Jul. 2nd, 2024; published: Jul. 10th, 2024

Abstract

The harm of smoking to the respiratory system is obvious, in addition to causing the most common chronic obstructive pulmonary disease, it will also lead to the occurrence of a variety of interstitial lung diseases, smoking-related interstitial lung disease, also known as smoking-related interstitial lung disease, is a group of diseases with diverse manifestations and different pathogenesis, the common point is that the occurrence and progression of the disease are related to smoking. Imaging is sensitive to the characteristic manifestations in the early stage of the disease,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 袁宇宇, 李建龙. 吸烟相关性间质性肺病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 227-232.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472005

and the diagnosis of the disease can be combined with the patient's smoking history and clinical manifestations in the early stage of the disease, so as to carry out early intervention of the disease. The purpose of this article is to elaborate on this disease through clinical combined imaging manifestations and provide imaging-related references for clinical practice.

Keywords

Smoking, Interstitial Lung Disease, Imaging Assessment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国是全球最大的烟草生产、消费及受害的国家,吸烟人数超 3 亿,不吸烟者的二手烟暴露率近 68.1% [1]。香烟烟雾由 5000 多种有毒和致癌的化学物质、气体和颗粒物组成[2]。吸烟对呼吸系统的危害是显而易见的,除会导致最为常见的慢性阻塞性肺疾病之外,还会导致多种间质性肺疾病的发生,戒烟为其主要治疗措施之一。

肺组织对损伤的反应主要是破坏、重塑和修复,重塑和修复的过程已被充分证实是肺组织对香烟烟雾引起的炎症和破坏的反应,该反应涉及从气道到肺泡壁的呼吸系统的所有区域,其典型病理学特征是明显的透明质间质纤维化,肺泡间隔被致密的嗜酸性胶原沉积填充,其内常含有被包裹和增生的平滑肌束[3] [4]。

吸烟相关性间质性肺病主要包括急性嗜酸性肺炎(acute eosinophilic pneumonia, AEP)、呼吸性毛细支气管炎间质性肺病(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD)、脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonia, DIP)、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary langerhans cell histiocytosis, PLCH)、特发性肺纤维化(IPF)和肺纤维化合并肺气肿(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)。这些疾病包括不同的病理过程,导致一系列气道改变和影像学表现[5]。目前,国内文章对吸烟相关性间质性肺病的阐述主要涉及临床和病理,在疾病的影像学表现方面有所欠缺,本文旨在通过临床病理结合影像学表现来阐述该疾病,为临床提供影像学相关的客观依据。

2. AEP

急性嗜酸性肺炎(AEP)是一种相对罕见的急性非传染性肺炎,以肺嗜酸性炎症为特征[5],常表现为急性发作的呼吸困难、发热、双肺受累和肺嗜酸性粒细胞增多,多见于吸烟者。AEP 进展迅速,可导致急性呼吸衰竭,危及生命,但它对全身类固醇反应良好[6]。

AEP 的发病机制尚不完全清楚。AEP 可能是一种急性 I 型超敏反应,由肺泡巨噬细胞介导的有害物质(如香烟烟雾或感染性病原体)引发,从而导致嗜酸性肺炎[7]。

在疾病的早期,胸片提示双肺呈网格样改变伴 Kerley B 线,随着疾病的进展,可表现为双肺斑片状肺泡间质浸润,最终表现为类似于 ARDS 的致密肺泡浸润[7]。在胸部 HRCT 上,几乎所有患者都有双肺斑片状磨玻璃样密度影,70%~90% 的患者会表现有小叶间隔增厚,近 1/2 的患者可出现实变影,这些 CT 表现通常随机分布,大多数患者(>90%)有双侧胸腔积液[8],小叶间隔增厚和胸腔积液的产生可能反映了外周肺间质的嗜酸性粒细胞浸润,从而导致淋巴引流的改变。此外,支气管血管束增粗和淋巴结肿大也

较为常见[7]。

目前尚无正式的诊断标准, 但改进的 Philit 标准可用于 AEP 的诊断: 1) 急性发热不超过 1 个月, 2) 低氧血症, 3) 胸片提示双肺弥漫性浸润, 4) 肺泡灌洗液(broncho alveolar lavage, BAL)嗜酸性粒细胞增多>25%和/或肺活检肺实质嗜酸性粒细胞浸润, 5) 嗜酸性粒细胞性肺病缺乏药物和感染等已知原因[8]。

3. RB-ILD

呼吸性毛细支气管炎(RB)是一种通常无症状的轻度炎症状态, 在吸烟者中很常见, 在因其他原因进行肺活检的患者中大多被发现偶发的 RB [9]。相比之下, RB-ILD 更为罕见, 被认为是 RB 的一种更严重的形式[5], 几乎只存在于当前或既往吸烟者[10]。

RB 是一个组织病理学术语, 指的是呼吸性细支气管和细支气管周围肺泡间隙中的色素巨噬细胞沉积, 而 RB-ILD 的组织病理学同样显示远端气道(即呼吸性细支气管和相邻肺泡腔)中存在棕色巨噬细胞, 且巨噬细胞积聚扩散到支气管周围的空间之外[10]。在 RB-ILD 的原始描述中, 认为 RB-ILD 的组织学特征与 RB 难以区分, 需要根据间质性肺疾病的临床和影像学证据而非病理学证据将 RB-ILD 与 RB 区分[5] [11]。

RB-ILD 的发作通常为隐匿性, 伴有劳力性呼吸困难、症状性喘息和持续性咳嗽, 可能为干咳, 持续数周或数月[9]。在胸片上, 典型的表现为弥漫性分布于双肺或主要分布于肺基底部的网格状改变[5] [9]。在胸部 HRCT 上, RB-ILD 常表现为支气管壁增厚, 其次是小叶中心结节和磨玻璃样密度影, 部分病例可出现网格样改变[12]。双肺上叶小叶中心型肺气肿也较为常见(50%~57%), 斑片状低衰减区较少见(38%) [9]。

4. DIP

脱屑性间质性肺炎(DIP)是特发性间质性肺炎中较为罕见的一种, 是由 LIEBOW 等人[13]于 1965 年描述, 其名字源于当时人们在肺泡腔中发现了脱落的细胞, 随后证明该疾病的特征是肺泡巨噬细胞弥漫性累及远端肺泡腔, 伴轻度间质增厚, 缺乏过度纤维化和蜂窝样改变[5]。DIP 中的巨噬细胞通常具有颗粒状浅棕色细胞质。因此, 目前 DIP 属于用词不当, 有时考虑使用术语肺泡巨噬细胞肺炎[14]。

DIP 的发病通常与吸烟有关[15]。DIP 的病理学与 RB-ILD 相似, 最显著的特征是小气道和肺泡中色素性巨噬细胞的积聚。区分 DIP 和 RB-ILD 的关键是 DIP 的巨噬细胞是广泛而大体均匀的累及, 而 RB-ILD 的巨噬细胞沿着小气道和相邻肺泡(支气管中心)聚集和纤维化[9]。

DIP 患者通常表现为劳力性呼吸困难及持续性咳嗽(多为干咳), 常为隐匿性发作, 但也可能表现为突然爆发[16]。大多数胸片(90%)表现为双肺间质性改变, 呈网格状, 基底部可见磨玻璃样密度影(78%) [15]。HRCT 相比于胸片更加敏感, 主要表现为双肺广泛的磨玻璃样密度影, 以外周和基底为著, 斑片状及弥漫均匀分布较为少见, 常伴有细网格影[10] [16], 并有少量囊性成分[13]。另有研究表明, 除在 HRCT 上表现为磨玻璃样密度影外, 还可表现为明显的纤维化, 伴有肺间质结构扭曲、牵拉性支气管扩张和蜂窝状改变[15]。

5. PLCH

肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(PLCH)是一种罕见的弥漫性囊性肺疾病, 其特征是由树突状细胞(dendritic cells, DCs)和其他炎症细胞组成的小叶中心型病变, 并伴有不同程度的纤维化。PLCH 与香烟烟雾暴露有很强的联系, 几乎只见于吸烟者或有吸烟史的患者[17]。

PLCH 患者有多重表现, 常表现为呼吸困难和干咳[17]。PLCH 患者表现为干咳(50%~70%)、运动耐力降低(40%~80%)、劳力性呼吸困难(40%~87%)、乏力(50%~80%) [18]。约 15%的患者发生单侧或双侧的自发性气胸[19]。约 20%的被诊断为 PLCH 的成年人中, 可能存在由肺外疾病引起的症状包括囊性骨病

变、尿崩症或皮疹[5]。

PLCH 的影像学特点是以双肺中、上叶为主对称分布的细支气管中心性病变,以结节和囊肿为特征。在疾病早期,HRCT 通常显示以双肺上叶为主的细支气管中心性结节,多不规则,大小一般在 1~10 毫米之间,周围伴或不伴有磨玻璃阴影,双下肺及肋膈角相对没有病变累及。随着疾病的进展,囊肿壁逐渐变薄、扩大、不规则。囊肿的不规则被认为是由于结节的合并所导致的。在疾病晚期,囊肿和瘢痕周围的肺气肿(肺气肿间隙)占主导地位,病变可以演变为以上肺为主的网格样改变,并伴纤维化,与其他纤维化间质性肺病很难鉴别[18] [20]。年轻吸烟者多为囊肿和结节合并,以中上肺野为主,伴有间质增厚是 PLCH 的特征性诊断。下肺野相对保留是成人 PLCH 的特征,但在系统性 LCH 累及肺部的儿科患者中,胸部 CT 图像几乎都提示有下肺野和肋膈角受累[17] [19] [21]。

6. IPF

特发性肺纤维化(IPF)是最常见的特发性间质性肺炎,是一种病因不明的慢性、进行性纤维化肺病,其特征为普通型间质性肺炎(UIP)的组织病理学模式[5] [22]。吸烟与 IPF 的发生有一定的联系,但环境、职业暴露以及胃食管反流病(GERD)与 IPF 的发病的相关性也在文献中有所提及[5],香烟烟雾和环境或内源性促纤维化刺激可能协同促进易感个体的间质纤维化。IPF 预后极差,中位生存期为 2.5~5 年[5] [10]。

IPF 多见于老年人,几乎仅发生于肺部,并表现为 UIP 的组织病理学模式。如有出现原因不明的慢性劳力性呼吸困难、咳嗽、双肺底吸气性湿罗音和/或杵状指,但无提示多系统疾病的全身或其他症状的成人患者均应考虑本疾病[23]。

IPF 通过组织病理学及影像学可分为四种类型: UIP 型、可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他诊断。几乎所有 IPF 患者在出现症状时均可在胸片上表现为双肺基底部网格影。HRCT 可以更早期、准确的诊断 IPF [24]。IPF 的特征性 CT 表现为 UIP,通常表现为以双肺胸膜下及基底部分布为主的斑片状蜂窝样改变,伴或不伴牵拉性支气管扩张[25] [26]。蜂窝状肺纤维化是晚期肺纤维化的表现,定义为“聚集性囊性气腔,直径约为 3~10 mm,但有时可达 2.5 cm”,多发生于外周胸膜下,并向中心进展[25]。

7. CPFE

肺纤维化和肺气肿组合的概念是在 20 世纪 70 年代首次被提出,直到 2005 年才被描述为一种定义明确的综合征,即肺纤维化合并肺气肿(CPFE) [27]。CPFE 患者多以男性为主,石棉、矽肺、煤尘暴露和过敏性肺炎,都与孤立性肺气肿改变和纤维化的发展有一定的关系,但吸烟为其主要危险因素[5]。

吸烟毫无疑问是主要的病因,但吸烟在 CPFE 的发展中的具体发病机制仍不清楚。进行性呼吸困难是 CPFE 最常见和最典型的症状(几乎所有患者都存在)。其他呼吸道常见体征和症状,如咳嗽、喘息、口周紫绀、乏力等,也可在部分患者中出现[28]。

影像学表现主要包括肺上叶肺气肿伴或不伴肺大疱,肺下叶间质纤维化和网格状改变伴或不伴牵拉性支气管扩张,肺上叶肺气肿最常见的是间隔旁肺气肿,而全小叶型肺气肿主要集中在下叶,在 HRCT 上表现为低衰减区及肺纹理稀疏[29]。关于纤维化类型,普通型间质性肺炎(UIP)是最常见的。有研究表明,患有间隔旁肺气肿的患者最常表现出更高程度的 UIP 模式的纤维化[5] [27]。CPFE 患者的 HRCT 表现除 UIP 外,还可能表现为纤维化非特异性间质性肺炎(f-NSIP) [30]。

8. 小结

综上所述,吸烟相关性间质性肺病是一组表现多样、发病机制不同的疾病,但其共同点是疾病的发生及进展均与吸烟有所关联,尽管可以通过临床及病理对其进行诊断,但结合影像学表现可以更早期、

更精确地发现及诊断疾病, 有助于通过对疾病进行早期干预, 减少患者出现不良预后的风险。疾病的影像学诊断必须结合患者的临床资料才能更好地做出诊断, 仅通过患者的影像学表现来诊断吸烟相关性间质性肺病具有一定的困难, 而吸烟又是这一类疾病的共同危险因素, 因此在临床的诊断过程中, 临床医师是否能够提供患者的吸烟史对于影像医师诊断吸烟相关性间质性肺病尤为重要。

参考文献

- [1] 王辰, 肖丹, 池慧. 《中国吸烟危害健康报告 2020》概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(10): 937-952.
- [2] Kligerman, S., Franks, T.J. and Galvin, J.R. (2016) Clinical-Radiologic-Pathologic Correlation of Smoking-Related Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Radiologic Clinics of North America*, **54**, 1047-1063. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.010>
- [3] Franks, T.J. and Galvin, J.R. (2014) Smoking-Related “Interstitial” Lung Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **139**, 974-977. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0384-ra>
- [4] Wick, M.R. (2018) Pathologic Features of Smoking-Related Lung Diseases, with Emphasis on Smoking-Related Interstitial Fibrosis and a Consideration of Differential Diagnoses. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **35**, 315-323. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2018.08.002>
- [5] Dawod, Y.T., Cook, N.E., Graham, W.B., Madhani-Lovely, F. and Thao, C. (2020) Smoking-Associated Interstitial Lung Disease: Update and Review. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **14**, 825-834. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1766971>
- [6] Park, S., Han, D., Lee, J.E., Ryu, D.H. and Kim, H. (2022) Diagnostic Index for Acute Eosinophilic Pneumonia without Bronchoscopy in Military Smokers. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **37**, 377-386. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.069>
- [7] De Giacomi, F., Vassallo, R., Yi, E.S. and Ryu, J.H. (2018) Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 728-736. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1967ci>
- [8] Suzuki, Y. and Suda, T. (2019) Eosinophilic Pneumonia: A Review of the Previous Literature, Causes, Diagnosis, and Management. *Allergology International*, **68**, 413-419. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.05.006>
- [9] Sieminska, A. and Kuziemski, K. (2014) Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **9**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0106-8>
- [10] Kumar, A., Cherian, S.V., Vassallo, R., Yi, E.S. and Ryu, J.H. (2018) Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest*, **154**, 394-408. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.023>
- [11] Fraig, M., Shreesha, U., Savici, D. and Katzenstein, A.A. (2002) Respiratory Bronchiolitis: A Clinicopathologic Study in Current Smokers, Ex-Smokers, and Never-Smokers. *The American Journal of Surgical Pathology*, **26**, 647-653. <https://doi.org/10.1097/00000478-200205000-00011>
- [12] Portnoy, J., Veraldi, K.L., Schwarz, M.I., Cool, C.D., Curran-Everett, D., Cherniack, R.M., et al. (2007) Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease. *Chest*, **131**, 664-671. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1885>
- [13] Elkin, S.L., Nicholson, A.G. and du Bois, R.M. (2001) Desquamative Interstitial Pneumonia and Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **22**, 387-398. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17382>
- [14] Tazelaar, H.D., Wright, J.L. and Churg, A. (2010) Desquamative Interstitial Pneumonia. *Histopathology*, **58**, 509-516. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03649.x>
- [15] Hellemons, M.E., Moor, C.C., von der Thüsen, J., Rossius, M., Odink, A., Thorgersen, L.H., et al. (2020) Desquamative Interstitial Pneumonia: A Systematic Review of Its Features and Outcomes. *European Respiratory Review*, **29**, Article ID: 190181. <https://doi.org/10.1183/16000617.0181-2019>
- [16] Godbert, B., Wissler, M.P. and Vignaud, J.M. (2013) Desquamative Interstitial Pneumonia: An Analytic Review with an Emphasis on Aetiology. *European Respiratory Review*, **22**, 117-123. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005812>
- [17] Shaw, B., Borchers, M., Zander, D. and Gupta, N. (2020) Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **41**, 269-279. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700996>
- [18] Radzikowska, E. (2021) Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 582581. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582581>
- [19] Suri, H.S., Yi, E.S., Nowakowski, G.S. and Vassallo, R. (2012) Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Orphanet*

- Journal of Rare Diseases*, 7, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-16>
- [20] Caminati, A. (2006) Smoking-related Interstitial Pneumonias and Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3, 299-306. <https://doi.org/10.1513/pats.200512-135tk>
- [21] Roden, A.C. and Yi, E.S. (2016) Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: An Update from the Pathologists' Perspective. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140, 230-240. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0246-ra>
- [22] Martin, M.D., Chung, J.H. and Kanne, J.P. (2016) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Thoracic Imaging*, 31, 127-139. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000204>
- [23] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J.L., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Lederer, D.J., et al. (2018) Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198, e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255st>
- [24] 庞惠炎, 林俊杰. 16 排 MSCT 中 HRCT 和常规扫描在特发性肺间质纤维化患者诊断中的临床应用对比及预后评估[J]. 现代医用影像学, 2021, 30(8): 1495-1497.
- [25] Chief, J.P., Lynch, I.A., Guest Editor, M.D., et al. (2003) Thoracic Imaging. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 24, 365-375.
- [26] 李建琴, 刘勇彬, 钟文新, 等. 肺间质性疾病的 HRCT 特征分析与 CT 分级初探[J]. 现代医用影像学, 2021, 30(1): 7-9.
- [27] Ciccarese, F., Attinà, D. and Zompatori, M. (2016) Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE): What Radiologist Should Know. *La radiologia medica*, 121, 564-572. <https://doi.org/10.1007/s11547-016-0627-4>
- [28] Lin, H. and Jiang, S. (2015) Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE): An Entity Different from Emphysema or Pulmonary Fibrosis Alone. *Journal of Thoracic Disease*, 7, 767-779.
- [29] Papiris, S.A., Triantafyllidou, C., Manali, E.D., Kolilekas, L., Baou, K., Kagouridis, K., et al. (2013) Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 7, 19-32. <https://doi.org/10.1586/ers.12.80>
- [30] Papaioannou, A.I., Kostikas, K., Manali, E.D., Papadaki, G., Roussou, A., Kolilekas, L., et al. (2016) Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: The Many Aspects of a Cohabitation Contract. *Respiratory Medicine*, 117, 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.005>