

进展性肺纤维化病例报告1例及文献复习

马舒婷¹, 刘耀^{2*}, 陈云凤², 蔡雨芹¹

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都市中西医结合医院医院办公室, 四川 成都

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年3月3日

摘要

进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF)是一类表现为肺纤维化程度进行性加重、肺生理功能下降导致患者早期死亡的非特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的疾病的统称, 其病情进展迅速, 治疗难度大, 预后差。结缔组织相关间质性肺病(interstitial lung disease associated with connective tissue disease, CTD-ILD)是PPF重要的分型。侵袭性肺曲霉病(Invasive pulmonary aspergillosis, IPA)具有高致死率的特点, 其发病呈逐年增长趋势。本文报道1例进展性肺纤维化合并侵袭性肺曲霉感染典型病例, 总结其诊治要点, 以相关文献复习。

关键词

进展性肺纤维化, 侵袭性肺曲霉病, 结缔组织相关性间质性肺病

A Case of Progressive Pulmonary Fibrosis and Literature Review

Shuting Ma¹, Yao Liu^{2*}, Yunfeng Chen², Yuqin Cai¹

¹Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Hospital Office of Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu Sichuan

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Mar. 3rd, 2025

Abstract

PPF includes non-idiopathic pulmonary fibrosis that aggravates progressively pulmonary fibrosis and lung function causing early death and presents rapid progress, difficult treatment, and poor prognosis. CTD-ILD is important for this. IPA presents high fatality rate and incidence increase. It reports a case of PPF combined with IPA, summarizes diagnosis and treatment, and reviews relevant literature.

*通讯作者。

文章引用: 马舒婷, 刘耀, 陈云凤, 蔡雨芹. 进展性肺纤维化病例报告 1 例及文献复习[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1-5. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42138

Keywords

Progressive Pulmonary Fibrosis, Invasive Pulmonary Aspergillosis, Connective Tissue-Associated Interstitial Lung Disease

Copyright © 2025 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. 病例资料

1.1. 一般资料

患者男性，68岁，因“咳嗽咳痰1年余，加重伴气促1月”于成都市第一人民医院呼吸与危重症医学科就诊。1年前患者于我科住院治疗，症见：咳嗽、咳痰、气促不适，可疑晨僵，无关节疼痛、变形、肿胀等，完善胸部HRCT提示双肺散在间质纤维化伴感染；ANCA全套、体液免疫、抗环瓜氨酸抗体、类风湿因子均为阴性；肌炎抗体谱检查示抗SSA/Ro-52抗体阳性；KL-6 1882.24 U/mL。肺功能提示通气功能正常，弥散功能中度下降(FVC: 89.4 L, FEV1: 107.4 L, DLCO SB: 57.2 mmol/min/kPa)。诊断为间质性肺病伴纤维化，予尼达尼布 150 mg Bid 抗纤维化治疗，患者病情好转出院，院外未规律服用抗纤维化药物治疗。1月前患者咳嗽加重，以干咳为主，呈阵发性加剧，咳黄色粘痰，活动后气促明显，双手多处近端指间关节、掌指关节疼痛肿胀，伴晨僵。

既往史及个人史：患者离休干部，长期居住于遵义市、成都市，有高血压、冠心病史(未规律服用相关药物)，无吸烟史，无职业、居住地接触工业毒物、粉尘、放射性物质等情况，婚育史、家族史无特殊。

查体：T 36.9℃，P 91次/分，R 23次/分，BP 112/67 mmHg。神志清楚，胸廓无异常，双肺叩诊呈清音，双肺呼吸音低，可闻及明确velcro啰音。四肢未见水肿。双手近端指间关节、掌指关节轻度变形、肿胀、压痛。无皮疹，无技工手，无Gottron征。

入院完善检查：动脉血气分析：pH 7.395，PO₂ 96 mmHg，PCO₂ 33.7 mmHg(持续鼻导管吸氧 5 L/min，氧合指数约为 231.14 mmHg)；类风湿因子 53 IU/mL；抗环瓜氨酸抗体 376.1 U/mL；G 试验 59.4 pg/mL；呼吸道病毒检测、GM 试验、免疫相关检查无异常。肌炎抗体谱检查结果较前一致；KL-6 5272.12 U/mL。双手掌、指正斜位照片示双手各骨骨质疏松，部分关节间隙变窄，双手拇指远节指骨基底部骨质增生。肺功能检查示轻度限制性通气功能障碍，患者未能配合完成弥散检查(FVC: 67.5 L, FEV1: 84.3 L)。胸部HRCT检查：1) 双肺弥漫性间质纤维化伴感染较前(2023-01)加重，可见弥漫性网格模糊影，小叶间隔增厚，部分呈蜂窝状改变；2) 双肺门及纵膈多发淋巴结显示，部分增大。

1.2. 诊断及治疗

患者间质性肺病合并感染，根据内科经验予哌拉西林他唑巴坦钠 4.5 g 静滴 Q8 抗感染，G 试验结果回示考虑侵袭性肺曲霉病，予艾莎康唑 0.2 g 口服 Qd 抗真菌治疗。结合患者间质性肺病病史、胸部HRCT及免疫相关检查结果，经呼吸与危重症医学科、风湿免疫科、影像科多学科讨论，诊断为：1) 进展性肺纤维化；2) 呼吸衰竭；3) 结缔组织相关性间质性肺病；4) 类风湿关节炎，予甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静滴 Qd，吗替麦考酚酯 0.75 g 口服 Bid 免疫抑制治疗，尼达尼布 150 mg 口服 Bid 抗纤维化治疗。

2. 讨论

2017 年勃林格殷格翰提出 PF-ILD (进展性纤维化性间质性肺病)概念, 到 2022 年 PPF 由美国胸科协会(ATS)、欧洲呼吸病学会(ERS)、日本呼吸病学会(JRS)以及拉丁美洲胸科联盟(ALAT)专家组[1]提出, 从呼吸症状恶化、肺生理功能下降和疾病进展的放射影像学证据定义 PPF, 并指出纤维化型间质性肺疾病进展为 PPF 而非单纯是肺间质病变的加剧, 其疾病进展过程与 IPF 类似, 两者具有相似的病理生理机制和临床表现, 皆是由于肺组织因进行性加重的纤维化导致肺生理功能严重丧失, 最终呼吸衰竭导致死亡。

近年来, 间质性肺病(interstitial lung diseases, ILD)和 PPF 的患病率不断上升; 老年 PPF 患者或伴有严重合并症的人数不断增加。但 PPF 的确切患病率尚不清楚。有研究发现, 非 IPF 的 ILD 具有进行性纤维化表型的比例在 18%至 32%之间, PPF 在欧洲的发病率为 2.2~20/10 万人, 在美国的发病率为 28/10 万人[2]。另一研究显示从诊断 ILD 到形成 PPF 约 11~15 月, 医生识别 PPF 需要 9~12 月, 识别 PPF 到死亡的时间约 30~45 月, 这意味着 PPF 患者从症状出现到死亡平均时间 61~80 月[3], 可见既往 PPF 的临床发现及诊断是明显延迟。

大约四分之一的 CTD-ILD 进展为 PPF, 类风湿关节炎相关性间质性肺病(RA-ILD)和干燥综合征相关间质性肺病约占 63%以上。使用全身性类固醇和/或其他免疫调节剂可降低 CTD-ILD 患者发生 PPF 风险[4]。并且由于 CTD-ILD 临床异质性高, 若出现 PPF, 患者临床症状急剧恶化, 乃至呼吸衰竭, 临床死亡率极高[5]。在 INBUILD 试验可证实类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)和进行性肺纤维化患者中, 与安慰剂相比, 尼达尼布在 52 周内将用力肺活量(mL/年)下降率降低了 59%。尼达尼布对减缓用力肺活量下降的影响及其安全性在基线时服用抗风湿药物和/或糖皮质激素的患者与类风湿性关节炎和进行性肺纤维化患者的整体人群之间是一致的[6]。

肺部感染是纤维化型间质性肺病发病和死亡的常见原因。实质纤维化(囊肿、牵引性支气管扩张和蜂窝状)联合免疫抑制治疗易发生慢性感染, 如肺结核和肺曲霉病。侵袭性肺曲霉病是肺曲霉病最常见类型, 其主要病变部位为肺, 可累及多个器官发病, 主要发病群体是严重免疫功能低下的患者, 其中长期使用糖皮质激素和其他免疫抑制药物患者发病率不容忽视。针对间质性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的病例报道十分有限。Kurosaki F [7]回顾性研究发现肺曲霉病的发病率约 2.7%, 侵袭性肺曲霉菌病的发病率约 0.2%, 从诊断间质性肺病到发现肺曲霉菌病的时间为 44.0 ± 37.8 月, 在免疫抑制治疗患者中 5 年内均发生肺曲霉病。欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)、欧洲医学真菌学联合会(ECMM)和欧洲呼吸学会(ERS)关于曲霉病诊治管理联合临床指南中, 提出艾沙康唑和伏立康唑是治疗侵袭性肺曲霉病首选药物, 建议进行治疗性药物监测, 且对于难治性疾病, 也建议采用个性化方法, 切换药物类别和手术干预等[8]。丁百兴等[9]发现艾沙康唑治疗侵袭性曲霉菌病不劣于伏立康唑, 且耐受性、安全性较高。Chen X 等[10]认为对于疑似侵袭性肺曲霉菌病的患者, 在支气管肺泡灌洗液中检测半乳甘露聚糖对于及时诊断很有价值, 因为其增加是发生侵袭性肺曲霉菌的独立危险因素。此外, 合并快速进展型间质性肺病(progressive fibrosing interstitial lung diseases, PF-ILD)、淋巴细胞计数减少和耶氏肺孢子虫感染是潜在的不良预后因素, 对有这些危险因素的患者进行早期抗真菌治疗可能会改善其预后。因此, 对于怀疑患有侵袭性肺曲霉菌感染的患者, 排除用药禁忌, 尽早采用经验性治疗, 对其预后十分重要。

值得注意的是, 本例患者 1 年前初诊时, 实验室检查未见明显异常, 结合患者症状体征, 考虑诊断为间质性肺病伴纤维化, 未明确具体分型, 然而患者此次发病, 双手指间关节疼痛、变形, 抗环瓜氨酸抗体、类风湿因子指标升高, 双手 X 片异常, 经风湿免疫专科会诊后考虑符合 RA 诊断, 并且根据患者临床症状明显恶化, 肺功能检查结果提示 1 年内 FVC 占预计值%下降>5%, 以及胸部影像学检查示纤维化程度较前明显加重, 符合 PPF 诊断。其疾病特征较前明显突出, 原因引人深思。Sokolove J 等[11]发现

在 RA 临床前阶段, 高危 RA 人群肺部异常中性粒细胞形成先于局部抗瓜氨酸蛋白抗体产生, 并可能介导其产生。由此推断类风湿关节炎可能起源于肺部。Okamoto Y 等[12]也发现在患有 RA 疾病风险较高的受试者的痰液中, 含肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4 介导的瓜氨酸化组蛋白 H3 (Cit-H3) 的中性粒细胞形成和中性粒细胞残留物的增加与抗环瓜氨酸肽抗体相关。这些数据表明, 在 RA 临床前期间, 肺部异常中性粒细胞形成起着重要作用。Chang SH 等[13]研究分析得出 KL-6 的升高与肺纤维化进展呈正相关, 其可预测 RA-ILD 的进展, 有助于尽早发现、诊断、治疗 PPF。

PPF 急性加重期尚无具体诊疗指南, Fabrizio Luppi 等[14]认为虽然尚无有效循证治疗策略, 但临床上普遍认同在 RA-ILD 急性加重期通常使用大剂量全身性类固醇和抗生素进行经验性治疗, 联合或不联合免疫抑制药物(如环磷酰胺、他克莫司、环孢素 A 等)的治疗方案对患者预后有效。

本例患者经治疗后病情稳定, 继续免疫抑制、抗纤维化、抗真菌等治疗, 患者及家属有肺移植意愿, 因此建议转入上级医院进一步治疗。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., et al. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, e18-e47.
- [2] Rajan, S.K., Cottin, V., Dhar, R., Danoff, S., Flaherty, K.R., Brown, K.K., et al. (2022) Progressive Pulmonary Fibrosis: An Expert Group Consensus Statement. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- [3] 邹如意, 蔡后荣. 进展性纤维化性间质性肺疾病: 新概念与新机遇[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(6): 559-561.
- [4] Kim, K., Lee, J. and Jo, Y.S. (2023) Factors for Progressive Pulmonary Fibrosis in Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **17**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/17534666231212301>
- [5] Spagnolo, P., Distler, O., Ryerson, C.J., Tzouveleakis, A., Lee, J.S., Bonella, F., et al. (2021) Mechanisms of Progressive Fibrosis in Connective Tissue Disease (CTD)-Associated Interstitial Lung Diseases (ILDs). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 143-150. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217230>
- [6] 孙宇新, 黄慧. 尼达尼布治疗进展性纤维化间质性肺疾病 INBUILD 试验的亚组分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020(6): 552.
- [7] Kurosaki, F., Bando, M., Nakayama, M., Mato, N., Nakaya, T., Yamasawa, H., et al. (2014) Clinical Features of Pulmonary Aspergillosis Associated with Interstitial Pneumonia. *Internal Medicine*, **53**, 1299-1306. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1578>
- [8] Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdagli, S., Denning, D.W., Groll, A.H., Lagrou, K., et al. (2018) Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, **24**, e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- [9] 丁百兴, 王明贵. 艾沙康唑和伏立康唑[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 51.
- [10] Chen, X., Lin, S., Jin, Q., Zhang, L., Jiang, W., Lu, X., et al. (2024) Prevalence, Risk Factors, and Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Anti-MDA5+ Dermatomyositis: A Retrospective Study in China. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 3247-3257. <https://doi.org/10.2147/jir.s460702>
- [11] Sokolove, J. (2021) Lung Inflammation, NETosis, and the Pulmonary Initiation of Anti-Citrullinated Protein Antibody Response: What Came First, the Chicken or the Egg? *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 10-12. <https://doi.org/10.1002/art.41947>
- [12] Okamoto, Y., Devoe, S., Seto, N., Minarchick, V., Wilson, T., Rothfuss, H.M., et al. (2021) Association of Sputum Neutrophil Extracellular Trap Subsets with Iga Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Subjects at Risk for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 38-48. <https://doi.org/10.1002/art.41948>

-
- [13] Chang, S.H., Park, Y., McDermott, G.C., Paudel, M.L., Hayashi, K., Ha, Y., *et al.* (2025) Serum Biomarkers of Pulmonary Damage and Risk for Progression of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *The Journal of Rheumatology*, 52. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2024-0713>
- [14] Luppi, F., Sebastiani, M., Salvarani, C., Bendstrup, E. and Manfredi, A. (2021) Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatic Disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 18, 85-96. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00721-z>