

儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病诊治现状与挑战

陈慧中

首都儿科研究所附属儿童医院(北京 100020)

【摘要】 经过多年的努力奋斗,我国医学领域在儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病(childhood diffuse parenchymal lung diseases/childhood interstitial lung diseases, chDPLD/chILD)的专业理论和临床实践方面取得了可喜的进步,但也面临诸多问题和挑战。我们必须站在全局的高度,统一收集、积累和分析总结各地资料;应该努力争取更多的组织病理材料供诊治分析和临床科研;需要定期修订诊断程序和治疗建议;强调“临床-影像-基因-病理”和“多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)共诊共治”模式,以进一步提升我们的认知水平和丰富我们的防治经验。

【关键词】 弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病 现状与挑战 诊治 儿童

Current Status of and Challenges in Diagnosis and Treatment of Childhood Diffuse Parenchymal Lung Diseases/Childhood Interstitial Lung Diseases CHEN Hui-zhong. *Affiliated Children's Hospital of Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China*

【Abstract】 The medical field in China has witnessed encouraging progress in specialized theoretical research and clinical practice concerning childhood diffuse parenchymal lung diseases/childhood interstitial lung diseases (chDPLD/chILD) after many years of hard work. However, we have also encountered many tasks and challenges. We must approach the problem with a holistic perspective, and collect, accumulate and analyze, in a uniform way, the data from all over the country. We should try our best to obtain more pathological materials for further analysis of the diagnosis and treatment as well as clinical research. The diagnosis protocol and treatment recommendations should be revised regularly. Moreover, we emphasize the adoption of the clinico-radio-genetic-pathological (C-R-G-P) management model and the multi-disciplinary team (MDT) approach to the diagnosis and treatment of chDPLD/chILD. In this way, we will be able to improve our cognitive understanding and enrich our experience in the prevention and management of chDPLD/chILD further more.

【Key words】 Diffuse parenchymal lung diseases/interstitial lung diseases Current status and challenges Diagnosis and treatment Childhood

肺间质疾病(interstitial lung disease, ILD)是一大类罕见的异质性疾病的总称,以远端肺单位病理改变和气体交换障碍为特征。除累及肺间质外,肺实质成分如肺泡、血管、细支气管或胸膜也常受累,故又称弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD)或弥漫性肺疾病(diffuse lung disease, DLD)^[1-2]。儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病(chDPLD/chILD)病因谱复杂,诊治难度大。全球攻关团队,尤其是北美和欧洲的攻关团队长期致力于chDPLD/chILD的病因谱分析、疾病分类、病理机理的探索以及诊治、管理方案的研究,成效显著,领跑在前。中国chDPLD/chILD协作组和全国儿科医生紧跟全球前进的步伐,虚心向成人DPLD/ILD领域专家和

国际chDPLD/chILD攻关团队学习,10余年来努力奋斗,在chDPLD/chILD的专业理论和临床诊治方面都取得了可喜的进步。等(2007)提出的chDPLD/chILD病因分类方案^[5]和欧洲攻关团队CLEMENT等(2011)提出的chDPLD/chILD病因分类方案^[6]等指导性文件的基础上,我国攻关团队按照临床-影像-病理的国际诊断模式,进行了医院范围的、多中心的病因谱研究^[7-8],制定了首个中国chDPLD/chILD诊断程序(2013年版)^[9],为规范化诊治迈开了第一步。我们努力遵循中国chDPLD/chILD的诊断程序,不仅逐步提高了对某些与成人DPLD/ILD分类相同的疾病,包括外源性过敏性肺炎、非特异性间质性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎、肺泡蛋白沉积症、弥漫性肺泡出血综合征等疾病诊治的认识,而且逐步实践、积累和总结了婴幼儿DPLD/ILD诊治经验。

参照国际分类法^[5-6],我国深圳、广西团队在儿科临床运用临床-影像-病理(C-R-P)诊断模式的基础上,采用二代测序技术,领衔开启了对“婴儿期更常见的疾病”(小于2岁)组病因谱,如先天性遗传代谢疾病、21-三体综合征^[10]、先天性肺发育异常^[11]等疾病的研究,其中重要发现之一

在学习美国胸科协会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)关于成人DPLD/ILD分类共识^[3-4]、北美攻关团队DEUTSCH

是遗传性表面活性物质功能障碍(surfactant-dysfunction disorders, SD)可致足月新生儿发生严重呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)并具有chDPLD/chILD病理和临床表型^[12-13],其中某些SD相关基因检测、遗传特征分析和临床表型的研究取得了突破性的进展。自2014年,先后报道了我国诊断的SP-C p.I73T^[14]、SP-C p.V39L^[15]、ABCA3^[16]、NKX2-1^[17]等基因变异引起的chDPLD/chILD。此后,不仅对SD相关基因(*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*NKX2-1*、*GM-CSF2RA*、*GM-CSF2RB*等)的变异特征和临床表型的认识大幅提高,而且深入探讨了这些基因在中国chDPLD/chILD中的比例、基因型分布和基因多态性特点^[18-20];更值得一提的是发现了国外尚未纳入到chDPLD/chILD病因谱的疾病,如*SLC747*基因突变所致赖氨酸尿性蛋白耐受不良^[21-22],充分体现并展示了“儿童并非成人的缩影”这一医学哲理。此外,结合国际chDPLD/chILD指南中的诊断程序^[23-24],根据深圳团队的提议,更适合我国国情的“临床-影像-基因-病理”诊断模式顺势而生。

对于“非特定于婴儿期的疾病”(大于2岁)组^[5]患儿的诸多疾病,我国儿科临床诊治进步亦很大,特别是对结缔组织病相关、自身免疫性疾病相关、自身炎症性疾病相关、代谢性疾病相关的chDPLD/chILD的认知大有提高^[25-26]。近期北京团队^[27]一项133例大于2岁的chDPLD/chILD患儿的病因谱显示系统性疾病相关的ILD占49.6%,肺泡结构紊乱相关ILD占27%,暴露相关ILD占13.5%和类ILD疾病占3.8%。研究并揭示出3例干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, *STING*)相关婴儿起病的血管病(*STING*-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI)患儿临床均表现为DPLD/ILD、均具有*TMEM173*的新发杂合突变(c.463G>A, p.V155M),其中1例患儿的经支气管镜透壁肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)结果首次显示SAVI患儿存在肺血管炎;在代谢性疾病相关chDPLD/chILD的研究中,发现甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症可以肺部病变为主要或首表现^[27]。肺动脉高压、心功能衰竭、静脉闭塞性疾病、淋巴管异常等相关的chDPLD/chILD属于“类DPLD/ILD的疾病”的分类^[9]。近年来,中国儿童心血管疾病协作组加大力度进行了针对性的诊治理论宣讲和网络实例心导管术诊断演示,提高了儿科医生对肺动脉高压、静脉闭塞性疾病的认识。临床实践中此类病症作为疑难或危重症得到了及时的诊断从而引导了及时的救治;特别是COVID-19流行期间,SARS-Cov-2通过损伤血管内皮细胞引起严重炎症反应从而导致病毒性脓毒症和弥漫性微血栓形成的国内外病理机理研究^[28],更使大家充分认

识到肺血管病正确诊治的重要性。

与诊断水平相一致的治疗水平的同步提升将有益于减少死亡和致残。由于种种原因,目前我国chDPLD/chILD的治疗水平相对滞后。“儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病治疗建议(2018年版)”^[29]的发布旨在为临床医生提供专家观点相对一致的治疗原则,包括治疗原发病;针对多数chDPLD/chILD发病过程中涉及炎症反应和纤维化的病理机制,着重推荐了糖皮质激素和免疫抑制剂的使用以及支持和对症疗法等。基于chDPLD/chILD病因谱庞大复杂、个体病情严重程度各异,强调对疑难、危重病例常规进行多学科会诊以制定个体化治疗方案。近年来,儿科医生在糖皮质激素应用方面较以前规范,表现在对大剂量冲击治疗的选择更为谨慎,对糖皮质激素用法、用量和疗程的安排更为合理;羟氯喹、环磷酰胺、甲氨喋呤、霉酚酸酯等免疫抑制剂的使用也逐渐熟悉和更为正规,某些抗纤维化药物、靶向治疗药物和生物制剂也在具有适应症的患儿治疗中开始试用;肺移植的终末治疗手段也已初步展开。

我们在进步,全球chDPLD/chILD的医疗诊治技术也在蓬勃发展,给各国儿科医生提供了全方位的机遇和更严峻的挑战。就进一步提升诊治水平而言,结合我国国情和各地发展不均衡的实际情况,我们近期应着手于以下方面。

1 建立中国chDPLD/chILD登记系统并推进建立国家级专业网站

2009年中国chDPLD/chILD协作组成立后曾一度建立了登记系统的雏形,集中收集全国各地的病例资料,及时沟通临床诊治中的疑难问题,选择典型病例提供给一年一度的年会讨论,可高效、快速地提高儿科医生诊治水平。新的挑战要求我们重新建立中国chDPLD/chILD登记体系并向建立国家级专业网站推进,这必将有助于进行诊治交流、专业宣讲、普及教育、难点答疑、优生咨询、科研设计等与chDPLD/chILD领域相关的诸多活动。如果条件许可,还可以在登记体系和专业网站框架下建立影像资料库、病理资料库、基因资料库及病例资料库等,以积累和储备中国chDPLD/chILD第一手资料,为基础科研和临床科研提供服务。

2 积极进行全国范围多中心的chDPLD/chILD病因谱调查,并在此基础上修订2013年版诊断程序^[9]

中国chDPLD/chILD诊断程序(2013年版)已经实践

近10年,随着认知的提高和医学技术的发展,越来越多的疾病(如药物毒物相关性、结缔组织病相关性、自身炎症性和自身免疫性疾病相关性、甚至环境因素气候变化相关性等疾病)逐渐被发现与chDPLD/chILD有关^[25-27],某些疾病的名称随研究的深入而更改,许多新诊断技术不断引入;这些变化需要扩充病因谱和更新诊断技术,而且需要我们探索、研究和总结新的分类方式和整理出可行的诊断程序。

3 探索和改进行活检技术以获取必要的病理资料

“临床-影像-基因-病理”环环相扣是获取chDPLD/chILD诊断完整资料所必需。多年来许多儿科医生学会了选择合适的影像检查项目(如HRCT),并与放射科医生共同分析完整临床资料和解读典型影像表现,做出婴儿神经内分泌细胞增生症、外源性过敏性肺炎、朗格汉细胞组织细胞增生症和肺泡蛋白沉积症的临床诊断^[30-31]。近年来基因诊断被广泛采用,北京团队研究发现15%的chDPLD/chILD病例诊断通过基因检测获得。北美和欧洲指南也都建议“临床-影像-基因”能够确诊的病例可以免去病理活检这一步^[23-24]。但基因检测技术要求高、结果分析解读专业性强,需要正确解读所检突变基因位点、突变类型、突变基因致病性、遗传特征、家系分析以及基因突变与“临床-影像”表现的相关性,要求慎密而严谨。我们不提倡拿着“临床-影像”资料去生硬套解基因检测结果或仅凭一份“临床-影像-基因”三环节尚不能圆满解释的基因检测报告做出病因诊断。目前和将来,病理诊断对病因诊断、临床分型、分层治疗以及预后判断依然十分重要,由此,我们需要扭转国内报告的多数chDPLD/chILD病例没有肺组织病理活检证实和分类的现象。既往的胸腔镜肺活检和开胸肺活检不容易被家长接受,而TBLB由于所取肺组织太小,适应症范围窄,对chDPLD/chILD诊断意义有限。近年来,成人呼吸科经支气管镜冷冻肺活检(transbronchial cryobiopsy, TBCB)技术可获取足够大的肺组织,使特发性间质性肺炎的平均诊断率达80%左右^[32],明显高于传统的TBLB方法,值得儿科支气管镜医生探讨在儿科应用的可行性,为chDPLD/chILD的病理活检另辟新径。关于基因检测和肺活检的安排,建议在肺活检之前进行基因检测^[23-24]。

4 提高对chDPLD/chILD诊治严谨性,强调“临床-影像-基因-病理”和“多学科团队(MDT) 会诊共治”模式

临床上应该熟知婴儿期“DPLD综合征”的诊断标

准^[23-24, 33],并联合微生物检测快速检测感染病原体以精准治疗,如巨细胞病毒感染、沙眼衣原体感染、侵袭性真菌感染等,避免因误诊为“肺炎”而反复接受抗微生物药物治疗,特别是应避免反复接受广谱抗菌药物治疗;对疑难、危重的感染病例可考虑理性、高效的使用宏基因组高通量测序技术(mNGS)查找出病原体^[34]。在国内外尚无chDPLD/chILD疗效观察的多中心、大规模的循证医学研究报道或指南共识类的指导文献、国内开展多中心、大规模的临床疗效观察的循证医学研究暂时不现实的情况下,参考“儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病治疗建议(2018年版)”进行规范治疗。对于大家的认识尚处不甚熟练阶段的肺动脉高压的治疗药物、肺栓塞的抗凝溶栓治疗药物、抗肿瘤药物的使用需要加强学习并在MDT指导下应用;抗氧化药物、抗纤维化药物、靶向药物、生物制剂等如砒非尼酮、尼达尼布,抗肿瘤坏死因子(TNF)单抗、抗白细胞介素(IL)-6单抗、抗CD20单抗, JAK抑制剂巴瑞替尼、托法替尼等的应用都需要遵守“超说明书用药原则”^[35]且在MDT指导下进行,包括与进入临床一线的中国药师共同讨论各类药物的合理使用问题。“MDT会诊共治模式”将是达到chDPLD/chILD精准诊治目标必要甚至唯一的途径。如此,干细胞移植术,基因变异以及肺生长、发育障碍引起的严重危及生命的chDPLD/chILD、终末期chDPLD/chILD等患儿肺移植或心、肺移植的治疗手段也有望逐步展开。

chDPLD/chILD病因谱复杂,诊治难度大,我们已经迈出了胜利的第一步。随着相关基础和临床研究的不断深入,个体化诊治方案的不断付之实践;随着微创介入技术的应用,分子生物学、分子病理学技术的广泛开展,相信未来chDPLD/chILD的诊治和管理将不断进步和发展,为儿童患者带来新的希望。

* * *

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] DISHOP M K. Dishop paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. *Paediatr Respir Rev*, 2011, 12(4): 230-237.
- [2] RICE A, TRAN-DANG M, BUSH A, *et al*. Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification. *Histopathology*, 2013, 63(6): 743-755.
- [3] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the

- ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2): 277-304.
- [4] TRAVIS W D, COSTABEL U, HANSELL D M, *et al*. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733-748.
- [5] DEUTSCH G H, YOUNG L R, DETERDING R R, *et al*. Diffuse lung disease in young children application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(11): 1120-1128.
- [6] CLEMENT A, NATHAN N, EPAUD R, *et al*. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 22[2021-03-06]. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-22>. doi: 10.1186/1750-1172-5-22.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性实质性肺疾病/间质性肺疾病协作组. 中国儿童间质性肺疾病的临床研究. *中华儿科杂志*, 2011, 49(10): 734-739.
- [8] XU D, CHEN Z M, CHEN H Z, *et al*. Application of clinico-radiologic-pathologic diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases in children in China. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116930[2021-03-06] <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116930>.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾病/间质性肺疾病协作组. 儿童肺间质疾病诊断程序专家共识. *中华儿科杂志*, 2013, 51(2): 101-102.
- [10] 陈杰华, 马红玲, 郑跃杰, 等. 21-三体综合征相关肺间质疾病一例并文献复习. *中华儿科杂志*, 2015, 53(10): 771-774.
- [11] 郭润, 邹映雪, 翟嘉. 先天性肺囊性疾病96例临床分析. *中华儿科杂志*, 2020, 58(1): 19-24.
- [12] 农光民, 陈慧中. 关注婴幼儿肺间质疾病. *中华儿科杂志*, 2014, 52(4): 241-243.
- [13] 郑跃杰, 陈慧中. 基因缺陷引起的婴幼儿肺间质疾病. *中华儿科杂志*, 2014, 52(4): 260-263.
- [14] 黄莉, 王美娟, 陈正荣, 等. 肺表面活性物质蛋白C基因I73T突变相关性婴幼儿肺间质疾病一例并文献复习. *中华儿科杂志*, 2014, 52(11): 846-850.
- [15] 陈杰华, 赵德育, 安淑华, 等. 儿童肺表面活性物质蛋白C基因p.V39L突变三例临床分析. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 457-461.
- [16] 鲍燕敏, 刘小兰, 刘晓莉, 等. 一种新的ABCA3基因复合杂合突变导致儿童弥漫性肺间质病一例. *中华儿科杂志*, 2017, 55(11): 834-838.
- [17] 邵亚楠. NKX2-1基因突变相关性新生儿呼吸衰竭1例并文献复习. *中外女性健康研究*, 2016, 17: 1-3.
- [18] 王俊芳, 刘秀云, 殷菊, 等. 儿童间质性肺疾病表面活性物质功能障碍的基因突变研究. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(4): 300-305.
- [19] 刘静, 陈杰华, 王宇清, 等. 肺表面活性物质蛋白C基因218位点变异致婴幼儿肺间质疾病七例. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1): 21-26.
- [20] CHEN J, NONG G, LIU X, *et al*. Genetic basis of surfactant dysfunction in Chinese children: A retrospective study. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(8): 1173-1181.
- [21] ZHANG G, CAO L. New mutations in the SLC7A7 gene of two chinese sisters with lysinurie protein intolerance. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(11): E94-E96.
- [22] 杨琴, 马红玲, 郑跃杰, 等. 以肺间质疾病为主要表现的赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1): 60-62.
- [23] KURLAND G, DETERDING R R, HAGOOD J S, *et al*. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(3): 376-394.
- [24] BUSH A, CUNNINGHAM S, DE BLIC J, *et al*. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*, 2015, 70(11): 1078-1084.
- [25] 陈杰华, 鲍燕敏, 李志川, 等. 以肺间质疾病为主要表现的免疫缺陷病六例分析. *中华儿科杂志*, 2020, 58(3): 228-232.
- [26] TANG X, SHEN Y, ZHOU C, *et al*. Surfactant protein C dysfunction with new clinical insights for diffuse alveolar hemorrhage and autoimmunity. *Pediatric Investigation*, 2019, 3(4): 201-206.
- [27] TANG X, LI H, LIU H, *et al*. Etiologic spectrum of interstitial lung diseases in Chinese children older than 2 years of age. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 25-35.
- [28] JOLY B S, SIGURET V, VEYRADIER A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1603-1606.
- [29] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病协作组. 儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病治疗建议(2018年版). *中华儿科杂志*, 2019, 57(1): 5-8.
- [30] 彭芸. 高分辨CT在儿童肺间质疾病诊断中的角色——我们需要知道什么? *中华儿科杂志*, 2013, 51(2): 103-105.
- [31] 吕丽媛, 刘秀云, 江载芳, 等. 婴儿神经内分泌细胞增生症一例. *中华儿科杂志*, 2014, 52(4): 317-318.
- [32] 李颖, 麻锦敏. 宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识(第一版). *中华危重病急救医学*, 2020, 32(5): 531-536.
- [33] CUNNINGHAM S, JAFFE A, YOUNG L R. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(8): 568-577.
- [34] RAVAGLIA C, BONIFAZI M, WELLS A U, *et al*. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: A comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*, 2016, 91(3): 215-227.
- [35] 中华人民共和国卫生部医政司, 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南(第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2017: 141.

(2021-05-17收稿, 2021-07-31修回)

编辑 余琳