

经支气管肺活检与外科肺活检在疑诊肺间质纤维化疾病中的实用性比较

Jamie S. Sheth, MD; John A. Belperio, MD; Michael C. Fishbein, MD; Ella A. Kazerooni, MD; Amir Lagstein, MD; Susan Murray, ScD; Jeff L. Myers, MD; Richard H. Simon, MD; Thomas H. Sisson, MD; Baskaran Sundaram, MD; Eric S. White, MD; Meng Xia, MS; David Zisman, MD; and Kevin R. Flaherty, MD

背景 外科肺活检 (SLB) 属于侵入性检查, 但不适用于所有未确诊的间质性肺病 (ILD) 患者。我们假设经支气管 (肺) 活组织检查 (TBB) 联合临床资料和高分辨率 CT (HRCT) 结果, 能获得与 SLB 结果一致的明确诊断, 可使一些病人免于 SLB 手术。

方法 我们评估了 33 例经 HRCT、TBB 和 SLB 疑诊的 ILD 患者。首先, 临床医师、放射科医师和病理科医师查阅这些患者的临床信息、HRCT 和 TBB 结果, 由临床医师提供一个诊断, 同时告知该患者是否需要做 SLB 检查确诊。随后, 同一批参与者审查临床信息、HRCT 和 SLB 结果, 并给出最终诊断。评估临床医师基于 TBB 和 SLB 诊断的共识和整体分歧。

结果 4 例患者的 HRCT 提示患有典型的普通型间质性肺炎 (UIP), 根据当前指南不考虑肺活检。有 29 例患者的 HRCT 未能确诊, 临床医师有信心对其中的 6 例患者做出诊断 (不推荐进行 SLB)。在这些病例中, TBB 和 SLB 诊断的一致性达到 100%。UIP 是最常见的诊断 ($n = 3$), HRCT 诊断为可能 UIP 或非特异性间质性肺炎样改变。当对 TBB 诊断可信度低的时候, TBB 和 SLB 诊断的一致性也低 (33%)。

结论 将 TBB 检查与临床资料和 HRCT 数据结合可对约 20% ~ 30% 的 ILD 患者明确诊断。

【英文原件请参阅 CHEST 2017;151(2):389-399】

缩略语 DIP = 脱屑性间质性肺炎; HP = 过敏性肺炎; HRCT = 高分辨率 CT; IIP = 特发性间质性肺炎; IPF = 特发性肺间质纤维化; NSIP = 非特异性间质性肺炎; SLB = 外科肺活检; TBB = 经支气管活组织检查; UIP = 普通型间质性肺炎

From the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs Sheth, Simon, Sisson, White, and Flaherty), Department of Medicine; Division of Cardiothoracic Radiology (Dr Kazerooni), Department of Radiology; Department of Pathology (Drs Lagstein and Myers); and Department of Biostatistics (Dr Murray and Ms Xia), University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Belperio), Department of Medicine; and

Department of Pathology and Laboratory Medicine (Dr Fishbein), University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA; Division of Cardiothoracic Imaging (Dr Sundaram), Department of Radiology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA; Pulmonary and Critical Care Consultants (Dr Zisman), Sansum Clinic, Santa Barbara, CA and Department of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA.

This work was supported by National Institutes of Health NHLBI [grants R01 HL91743, T32 HL00749, and K24 HL111316 (K. R. F.)].

CORRESPONDENCE TO: Jamie S. Sheth, MD, 1500 E Medical Center Dr, 3916 Taubman Center, Ann Arbor, MI 48109-5360; e-mail: jvotava@med.umich.edu

特发性间质性肺炎 (IIP) 是一组异质性非肿瘤性疾病, 由肺实质损伤引起, 表现为各种形式的炎症和纤维化。不同类型的 IIP, 其预后也存在差异^[1~11]。例如, 特发性肺纤维化 (IPF) 是一种典型的长期缓慢进展性致死性疾病, 组织病理学以普通间质性肺炎 (UIP) 为特点^[9]。IPF 的治疗不同于其他类型的 IIP, 前期的研究显示使用吡非尼酮和尼达尼布治疗效果显著, 而抗炎治疗则会加重病情^[12~19]。因此, 精确的诊断对 IIP 患者的管理是至关重要的。

美国胸科协会、欧洲呼吸协会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸协国际组织共识指出, 对于有间质性肺疾病 (ILD) 诊断经验的临床医师、放射科医师和病理学医师, 动态诊断疑似 IIP 患者尤为重要^[9]。一般来说, 组织病理学对明确各种 IIP 类型最为重要; 然而, HRCT 可以特异识别 UIP 组织病理学类型, 此类患者可避免外科肺活检 (SLB)^[9, 20~24]。对于疑似 IIP 的患者, 其肺 HRCT 没有典型的 UIP 特征, 如肺底和胸膜下线、牵引性支气管扩张、蜂窝肺和极小的磨玻璃影^[9, 12], 如无禁忌证, 推荐 SLB。弥漫性肺泡损伤, 急性间质性肺炎, 肉芽肿性疾病如结节病和机化性肺炎涉及 TBB^[9, 11, 12], 而目前的 IIP 诊断指南中鲜有 TBB 数据。

方 法

病例选择和数据收集

从密歇根大学和加州大学洛杉矶分校中回顾性分析了疑诊为 ILD 患者的病历档案, 检查包括 HRCT、TBB 和 SLB。在每个病例皆因可能 IIP 诊断而行 TBB。使用标准表格来记录临床数据, 包括病人的年龄; 性别; 现有症状; 合并症, 包括胶原血管疾病史、吸烟、暴露因素和 ILD 家族史; 相关的体格检查结果; 完整的肺功能测试结

前期的数据报道了 SLB 检查获得组织病理用于少数 IPF 病人 (34.1%) 的诊断^[25]。活检术低的原因可能是因为根据患者的临床和 HRCT 资料即可明确诊断, 此外, 由于 SLB 是侵入性检查, 并不适用于所有的病人。对于那些有合并症、年龄较大以及非典型临床表现和有 HRCT UIP 特征的患者, 进行 SLB 的死亡风险更高, 且 SLB 术后出现急性加重的风险也会增加^[26~29]。住院患者的死亡率增加与男性性别、开放性手术更相关, 而与胸腔镜手术以及疑似 IPF 诊断的关系较小^[30]。经支气管肺冷冻活检术是一项可供选择的微创方法, 能获得较大的肺组织活检样本, 与 SLB 相比并发症较小, 死亡率较低, 是 IPF 诊断方法的进步; 然而, 其尚未被广泛使用, 还可能引起严重的并发症^[31~35]。既往的研究资料表明, 使用 TBB 病理标本能够明确 UIP 的组织病理, 且较之前认为的阳性率要高, 因此用于临床诊断 IIP 会有更高的价值^[36]。后续的研究还发现, TBB 可在 30% 的病例中明确 UIP 类型, 具有较高的特异性和阳性预测值, 但阴性预测值较低^[37]。我们假设在一部分病例中, TBB 结合临床和 HRCT 资料在诊断 IPF 的准确性方面与采用 SLB 诊断的结果相仿, 如此就可使部分病人免于 SLB 手术。这部分研究的结果之前曾以摘要的形式给予报道^[38]。

果和相关的血清学检查。排除 6 mo 内没有足够的临床资料或 HRCT 和活组织检查的患者 ($n = 7$)。每个机构共有 33 例患者。密歇根大学 (HUM00018281) 和加州大学洛杉矶分校 (G07-09-080-01) 的机构审查委员会批准了本项研究。

影像学和病理学分析

HRCT 检查首先由 3 名专业的心胸放射科医师独立完成, 没有任何的临床或病理资料。通过 2 或 3 名放射科医师的一致意见达成 HRCT 诊断。

表 1] 基线人口统计学特征

变 量	所有患者	不做 SLB ^a	做 SLB 或不确定	P 值
病例数 (%)	33	10 (30.3)	23 (69.7)	
平均年龄 / 岁 (标准差)	57.8 (12.0)	53.4 (13.9)	59.7 (10.9)	0.226 2
男性, 例数 (%)	15 (45.5)	5 (50)	10 (43.5)	1.000 0
烟草使用, 例数 (%)				0.513 8
从不吸烟者	14 (42.4)	5 (50)	9 (39.1)	
曾吸烟者	15 (45.5)	5 (50)	10 (43.5)	
现在吸烟者	4 (12.1)	0	4 (17.4)	
有肺气肿病史, 例数 (%)	7 (21.2)	1 (10)	6 (26.1)	0.396 8
呼吸系统症状 / %	100	100	100	1.000 0
肺部检查结果, 例数 (%)				
爆裂音	22 (66.7)	8 (80)	14 (60.9)	0.430 0
喘息	2 (6.1)	0	2 (8.7)	1.000 0
无	10 (30.3)	2 (20)	8 (34.8)	0.682 2
暴露, 例数 (%)	6 (18.2)	0	6 (26.1)	0.144 5
ILD 家族史, 例数 (%)	4 (12.1)	2 (20)	2 (8.7)	0.567 2
胶原血管疾病个人史, 例数 (%)	5 (15.2)	1 (10)	4 (17.4)	1.000 0
FEV ₁ / % 预计值 (标准差)	80.8 (18.1)	80.3 (12.0)	81.0 (20.5)	0.903 5
FVC / % 预计值	72.2 (16.6)	69.4 (11.1)	73.3 (18.5)	0.477 4
(标准差)	^b 1 未知	^b 1 未知		
比值, % (标准差)	83.1 (13.6)	87.9 (17.2)	80.9 (12.1)	0.288 6
弥散量 / % 预计值	55.4 (19.0)	49.9 (12.1)	57.8 (21.1)	0.210 5
(标准差)	^b 3 未知	^b 1 未知	^b 2 未知	

HRCT = 高分辨率 CT; ILD = 间质性肺疾病; SLB = 外科肺活检。

^a 不做 SLB 包括有明确的 HRCT 诊断的患者 ($n = 4$)。

^b 如指定的数字, 缺失病人的数据。

同样, 由 4 名病理学家在没有任何 HRCT 或临床资料的情况下, 独立评估 TBB 和 SLB 的病理学结果。单个参数的得分包括有或无结构变形 (即组织破坏性瘢痕或蜂窝状改变)、肺泡间隔纤维化、纤维化呈斑片样分布、成纤维细胞灶和管腔内机化 (即机化性肺炎)。肺泡间隔和支气管壁炎症的得分从无 (0) 到弥散和严重 (3+)。TBB 的结果显示斑片样间质性纤维化、结构变形和成纤维细胞灶为 UIP。活检结果仅出现其中两种特征被认为是符合或提示 UIP。所有其他的活检结果都被认为是非 UIP 或不具诊断意义或不确定 (没有诊断特征的支气管壁) 的诊断。共识被定义为 4 名审核员中的 3 名意见一致; 每个 TBB 和 SLB 都达成共识, 但没

有告知 TBB 和 SLB 是否来自同一病人。

研究组织模式

多学科小组团队遵循影像学和病理学检查, 并为每个人建立共识诊断。分别在两个不同的场合, 病例信息被提交给密歇根大学的 3 名呼吸科医师、2 名放射科医师和 1 名病理学家。

在每个阶段, 放射科医师和病理学家都向该组成员报告其他放射科或病理科医师的一致意见。首先, 回顾分析这些病例的临床信息、HRCT 和 TBB 数据。要求临床医师独自提供一个基于临床资料和 HRCT 数据的诊断, 同时还有可信度。随后引进 TBB 数据, 要求临床医生提供一个最终的诊

表 2] 在 TBB 和 SLB 的最终诊断上, 基于 TBB 的独立评估, 需要进行 SLB 的 HRCT 和临床医师共识

病例	HRCT 诊断 影像学共识	临床 - 影像学 印象 ^a (可信度 ^b)	TBB 病理学 诊断	SLB 病理学 诊断	TBB 最终诊断 ^a (可信度 ^b)	SLB 最终诊断 ^a (可信度 ^b)	是否做 SLB?	TBB 和 SLB 最后诊断 的一致性
1	明确的 UIP	1 (2)	UIP	UIP	1 (1)	1 (1)	否	是
2	极可能的 UIP	1 (1)	不充分	UIP	1 (1)	1 (1)	否	是
3	极可能的 UIP	1 (1)	UIP	HP vs UIP	1 (1)	3 (2)	否	否
4	极可能的 UIP	1 (1)	UIP	UIP	1 (1)	1 (1)	否	是
5	可能 UIP / NSIP- 样改变	2 (2)	UIP	UIP	1 (1)	1 (1)	否	是
6	可能 UIP / NSIP- 样改变	1 (2)	UIP	UIP	1 (1)	1 (1)	否	是
7	可能 UIP / NSIP- 样改变	1 (3)	UIP	UIP	1 (2)	1 (2)	否	是
8	HP	3 (3)	HP	HP	3 (1)	3 (1)	否	是
9	正常	8 (1)	机化性肺炎	机化性肺炎	7 (1)	7 (1)	否	是
10	其他, 非 IIP	7 (2)	无法诊断	无法诊断	7 (2)	7 (2)	否	是
11	可能 UIP / NSIP- 样改变	1 (2)	无法诊断	UIP	1 (2)	1 (1)	不确定	是
12	可能 UIP / NSIP- 样改变	1 (2)	不充分	UIP	1 (2)	1 (1)	不确定	是
13	可能 UIP / NSIP- 样改变	2 (2)	无法诊断	很可能的 HP	2 (2)	2 (3)	是	是
14	可能 UIP / NSIP- 样改变	3 (2)	无法诊断	UIP	1, 2, 3 (3)	1 (2)	是	否
15	可能 UIP / NSIP- 样改变	7 (2)	UIP	慢性细支气管炎	1 (2)	6 (2)	是	否
16	可能 UIP / NSIP- 样改变	2 (2)	UIP	嗜酸性肺炎	1 (2)	7 (1)	是	否
				NSIP				
17	可能 UIP / NSIP- 样改变	3 (2)	无法诊断	UIP	3, 1 (3)	1 (2)	是	否
18	可能 UIP / NSIP- 样改变	1 (2)	不充分	UIP	1 (2)	1 (1)	是	是
19	可能 UIP / NSIP- 样改变	2, 3 (3)	HP	HP	3 (2)	3 (1)	是	是
20	可能 UIP / NSIP- 样改变	1, 2 (3)	无法诊断	UIP	1, 2 (3)	1 (1)	是	否
21	可能 UIP / NSIP- 样改变	1, 2 (3)	不充分	UIP	1 (3)	1 (1)	是	是
22	可能 UIP / NSIP- 样改变	1, 2, 3 (3)	不充分	HP	3 (3)	3 (2)	是	是
23	HP	4, 7 (3)	无法诊断	RB	7 (3)	4 (2)	是	否
24	HP	1, 3 (3)	无法诊断	RB	3 (3)	4 (1)	是	否
25	HP	1, 2, 3 (3)	不充分	UIP	1, 2, 7 (3)	1 (1)	是	否
26	HP	3, 4 (3)	无法诊断	细支气管周化生	3 (3)	4 (2)	是	否
27	隐原性 机化性 肺炎	7 (3)	HP	机化性肺炎	3, 7 (3)	7 (1)	是	否
28	肺气肿	5 (1), 2 (3)	无法诊断 无法诊断	HP	2 (3)	4 (1)	是	否
29	其他, 肺 IIP	7 (2)	无法诊断 无法诊断	滤泡状细支气管炎	7 (2)	6 (1)	是	否
30	无共识 HP, 小气道疾病, 其他	4 (3)	无法诊断 无法诊断 无法诊断	RB	4 (3)	4 (1)	是	是
31	无共识 DIP, 很可能的 UIP, 其他	2 (2)	无法诊断 无法诊断 无法诊断	NSIP	2 (2)	2 (1)	是	是
32	无共识	1 (2), 3 (3)	无法诊断	UIP	3 (2)	1 (1)	是	否

HP, 明确的 UIP, 可能 UIP							
33	无共识	1 (3)	UIP	HP	1 (2)	3 (1)	是 否
HP, 可能 UIP/ NSIP 样改变, 肉状瘤							

DIP = 脱屑性间质性肺炎; HP = 过敏性肺炎; IIP = 特发性间质性肺炎; NSIP = 非特异性间质性肺炎; RB = 呼吸性细支气管炎; SLB = 外科肺活检; TBB = 经支气管肺活组织检查; UIP = 普通型间质性肺炎; 其他未列缩略语的注解参见表 1。

^a1 = UIP; 2 = NSIP; 3 = HP; 4 = RB ILD/DIP; 5 = 肺气肿; 6 = 细支气管炎; 7 = 其他; 8 = 正常;

^b可信度: 1 = 明确; 2 = 很可能; 3 = 可能。

断, 并告知是否会要求这些病人进行 SLB 检查来获得更有信服力的诊断。接下来大约于 5 mo 以后, 在不同的病例顺序下, 由同样的参加者复习病例, 重新询问临床资料、HRCT 和 SLB 数据来提供一个最后的诊断。在 SLB 操练期间, 临床医师未被告知 TBB 共识的诊断。

统计学分析

每个观察者的诊断分为 8 个类别: IPF /

UIP、非特异性间质性肺炎 (NSIP)、过敏性肺炎 (HP)、呼吸性细支气管炎伴间质性肺病或脱屑性间质性肺炎 (DIP)、肺气肿、细支气管炎和其他疾病以及正常 / 无法诊断。“其他”的诊断包括机化性肺炎、隐源性机化性肺炎、伴有疑似潜在胶原血管疾病的 ILD、结节病、小气道疾病、哮喘和感染。临床医师的共识基于 3 名肺科医师中至少 2 名的意见一致。评估比较 TBB 与 SLB 诊断的一致意见。

结 果

临床特征

表 1 回顾了 33 例患者的基线人口统计学数据。仅依据 TBB 结果即可确立诊断的这部分患者, 其平均年龄整体上与研究组患者的年龄类似, 然而有一例患者明显例外, 诊断为隐源性机化性肺炎, 年龄为 20 岁。所有研究对象的主要呼吸道症状为呼吸困难和咳嗽, 主要的相关检查是肺爆裂音 ($n = 22$)。特异性胶原血管疾病包括类风湿性关节炎 ($n = 2$)、Sjögren' s 综合征 ($n = 1$)、多发性肌炎 ($n = 1$) 和硬皮病 ($n = 1$)。5 例患者的 HRCT 或活组织检查发现有肺气肿, 或两者并存。诊断为 HP 的患者有相关暴露因素, 包括石棉、鸟、霉、药物 (甲氨蝶呤) 及化学物品。在我们的研究对象中没有职业性肺病患者。

放射学和病理学诊断

放射科医生对 HRCT 结果在 29 个病例的诊断上达成共识 (表 2)。更具体地说, 在这 3 位放射科医生中, 在全部 15 个病例中达成一致, 有 2 位在 14 个病例中意见一致, 还有 4 个病例缺乏共识。最常见的 HRCT

断是可能 UIP / NSIP ($n = 15$)。第 2 最常见的诊断是 HP ($n = 5$)。在对临床资料、HRCT 结果和 TBB 数据评估后, 在临床医生认为没有必要进行 SLB 检查的 10 例患者中, 有 7 例患者的影像学特征为可能 UIP 到明确为 UIP。有 4 例患者的 HRCT 结果显示蜂窝肺, 其中 HRCT 诊断为明确 UIP ($n = 1$) 或可能 UIP ($n = 3$), 依据当前的管理指南, 不考虑活组织检查^[9]。

在 33 个 TBB 病理标本中, 有 6 个病例诊断不

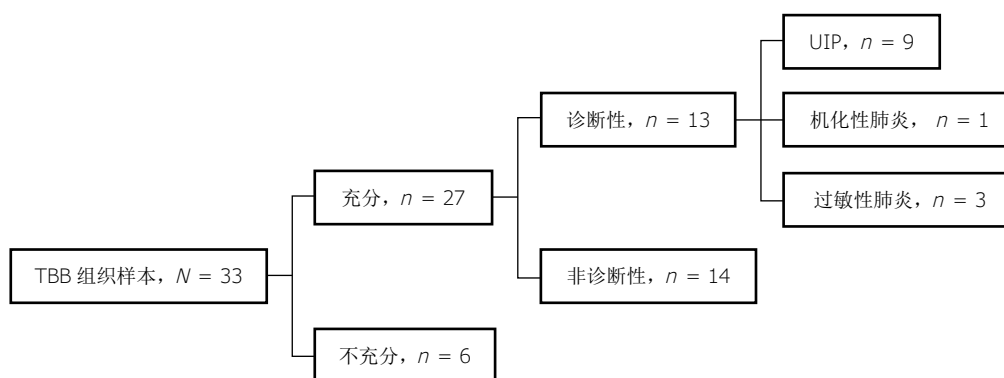


图 1 TBB 组织标本的充分性

TBB = 经支气管肺活组织检查; UIP = 普通型间质性肺炎。

充分, 14 个未诊断, 13 个确诊 (图 1)。如果最后一个病理学医师录入的结果为“符合”或“提示”的特殊诊断, 该组织标本被定义为诊断性的。总的来说, 58% 的 TBB 组织样本不合适或不能做出诊断。这些不合适标本主要是支气管壁、胸膜或碎片, 组织太少不能做出诊断。合适的标本至少有一片含蜂窝的肺实质组织用于评估。无法做出诊断的病例标本显示非特异性间质增厚、无任何特征的慢性间质性肺炎、无特征的斑片状纤维化或以上组合。在所有的 TBB 组织样本中, 含蜂窝肺实质样本的平均块数为 2.8 (标准差, 1.5; 中位数, 3) (表 3)。这个均数与单独用于诊断的以及局限于 TBB 诊断的 UIP 都是一致的。TBB 或 SLB 病理诊断相同时, 需要含蜂窝肺实质样本块数的均值也是 2.8 (标准差, 1.0; 中位数, 3)。在 13 个确诊的 TBB 组织样本中, 有 9 个符合 UIP (图 2, 3), 3 个为 HP, 1 个为机化性肺炎。这些确诊的 5 个 TBB 组织样本 (任何诊断) 是在那些被认为没有必要做 SLB 且 HRCT 未明确诊断为 UIP ($n = 6$) 的患者中发现的。没有足够 TBB 组织标本的病例, 根据其临床资料和 HRCT 结果最终被诊断为小气道疾病。3 个病例的 TBB 组织样本被诊断为 UIP, 其 HRCT 显示为可能或明确的 UIP。当 TBB 能够诊断的时候, TBB 和 SLB 病理诊断的一致性为 61.5% (8 / 13 例)。

临床医师诊断和 SLB 决策

所有参与研究的 33 例病人均获有临床共识诊断, 其中的 31 例病患中已明确 SLB 施行与否, 而对于 2 例不确定的病患, 则由于 2 位参与研究的肺科医师 (共有 3 位) 提供了意见相左的意见。临床诊断共识基于初始的临床 / 影像学表现、TBB 最终诊断、SLB 最后诊断以及报道的置信区间 (1 = 定义; 2 = 极可能; 3 = 可能) (表 2)。

在所研究的 33 例患者中 (表 2), 有 10 例患者被认为无须做 SLB (30%), 21 例被认为有必要做 SLB (64%), 还有 2 例患者不确定 (6%)。然而, 放射学检查发现了 4 例患有蜂窝肺的病人, 且 HRCT 诊断为明确 ($n = 1$) 或可能 ($n = 3$) UIP。根据目前的诊疗指南, HRCT 可以诊断, 这些患

表 3] TBB 标本的特征

变 量	总数 $N = 33$	SLB 提示 UIP $n = 15$	SLB 提示非 UIP $n = 18$
蜂窝肺片数, 中位数 (范围)	3 (0 ~ 7)	3 (0 ~ 7)	3 (0 ~ 6)
充分的活检结果, 例数 (%)	27 (81.8)	10 (66.7)	17 (94.4)
诊断性活检结果, 例数 (%)	13 (39.4)	5 (33.3)	8 (47.1)

未列缩略语的注解参见表 1 和表 2。



图 2 经支气管肺活组织检查发现蜂窝状改变

者无须做 SLB^[9]。除外这些患者，在其余的 29 例患者中，有 6 例患者被认为没有必要做 SLB (21%)，21 例有必要做 (72%)，2 例不确定 (7%)。在仅对 TBB 病理结果初步评估后，对于那些被认为没有必要做 SLB 的病例，TBB 和 SLB 的诊断结果都是一致的。在这 6 个病例中，有 5 例患者在加入 TBB 样本后或是增加了临床报告的可信度，或是改变了疾病的最后诊断。第 6 个病例的 TBB 和 SLB 检查都未能给出诊断，该病患最后被诊断为小气道疾病。即使除外 HRCT 诊断明确的 UIP 后，IPF 仍是最常见的临床诊断 [$n = 3$ (50%)]。其余诊断是 HP、小气道疾病和隐源性机化性肺炎。

在 21 例临床医师认为有必要做 SLB 的患者经 TBB 明确了诊断。在这些病例中，临床报告的可信水平并未随着 TBB 结果的增加而增加。有趣的是，有 7 例患者在 SLB 前后的诊断是相同的 (33%)，然而有 14 例患者的最后诊断与初步诊断并不一致 (67%)。此外，对于 2 例不确定是否需要做 SLB 的病例，其 TBB 和 SLB 诊断结果都是 UIP (图 4)。

讨 论

先前已有的研究表明，TBB 对被证实 IPF 的患者具有潜在的应用价值^[36, 37]。我们的研究试图评

估 TBB 结合临床和 HRCT 资料在 IIP 中的诊断价值。本研究结果表明，TBB 联合临床和 HRCT 资料可能对大约 20% ~ 30% 的疑诊 ILD 病例做出明确的诊断。在我们的病例分析中，TBB 似乎对 UIP 的诊断意义最大。当 TBB 样本提示 UIP 组织病理学结果时，结合有效的临床病史和典型的 HRCT 可诊断，但不推荐 SLB，临床医师的自信也有所增加。更具体地说，我们的研究表明，对于可能 UIP / NSIP 的 HRCT 改变的病例，有诊断意义的 TBB 可明确 IPF 诊断，无需 SLB，最近指南也是这样推荐的。

TBB 的整体可用性受限于病理标本的可用性和大小。回顾我们的病理数据，仅有 18% 的 TBB 组织样本不可用，标本主要包含支气管壁、胸膜或碎片，这一比例与既往 TBB 研究的百分比相似^[36]。即使有合适的样本，TBB 样本太小也无法做出诊断，这是 TBB 成功用于 ILD 诊断的主要问题^[12]。然而，在我们合适的样本中，至少有一个蜂窝肺组织碎片的，其中 48% 可以做出诊断。当我们区分能够诊断和准确诊断的 TBB 标本时，所需蜂窝肺的平均数和中位数是一致的 (平均为 2.8；中位数为 3)。当 HRCT 不能诊断时，如果 TBB 有诊断意义，临床专家医师认为有 50% 的病例 (5 / 10 例)

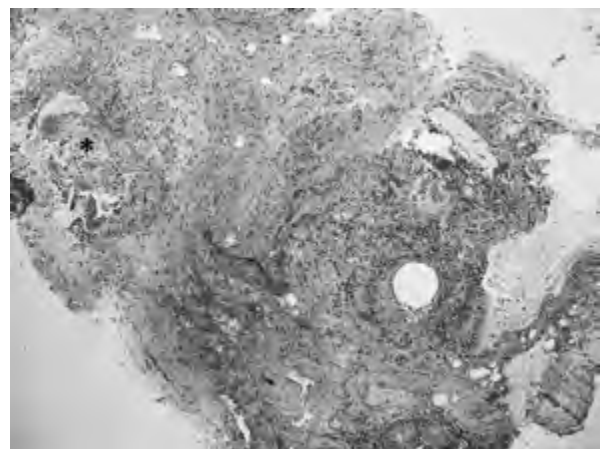


图 3 经支气管肺活检发现的普通型间质性肺炎：纤维化、蜂窝状改变和成纤维细胞病灶，星号表示成纤维细胞团簇。

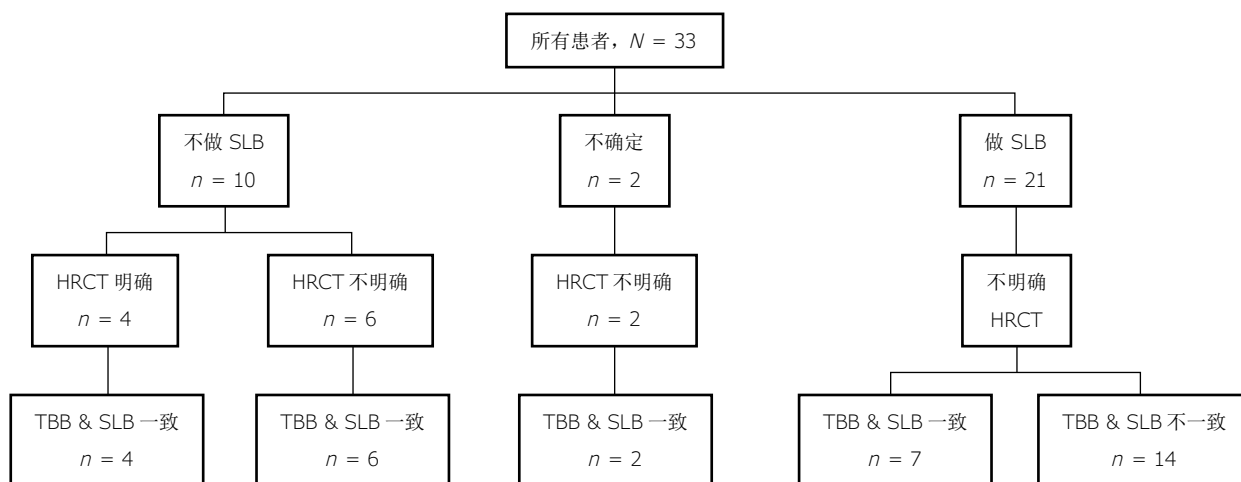


图 4 TBB 和 SLB 最终诊断的协议流程

HRCT = 高分辨率 CT; SLB = 外科肺活检; 其他未列缩略语的注解参见图 1。

没有必要行进一步的组织病理学检查。

大多数病例的最后诊断是 UIP / IPF ($n = 3$)。在所有不被推荐 SLB 的病例中, 用 TBB 和 SLB 获得的最后诊断意见一致。若 TBB 结果可以给出诊断, 仍进行 SLB 时, 最后诊断的一致性仅有 20%。数据表明, 当临床、HRCT 和 TBB 资料足够明确, 不考虑 SLB 时, 临床医师可能决定诊断的结果。当然, 临床医师能判断 TBB 的病理诊断不足以明确最后诊断。本研究并未涉及全面评估影响临床医师对 TBB 病理诊断的确信因素。此外, 我们对这个主题进行推断的能力也受到样本量过小的限制, 这也是未来研究的一个领域。

IIP 的肺小叶间和肺小叶内的组织病理学变化是众所周知的, 在对 IIP 进行诊断评估期间, 指南推荐从多叶肺组织中获得活检标本^[2]。UIP 存在于任何一个活检标本中都提示预后不良, 通常被归类为 UIP^[2]。这一原则虽然最初适用于 SLB, 也适用于 TBB。即使有小体积的 TBB 标本, 如果能看到确定的 UIP 特征, 该标本也可做出诊断。然而, TBB 结果没有 UIP 并不排除 UIP / IPF。目前, 尚缺乏对多个肺叶进行支气管肺活检诊断 IIP 的必

要性和实用性进行研究。

尽管我们在回顾性分析中讨论的 ILD 并不局限于 IPF, 但 IPF 是最常见的最后诊断。在我们的研究人群中, 最常见的影像学改变是可能 UIP / NSIP 样征象 ($n = 15$)。在这些病例中, 发现有 11 个病例的 TBB 标本合适 (73%), 其中 55% 可以做出诊断 (图 5)。第 2 个最常见的 HRCT 形态是 HP ($n = 5$)。4 个病例 (80%) 有足够的 TBB 组织样本, 其中 25% 可以做出诊断。我们有限的证据表明, 对于 HRCT 显示为可能 UIP / NSIP 样征象的病例, TBB 有望成为最有诊断价值的检查。然而, 这可能会被我们队列研究中过多的影像学模式所曲解。

当临床和 HRCT 资料皆提示 UIP 的诊断时, 可实现 TBB 真正的诊断价值。我们已经研究证实, 若有典型征象如蜂窝肺、基底周边分布时 (没有磨玻璃样改变或其他特征来提示另一个诊断), HRCT 可以准确地预测活组织 UIP 类型^[12, 21, 22]。进一步的研究表明, 在没有蜂窝肺的情况下, 更多的中度纤维化改变结合患者年龄可能高度预测患有 UIP / IPF^[39]。在我们的研究中, 进行 SLB 检查是应用临床、HRCT 和 TBB 资料诊断水平的体现, 而不做

SLB 代表诊断的高水平。如果 TBB 结果提示 UIP 的诊断，而 HRCT 显示可能的 UIP / NSIP 样改变时，不推荐进一步的诊断检查 ($n = 3$)。

在 3 个 TBB 提示 UIP 且行 SLB 的病例中，可能的混杂因素包括缺乏对 HRCT 诊断的一致性、HRCT 病变不典型的分布以及 TBB 样本发现合并其他诊断。剩下的 3 个 TBB 标本结果显示 UIP，其 HRCT 为确诊或极可能的 UIP 特征，依据目前的指南不推荐活检。因为 TBB 标本的体积小，在做诊断之前，TBB 的病理学结果必须与临床资料和影像学检查结合起来，如果临床资料或影像学特征（或两者）不可用，需考虑获取较大的活检组织标本^[36]。

正如先前研究评估 TBB 对诊断 UIP 的实用性一样，我们的研究受限于小组织样本和回顾性抽样。为了更精确地确定 TBB 获取 UIP 组织病理学诊断的敏感性和特异性，需要较大样本的队列研究。尽管之前的研究表明 TBB 仅限于 UIP / IPF 患者群体，我们的结果还包括其他 IIP。然而，TBB 的最大价值在于诊断 UIP / IPF。其他研究中涉及的支气管镜样本研究如细胞个数和差异或流式细胞学检查，本次研究没有明确评估，而这可能对提高其他 IIP

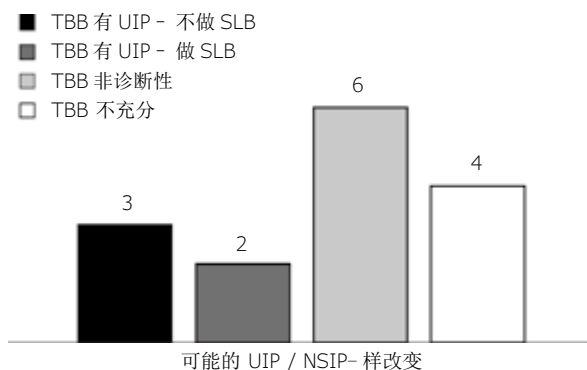


图 5 HRCT 显示可能 UIP / NSIP 样改变患者的 TBB 结果
UIP / NSIP = 普通型间质性肺炎或非特异性间质性肺炎；未列缩略语的注解参见图 1 和图 4 的说明。

诸如 HP 的诊断正确率具有指导意义。（与后一段连在一起）

作为一项回顾性研究，我们鉴定了同时进行 TBB 和 SLB 的病例以及在最初的临床背景下进行 TBB 并没有获得有益信息的病例。我们将新的病理和诊断标准应用于较旧的标本或病例中，这是本次评估固有的局限性。关于对 IIP 病人预期进行常规 TBB 检查，目前还没有试验调查。需要进行一项前瞻性试验来探讨活检取样的数量及取样的位置，以解决指南共识中提出的问题^[9]。在那些被认为 SLB 不可行的病例中，TBB 的应用是最具吸引力的。尽管 TBB 的创伤性比 SLB 小，但 TBB 在可能高危人群中的整体安全性也需要在其常规使用前得到解决。

标准的 TBB 检查被广泛用于组织学评估时获取肺组织标本。诊断阳性率是可变的，并受样本量大小和常规活检钳留下的碎片等因素的影响^[40~42]。

使用 TBB 获得足够诊断样本的最好方法尚未确定，特别是对于外周肺占主导的 UIP 诊断^[43]。如前所述，经支气管镜的肺活组织检查可能是获得更大组织样本的一种选择方法，报告的诊断阳性率高达 80%，并发症和死亡率均低于 SLB^[35]。然而，如何最好地使用 TBB 获得精确诊断的最佳方法，尚需要进一步的研究。我们经过多名临床医师、病理学和放射科医师确定评估了 TBB 在多学科诊断途径中的潜在作用；然而，我们的发现需要在典型的多学科综合团队中得到确认，以便在临床实践中进行 TBB 检查。

总之，当临床和 HRCT 资料提示 UIP，而未诊断 UIP 时，且 TBB 组织样本含有 UIP 的组织病理学特征，临床医师对 IPF 的诊断信心就增加了。

（刘雪青 译 蒋捍东 校）

参考文献

- 1 Flaherty KR, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19(2):275-283
- 2 Flaherty KR, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1722-1727
- 3 Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18(2):136-147
- 4 Nagai S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12(5):1010-1019
- 5 Nicholson AG, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2213-2217
- 6 Travis WD, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24(1):19-33
- 7 Bjoraker JA, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):199-203
- 8 Lama VN, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1084-1090
- 9 Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidencebased guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788-824
- 10 Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of s. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(2):e3-e19
- 11 Travis WD, 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
- 12 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
- 13 Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1301-1315
- 14 Raghu G, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968-1977
- 15 Martinez FJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2093-2101
- 16 Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-1769
- 17 King TE, Jr, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-2092
- 18 Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-2082
- 19 Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365(12):1079-1087
- 20 Flaherty KR, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):904-910
- 21 Hunninghake GW, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):193-196
- 22 Raghu G, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of newonset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116(5):1168-1174
- 23 Flaherty KR, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58(2):143-148
- 24 Quadrelli S, et al. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79(1):32-37
- 25 Behr J, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46(1):186-196
- 26 Tiitto L, et al. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005;128(4):2375-2380
- 27 Utz JP, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17(2):175-179
- 28 Lettieri CJ, et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005;127(5):1600-1605
- 29 Kreider ME, et al. Complications of

- videoassisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83(3):1140–1144
- 30 Hutchinson JP, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(10):1161–1167
- 31 Casoni GL, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014;9(2):e86716
- 32 Poletti V, Hetzel J. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: need for procedural standardization. *Respiration* 2015;90(4):275–278
- 33 Gasparini S, Bonifazi M. Cryobiopsy for interstitial lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23(1):4–6
- 34 Tomassetti S, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(7):745–752
- 35 Ravaglia C, 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
- 36 Berbescu EA, et al. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006;129(5):1126–1131
- 37 Tomassetti S, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res* 2012;13(1):96
- 38 Votava J, et al. Utility of transbronchial biopsy versus surgical lung biopsy in the diagnosis of patients with suspected idiopathic interstitial pneumonia. *A22 Interstitial Lung Disease: Evaluation and Pathobiology. Respir Crit Care Med Abstract issue 2013*;A1089–A1089
- 39 Fell CD, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(8):832–837
- 40 Fraire AE, et al. Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 1992;102(3):748–752
- 41 Kendall DM, Gal AA. Interpretation of tissue artifacts in transbronchial lung biopsy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2003;7(1):20–24
- 42 Pajares V, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014;19(6):900–906
- 43 Leslie KO, et al. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(3):407–423



经支气管肺活检与外科肺活检在疑
诊肺间质纤维化疾病中的实用性比较

Jamie S. Sheth, MD; John A. Belperio,
MD; Michael C. Fishbein, MD; Ella A.
Kazerooni, MD; et al.