

# 儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病 治疗建议(2018 年版)



扫一扫下载指南原文

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

通信作者:农光民,广西医科大学第一附属医院儿科,南宁 530021, Email:ngm8525@163.com

## Recommendations for treatment of childhood interstitial lung disease

The Collaborative Group for Diffuse Parenchymal Lung Disease / Pulmonary Interstitial Disease, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Nong Guangmin, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China, Email: ngm8525@163.com

**【摘要】** 儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病(chDPLD/chILD)是呼吸系统的疑难少见病,病因谱繁杂、诊治难度大,且有其自身特点,继 2013 年“中国儿童肺间质疾病诊断程序专家共识”制定以来,协作组的专家们又在疾病的规范治疗方面做了进一步的工作。结合目前国内外 chDPLD/chILD 的治疗经验推出本治疗建议,旨在加强全国儿科医生,特别是呼吸专业医生对该疾病的认知和规范化治疗,进而提高其整体水平。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.004

弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病(DPLD/ILD)是一组病因不同,但临床、影像学和组织病理学有类似特征的异质性疾病,针对这类疾病尚无一致性的治疗推荐意见,而且儿童 DPLD/ILD(chDPLD/chILD)与成年人 DPLD/ILD 相比,病因谱更广、目前治疗手段也更有限。处于这种困境,协作组制定本治疗建议的目的是尽可能给临床医生提供相对一致的治疗原则。其中,积极地寻找原发疾病并进行针对性治疗是正确治疗 chDPLD/chILD 的根本;炎症反应和纤维化是 DPLD/ILD 发病过程中均可能涉及的主要病理过程,故抗炎性药物如糖皮质激素等常被推荐使用;支持和对症治疗则是任何疾病的基本疗法,对 DPLD/ILD 也不例外;肺移植则可能是治疗遗传性 DPLD/ILD 以及终末期患儿的有效手段。

### 一、原发疾病的治疗

正确、及时诊断 chDPLD/chILD,一方面能够避免过度治疗,特别是抗菌药物的使用,另外一方面可以及时了解患儿的病程经过及预后,早期制定远期的管理策略。感染源性因素,如巨细胞病毒、EB 病毒、人类免疫缺陷病毒、肺孢子菌等感染引起的 chDPLD/chILD 需要相应的抗感染治疗;暴露于外源性因素,如药物和吸入环境中有害物质等引起

者,需要终止相关的药物、脱离高危的环境;反复误吸引起者应该积极处理原发病如胃食管反流或神经肌肉系统疾病;基础疾病如风湿性疾病、朗格罕斯细胞组织细胞增生症、血管炎等引起者则必须治疗其基础疾病。

### 二、支持和对症治疗

包括治疗低氧血症、纠正营养不良以保障生长发育、接受适当的免疫接种预防感染和积极治疗继发性感染等<sup>[1-4]</sup>。

1. 治疗低氧血症:患儿应常规进行血氧监测,确定白天、夜间、活动乃至喂养(婴儿)时是否需要吸氧,严重缺氧的患儿通常需要无创或有创正压通气治疗。血氧饱和度 $\leq 0.92$ 时需要氧疗。氧疗,无论是持续性或间歇性给氧,均可以缓解呼吸困难症状,并且降低由于缺氧引起的肺动脉高压和肺心病的风险。

2. 预防和治疗营养不良:chDPLD/chILD 患儿由于缺氧及呼吸做功的增加,加之摄食不足,往往出现营养不良和生长障碍,需提供足够的热量及营养素。喂养困难的婴儿需要鼻饲。

3. 预防和治疗感染:chDPLD/chILD 患儿在病情允许时建议接受疫苗接种,包括常规预防免疫接

种及肺炎链球菌疫苗、流感疫苗等;避免有害的环境暴露如空气污染、二手烟雾等。其他预防呼吸道感染的措施,包括勤洗手、避免去人群拥挤的场所、适当应用免疫调节剂等。一旦发生呼吸道感染则应予以及时并积极控制感染。

4. 遗传咨询:如果证实 chDPLD/chILD 是由基因缺陷引起的,需要为患儿家庭提供遗传咨询。

5. 为 chDPLD/ILD 患儿的家庭提供医学教育和人文关怀。

### 三、抗炎症/抗纤维化药物

由于 chDPLD/chILD 属于少见病,目前国内外均缺乏大样本、随机对照的临床干预治疗研究,即使是美国胸科协会或欧洲胸科协会指南推荐的治疗意见,也多以病例报道和非系统性观察(如临床经验)为依据<sup>[4-5]</sup>,故本建议讨论的主要药物是糖皮质激素、大环内酯类药物和免疫抑制剂等。

1. 糖皮质激素:全身使用糖皮质激素具有抗炎、免疫抑制、抗过敏、抗纤维化等作用,在 chDPLD/chILD 治疗中有重要作用,尤其是病理改变主要为炎症和(或)病理学诊断为脱屑性间质性肺炎者。基于病因和发病机制的不同,临床通常依据对糖皮质激素治疗的效果,把 chDPLD/chILD 分为两大类:

糖皮质激素治疗有效的疾病:外源性过敏性肺炎,特发性肺含铁血黄素沉着症,部分特发性间质性肺炎如非特异性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、淋巴细胞间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、血管炎及风湿性疾病并发的 ILD、放射线肺损伤,细胞毒化疗药物肺损伤、淋巴组织增生性疾病相关的 ILD、急/慢性嗜酸粒细胞性肺炎及结节病等。

糖皮质激素疗效不佳的疾病:肺泡蛋白沉着症,吸入二氧化硅、石棉、铁等无机粉尘所致的 ILD,原发性肺动脉高压病等。

糖皮质激素应用的适应证:按 chDPLD/chILD 诊断程序能明确病因且属于糖皮质激素治疗有效的患儿;按 chDPLD/chILD 诊断程序暂不能确诊病因,但伴严重低氧血症患儿的初始治疗,糖皮质激素也是一线治疗药物<sup>[4,6]</sup>。

临床常用泼尼松、甲泼尼龙,均为中效制剂,甲泼尼龙抗炎活性强于泼尼松。泼尼松 1~2 mg/(kg·d)(或等效剂量甲泼尼龙)4~8 周,根据临床表现、肺功能、胸部高分辨 CT 等定期进行评估,有效者糖皮质激素逐渐减量,维持 6 个月以上;无效者,糖皮质激素在应用 8 周后逐渐减停。对伴严

重低氧血症、呼吸衰竭威胁生命的 chDPLD/chILD 患儿,可以采用大剂量糖皮质激素冲击疗法,甲泼尼龙 10~20 mg/(kg·d)(最大剂量 1 g),静脉滴注 3 d,病情缓解后改为口服泼尼松 1~2 mg/(kg·d),逐步减量同上<sup>[4-5,7-8]</sup>;或采用甲泼尼龙脉冲治疗:10~20 mg/(kg·d),每个月连续 3 d,连续用 3~6 个月,每次静脉用药后转口服小剂量泼尼松 ≤ 0.5 mg/(kg·d),或停用口服糖皮质激素。有文献提示:这种治疗方法与长期糖皮质激素口服治疗疗效相当而不良反应更少<sup>[3,9]</sup>。

糖皮质激素不良反应主要取决于用药剂量及疗程,短期大量应用可能致消化道溃疡、消化道出血、高血压和高血糖等,长期应用可能诱发或加重感染、骨质疏松、股骨头坏死、生长发育障碍、青光眼、白内障和肾上腺皮质功能不全等。

2. 免疫抑制剂:对于全身糖皮质激素治疗反应不佳(包括激素依赖)或不良反应明显及由自身免疫、自身炎症反应引起的 chDPLD/chILD 者,可以联合使用其他免疫抑制剂。常用药物及其推荐剂量:环磷酰胺 500~600 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,每 4 周 1 次(累计剂量 150~250 mg/kg),或 1~2 mg/(kg·d)口服;羟氯喹 4~6 mg/(kg·d);甲氨蝶呤 10 mg/(m<sup>2</sup>·周);硫唑嘌呤 2~3 mg/(kg·d);环孢素 A 4~6 mg/(kg·d),维持谷浓度 100~200 μg/L;霉酚酸酯 600 mg/(m<sup>2</sup>·d)等,疗程一般 1~2 年<sup>[3-5,10-12]</sup>。免疫抑制剂主要的不良反应有胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制、视网膜病变和视野改变、出血性膀胱炎等,使用期应注意监测其不良反应。

3. 大环内酯类:14、15 元环的大环内酯类抗菌药物,如红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素对弥漫性泛细支气管炎有较好疗效。红霉素 5~10 mg/(kg·d)、每日 1 次,或阿奇霉素 5 mg/(kg·d)、每日 1 次,或 10 mg/(kg·d)、每周 3 d,疗程 6 个月~2 年不等<sup>[13-14]</sup>。有文献报道阿奇霉素对闭塞性细支气管炎(BO)尤其是感染后 BO 有一定疗效,剂量和用法为 5 mg/(kg·d)、每日 1 次,或 10 mg/(kg·d)用 3 d 停 4 d,疗程 6 个月~1 年<sup>[15-16]</sup>。阿奇霉素对移植后 BO 的预防及治疗效果报道不一,2011 年比利时一个单中心随机临床研究显示<sup>[17]</sup>:40 例肺移植术后患者应用阿奇霉素每周 3 d,疗程 2 年,与安慰剂组比较能改善肺功能,减少 BO 的发生;而 2017 年法国多中心随机临床研究的结果提示:243 例 16 岁以上同种异基因干细胞移植术后患者应用阿奇霉素 250 mg、每日 1 次,每周 3 d,疗程 2 年,其肺功能

低于对照组,BO 的发生率无明显差异<sup>[18]</sup>。一项综述分析了阿奇霉素单药或联合激素、孟鲁司特治疗移植后 BO 的研究,其中一项单用阿奇霉素的随机双盲安慰剂研究显示临床症状无改善、肺功能无变化或恶化;另三项研究多数患者的临床症状或肺功能改善<sup>[19]</sup>;因此对于 BO 的治疗方案及其疗效仍需更多随机对照的临床研究。

#### 四、其他治疗

1. 支气管肺泡灌洗治疗:支气管镜肺泡灌洗术和全肺灌洗是治疗原发性肺泡蛋白沉积症(PAP)的经典有效的手段<sup>[20-21]</sup>。婴幼儿 PAP 多为先天性,是粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)受体基因缺陷或肺表面相关蛋白基因缺陷引起,应用支气管肺泡灌洗治疗也可以获得一定效果<sup>[22-23]</sup>。

2. 生物制剂:如利妥昔单抗,主要应用于难治性免疫相关性 ILD 的治疗,如风湿性疾病相关性 ILD<sup>[24-25]</sup>,但目前尚无此类药物在 chDPLD/chILD 中应用的研究报道。GM-CSF 皮下注射或吸入对成年人 PAP 效果较好<sup>[26]</sup>,但在儿童患者中的应用效果尚待进一步证实。

#### 五、治疗反应评估

由于引起 chDPLD/chILD 的病因和(或)原发病不同,所采取的治疗方案也必然存在差异。对于治疗反应的监测和评估,除了评估原发病的治疗效果以外,还包括呼吸频率、心率、安静及活动时的氧合情况、体重身高增长以及胸部影像学(胸 X 线片及肺部高分辨率 CT)、心电图、心脏超声(评估肺动脉压)和肺功能等指标。治疗反应的评估于初始治疗后定期进行,一般每 1~3 个月 1 次,之后视病情每 3~6 个月 1 次。

#### 六、展望

氧化应激在 DPLD 的发生发展中发挥了一定重要作用,已有单药或联合使用抗氧化剂治疗成人 DPLD<sup>[27-28]</sup>,如 N-乙酰半胱氨酸治疗血清抗核抗体阳性的成人寻常型间质性肺炎患者,可改善其生存率,这些患者多数携带特定基因型(rs3750920)<sup>[28]</sup>;但其在 chDPLD/chILD 治疗中的作用有待进一步研究。随着临床研究和新药研发的不断深入,可能有更多药物可用于治疗 chDPLD/chILD。

对于严重危及生命的 chDPLD/chILD,如 SFTPB、SFTPC 或 ABCA3 基因变异引起的严重肺疾病,肺泡毛细血管发育不良及终末期 chDPLD/chILD 等,肺移植或心、肺移植将是唯一有效的治疗手段。根据国外报道,儿童肺移植长期预后与成

年人类似,5 年生存率可以达到 50%<sup>[29]</sup>。而儿童肺移植在国内刚刚起步,更是今后努力的方向。此外,尚有研究表明间充质干细胞、肺干细胞及外泌体可能参与肺损伤的修复、具有抗炎、延缓肺纤维化的作用<sup>[30-33]</sup>,这为 chDPLD/chILD 患儿的治疗带来了希望。

(农光民 郑跃杰 陈慧中 执笔)

参与制定和审阅本治疗建议的专家(以姓氏拼音为序):首都儿科研究所附属儿童医院(陈慧中、袁艺);广西医科大学第一附属医院(蒋敏、农光民);四川大学华西第二医院(刘瀚旻);上海交通大学附属儿童医院(陆权);香港养和医院(吴国强);温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(张海邻);南京医科大学附属儿童医院(赵德育);首都医科大学附属北京儿童医院(赵顺英);深圳市儿童医院(郑跃杰);湖南省人民医院(钟礼立)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3):376-394. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
- [2] Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children[J]. Curr Opin Pediatr, 2014, 26(3): 320-327. DOI: 10.1097 / MOP.0000000000000094.
- [3] Vece TJ, Fan LL. Diagnosis and management of diffuse lung disease in children[J]. Paediatr Respir Rev, 2011, 12(4): 238-242. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.04.001.
- [4] Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children[J]. Thorax, 2015, 70(11): 1078-1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
- [5] Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children[J]. Eur Respir J, 2004, 24(4): 686-697. DOI: 10.1183/09031936.04.00089803.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质/肺间质疾病协作组. 儿童肺间质疾病诊断程序专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(2): 101-102. DOI: 0.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.02.005.
- [7] 李燕, 农光民. 儿童特发性肺含铁血黄素沉着症 84 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(4): 347-349. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2009.04.013.
- [8] Clement A, Nathan N, Epaul R, et al. Interstitial lung diseases in children[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22.
- [9] Vece TJ, Fan LL. Interstitial lung disease in children older than 2 years[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2010, 23(1): 33-41. DOI: 10.1089/ped.2010.0008.
- [10] Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society[J]. Thorax, 2008, 63 Suppl 5: v1-58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691.
- [11] Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, et al. Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific



- interstitial pneumonia[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2009,26(2):132-138.
- [12] Taytard J, Nathan N, de Blic J, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare(®) cohort[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 161. DOI: 10.1186/1750-1172-8-161.
- [13] Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis[J]. *Clin Chest Med*, 2012,33(2):297-305. DOI: 10.1016/j.ccm.2012.02.005.
- [14] Weinberger M, Fischer A, Kao S. Diffuse panbronchiolitis in a 10-year-old boy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(9): E32-34. DOI: 10.1002/ppul.23176.
- [15] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10):743-745. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578.1310.2012.10.007.
- [16] Li YN, Liu L, Qiao HM, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases[J]. *BMC Pediatr*, 2014,14: 238. DOI: 10.1186/1471-2431-14-238.
- [17] Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1): 164-172. DOI: 10.1183/09031936.00068310.
- [18] Bergeron A, Chevrete S, Granata A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017,318(6):557-566. DOI: 10.1001/jama.2017.9938.
- [19] Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, et al. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally[J/OL]. *Bone Marrow Transplant*, 2018.(2018-07-23) [2018-08-01]. <https://www.nature.com/article/s41409-018-0266-6>. DOI: 10.1038/s41409-018-0266-6.
- [20] Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016,11(1):115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.
- [21] Eber E, Antón-Pacheco JL, de Blic J, et al. ERS statement: interventional bronchoscopy in children[J/OL]. *Eur Respir J*, 2017, 50(6).(2017-12-14)[2018-08-01]. <http://erj.ersjournals.com/content/50/6/1700901.long>. DOI: 10.1183/13993003.00901-2017.
- [22] Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 87. DOI: 10.1186/s12890-015-0083-2.
- [23] Al-Haidary AS, Alotaibi W, Alhaider SA, et al. A newly identified novel variant in the CSF2RA gene in a child with pulmonary alveolar proteinosis: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2017,11(1):122. DOI: 10.1186/s13256-017-1285-4.
- [24] Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease[J]. *Respirology*, 2014,19(3):353-359. DOI: 10.1111/resp.12214.
- [25] Lepri G, Avouac J, Airò P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016,34 Suppl 100(5):181-185.
- [26] Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3): 431-440. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.
- [27] Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015,192(12): 1475-1482. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
- [28] Oldham JM, Witt LJ, Adegunsoye A, et al. N-acetylcysteine exposure is associated with improved survival in anti-nuclear antibody seropositive patients with usual interstitial pneumonia[J]. *BMC Pulm Med*, 2018,18(1):30. DOI: 10.1186/s12890-018-0599-3.
- [29] Kirkby S, Hayes D. Pediatric lung transplantation: indications and outcomes[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(8): 1024-1031. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.27.
- [30] Sueblinvong V, Weiss DJ. Cell therapy approaches for lung diseases: current status[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(3): 268-273. DOI: 10.1016/j.coph.2009.03.002.
- [31] Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER): a phase I safety clinical trial[J]. *Chest*, 2017, 151(5): 971-981. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.061.
- [32] Ma Q, Ma Y, Dai X, et al. Regeneration of functional alveoli by adult human SOX9+ airway basal cell transplantation[J]. *Protein Cell*, 2018,9(3):267-282. DOI: 10.1007/s13238-018-0506-y.
- [33] Shentu TP, Huang TS, Cernelc-Kohan M, et al. Thy-1 dependent uptake of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles blocks myofibroblastic differentiation[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):18052. DOI: 10.1038/s41598-017-18288-9.

(收稿日期:2018-08-16)

(本文编辑:江澜)

## 更正

中华儿科杂志 2018 年第 56 卷第 4 期刊登的“母乳喂养促进策略指南(2018 版)”一文,第 266 页参考文献[19]更正为: Mangesi L, Zakarija-Grkovic I. Treatments for breast engorgement during lactation [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6): CD006946. (2016-06-28) [2018-01-01]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006946.pub3/full>. DOI: 10.1002/14651858.CD006946.pub3.