

药源性实质性肺疾病

要点

- 药源性实质性肺疾病（drug-induced parenchymal lung disease, DILD）可表现为非心源性肺水肿（non-cardiogenic pulmonary edema, NCPE）/毛细血管渗漏综合征、过敏反应、隐匿性肺水肿或间质性肺炎。可以观察到几乎所有的ILD的组织病理亚型
- 肺功能检测结果通常与限制性肺疾病一致，表现为肺总量和肺扩散功能降低
- 支气管肺泡灌洗的发现为非特异性，但在适当的情况下可能有帮助。CD4⁺/CD8⁺比值降低提示DILD。嗜酸性粒细胞升高（>40%）可见于DILD患者

基本信息

临床定义

- DILD是药物毒性对肺实质的损害。该病的诊断为排除性诊断

流行病学

- 发病率：全球发病率未知，但可能占ILD病例的2.5%~3%。已知会引起肺毒性（包括ILD）的药物超过350种。在美国，使用化疗药物的患者中，高达10%会出现肺毒性
- 患病率：未报告
- 年龄和性别：高龄者易发生严重的药物不良反应。一些研究报道了40岁以上个体出现严重的药物不良反应。性别不是独立危险因素
- 遗传学因素：有限的研究表明DILD的发病率可能存在种族差异

病因和危险因素

- 病因

- 机制因致病药物而异，某些病例的机制目前尚不完全清楚。可能与直接细胞毒性作用和（或）免疫作用机制有关。表 47-1 总结了药物性肺疾病的组织学类型
- 已确定两种可能的接触途径：吸入与血管系统
- 最初接触可导致急性毒性，并可能会发展为慢性炎症和纤维化改变，从而干扰气体交换
- 胺碘酮是引起 DILD 的已知原因，在 5% ~ 15% 的患者中，胺碘酮导致的 DILD 通常与高剂量使用有关（每天服用 ≥ 400 mg）。其导致肺损伤的机制尚不清楚。慢性间质性肺炎是胺碘酮致肺毒性的最常见表现，但也有报道显示胺碘酮可导致融合性病变。这些病变中许多为闭塞性细支气管炎。胸部 CT（图 47-1）可以进一步确定这些病变
- 低剂量和高剂量甲氨蝶呤给药后数周至数月可能发生肺毒性。过敏性肺炎是其最常见的肺毒性表现。发生机制尚不清楚
- 危险因素：年龄、性别、种族、药物剂量、吸氧、药物相互作用、辐射、基础的肺部疾病

表 47-1 药物性肺疾病的组织学类型

弥漫性肺泡损伤	弥漫性肺泡出血	间质性肺炎	机化性肺炎	嗜酸性粒细胞性肺炎
胺碘酮	抗凝剂 两性霉素 B	胺碘酮	胺碘酮 博来霉素 环磷酰胺	呋喃妥因 非甾体抗炎药 对氨基水杨酸 青霉胺 柳氮磺吡啶
博来霉素 环磷酰胺 甲氨蝶呤	环磷酰胺 阿糖胞苷	卡莫司汀 氯霉素 环磷酰胺 甲氨蝶呤 呋喃妥因	金制剂 青霉胺 甲氨蝶呤	
丝裂霉素 美法仑 金制剂	青霉胺		呋喃妥因 柳氮磺吡啶	

From Grant LA: Grainger & Allison's diagnostic radiology essentials, ed 2, 2019, Elsevier.

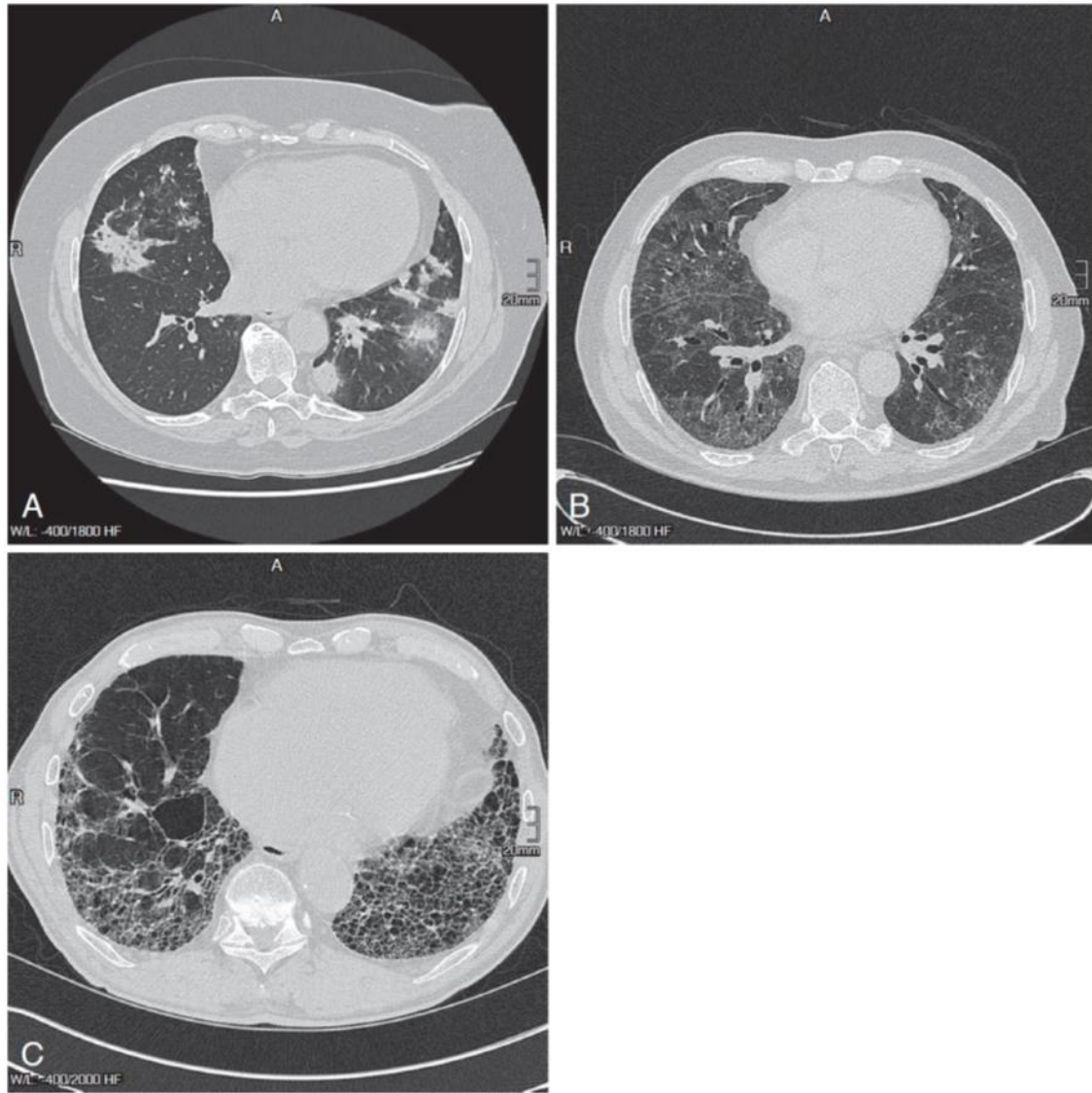


图 47-1 DILD 的影像学实例。A. 隐源性机化性肺炎。B. 非特异性间质性肺炎。C. 普通型间质性肺炎。(From Schwaiblmair MM et al: Drug induced interstitial lung disease, *Open Respir Med J* 6: 63-74, 2012.)

诊断

临床表现

- 临床表现与其他实质性肺疾病相似，包括气短、干咳、发热、全身不适以及疲劳

-
- 目前尚无能确定诊断的临床表现、实验室检查、体格检查、影像学检查结果或组织学表现。DILD 被认为是排除性诊断
 - 肺部查体无特异性，包括干啰音、Velcro 啰音以及吸气性哮鸣音，晚期阶段可见杵状指

主要诊断依据

- 患者近期接触致肺毒性药物且排除其他病因后，应考虑 DILD
- 表 47-2 和表 47-3 列出了与肺毒性相关的药物
- 图 47-2 显示 DILD 的各种影像学表现

表 47-2 与间质性肺疾病相关的药物

抗炎药	● 抗凝剂	● 吉西他滨
● 阿司匹林	● β 受体阻滞剂	● 羟基脲
● 金制剂	● 氟卡尼	● 伊马替尼
● 非甾体抗炎药	● 氢氯噻嗪	● 干扰素
● 青霉胺	● 普鲁卡因胺	● CCNU
	● 他汀类	● 美法仑
抗菌药物	● 妥卡尼	● 甲氨蝶呤
● 两性霉素 B		● 甲基 - CCNU
● 异烟肼	化疗药物	● 丝裂霉素 C
● 呋喃妥因	● 硫唑嘌呤	● 亚硝基脲
● 柳氮磺吡啶	● BCNU	● 紫杉醇
● 青霉素	● 博来霉素	● 甲基苄肼
	● 硼替佐米	● 沙利度胺
生物制剂	● 白消安	● 长春碱
● 阿达木单抗	● 苯丁酸氮芥	● 净司他丁
● 阿仑单抗	● 集落刺激因子	● 甲氨蝶呤
● 贝伐单抗	● 环磷酰胺	
● 西妥昔单抗	● 阿糖胞苷	其他
● 利妥昔单抗	● 去铁胺	● 溴隐亭
● 曲妥珠单抗	● 多西他赛	● 卡马西平
● 英夫利西单抗	● 阿霉素	● 卡麦角林
● 依那西普	● 厄洛替尼	● 甲基麦角胺
	● 依托泊苷	● 苯妥英
心血管药物	● 氟达拉滨	● 西罗莫司
● ACEI	● 氟他胺	● 滑石
● 胺碘酮	● 吉非替尼	

ACEI, 血管紧张素转化酶抑制剂; BCNU, 二氯乙基亚硝基脲 (卡莫司汀); CCNU, 氯乙基环己基亚硝基脲 (洛莫司汀)

From Schwaiblmair M et al: Drug induced interstitial lung disease, *Open Respir Med J* 6: 63-74, 2012.

表 47-3 部分有肺毒性的化疗药物的药理作用

抗肿瘤抗生素	植物来源的抗肿瘤药及衍生物
<ul style="list-style-type: none"> ● 博来霉素 ● 丝裂霉素 C 	<ul style="list-style-type: none"> ● 依托泊苷 ● 紫杉醇 ● 多西他赛
烷化剂	新型抗肿瘤药
<ul style="list-style-type: none"> ● 白消安 ● 环磷酰胺 ● 苯丁酸氮芥 ● 美法仑 	<ul style="list-style-type: none"> ● 全反式维甲酸 (ATRA) ● 吉非替尼 ● 甲磺酸伊马替尼 ● 伊立替康
抗代谢物	治疗恶性肿瘤的免疫调节剂
<ul style="list-style-type: none"> ● 甲氨蝶呤 ● 6- 巯基嘌呤 ● 硫唑嘌呤 ● 阿糖胞苷 ● 吉西他滨 ● 氟达拉滨 	<ul style="list-style-type: none"> ● 干扰素 ● IL-2 ● 肿瘤坏死因子 α ● 纳武利尤单抗 ● 帕博利珠单抗
亚硝基脲	其他化疗药物
<ul style="list-style-type: none"> ● BCNU ● CCNU ● 甲基 -CCNU 	<ul style="list-style-type: none"> ● 丙卡巴嗪 ● 净司他丁 ● 长春碱

BCNU, 二氯乙基亚硝基脲 (卡莫司汀) ; CCNU, 氯乙基环己基亚硝基脲 (洛莫司汀)
 From Mason RJ et al: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, ed 5, Philadelphia, 2010, WB Saunders.

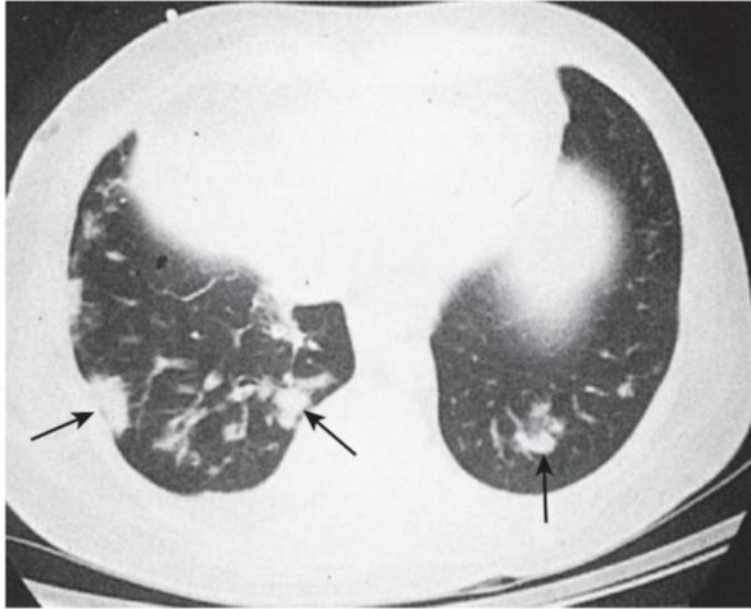


图 47-2 博来霉素导致的肺炎，CT 显示结节样密度增高影（箭头）。这种由博来霉素引起的肺损伤的组织学特征是典型的闭塞性细支气管炎合并机化性肺炎。（From Mason RJ et al: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, ed 5, Philadelphia, 2010, WB Saunders.）

实验室检查

- 血常规可提示嗜酸性粒细胞增多
- 动脉血气分析可能提示低氧血症

影像学检查

- 胸部 X 线检查（图 47-3）
- CT 扫描（图 47-4）
- 其他检查包括肺功能检测、纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗、开放性肺活检

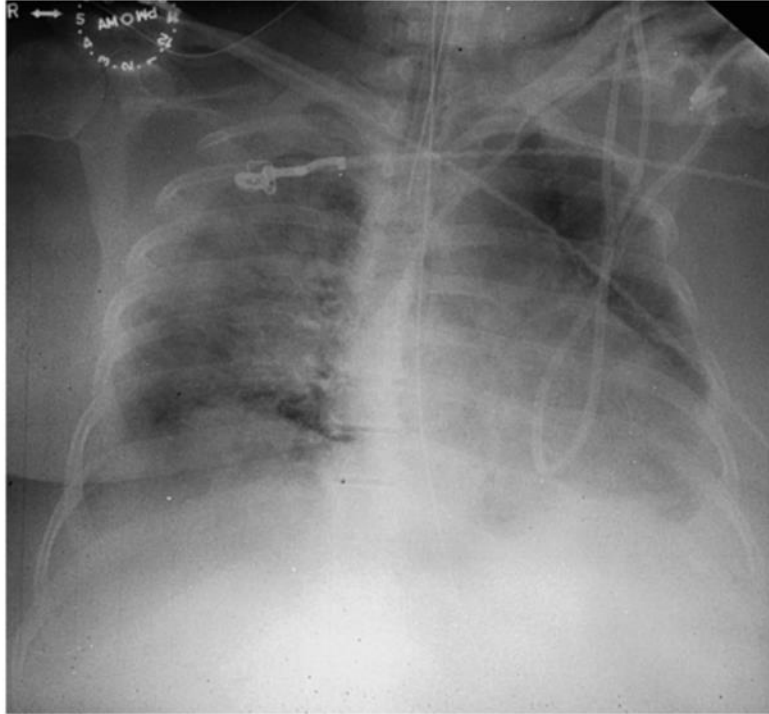


图 47-3 一位 44 岁女性患者的胸部 X 线片显示阿糖胞苷诱发的肺部疾病导致的急性非心源性肺水肿。组织学检查通常显示典型的肺泡内蛋白质物质形成透明膜，但几乎没有其他反应。(From Mason RJ et al: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, ed 5, Philadelphia, 2010, WB Saunders.)

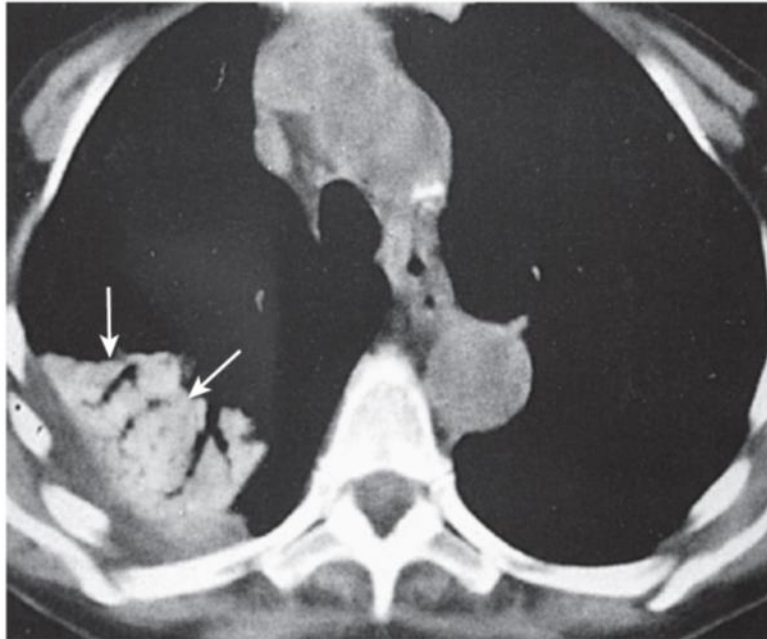


图 47-4 胸部 CT 显示胺碘酮诱发的肺炎出现融合性肺部肿块 (箭头)。CT 平扫显示肿块明显比胸壁周围的软组织致密。(From Mason RJ et al: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, ed 5, Philadelphia, 2010, WB Saunders.)

鉴别诊断

- 急性呼吸窘迫综合征
- 肺泡蛋白沉着症
- 充血性心力衰竭
- 弥漫性肺病
- 过敏性肺炎
- 肺部恶性肿瘤
- 肺部感染
- 肺血管炎综合征
- 放射性肺炎
- 缺氧继发呼吸衰竭

- 职业性肺部疾病：
 - 石棉沉着病
 - 铍中毒
 - 化工工人肺
 - 煤矿工人肺尘埃沉着病
 - 农民肺
 - 硅肺
 - 二氧化亚氮中毒
 - 烟草工人肺

治疗

转诊

- 为了评估和诊断，建议尽早转诊至呼吸科就诊

治疗总原则

- 除了去除致病药物外，没有其他公认的 DILD 治疗方法

非药物治疗

- 去除致病药物。支持性措施包括戒烟、控制基础肺部疾病和及时治疗合并的呼吸道感染

常规治疗

- 目前，糖皮质激素已被用于快速改善气体交换和逆转影像学异常

补充和替代治疗

- 肺移植可用于治疗严重的不可逆性纤维化

预后

- 大多数患者可以在社区医院接受治疗。当诊断不明确时，应转到三级医院



预防

- 在开具已知会导致 DILD 的药物处方时，应密切观察
- 避免非必要用药