

进展性肺纤维化的研究进展

庄凯¹, 高俊珍^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年12月8日; 录用日期: 2024年1月2日; 发布日期: 2024年1月9日

摘要

间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILD)中一部分患者早期即可出现呼吸困难、血氧饱和度下降, 在影像学上肺纤维化呈进行性加重, 这类病人治疗反应不佳, 最终因呼吸衰竭早期死亡。2022年ATS/ERS/JRS/ALAT提出了进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF)这一概念用于囊括除IPF以外的纤维化进行性加重的ILD。PPF为新的分类方法, 目前流行病学、临床特征、发生发展的规律、抗炎、抗纤维化治疗反应等均不清晰, 值得我们深入研究。本文将对PPF的研究进展作一综述, 以期促进对PPF的认识。

关键词

进展性肺纤维化, 间质性肺疾病

Research Progress of Progressive Pulmonary Fibrosis

Kai Zhuang¹, Junzhen Gao^{2*}

¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Pulmonary and Critical Care Medicine Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 8th, 2023; accepted: Jan. 2nd, 2024; published: Jan. 9th, 2024

Abstract

Some patients with interstitial lung diseases (ILD) may experience respiratory difficulties and decreased blood oxygen saturation in the early stages, and pulmonary fibrosis worsens in imaging.

*通讯作者。

文章引用: 庄凯, 高俊珍. 进展性肺纤维化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 271-277.

DOI: 10.12677/acm.2024.141039

These patients have poor treatment response and ultimately die from respiratory failure in the early stages. In 2022, ATS/ERS/JRS/ALAT proposed the concept of progressive pulmonary fibrosis (PPF) to encompass ILD with progressive fibrosis other than IPF. PPF is a new classification method that is currently unclear in terms of epidemiology, clinical characteristics, occurrence and development patterns, anti-inflammatory and anti fibrotic treatment responses, and is worthy of further research. This article will provide a review of the research progress on PPF in order to promote understanding of PPF.

Keywords

Progressive Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Disease

Copyright © 2024 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. 引言

间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILDS)是一组以肺间质纤维化为基本病变, 导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的异质性非肿瘤和非感染性肺部疾病的总称[1]。一部分医生在临床上发现一些 ILD 患者尽管接受了糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗, 纤维化仍然进行性发展, 主要表现为呼吸困难、肺功能减退、胸部 CT 的进行性恶化, 这类病人存活率较低, 生存周期较短[2]。为了更好地认识这类疾病, 英国学者 Wells 等[3]于 2018 年首次提出了进展性纤维化性 ILD 的概念(progressive fibrosing interstitial lung diseases, PF-ILD)用于囊括可能呈现进展性表型的纤维化性 ILD (fibrosing interstitial lung diseases, FILD)。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)通常被认为是典型的 PF-ILD, 它是一种原因不明的、持续进展的纤维化性疾病, 诊断后的中位生存期只有 2~5 年[4]。在 PF-ILD 中, IPF 目前已被广泛研究, 其它非 IPF 具有进展性纤维化表型的患者研究较少, 为了提高对此类疾病的认识, 加强对此类疾病的管理, 2022 年美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)/日本呼吸学会(JRS)/拉丁美洲胸科学会(ALAT)联合发布了新的成人 IPF 和 PPF 临床实践指南, 提出进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF)这一新术语, 用于替代 PF-ILD 描述除 IPF 以外的纤维化进行性加重的 ILD [5]。

2. PPF 定义

在 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 发布关于 PPF 的临床实践指南之前, 进展性纤维化性肺疾病主要由临床试验的选择标准定义。三项随机临床试验——INBUILD [6]、RELIEF [7]和一项评估吡非尼酮在不可分类的 ILD 患者中出现进行性纤维化的应用的 II 期临床试验[8]提出了进行性纤维化的标准。这些标准有几个共同的要素, 首先诊断必须是非 IPF 的 ILD; 其次 HRCT 成像必须有纤维化改变的证据, 这些纤维化特征包括蜂窝影、网格影、伴或不伴牵拉性支气管扩张, INBUILD 和吡非尼酮在无法分类的 ILD 中的研究都要求参与者在入组时 HRCT 上有纤维化改变, 至少影响 10%的肺体积; 最后尽管有常规治疗, 肺部疾病仍有进展的证据。每一组试验对进展的定义都不同, 结合上述研究提出了 PPF 的建设性定义: 具有肺纤维化放射学证据的已知或未知病因的除 IPF 外的 ILD 患者, 在过去 1 年内, 符合以下 3 项标准中至少 2 项: 1) 呼吸道症状恶化; 2) 有疾病进展的生理证据: a) 随访 1 年内用力肺活量(forced vital capacity, FVC)绝对下降比率 $\geq 5\%$; b) 随访 1 年内校正血红蛋白后的一氧化碳弥散量(diffusion capacity of lung

carbon monoxide, DLCO)绝对下降比率 $\geq 10\%$; 3) 一种或多种疾病进展的放射学证据: a) 牵拉性支气管扩张和细支气管扩张的范围或严重程度增加; b) 伴有牵拉性支气管扩张的新增磨玻璃影; c) 新的细小网格影; d) 网状结构异常的范围或粗糙度增加; e) 新出现的或增多的蜂窝影; f) 肺叶体积丢失增加[5]。PPF 可以出现在一系列除 IPF 以外的 FILD 中: 包括特发性非特异性间质性肺炎(idiopathic non-specific interstitial pneumonia, iNSIP)、结缔组织病相关性间质性肺炎(interstitial lung disease associated with connective tissue diseases, CTD-ILD)、过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)、结节病等。指南强调 PPF 不是一种诊断, 只是一种定义, 它与潜在的基础疾病无关, 仅与预后相关。

3. 流行病学资料

PPF 为新的 ILD 中发生肺纤维化进行性发展的归类方法, 目前人们对 PPF 认识不充分, 关于不同形式的 PPF 流行病学尚无系统性的研究, 只能基于过去对 PF-ILD 及各类型 ILD 中具有肺纤维化进展表型的研究数据回顾性分析来估计。Reiseter 等[9]对 119 名混合型结缔组织病患者随访时发现 41% 的患者存在 ILD, 平均随访 6.4 年 19% 的患者发生了肺纤维化进展。梅奥诊所一项报道纳入了 167 名类风湿关节炎患者, 发现诊断 ILD 的中位随访时间为 3.3 年(范围: 0.01~14.8 年), 在诊断 RA-ILD 5 年后, 肺功能出现了不同程度的下降, 40% 的患者 DLCO $< 40\%$, 22% 的患者 FVC $< 50\%$ [10]。PROGRESS 回顾性研究对 165 例非 IPF 的 ILD 随访 8 年, 发现从 ILD 诊断至达到疾病进展标准的时间为 2 年, 从诊断到疾病进展的最长时间为 20.8 年, 66% 的患者肺功能 FVC 下降 $\geq 10\%$ [11]。此外加拿大一项研究纳入 2746 名 FILD 患者, 发现在随访的前 24 个月内 1376 例(50%)符合 PF-ILD 标准, 其中 IPF 患者中 427 例(59%)发生进展, HP 患者中 125 例(58%)发生进展, U-ILD 患者中 281 例(51%)发生进展, CTD-ILD 中 402 例(45%)发生进展[12]。从以上资料可以看出, PPF 发病率高, 对人类健康构成严重威胁。这些研究所得出的发病率差别较大, 与研究的 ILD 亚型组成不同、不同中心诊断差异等因素有关, 所以以上数据并不能代表整个 PPF 的患病率, 还需对 PPF 的流行病学进行大数据分析。

4. 生物标志物

与 IPF 不同的是 PPF 影像学特点与其潜在的 ILD 亚型相关, 其影像学表现广泛, 可表现为寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)型、非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)型等, 不限于蜂窝、网格、牵拉性支气管扩张, 可合并有磨玻璃影、网格影等。不管是哪种间质性肺疾病, HRCT 表现为 UIP 型的 PPF 患者肺功能下降的速度最快, 存活率最低[13] [14]。PPF 的诊断为既往一年内发生呼吸道症状恶化、肺功能下降和影像学进展以上三项标准的至少两项, 诊断存在滞后性, 部分患者靠肺功能、胸部 CT 无法诊断 PPF, 需要进一步肺活检, 部分病人无法耐受, 目前缺乏及时、简便、动态的方法监测病情变化。近几年的研究发现, 越来越多的生物标记物可用于预测 ILD 的进展。涎液化糖链抗原(Krebs von den Lungen-6, KL-6)为一种 MUC-1 黏蛋白, 常见于再生 II 型肺泡上皮细胞中, 正常情况下血清分泌较少, 受损肺组织中 KL-6 分泌增加并进入血液。Kim 等人[15]观察到, 在类风湿关节炎相关性间质性肺病(RA-ILD)中高 KL-6 水平(≥ 640 U/mL)可能可作为 RA-ILD 患者存在 UIP 模式和预后的生物标志物。目前在多种疾病包括许多肺部疾病如癌症、COPD、哮喘、支气管扩张症、阻塞性睡眠呼吸暂停, 心血管疾病, 结缔组织病的研究中显示血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)升高、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)升高、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)降低与其不良结局相关[16] [17], 其中有一些研究也显示其与 FILD 的严重程度相关。何鸿军等[18]收集 1499 名 RA 患者进行了回顾性研究发现 RA-ILD 患者与 non-ILD RA 患者相比 NLR、MLR 显著增加; 鼓楼医院对 278 名 IPF 患者进行了回顾性研究发现 NLR 表达升高与 IPF 患

者总生存期缩短相关,死亡组患者死亡前 NLR 较入院时明显升高(21.52 ± 13.48 vs 15.17 ± 16.96 , $P = 0.014$) [19]。肺泡表面活性蛋白 A (SP-A)和表面活性蛋白 D (SP-D)等也被认为与 ILD 进展有关[20] [21]。

5. PPF 的治疗

1) 糖皮质激素

糖皮质激素被广泛应用于除 IPF 以外各种间质性肺病的一线治疗,主要作用机制是抑制多种炎性细胞因子如中性粒细胞及淋巴细胞向肺部趋化和聚集从而抑制炎症反应达到治疗肺纤维化的目的。PPF 的治疗应考量疾病的表现形式和进展情况,以炎性渗出为主者,建议积极给予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗;以纤维化为主者,建议在糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗基础上加用抗纤维化药物[22]。根据患者的个体情况,激素的剂量要制定个体化的治疗方案,病情活动进展时通常需要大剂量糖皮质激素及作用较强的免疫抑制剂冲击治疗。

2) 免疫抑制剂

需要区分首次就诊时已经发生 PPF (症状恶化或影像学特征恶化)和治疗后发生的 PPF,这一区别在临床实践中至关重要。在所有 F-ILD 患者就诊时,未能充分考虑到传统治疗对于大多数非 IPF F-ILD 患者的益处,并过早采用抗纤维化单药治疗这种方法是危险且混乱的临床思路,尤其是在缺乏专业知识的临床医师中,可能会导致失去免疫调节所带来的好处[23]。CTD-ILD 出现肺部纤维化进展主要由于肺泡上皮反复损伤导致过度的炎症和免疫反应,因此 CTD-ILD 的一线治疗为糖皮质激素联合免疫抑制剂。甲氨蝶呤(MTX)是目前临床上最常用的缓解病情抗风湿药(DMARDs)之一,有报道称甲氨蝶呤会导致肺纤维化,然而 2021 年公布的数据表明,甲氨蝶呤可以减缓 ILD 进展来改善与 RA 相关的进展型肺纤维化患者的预后[24]。Kim 等[25]于 2015 年至 2018 年在多个中心招募了 143 例 RA-ILD 患者,发现使用 MTX 不会增加 ILD 进展的风险。从现有数据来看,引起肺纤维化的主要原因可能是 RA 疾病本身,而与 MTX 的应用剂量和治疗时间无关。结节病临床诊疗专家共识指出肺结节病若反复复发、糖皮质激素控制不佳或出现严重不良反应,建议加用免疫抑制剂治疗,包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特及霉酚酸酯[26]。免疫抑制剂对大部分 CTD-ILD 有效,但对已经形成的纤维化无效,因此就诊时以纤维化为主,或从炎症反应快速进展过渡到纤维化的患者,加用抗纤维化药物的时机,是当今风湿科与呼吸科医生关注的重点[27]。

3) 抗纤维化药物

在 PPF 早期(一旦初始治疗未能预防进展)使用抗纤维化治疗的重要性越来越得到证据的支持。尼达尼布(Nintedanib)是一种酪氨酸激酶抑制剂,对血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)和表皮生长因子受体具有抑制作用[28]。尼达尼布兼具抗纤维化和抗炎作用,能有效干预、延缓、改善疾病进程,是目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)除吡非尼酮外获批治疗具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病的药物[29]。新版指南推荐使用尼达尼布治疗 FILD (IPF 除外)标准治疗失败的 PPF 患者,指南列出了指南委员会投票结果,其中强烈建议使用尼达尼布者占 29% (10/34),有条件建议使用尼达尼布者占 62% (21/34),即超过 90%的委员会专家赞成尼达尼布用于治疗对非 IPF 纤维化 ILD 标准治疗无反应的 PPF 患者[5]。这一治疗建议是基于 INBUILD III 期临床试验,本研究纳入了 663 例 PF-ILD (IPF 除外)患者,经过长达 52 周的试验后,尼达尼布组患者的 FVC 下降率为每年 80.8 mL,安慰剂组为每年-187.8 mL,组间差异为每年 107.0 mL,放射学 UIP 模式患者的 FVC 下降(128 mL)减少了 60%以上,其第二次锁库的数据显示,尼达尼布可降低 33% PF-ILD 患者首次急性加重或死亡风险[6]。XU 等对 INPULSIS 试验中的中国患者进行了亚组分析,发现中国患者使用尼达尼布 FVC 年下降率更低,尼达尼布组为每年-126.43 mL,安慰剂组为每年-229.82 mL,且 INPULSIS 研究中国亚组分析结果还显示,中国患者使用尼达尼布延缓 FVC 下降的趋势

相较于整体人群更为明显[30]。尼达尼布出现的不良反应主要有腹泻、胃肠道反应、肝损等。腹泻为最常见的胃肠道事件, 大多数为轻度至中度, 通过药物减量以及止泻对症处理则可控制腹泻等不良反应[31]。

RELIEF 研究中 127 例 PPF 患者随机接受吡非尼酮或安慰剂治疗 48 周, 与安慰剂相比吡非尼酮组患者 6 分钟步行试验(6MWD)、DLCO 的下降程度更小, 表明吡非尼酮会减缓肺功能的下降[32]。LOTUSS 纳入了 63 例患者, 所有患者均接受吡非尼酮治疗, 以 1:1 的比例随机分组至 2 周或 4 周剂量调整组, 结果显示吡非尼酮治疗 SSc-ILD 的安全性和耐受性良好, FVC 占预测值的百分比和 DLCO 值的百分比在研究期间保持不变[33]。以上临床试验结果表明吡非尼酮治疗可一定程度延缓纤维化进展。2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 临床实践指南中委员会提出了各类型 PPF 是否应该接受吡非尼酮治疗, 最终投票结果是整个指南委员会建议对吡非尼酮进行更多研究, 建议进一步研究吡非尼酮在总体上表现为 PPF 的非 IPF ILD 患者和表现为 PPF 的特定类型的非 IPF ILD 患者中的功效、有效性和安全性[5]。

6. 总结与展望

PPF 为新的概念, 其流行病学、临床特征、发生发展不清晰, 多种类型 ILD 均可表现为 PPF, 会导致这类病人肺功能减退、治疗反应不佳以及早期死亡, 所以需要进一步研究改善这类疾病的预后。目前 PPF 的诊断依靠依靠肺功能、胸部 CT、甚至肺活检, 许多病人在确诊时已经进入快速进展期, 目前诊断存在滞后性, 需要发现可靠、简便、易重复操作的生物标志物实现早期诊断以及动态监测病情变化, 从而提早使用合适的抗炎、抗纤维化等治疗, 在一定程度上提高患者的生存质量、延长生存周期。

参考文献

- [1] American Thoracic Society and European Respiratory Society (2002) 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **165**, 277-304.
- [2] 牟相, 赵明栋. 进展性纤维化性间质性肺疾病流行现状及危险因素的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(3): 412-415.
- [3] Wells, A.U., Brown, K.K., Flaherty, K.R., Kolb, M., Thannickal, V.J. and IPF Consensus Working Group (2018) What's in a Name? That Which We Call IPF, by Any Other Name Would Act the Same. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1800692. <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
- [4] 白子娜, 李幸彬. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(9): 560-565. <https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2023.09.03>
- [5] 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- [6] Flaherty, K.R., Wells, A.U., Cottin, V., et al. (2019) Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- [7] Behr, J., Neuser, P., Prasse, A., et al. (2017) Exploring Efficacy and Safety of Oral Pirfenidone for Progressive, Non-IPF Lung Fibrosis (RELIEF)—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center, Phase II Trial. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0462-y>
- [8] Maher, T.M., Corte, T.J., Fischer, A., et al. (2020) Pirfenidone in Patients with Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
- [9] Reiserter, S., Gunnarsson, R., Mogens Aaløkken, T., et al. (2018) Progression and Mortality of Interstitial Lung Disease in Mixed Connective Tissue Disease: A Long-Term Observational Nationwide Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*, **57**, 255-262. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex077>
- [10] Zamora-Legoff, J.A., Krause, M.L., Crowson, C.S., Ryu, J.H. and Matteson, E.L. (2017) Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 542-549. <https://doi.org/10.1002/art.39971>

- [11] Nasser, M., Larrieu, S., Si-Mohamed, S., *et al.* (2021) Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Clinical Cohort (the PROGRESS Study). *European Respiratory Journal*, **57**, Article ID: 2002718. <https://doi.org/10.1183/13993003.02718-2020>
- [12] Hambly, N., Farooqi, M.M., Dvorkin-Gheva, A., *et al.* (2022) Prevalence and Characteristics of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease in a Prospective Registry. *European Respiratory Journal*, **60**, Article ID: 2102571. <https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2021>
- [13] Adegunsoye, A., Oldham, J.M., Bellam, S.K., *et al.* (2019) Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, **16**, 580-588. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201807-443OC>
- [14] Walsh, S.L., Sverzellati, N., Devaraj, A., Keir, G.J., Wells, A.U. and Hansell, D.M. (2014) Connective Tissue Disease Related Fibrotic Lung Disease: High Resolution Computed Tomographic and Pulmonary Function Indices as Prognostic Determinants. *Thorax*, **69**, 216-222. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203843>
- [15] Kim, H.C., Choi, K.H., Jacob, J. and Song, J.W. (2020) Prognostic Role of Blood KL-6 in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *PLOS ONE*, **15**, e0229997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229997>
- [16] Açıkgöz, S.K., Açıkgöz, E., Şensoy, B., Topal, S. and Aydoğdu, S. (2016) Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Predictive of In-Hospital and Five-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology Journal*, **23**, 505-512.
- [17] Chan, A.S. and Rout, A. (2020) Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*, **12**, 448-453. <https://doi.org/10.14740/jocmr4240>
- [18] Xu, Y., He, H., Zang, Y., *et al.* (2022) Systemic Inflammation Response Index (SIRI) as a Novel Biomarker in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multi-Center Retrospective Study. *Clinical Rheumatology*, **41**, 1989-2000. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06122-1>
- [19] Chen, Y., Cai, J., Zhang, M. and Yan, X. (2022) Prognostic Role of NLR, PLR and MHR in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 882217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882217>
- [20] Xue, M., Guo, Z., Cai, C., Sun, B. and Wang, H. (2019) Evaluation of the Diagnostic Efficacies of Serological Markers KL-6, SP-A, SP-D, CCL2, and CXCL13 in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Respiration*, **98**, 534-545. <https://doi.org/10.1159/000503689>
- [21] Inoue, Y., Kaner, R.J., Guiot, J., *et al.* (2020) Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype. *Chest*, **158**, 646-659. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>
- [22] 于娜, 王玮. 间质性肺疾病的治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(10): 656-658.
- [23] Rajan, S.K., Cottin, V., Dhar, R., *et al.* (2023) Progressive Pulmonary Fibrosis: An Expert Group Consensus Statement. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- [24] Dawson, J.K., Quah, E., Earnshaw, B., Amoasii, C., Mudawi, T. and Spencer, L.G. (2021) Does Methotrexate Cause Progressive Fibrotic Interstitial Lung Disease? A Systematic Review. *Rheumatology International*, **41**, 1055-1064. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04773-4>
- [25] Kim, J.W., Chung, S.W., Pyo, J.Y., *et al.* (2023) Methotrexate, Leflunomide and Tacrolimus Use and the Progression of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumatology (Oxford)*, **62**, 2377-2385. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac651>
- [26] Baughman, R.P. and Grutters, J.C. (2015) New Treatment Strategies for Pulmonary Sarcoidosis: Antimetabolites, Biological Drugs, and Other Treatment Approaches. *The Lancet Respiratory Medicine*, **3**, 813-822. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00199-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00199-X)
- [27] 王佳琦, 舒强. 吡非尼酮联合免疫抑制剂治疗结缔组织病相关肺间质性病变的研究进展[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(4): 304-310.
- [28] 张凤芹, 窦欣然, 张惠兰. 新型冠状病毒感染后间质性肺疾病[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(9): 714-717.
- [29] 陈雨田, 丁福森. 血管分泌因子调控肺再生与纤维化的机制研究进展[J]. 生物医学转化, 2023, 4(3): 25-31.
- [30] Xu, Z., Li, H., Wen, F., *et al.* (2019) Subgroup Analysis for Chinese Patients Included in the INPULSIS[®] Trials on Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Advances in Therapy*, **36**, 621-631. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0887-1>
- [31] Ogura, T., Inoue, Y., Azuma, A., *et al.* (2023) Real-World Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Interim Report of a Post-Marketing Surveillance in Japan. *Advances in Therapy*, **40**, 1474-1493. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02411-y>
- [32] Gagliardi, M., Berg, D.V., Heylen, C.E., *et al.* (2021) Real-Life Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung

Diseases. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2398. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03481-8>

- [33] Khanna, D., Albers, C., Fischer, A., *et al.* (2016) An Open-Label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease: The LOTUSS Trial. *The Journal of Rheumatology*, **43**, 1672-1679.