

过敏性肺炎的研究

潘 登, 赵连波*

安徽省蒙城县第一人民医院呼吸与危重症医学科, 安徽 亳州

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月29日

摘 要

过敏性肺炎(HP)是一种最常见的间质性肺病(ILD), 现阶段最大的挑战就是确切的诊断和有限的治疗手段, 该疾病是由暴露于易感个体的各种刺激抗原, 导致T细胞过度激活和细支气管肺泡炎症引发。然而, 其遗传风险和致病机制仍未完全阐明。最近提出了修订的诊断标准, 建议将该病分为纤维化和非纤维化HP, 因为这具有很强的治疗效果和预后。有信心的诊断取决于肺间质性肺病的临床特征、抗原的识别、高分辨率计算机断层扫描(HRCT)上的典型图像、特征性的组织病理学特征和支气管肺泡灌洗液中的淋巴细胞增生。然而, 确定抗原的来源通常具有挑战性, 而且HRCT和组织病理学通常是异质性的和不典型的, 这支持了诊断应该包括多学科评估的观点。抗原去除和治疗炎症过程在疾病的进展中是至关重要的, 因为慢性持续炎症似乎是导致肺纤维化重建的机制之一。纤维化HP有一些治疗选择, 但有效性的证据仍然缺乏。破译HP的分子病理生物学将有助于开辟新的治疗途径, 并将为寻找新的诊断和预后的生物标志物提供重要的见解。

关键词

肺纤维化, 危险因素, 过敏性肺炎, 预后因素, 诊断

Studies on Hypersensitivity Pneumonia

Deng Pan, Lianbo Zhao*

Pulmonary and Critical Care Medicine, The First People's Hospital of Mengcheng County, Bozhou Anhui

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

Hypersensitivity pneumonia (HP) is a common interstitial lung disease (ILD). The biggest challenge at this stage is the exact diagnosis and limited treatment. The disease is caused by exposure

*通讯作者。

to various stimulating antigens in susceptible individuals, resulting in excessive activation of T cells and inflammation of the bronchioli and alveoli. However, its genetic risk and pathogenesis are still not fully understood. Recently revised diagnostic criteria have been proposed, suggesting that the disease be divided into fibrosis and non-fibrosis HP, as this has a strong therapeutic effect and prognosis. A confident diagnosis depends on the clinical features of pulmonary interstitial lung disease, antigen recognition, typical images on high-resolution computed tomography (HRCT), characteristic histopathological features, and lymphocyte proliferation in bronchoalveolar lavage fluid. However, identifying the source of the antigen is often challenging, and HRCT and histopathology are often heterogeneous and atypical, supporting the idea that diagnosis should include multidisciplinary evaluation. Antigen removal and treatment of inflammatory processes are critical in the progression of the disease, as chronic persistent inflammation appears to be one of the mechanisms leading to reconstitution of pulmonary fibrosis. There are some treatment options for fibrotic HP, but evidence of effectiveness is still lacking. Deciphering the molecular pathobiology of HP will help open up new therapeutic pathways and will provide important insights into the search for new diagnostic and prognostic biomarkers.

Keywords

Pulmonary Fibrosis, Risk Factors, Hypersensitivity Pneumonia, Prognostic Factors, Diagnosis

Copyright © 2022 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

过敏性肺炎(hypersensitivity pneumitis, HP)是一种免疫介导性疾病,在易感个体暴露于已确定或未确定的刺激物后表现为间质性肺病(ILD) [1]。以及可能与个体遗传易感性、抗原类型、暴露程度以及其他损伤因素的相互作用有关的各种放射学和形态学模式[2]。

增加患病风险的遗传易感性尚不清楚,大多数研究集中在主要组织相容性复合体 II 类(HLA-DR 和 HLA-DQ)分子的多态性,这些分子参与抗原呈递细胞(抗原呈递细胞,APCs)呈递抗原,并被 CD4+ T 细胞表面的相应 T 细胞受体识别[3]。最近,研究发现,涉及 SFTPA1 和/或 SFTPA2 多态性的一些相互作用增加了 HP 风险,而它们与疏水表面活性剂蛋白(SFTPB 和 SFTPC)的相互作用则与发病风险降低相关[4]。

另一方面,接触有害物质,如香烟烟雾、空气污染、病毒感染和杀虫剂也会影响疾病的发展以及异质行为[5]。

2. 流行病学

确切的发病率和患病率是不确定的,因为它因国家不同,重要的是由于对该疾病的定义缺乏共识,以及无法检测抗原暴露源,导致误诊,将患者的发现归因于另一种间质性肺病。在一些国家,如英国,已经报告了 HP 的发病率,那里的记录为每 10 万人中约有 1 人[6]。最近有报道称,美国每年的发病率为每 10 万人 1.7~2.7 例,而日本和法国估计的发病率为每 10 万人中 0.3 至 0.9 人[7]。然而,根据一项研究报告,在 10 年里,每 10 万鸟类饲养者中有 54.6 人发病[8]。HP 在所有 ILD 病例中所占比例可能较高,在高流行地区可能约占新诊断患者的一半。发病率和流行率的高度变动性可能取决于许多因素,包括每个区域的地理条件、当地习俗和职业因素的差异,也因为直到最近才对该疾病的定义达成共识。

3. 抗原和暴露原

已经确定了许多能够诱发这种疾病的抗原, 而且名单正在不断扩大。研究最多的抗原是家庭或工作环境中的鸟类抗原、真菌和嗜热细菌[9] [10]; 但也有大量报告揭示了它与其他类型的细菌、原生动、其他动物蛋白和低分子量化合物的联系。因此, 调查室内可见霉菌的存在是非常重要的; 职业环境, 如温室、蘑菇种植、堆肥、其他食物生产方法, 以及可能被细菌、分枝杆菌和真菌污染的金属加工液[11]。甚至爱好活动也可能是 HP 抗原的来源, 例如, 在接触室内热水浴缸和室外游泳池的患者中已经发现了非结核分枝杆菌。最后, 工业中使用的特定化学品, 如异氰酸酯和酸酐, 也应视为因果抗原。ATS/JRS/ALAT 指南(1)中列出了迄今确定的大多数抗原和接触源。

4. 发病机制

4.1. 炎症反应

第一步是对吸入的抗原致敏, 这与对 hp 遗传易感性的个体反复暴露有关。对抗原的免疫病理反应包括 T 细胞和 B 细胞。从致敏到 HP 的进展需要 CD4+ TH1 细胞在肺部的积累, 创造一个促炎微环境。重要的是, 调节性 T 细胞的抑制活性受损, 导致炎症反应的放大。IFN γ 和 TNF 促进巨噬细胞的积累、激活和聚集, 导致肉芽肿性炎症的发展[12]。此外, 特异性 IgG 抗体介导的免疫复合物介导的肺损伤可能有助于炎症反应。

4.2. 纤维化反应

有几个因素可能会阻碍炎症的解决, 包括进一步暴露于抗原, 这主要发生在抗原还未被识别的情况下[13], 吸烟, 可能会增强自身抗体发展的遗传易感性, 以及其他未知因素。

几个 T 细胞亚群的变化中发现纤维化的 HP, 这可能导致炎症引发的即纤维化反应, 包括减少免疫调节和抗纤维化的 $\gamma\delta$ T 细胞, 增加 CD4+ 细胞, 一个开关从一个主要 TH1-like 表型 TH2-like 表型。TH2 细胞分泌 IL-4, 主要是 IL-13, 促进纤维化反应, 刺激 TGF β 1 信号通路, 激活成纤维细胞数量的扩大[14]。成纤维细胞到达损伤区域, 分化成肌成纤维细胞, 负责细胞外基质的积累。在纤维化的初始阶段, 疾病可能稳定甚至改善肺功能状态, 然而, 一部分患者出现一种称为进行性肺纤维化的侵袭性表型, 导致肺结构的破坏。触发这种破坏性表型的机制尚不清楚, 但可能包括纤维化的类型(UIP vs. non-UIP 模式), 细胞外基质的异常组成和硬度, 以及一些独特的促纤维化细胞亚群的出现[15]。

5. 临床特征

最近有人提出, HP 可分为纤维化和非纤维化表型。这一建议被认为与临床病程、结果和治疗效率更一致。

呼吸困难是非纤维性和纤维性 HP 的主要症状。有时, 非纤维性疾病患者可在(通常)大量接触后数小时出现急性流感样综合征。在这些情况下, 症状会在数小时/数天内逐渐减轻, 但在再次暴露时可能会复发。更常见的是非纤维性 HP 患者在数周或数月期间出现进行性呼吸困难, 同时伴有全身症状, 包括发热、寒战、胸闷、气喘和体重减轻。纤维化 HP 患者表现为进行性(通常隐匿性)劳力性呼吸困难和持续数月至数年的慢性咳嗽。可能出现杵状现象, 听诊时可能产生吸气时的“velcro”裂纹。一些患者在吸气结束时出现高音喘息(“唧唧”罗音), 而另一些患者则描述了吸气时出现的吱吱声, 这是由于气道受累引起的[16]。肺功能测试(PFT)显示, 在纤维化和非纤维化 HP 中, 尽管一些小气道阻塞可能在非纤维化患者中检测到, 但其主要限制性缺陷伴 DLCO 损害。最后, 在疾病的晚期, 患者可能发展为肺动脉高压, 这在肺功能受损更严重和运动能力更低的低氧血症患者中更为普遍[17]。

6. 诊断方法

HP 是一种诊断挑战, 临床医生在第一次评估 ILD 患者时, 需要有很高的怀疑指数[18][19]。有针对性的诊断步骤应该包括 ILD 的全面评估病人的职业和环境抗原接触史, 胸部高分辨率计算机断层扫描(HRCT), 血清特异性 IgG 用于确认暴露或作为筛查工具, 肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和组织病理学的研究在某些情况下[20]。

7. 暴露物的证据

确定暴露源和假定的抗原可能是困难的。有效的和区域相关的问卷, 包括职业、居住和业余环境是强制性的[21]。问题还应考虑通过与可能携带抗原的人接触而产生的间接接触。如果确定了接触, 应获得持续时间、范围和频率的详细信息, 重要的是, 应推断出与症状的因果关系。世卫组织发布了循证指南, 提出了可能帮助临床医生发现室内潮湿和霉菌的问题。现场目视检查对于识别明显的暴露源也很有用。

8. 对 HP 抗原的细胞和体液免疫反应的诊断检测

血清特异性免疫球蛋白(ss-IgG)的鉴定可能有助于识别激发抗原。根据 ATS 研讨会报告, 针对 HP 潜在抗原的血清 IgG 检测将该病与其他 ILDs 区分开来, 敏感性和特异性分别为 83%和 68%。然而, 需要强调的是, 存在阳性循环抗体, 只是暴露于潜在的 HP 抗原的证据, 但不能证明因果关系, 可能值得进一步考虑探索其来源。

另一方面, 由于抗原 T 细胞介导的免疫反应在 HP 发病机制中起着关键作用, 因此有人提出, 淋巴细胞增殖试验可能是一种诊断工具[21]。

然而, 使用这种方法的研究很少, 通常在小的队列中进行, 并且主要是在疑似鸟类相关 HP 的患者中进行。此外, 在临床实践中也没有标准化的方法学可供推荐。然而, 这项技术在未来可能成为一种很有前途的诊断工具, 主要用于没有可检测到致病抗原抗体的纤维化 HP 患者[22]。

9. 胸部 HRCT 扫描

HRCT 在 HP 诊断中起着至关重要的作用。在纤维化和非纤维化的 HP, 图像应在深吸气和长时间呼气后获得。

小叶中心结节、毛玻璃混浊、镶嵌衰减、空气聚集、镶嵌灌注被认为是纤维化和非纤维化 HP 的主要表现。“三密度模式”描述了一种结合毛玻璃混浊区域、低衰减的小叶区和正常肺的镶嵌衰减形式, 对纤维化 HP 诊断的特异性为 93% [23]。对于纤维化型 HP, 同时存在肺纤维化和炎症以及细支气管梗阻的迹象是很有可能。蜂窝和牵拉性支气管扩张可出现在严重的纤维化 HP 中。肺纤维化可在中、中下肺区更为严重, 也可均匀分布在三个肺区, 且基底相对保留。

总的来说, ATS/JRS/ALAT 指南和 CHEST 指南以及 2021 年专家小组报告对 HRCT 图像在纤维化或非纤维化 HP 背景下的分类给出了类似的建议。

10. 支气管肺泡灌洗液(BAL)细胞分布

BAL 是评估肺泡炎症的安全且耐受性良好的诊断工具, 淋巴细胞增多是提高 HP 诊断可能性的重要因素[23], 其中淋巴细胞百分比较高可以反映肺炎的程度。BAL 液淋巴细胞区分 HP 和非 HP ILD 的阈值比例尚不清楚, 并与纤维化改变的存在和程度密切相关。

肺活检

当诊断不确定, 甚至在多学科讨论后, 肺活检是指。组织学标本可通过经支气管冷冻活检获得(如果

该机构有此技术的经验), 或手术肺活检[24]。

11. HRCT 与形态学表型

纤维化结构重塑的类型可能表明早期死亡风险增加。特别是, 通常的间质性肺炎(UIP)模式, 无论是HRCT 还是活检, 预后最差。例如, 一项涉及大队列患者的研究表明, CT 蜂窝在各种类型的间质性肺病(包括 HP)中非常普遍, 与没有蜂窝的患者相比, 其长期死亡率显著增加[25]。同样, 在另一项研究中, 确定了三种影像学定义的表型, 发现典型的 UIP 样模式(包括蜂窝状)患者的中位生存期与 IPF (最具侵袭性的ILD)相似, 显著低于非蜂窝状纤维化患者(2.8 vs 7.95 年)。因此, CT 蜂窝状在纤维化 HP 中很普遍, 并确定了一种与死亡率增加相关的进行性纤维化表型[25]。

12. 治疗方式

HP 的管理没有共识或指南, 大多数证据来自回顾性队列研究或病例报告。治疗方法主要包括抗原回避和使用糖皮质激素/免疫抑制药物的药物治疗, 以及最近根据 HP 表型进行的抗纤维化治疗。在有严重临床和功能缺陷的晚期疾病中, 肺移植是必要的。

参考文献

- [1] Raghu, G., Document, S., Remy-Jardin, M., *et al.* (2020) Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **202**, e36-e69.
- [2] Vasakova, M., Morell, F., Walsh, S., *et al.* (2017) Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **196**, 680-689.
- [3] Selman, M., Pardo, A. and King, T.E. (2012) Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 314-324. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CI>
- [4] Vasakova, M., Selman, M., Morell, F., *et al.* (2019) Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, 301-308. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541PP>
- [5] Gandhi, C.K., Chen, C., Amatya, S., *et al.* (2021) SNP and Haplotype Interaction Models Reveal Association of Surfactant Protein Gene Polymorphisms with Hypersensitivity Pneumonitis of Mexican Population. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 588404. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.588404>
- [6] Dakhama, A., Hegele, R.G. and Laflamme, G. (1999) Common Respiratory Viruses in Lower Airways of Patients with Acute Hypersensitivity Pneumonitis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **159**, 1316-1322. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807085>
- [7] Solaymani-Dodaran, M., West, J., Smith, C., *et al.* (2007) Extrinsic Allergic Alveolitis: Incidence and Mortality in the General Population. *Quarterly Journal of Medicine*, **100**, 233-237. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm008>
- [8] Yoshi Da, K., Suga, M., Nishiura, Y., *et al.* (1995) Occupational Hypersensitivity Pneumonitis in Japan: Data on a Nationwide Epidemiological Study. *Occupational and Environmental Medicine*, **52**, 570-574. <https://doi.org/10.1136/oem.52.9.570>
- [9] Morell, F., Villar, A., Ojanguren, I., *et al.* (2020) Hypersensitivity Pneumonitis and (Idiopathic) Pulmonary Fibrosis Due to Feather Duvets and Pillows. *Archivos de Bronconeumología*, **57**, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.003>
- [10] Lacasse, Y., Selman, M., Costabel, U., *et al.* (2003) Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **168**, 952-958. <https://doi.org/10.1164/rccm.200301-137OC>
- [11] Cullinan, P., D'Souza, E., Tennant, R., *et al.* (2014) Lesson of the Month: Extrinsic Allergic (Bronchiolo)alveolitis and Metal Working Fluids. *Thorax*, **69**, 1059. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205251>
- [12] Barnes, H., Troy, L., Lee, C.T., *et al.* (2021) Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Allergy*, **77**, 442-453. <https://doi.org/10.1111/all.15017>
- [13] Fernández Pérez, E.R., Swigris, J.J., Forssén, A.V., *et al.* (2013) Identifying an Inciting Antigen Is Associated with Improved Survival in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*, **144**, 1644-1651.

- <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>
- [14] Barrera, L., Mendoza, F., *et al.* (2008) Functional Diversity of T-Cell Subpopulations in Subacute and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **177**, 44-55.
- [15] Selman, M. and Pardo, A. (2021) When Things Go Wrong: Exploring Possible Mechanisms Driving the Progressive Fibrosis Phenotype in Interstitial Lung Diseases. *European Respiratory Journal*, **58**, Article ID: 2004507. <https://doi.org/10.1183/13993003.04507-2020>
- [16] Varone, F., Iovene, B., Sgalla, G., *et al.* (2020) Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Lung*, **198**, 429-440. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00360-3>
- [17] Oliveira, R., Pereira, C., Ramos, R.P., *et al.* (2014) A Haemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *European Respiratory Journal*, **44**, 415-424. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010414>
- [18] Salisbury, M.L., Myers, J.L., Belloli, E.A., *et al.* (2016) Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **196**, 690-699. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675PP>
- [19] Morisset, J., Johansson, K.A., Jones, K.D., *et al.* (2017) Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 1036-1044. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2403ED>
- [20] Chew, G.L., Horner, W.E., Kennedy, K., *et al.* (2016) Procedures to Assist Health Care Providers to Determine When Home Assessments for Potential Mold Exposure Are Warranted. *Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice*, **4**, 417-422.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.01.013>
- [21] Yoshizawa, Y., Miyake, S., Sumi, Y., *et al.* (1995) A Follow-Up Study of Pulmonary Function Tests, Bronchoalveolar Lavage Cells, and Humoral and Cellular Immunity in Bird Fancier's Lung. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **96**, 122-129. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70041-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70041-2)
- [22] Ohtani, Y., Saiki, S., Sumi, Y., *et al.* (2003) Clinical Features of Recurrent and Insidious Chronic Bird Fancier's Lung. *Annals of Allergy Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy Asthma & Immunology*, **90**, 604-610. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61863-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61863-7)
- [23] Walsh, S. and Richeldi, L. (2019) Demystifying Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis Diagnosis: It's All about Shades of Grey. *European Respiratory Journal*, **54**, Article ID: 1900906. <https://doi.org/10.1183/13993003.00906-2019>
- [24] Iftikhar, I.H., Alghothani, L., Sardi, A., *et al.* (2017) Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease: A Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Annals of the American Thoracic Society*, **14**, 1197-1211. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-086SR>
- [25] Mls, A., Tian, G., Sms, B., *et al.* (2019) Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated with Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*, **155**, 699-711.