

结缔组织疾病相关性间质性肺病的病理特征分析:基于经支气管冷冻肺活检

敖 知¹,朱旭友²,郭述良¹,李一诗¹,肖 洋¹,李 娴³,易祥华^{2△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016;2. 同济大学附属同济医院病理科 200065;
3. 重庆医科大学病理教研室 400016)

[摘要] **目的** 分析经支气管冷冻肺活检(TBCB)获取的结缔组织疾病相关间质性肺病(CTD-ILD)肺组织标本的病理学形态特征,评估 TBCB 对 CTD-ILD 的诊断价值。**方法** 纳入 23 例于 2016 年 1 月至 2019 年 5 月在重庆医科大学附属第一医院完善 TBCB 并确诊为 CTD-ILD 的患者,对其临床资料、TBCB 取材情况、组织病理学进行回顾性分析。**结果** 23 例 CTD-ILD 患者中,男 6 例,女 17 例,平均年龄(55.0±9.02)岁。呼吸系统症状主要为咳嗽、喘息和活动时气促。高分辨率 CT(HRCT)表现为双肺多发网状、片状和磨玻璃样改变。实验室自身免疫性抗体检查均为阳性。其中干燥综合征(SS)6 例,多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)5 例,抗 Jo-1 抗体综合征 3 例、类风湿关节炎(RA)4 例,系统性红斑狼疮(SLE)1 例,系统性硬化症(SSc)3 例,混合性结缔组织疾病(MCTD)1 例。普通型间质性肺炎(UIP)见于 RA、SS、PM/DM 和 SSc,非特异性间质性肺炎(NSIP)见于 RA、SLE、SS、PM/DM、抗 Jo-1 综合征和 SSc,机化性肺炎(OP)见于 RA、SS、PM/DM、抗 Jo-1 综合征和 SSc,淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)见于 RA 和 SS,弥漫性肺泡损伤(DAD)见于 RA。DM/PM 和 MCTD 各 1 例表现血管畸形。病理确诊组 17 例,病理不确定组 6 例,两组的标本数和切片组织最大截面面积差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组有效病变组织占比分别为 83.23%、48.62%,差异有统计学意义($P=0.001$)。**结论** CTD-ILD 在病理形态上倾向混合性间质性肺炎,主要呈 NSIP 样改变,OP 多与其他类型间质性肺炎合并存在;TBCB 能满足病理诊断需要。

[关键词] 结缔组织疾病相关性间质性肺疾病;经支气管冷冻肺活检;肺组织;病理;诊断

[中图法分类号] R446.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)06-0973-04

Analysis of pathological characteristics of connective tissue disease related interstitial lung disease:based on transbronchial cryobiopsy

AO Zhi¹,ZHU Xuyou²,GUO Shuliang¹,LI Yishi¹,XIAO Yang¹,LI Xian³,YI Xianghua^{2△}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China;2. Department of Pathology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University,Shanghai 200065,China;3. Department of Pathology,Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] **Objective** To analyze the pathological features of lung tissue specimens of connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) obtained by transbronchial cryobiopsy (TBCB),and to evaluate the diagnostic value of TBCB for CTD-ILD. **Methods** Twenty-three patients who were diagnosed as CTD-ILD with TBCB in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2016 to May 2019 were enrolled. The clinical data,TBCB materials,and histopathology were retrospectively analyzed. **Results** Among 23 patients with CTD-ILD,6 were males and 17 were females,with an average age of (55.0±9.02) years old. Respiratory symptoms were coughing,wheezing,and exertional dyspnea mainly. Multiple reticular,flaky,and ground-glass changes were presented on high-resolution CT (HRCT). Laboratory autoimmune antibody tests were all positive. Among them,there were 6 cases of Sjogren's syndrome (SS),5 cases of polymyositis/dermatomyositis (PM/DM),3 cases of anti-Jo-1 antibody syndrome,4 cases of rheumatoid arthritis (RA),1 case of systemic lupus erythematosus (SLE),3 cases of systemic sclerosis (SSc),and 1 case of

mixed hoof tissue disease (MCTD). Common interstitial pneumonia (UIP) was found in RA, SS, PM/DM and SSc, and non-specific interstitial pneumonia (NSIP) was found in RA, SLE, SS, PM/DM, anti-Jo-1 syndrome and SSc, organic pneumonia (OP) was found in RA, SS, PM/DM, anti-Jo-1 syndrome and SSc, lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) was found in RA and SS, and diffuse alveolar damage (DAD) was found in RA. One case of DM/PM and one case of MCTD showed vascular malformation. There were 17 cases in the pathologically confirmed group and 6 cases in the pathologically uncertain group. There was no statistically significant difference in the number of specimens and the maximum cross-sectional area of the tissue between the two groups ($P > 0.05$). The proportions of effective diseased tissues for pathological analysis in the the pathologically confirmed group and the pathologically uncertain group were 83.23% and 48.62%, respectively, and the difference was statistically significant ($P = 0.001$). **Conclusion** CTD-ILD tends to be mixed interstitial pneumonia in pathological morphology, mainly showing NSIP-like changes. OP mostly coexists with other types of interstitial pneumonia; TBCB can meet the needs of pathological diagnosis.

[Key words] connective tissue disease-related interstitial lung disease; transbronchial cryobiopsy; lung tissue; pathology; diagnosis

结缔组织疾病相关间质性肺疾病(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)是多种结缔组织疾病,如系统性硬化症(SSc)、多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)、类风湿关节炎(RA)、干燥综合征(SS)和系统性红斑狼疮(SLE)等引起的不同类型间质性肺病的总称^[1]。由于肺含有丰富的胶原、血管等结缔组织,所以肺常常受结缔组织疾病侵犯,可与全身疾病同时或先后出现。参照 2015 年美国胸科协会和欧洲呼吸学会的特发性间质性肺炎(IIPs)的分型标准,CTD-ILD 包括非特异性间质性肺炎(NSIP)、普通型间质性肺炎(UIP)、机化性肺炎(OP)、淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)、脱屑性间质性肺炎(DIP)、弥漫性肺泡损伤(DAD)6 种类型^[2]。

CTD-ILD 病情复杂,表现多样,有赖于临床-影像-病理(CRP)的综合诊断模式^[3]。过去间质性肺疾病(ILD)由于受肺活检技术条件的限制,难以完成病理诊断。经支气管镜肺活检一般不能获取大小和质量合格的组织标本,因此难以提供足够诊断 ILD、尤其是 IIPs 的组织标本,对 IIPs 等疾病的诊断不适用。电视胸腔镜(VATS)/小切口开胸肺活检能提供足够大而完整的组织标本进行 IIPs 等疑难肺疾病的病理诊断,但存在创伤大、并发症多、费用高等缺陷,难以常规开展。支气管镜下经支气管冷冻肺活检(TBCB)是 1 项新近开展的肺活检技术,目前逐渐应用于双肺弥漫性病变的组织活检,在 ILD 的研究越来越多^[4-7]。针对具有结缔组织疾病(CTD)背景的 ILD, TBCB 在组织取材、病理诊断中的应用价值尚不明确。本文纳入了 23 例行 TBCB,经 CRP 确诊 CTD-ILD 的患者,收集了临床、手术取材和病理资料,进行临床特征、病理与疾病类型、病理与组织取材方面的回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科于 2016 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 95 例患者中(影像上表现为双肺弥漫性病变,行经软硬镜结合下 TBCB),选取 23 例经 CRP 确诊为 CTD-ILD 的患者作为研究对象。CTD 诊断根据中华医学会制订的风湿病诊疗指南的标准。纳入标准:(1)符合 CTD、ILD 的诊断标准;(2)高分辨 CT(HRCT)显示双肺弥漫性磨玻璃影、大片或小片状实变影、结节影、网格影等;(3)完善 TBCB。排除标准:(1)合并其他呼吸系统疾病,如肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺部感染、肺血栓栓塞症、肺部肿瘤等;(2)因感染、药物、职业吸入史等其他确切因素导致的肺间质改变;(3)不明原因导致的 ILD。

1.2 方法

对 23 例 CTD-ILD 患者的人口学资料(包括性别、年龄、烟草暴露)、临床表现、自身免疫检查、手术取材和组织病理学等资料进行回顾性分析。TBCB 由重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科完成,手术操作流程参照文献^[6]。TBCB 肺组织病理诊断由重庆医科大学病理教研室和同济大学附属同济医院病理科共同完成。显微镜下对每张切片的肺组织进行诊断能效等级划分,共为 3 个等级:取到病变组织,能明确诊断为 A 级;取到部分病变组织,对诊断有帮助为 B 级;没有取到病变组织,对诊断无帮助为 C 级。A、B 级对诊断有价值,为有效组织,C 级对诊断无帮助,为无效组织。对 CTD 疾病类型与 ILD 病理类型、TBCB 取材的标本特征与病理诊断等方面进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计数资料采用频数(n)和百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的

计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;两独立标本均数比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料

23 例患者中,男 6 例,平均年龄(59.0 ± 8.54)岁;女 17 例,平均年龄(54.0 ± 9.01)岁。吸烟者 3 例,全部为男性。有咳嗽症状的患者 18 例(78.3%),气促 15 例(65.2%)。所有患者均行血清自身免疫抗体检查,抗核抗体(ANA)阳性 20 例(87.0%);抗 RO-52 抗体阳性 16 例(69.6%);SSA 阳性 9 例(39.1%);类风湿因子(RF)阳性 4 例(17.4%);SSB 阳性 2 例(8.7%);Jo-1 阳性 6 例(26.1%);抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)阳性 3 例(13.0%)。

2.2 CTD 疾病类型与 ILD 病理类型

CTD 疾病类型:6 例 SS、5 例 PM/DM、3 例抗 Jo-1 抗体综合征、4 例 RA、1 例 SLE、3 例 SSc、1 例混合性结缔组织疾病(MCTD)。病理类型 UIP 见于 RA、SS、PM/DM 和 SSc,组织学上表现病灶分布不均、纤维母细胞灶形成、胶原沉积和不同程度的淋巴单核细胞浸润;NSIP 见于 RA、SLE、SS、PM/DM、抗 Jo-1 综合征和 SSc,是 CTD-ILD 中最常见的病理类型(69.7%),NSIP 的病理特点是病变时相一致,肺泡壁明显增宽并伴有不同程度淋巴细胞浸润和纤维化;OP 见于 RA、SS、PM/DM、抗 Jo-1 综合征和 SSc,占 CTD-ILD 的 39.1%,多与 NSIP 和 UIP 伴随出现,表现为肺泡腔内结构疏松、淡染的肉芽组织;LIP 见于 RA 和 SS(17.4%),病理表现特征是肺泡间隔、气道和血管周围小而成熟的淋巴细胞浸润,可见淋巴滤泡形成。1 例 DAD 见于 RA,表现为纤维素渗出、II 型肺泡上皮再生。另外 SS 表现淋巴管肌瘤病(淋巴管、血管弥漫畸形增生伴间质纤维化)和慢性肺泡出血(血管畸形、肺泡腔内含吞噬含铁血黄素的巨噬细胞聚集)各 1 例,PM/DM 和 MCTD 各 1 例表现血管畸形,见图 1、2。

2.3 TBCB 取材情况与病理诊断

23 例患者中有 17 例经两位病理科医生评估后做出明确的 CTD-ILD 病理诊断,采用“符合结缔组织肺

损伤”的表述,作为病理确诊组;另外 6 例 CTD-ILD 病理诊断不明确,采用的是“排除继发性”“原发或继发结合临床”等表述,这 6 例经多学科综合诊断(MDD)确诊为 CTD-ILD,作为病理不确定组。进一步比较分析两组间平均标本数量、切片组织最大截面积和有效组织块百分比的差异。病理确诊组的平均标本数为(4.47 ± 0.70)块,病理不确定组平均标本数(3.83 ± 0.41)块,两组差异无统计学意义($P=0.104$)。病理确诊组的切片组织最大截面积为(12.21 ± 3.54) mm^2 ,病理不确定组(8.23 ± 4.03) mm^2 ,两组差异无统计学意义($P=0.137$)。病理确诊组有效组织占 83.23%,病理不确定组有效组织占 48.62%,两组间差异有统计学意义($P=0.001$),见图 3。

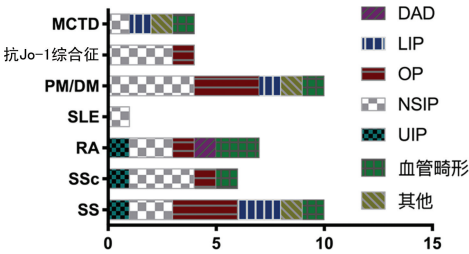
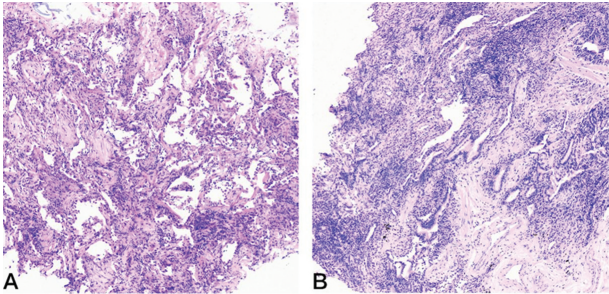


图 1 不同病理类型在不同类型 CTD-ILD 中的分布



A: 患者女, 55 岁, 诊断“PM”; 于右上叶前、后基底段, 右下叶前、外基底段行 TBCB 获取 4 块肺组织, 光镜下显示有 OP, 部分区有 NSIP 样表现, 伴血管畸形; 免疫组织化学: CD34(血管+), CD31(血管+), D2-40(脉管+), CKpan(上皮+)。B: 患者女, 50 岁, 诊断“SS”; 于左下肺前、外、后基底段行 TBCB, 光镜下示 LIP, 灶性小血管炎, 软骨外膜炎, 局部血管畸形; 偏光镜检: (-); 免疫组织化: CK(上皮+), CD20(部分+), CD3(局部+), LCA(淋巴细胞+), SMA(肌纤维+)。

图 2 2 例典型病例病理图 (HE, 100×)

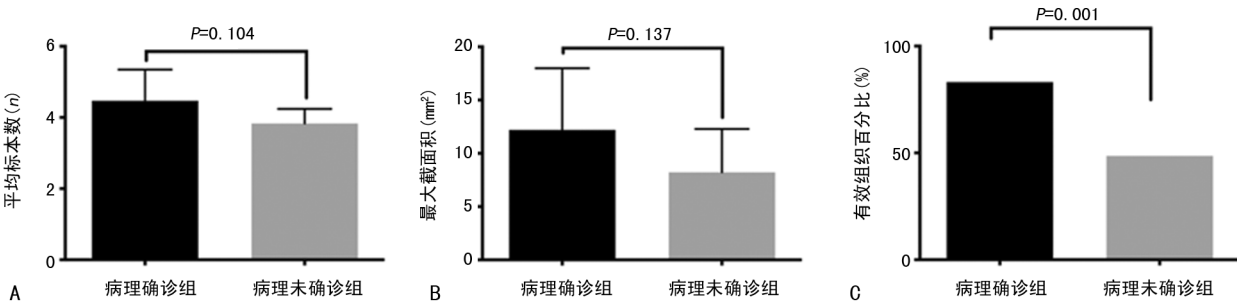


图 3 TBCB 取材情况与病理诊断的相关性分析

3 讨 论

CTD-ILD 以中青年女性为主要患病人群,临床症状除累及皮肤、肌肉、关节等肺外结缔组织外,肺部症状与 IIPs 类似,以干咳、渐进性呼吸困难为主^[3]。本研究中 CTD-ILD 以女性高发,平均年龄(54.0±9.01)岁。最常见的呼吸系统症状为咳嗽,干咳为主,其次为活动后气促。由于自身抗体检测对 CTD 的诊断、分型、预后、评价治疗反应性等方面具有重要的临床应用价值^[8]。本文分析了 CTD 生物标记物的分布特点。其中显示 ANA 抗体阳性所占比例最高,见于各种 CTD 类型,其次为 RO-52 抗体,多见于 SS、PM/DM 和 SSc。SSA 阳性主要分布于 SS,对 SS 诊断有较高特异性。Jo-1 阳性见于抗 Jo-1 抗体综合征。RF 和 CCP 阳性多见于 RA。

CTD-ILD 的基本病理特征为肺间质性炎症和纤维化,ILD 病理类型概括起来包括 NSIP、UIP、OP、LIP、DIP、DAD 6 种^[9]。CTD 还可以累及肺小血管、细支气管、胸膜,表现为肺血管炎、弥漫性肺泡出血、闭塞性细支气管炎等病理改变^[10]。继发于 CTD 的间质性肺炎与 IIPs 在病理形态上最显著的不同是不同间质性肺炎的重叠性,即同一病灶中混合并存多种病理类型^[11],如硬皮病中可同时出现 UIP 和 NSIP 样病变;或 NSIP 样病变中出现 OP^[10]。目前这种重叠现象的发生机制尚不明确。本研究发现 CTD-ILD 中出现频率最高的病理类型是 NSIP,与文献报道一致^[3]。NSIP 可见于 RA、SLE、SS、PM/DM、抗 Jo-1 综合征和 SSc,疾病分布范围最广。其次较常见的病理类型为 OP,OP 常常伴随 UIP、NSIP 或 LIP 同时存在,是重叠现象的最主要的伴发类型。再者是 UIP,UIP 病灶分布不均、时相不一致,呈现不同程度的胶原沉积、纤维母细胞灶、慢性炎性细胞浸润等病理改变。尽管镜下未见到蜂窝肺改变,HRCT 也相应缺乏蜂窝肺的影像表现,仍可以诊断 UIP。另外小气道病变广泛出现于 CTD-ILD 中。

经 TBCB 利用探头在冷冻过程中的黏附性,将探头周围的组织通过暴力撕裂的方式,获取组织学标本,已被用于诊断 ILD^[12-13]。本研究采用 TBCB 通过多点、多次活检的方式将获取的肺组织标本进行病理学评估,分为病理确诊组和病理不确定组。本研究发现能否获得确切的病理诊断与 TBCB 获取的标本总体数量多少、标本大小无明显相关性,而与含有效组织的标本数占标本总数的比例密切相关。有效组织即具有 ILD 特征的病变组织,组织成分上包括肺泡、细支气管、小叶间隔、血管、淋巴管等间质与实质。组织形态上,一方面是病变分布上的特征性,如在气道、支气管、血管、小叶间隔、肺泡壁、气腔、胸膜等部位的

分布特点,另一方面是病变成分上具有特征性,如细胞的数量和成分、淋巴滤泡、纤维母细胞灶、蜂窝肺、肉芽肿、囊性变、血管炎、细支气管炎等表现。有效病变组织占比高的标本有利于病理诊断,因此合理取材显得至关重要,这依赖于临床手术医师高质量的 TBCB 活检技术,需做好以下 5 个方面:(1)TBCB 术前常规完善胸部 HRCT;(2)充分评估病灶分布的范围和部位;(3)选择病变集中且形态典型的靶部位;(4)由技术娴熟的医生完成活检操作;(5)必要时可采用如超声引导、电磁导航等技术实现精准定位。

CTD-ILD 的临床、影像及病理表现复杂多样,需相互结合,综合评估,其中病理诊断占至关重要的地位。TBCB 能更便捷地实施取材,创伤相对较小,组织诊断能效较高,为明确病理诊断提供了很大帮助,在 ILD 的诊断中具有较高的应用价值^[14-15]。为进一步提高病理诊断的确诊率,需提高 TBCB 取材技术从而获取高诊断能效的检测标本。本文的不足之处是病例数较少,后期研究会进一步扩增标本量。

参考文献

[1] FLAVIA L C,JOHN V. Interstitial lung disease in connective tissue diseases:evolving concepts of pathogenesis and management [J]. Arthritis Res Ther,2010,12(4):213.

[2] SOCIETY A T,SOCIETY E R. American thoracic society-european respiratory society classification of the idiopathic Interstitial Pneumonias:Advances in Knowledge since 2002[J]. Radiographics,2015,35(7):1849-1871.

[3] MARKUS G,GLENN D R,JEFFREY J S. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease:a review [J]. Curr Respir Care Rep, 2011,1:224-232.

[4] 李一诗,郭述良,贾晋伟,等. 软性支气管镜下经支气管冷冻肺活检六例[J]. 中华医学杂志, 2017,97(10):782-784.

[5] CASONI G L,TOMASSETTI S,CAVAZZA A,et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases[J]. PLoS One,2014,9(2):e86716.

[6] FRUEHTER O,FRIDEL L,EL R B,et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy[J]. Respirology, 2014,19(5):683-688.

[7] 李一诗,郭述良,易祥华,等. 经(下转第 981 页)

- ticenter study[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1):103.
- [8] 方军,李冰冰,潘晓洁,等.重症超声诊断方案在机械通气患者撤机中的应用[J]. *海南医学*, 2017, 27(8):1265-1267.
- [9] AMBROSINO N, VITACCA M. The patient needing prolonged mechanical ventilation: a narrative review[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13(1):6.
- [10] KUMAR V, SINGH H. Investigation of hole quality in rotary ultrasonic drilling of borosilicate glass using RSM[J]. *J Braz Soc Mech Sci*, 2019, 41(1):36.
- [11] DRES M, ROUX D, PHAM T, et al. Prevalence and impact on weaning of pleural effusion at the time of liberation from mechanical ventilation: a multicenter prospective observational study[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(6):1.
- [12] 张声,张卫星,林影芯,等.超声膈肌功能评估在指导重症 COPD 机械通气患者撤机中的应用[J]. *临床医学工程*, 2017, 24(8):1051-1052.
- [13] GENG Q, WANG W. Experimental research on constant-current source ultrasonic strengthening characteristics of 7075-T651 aluminum alloy[J]. *J Mech Sci Technol*, 2019, 33(3):1203-1209.
- [14] JABALEY C S, GROFF R F, SHARIFPOUR M, et al. Modes of mechanical ventilation vary between hospitals and intensive care units within a university healthcare system: a retrospective observational study[J]. *BMC Research Notes*, 2018, 11(1):425.
- [15] HETLAND B, LINDQUIST R, WEINERT C R, et al. Predictive associations of music, anxiety, and sedative exposure on mechanical ventilation weaning trials[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2017, 26(3):210.
- [16] SHIMIZU S, NAKAJIMA M, YAMAZAKI M, et al. Weaning from long-term mechanical ventilation utilizing closed-loop ventilation mode in a patient with spinal cord injury [J]. *Spinal Cord Ser Cases*, 2018, 4(1):51.

(收稿日期:2020-10-04 修回日期:2020-12-12)

(上接第 976 页)

- 支气管冷冻肺活检对弥漫性肺疾病病因诊断的有效性和安全性[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (46):3617-3623.
- [8] FRANCESCO B, ULRICH C. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35:181-200.
- [9] 蔡后荣,李惠萍.实用间质性肺疾病[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [10] 刘鸿瑞.肺非肿瘤性疾病诊断病理学[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [11] ANDREW G N, THOMAS V C, ATHOL U W. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2002, 19(1):10-17.
- [12] HETZEL J, MALDONADO F, RAVAGLIA C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure[J]. *Respiration*, 2018, 95 (3):188-200.
- [13] 曾婉,敖知,李一诗,等.经支气管冷冻肺活检在尘肺病诊断中的应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(2):133-139.
- [14] HAGMEYER L, MATTHES S, FRANK K, et al. Diagnosis in interstitial lung disease: highly confident histopathological results from transbronchial cryobiopsy are reliable [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(20):1328.
- [15] ABOUDARA M, MALDONADO F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung diseases: evidence that demands a (favorable) verdict [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (20):1324.

(收稿日期:2020-10-13 修回日期:2020-12-22)