

DOI: 10.19538/j.nk2019050108

# 2018年特发性肺纤维化临床诊断指南解读

曹孟淑, 蔡后荣

**摘要:** 特发性肺纤维化 (IPF) 是一种原因不明的间质性肺病 (ILD)。2018 年国际间质病专家组对以影像学和组织病理学为基础的 2011 年 IPF 诊断标准进行了更新。文章就 2018 年 IPF 诊断标准新指南进行解读。

**关键词:** 特发性肺纤维化; 普通型间质性肺炎; 诊断

**中图分类号:** R563.9 **文献标识码:** A

**Interpretation of the guidelines for clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in 2018.** CAO Meng-shu, CAI Hou-rong. Department of Respiratory Medicine, Drum Tower Hospital, Medicine School of Nanjing University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: CAI Hou-rong, E-mail: caihourong2013@163.com

**Abstract:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of interstitial lung diseases (ILDs) with unknown causes. In 2018, the international expert panel of interstitial lung diseases updated the diagnostic criteria of IPF based on the imaging and histopathology published in 2011. We will interpret the new 2018 version of diagnostic guidelines for IPF.

**Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis; usual interstitial pneumonia; diagnosis



蔡后荣, 主任医师, 南京鼓楼医院呼吸内科教授。兼任中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组副组长, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会副主任委员, 国家卫计委尘肺病诊疗专家委员会委员,《中华结核和呼吸杂志》编委,《中国呼吸和重症监护杂志》编委,江苏省医学会呼吸病学分会副主任委员;临床主要研究方向为间质性肺疾病,肺部疑难病和罕见病;主编间质性肺疾病3部。

在 2000 年,特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 被定义为一种特殊类型的慢性、进展性和纤维化性间质性肺炎,病因不明,主要发生在老年人,病变局限在肺部,胸部影像学和组织病理学以普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 为特征<sup>[1]</sup>。IPF 患者在临床上表现为进行性呼吸困难和肺功能进行性恶化,预后差。2011 年美国胸科协会 (ATS)、欧洲呼吸病学会 (ERS)、日本呼吸病学会 (JRS) 和拉丁美洲胸科协会 (ALAT)

合作制定了 IPF 临床实践的诊断和治疗指南<sup>[1]</sup>。随着研究和认识的深入,2011 诊断标准指南也显示出明显的局限性,根据近年来的大量观察性研究和随机对照试验,美国胸科协会 (ATS)、欧洲呼吸病学会 (ERS)、日本呼吸学会 (JRS)、拉丁美洲胸科学会 (ALAT) 等专家对 2011 年诊断推荐进行修改,形成 2018 新的有关 IPF 诊断标准的推荐 (以下简称新版指南)<sup>[2]</sup>。新版指南制定目的是帮助临床医师对 IPF 做出更准确的诊断,授权临床医生可以根据每个病人的具体情况采取相应的建议,特别是决定如何采取诊断措施。

## 1 临床表现

IPF 主要发生于成年人,男性多于女性,多数有吸烟史<sup>[3]</sup>。临床上表现为不明原因的慢性活动后呼吸困难、咳嗽、双肺基底部爆裂音和 (或) 杵状指。发病率随着年龄增加而增长,典型表现在 60~70 岁患者中出现隐匿性的呼吸困难<sup>[4-5]</sup>。少数 IPF 患者以急性加重 (acute exacerbation, AE) 为起始表现 (几周之内出现的不明原因的呼吸困难、胸部高分辨率 CT (HRCT) 在下肺叶纤维化性肺病背景上新出现毛玻璃影或实变影)<sup>[6]</sup>。年龄低于 50 岁的 IPF 患者较为罕见,这些病人随后可能出现潜在的结缔组织疾病 (connective tissue disease, CTD) 特征,或者是家族

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81670059); 江苏省科技厅社会发展项目 (BE2016611)

作者单位: 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科, 江苏南京 210009

通信作者: 蔡后荣, 电子信箱: caihourong2013@163.com

性 IPF<sup>[7-8]</sup>。

2 诊断

2.1 胸部高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 技术 新版指南强调了 IPF 的诊断高度依赖胸部 HRCT 容积扫描,可取代连续 CT 扫描,可以减少微小或局部异常病灶的漏诊,通过冠状位和矢状位 CT 图像可以精确分析病灶的特征和分布。具体 HRCT 技术条件要求见表 1。

2.2 HRCT 类型 新版指南主张使用 4 种体现 HRCT 特征的诊断类型 (见表 2),包括 UIP 型 (图 1)、可能 UIP 型 (图 2)、不确定 UIP 型 (图 3-4) 和其他诊断 (图 5-6)。其中在不确定 UIP 型中包括早期 UIP 型和真正不确定。

2.3 外科肺活检技术 对于能够耐受单侧肺通气进行外科肺活检 (surgical lung biopsy, SLB) 患者来说,电视胸腔镜手术 (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 是首选的活检方式。由于不同亚段的肺组织病理可能不一致,建议在 2~3 个肺叶进行多部位活检。进行 SLB 时,建议使用膨胀技术来保存正常的肺结构,避免医院性肺不张。活检标本除了需要进行常规的高质量 HE 染色外,部分患者中需进行特殊染色,如铁染色鉴别石棉小体,血管异常的患者进行弹力组织染色等。

2.4 组织学类型 新版指南推荐按照组织活检组织病理结果分类成 UIP 型、可能 UIP 型、不确定 UIP 型和其他诊断 (表 3)。这种方法的好处是组织学名称术语与影像学的类型一致。

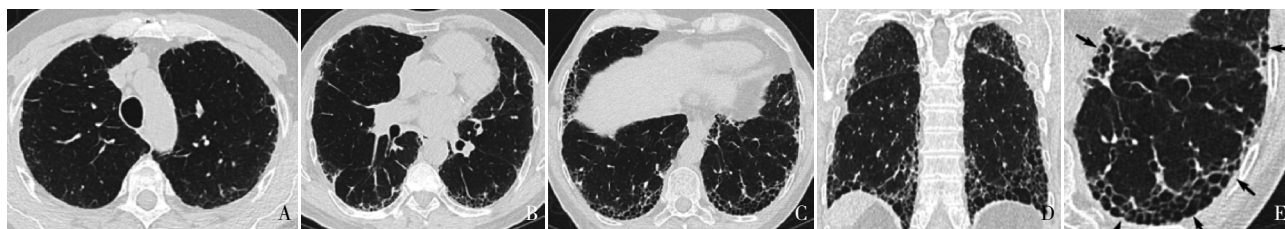
表 1 胸部 HRCT 扫描参数

推荐扫描方案	更新推荐的优点
非对照检查	-
容积参数选择如下 · 亚-毫米校准 · 最短的旋转时间 · 最高音 · 适合患者的球管电位和管电流 · 典型 120 kVp 和 9240 mAs · 对于瘦的患者,鼓励使用更低的球管电位(如 100 kVp)和调整管电流 · 使用现有技术避免不必要的辐射暴露(如管电流调制)	A. 可获取包括整个肺容积(对比:分析连续扫描仅能分析 10% 肺容积) · 不存在遗漏细微的渗出性异常病灶的风险 · 多平面重建的可能性,有助于分析间质性肺疾病(ILD)类型和肺部改变的主要分布 · 优化检测轻微的低密度影(最小强度投影)和微结节浸润(最大强度投影)处理后的可能性 · 检测其他病变的可能性(如对肺纤维化区域肺结节或局灶性实变、符合肺癌的病灶偶发鉴定) · 采取最佳方法评估随访患者的进展或改善 B. 在时间分辨率和数据采集速度上的显著提高 · 静止图像 C. 获得多种减少剂量的方法
薄层 CT 影像的重建(91.5 mm): · 连续或重叠 · 使用高空间频率算法 · 如果在 CT 机上验证迭代重建算法(如果不,过滤后投影)	-
采集次数 · 仰卧位:吸气相(容积的) · 仰卧位:呼气相(容积或连续的) · 俯卧位:仅仅吸气相扫描(容积或连续的)(见原文) · 充分吸气时的吸气相扫描	A. 吸气相扫描有助于发现气体限闭 B. 俯卧位扫描有利于分析肺外周的变化而不依赖于可能被误认为是异常肺渗出或类似疾病的肺膨胀不全(如当合并旁间隔肺气肿的是的伪蜂窝) C. 不充分的吸气可增强肺密度影(被认为是毛玻璃影)和由依赖性肺膨胀不全造成(类似于异常的肺渗出影或覆盖了轻微的异常变化)
吸入容积 CT 采集的推荐辐射剂量 · 1~3 mSv (如,衰减剂量) · 强烈推荐避免“超低剂量 CT” (<1 mSv)	与连续扫描相比,辐射剂量明显减少

表 2 胸部 HRCT 类型

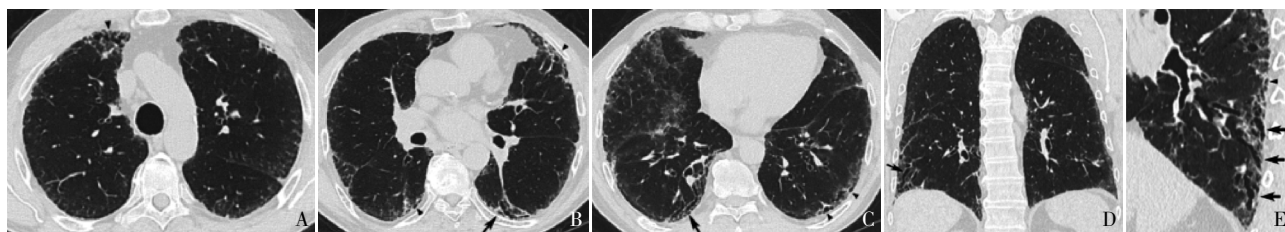
类型	影像特征
UIP 型	(1)以胸膜下肺基底部分布为主;分布往往具有异质性;(2)伴或不伴外周牵引的牵拉性支气管扩张或支气管扩张的蜂窝影
可能 UIP 型	(1)以胸膜下肺基底部分布为主;分布往往具有异质性;(2)伴外周牵拉性支气管扩张或支气管扩张的网状影;(3)可能有轻度的磨玻璃影
不确定 UIP 型	(1)以胸膜下肺基底部分布为主;(2)细微的网状影;可能有轻度的磨玻璃影或结构扭曲(“早期 UIP 型”);(3)肺纤维化 CT 特征和(或)分布不提示任何特定病因(“真正不确定”)
其他诊断	提示其他诊断结果,包括(1) CT 特征:囊状影、明显的马赛克样灌注缺损、以磨玻璃影为主、广泛微结节影、小叶中央性结节影、结节、实变;(2)主要分布特征:支气管周围血管束、淋巴管周围、上肺或中肺;(3)其他:胸膜斑(考虑石棉肺)、食管扩张(考虑 CTD)、锁骨远端侵蚀(考虑 RA)、广泛淋巴结肿大(考虑其他病因)、胸腔渗出、胸膜增厚(考虑 CTD 或药物)

注: UIP 为普通型间质性肺炎, CTD 为结缔组织病, RA 为类风湿关节炎



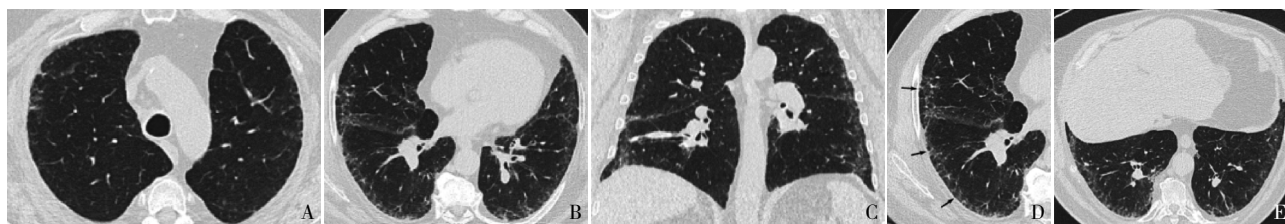
A、B、C 图为矢状位 CT，D 图为冠状重建；显示存在胸膜下和底部为主的出现蜂窝影，注意同时存在少量磨玻璃影；E 图示左下肺叶的放大图，显示蜂窝影的典型特征，包括具有边界清晰、直径大小不同的成簇囊状气腔影组成，呈单层或多层排列（箭头）

图 1 胸部 HRCT 显示为普通型间质性肺炎 (UIP) 型



A、B、C 图为横断面 CT，D 图为双肺冠状位重建，E 图为右下肺放大矢状位图；显示存在网格影和胸膜下和基底部分布为主的外周支气管扩张；外周牵拉性支气管扩张显示为管状（短箭头）或囊状（长箭头）结构取决于相对于 CT 片定位；注意双肺胸膜下区域同时存在轻微的毛玻璃影，且无蜂窝改变。组织学上证实为 UIP

图 2 胸部 HRCT 显示为可能普通型间质性肺炎 (UIP) 型



A、B 图为横断面 CT 片，C 图为双肺冠状位重建，D 图为仰卧位右肺的放大图；显示基底部为主的毛玻璃影和轻微网状影（长箭头）。E 图为俯卧位横断面 CT，显示下肺区域的非依赖性区域肺渗出影的存在，因此排除了重力性异常改变。组织学上证实为 UIP

图 3 胸部 HRCT 显示为不确定型 [早期普通型间质性肺炎 (UIP) 型]



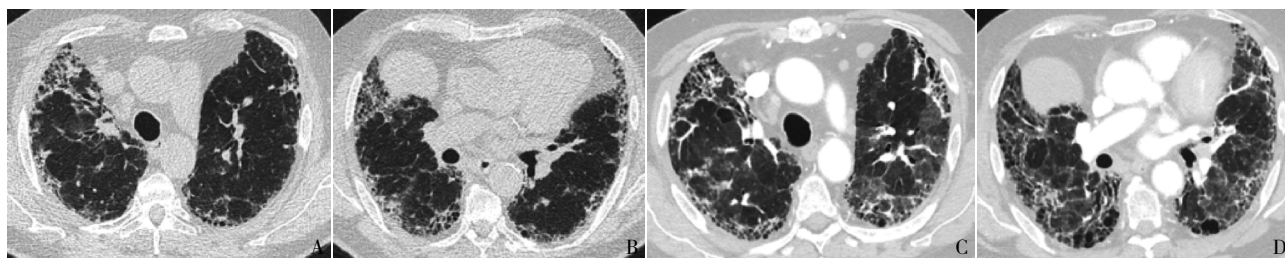
A、B、C 图为横断面 CT 显示广泛的肺渗出影，同时存在蜂窝样改变，轻度至明显的毛玻璃影，双肺非对称性分布，非胸膜下改变为主

图 4 胸部 HRCT 显示为不确定性



A、B 图为深吸气时获得的横断面 CT 片，显示弥漫性肺渗出影，在肺底部存在一些次级肺小叶结构；C 图为在呼气相横断面 CT 证实小叶性空气滞留，所有结果高度提示慢性过敏性肺炎

图 5 CT 类型提示肺纤维化的其他诊断 (慢性过敏性肺炎)



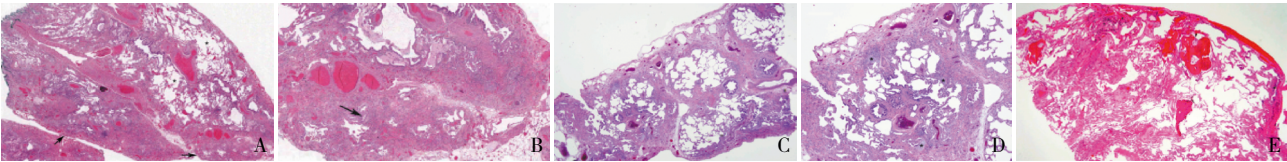
上肺 (A、C 图) 和中肺野 (B、D 图) 横断面 CT，显示急性加重时，非急性发作期双肺在 UIP 的背景上新出现双侧的毛玻璃影

图 6 特发性肺纤维化急性加重 (AE-IPF)

表 3 组织病理学类型及特征

组织学类型	组织病理学特征
UIP型	明显肺纤维化伴结构扭曲(即破坏性瘢痕或不伴蜂窝样改变); 纤维化主要分布在胸膜下和(或)间隔旁; 肺实质有斑片状纤维化累及; 成纤维细胞灶; 缺乏其他诊断的特征
可能UIP型	出现第1行中的部分组织学特征, 但在一定程度上排除了明确的UIP/IPF诊断; 以及缺乏其他确定诊断的特征, 或仅有蜂窝
不确定UIP型	纤维化或不伴结构扭曲, 具有支持UIP型以外的特征或支持继发其他原因UIP型的特征*; 出现第1列的部分组织学特征, 但也具有提示其诊断的特征
其他诊断	在所有的活检标本中, 出现IIPs的其他型组织学特征(例如缺乏成纤维细胞灶或松散的纤维化); 组织学结果提示其他疾病[如过敏性肺炎、朗格汉斯细胞组织细胞增生、结节病、淋巴管肌瘤病(LAM)]

注: UIP为普通型间质性肺炎



A 图为低放大倍率显微照片, 显示典型的 UIP/IPF 型, 其特征为倾向于胸膜下和旁间隔肺实质分布的致密纤维化, 伴有以微蜂窝改变为表现的结构扭曲 (箭头), 同时存在相对未受累及的肺实质 (\*)。在图上部可看到脏层胸膜。B 图为更高放大倍率的显微照片, 显示胸膜下瘢痕和蜂窝样改变伴成纤维细胞灶 (箭头)。C 图为低放大倍率显微照片, 显示可能 UIP/IPF 型, 其特征为胸膜下和旁间隔分布为主的混杂纤维化, 其形成不良和缺乏 A 和 B 中所示以破坏性瘢痕或蜂窝改变相关的结构扭曲程度。D 图为高放大倍率的显微照片显示斑片状纤维化和成纤维细胞灶 (\*), 但没有 A 和 B 中所示的瘢痕形成和蜂窝状变化的程度。E 图显示不确定 UIP/IPF 型, 存在轻微的非特异性纤维化, 但缺乏形成不良的斑片状和胸膜下 / 间隔旁分布为主、结构扭曲以及典型的 UIP/IPF 特征的成纤维细胞灶。和骨化生有关, 是 UIP 中常见但非特异性的结果。虽然这些结果不能诊断, 但如果患者如果有支持的临床和影像学结果, 并不排除 UIP/IPF 诊断

图 7 组织病理学证实为普通型间质性肺炎 (UIP) 型

临床怀疑IPF <sup>1)</sup>		组织病理学模式(histopathology pattern)			
		UIP	可能为IPF (Probable IPF)	不确定IPF (Indeterminate IPF)	其他诊断 (Alternative diagnosis)
胸部HRCT类型 (HRCT pattern)	UIP	IPF	IPF	IPF	非IPF诊断 (Non-IPF dx)
	可能为IPF	IPF	IPF	IPF(可能) [IPF (likely) <sup>2)</sup>	非IPF诊断
	不确定IPF	IPF	IPF (likely) <sup>2)</sup>	Indeterminate <sup>3)</sup>	非IPF诊断
	其他诊断	IPF(可能) <sup>2)</sup> 非IPF诊断	非IPF诊断	非IPF诊断	非IPF诊断

1)"临床怀疑特发性肺纤维化 (IPF)": 无法解释的症状或无症状类型, X 线胸片或胸部 CT 显示双侧肺纤维化的、双侧基底部吸气性爆裂音和年龄超过 60 岁的患者 (中年成人在 40~60 岁, 特别是有家族性肺纤维化风险的患者, 很少出现与 60 岁以上典型患者相同的临床情况)  
2) 当存在以下任何特征时, 可能诊断 IPF 是: 中度至重度牵拉性支气管扩张或细支气管扩张 (定义轻度牵拉性支气管扩张或细支气管扩张为包括舌侧为肺叶作为 1 个肺叶的 4 个或更多肺叶, 或两个或多个肺叶中度至重度牵拉性支气管扩张), 适用于 50 岁以上男性或 60 岁以上的女性。① HRCT 上广泛网状阴影 (>30%) 和年龄 >70 岁; ② BAL 液中性粒细胞增多和 (或) 淋巴细胞缺乏; ③ 多学科讨论确诊 IPF  
3) 不确定。① 没有足够的活组织检查不可能是 IPF; ② 在多学科讨论和 (或) 补充讨论后, 可以将足够的活组织检查结果重新分类为更具体的诊断。dx = 诊断, HRCT = 高分辨率计算机断层扫描; UIP 为普通型间质性肺炎

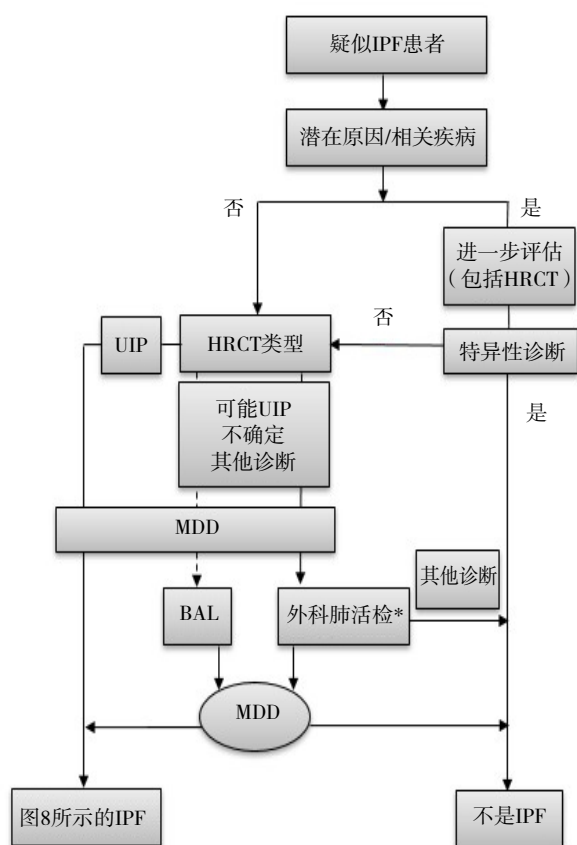
图 8 基于 HRCT 和活检病理类型的特发性肺纤维化 (IPF) 诊断

2.5 IPF 诊断标准 IPF 诊断需满足以下条件: (1) 排除其他已知原因的 ILD (如家庭或职业环境暴露、结缔组织病和药物毒性等), 和 (2) 或 (3) 之一。 (2) HRCT 出现 UIP 特征 (表 2)。 (3) 取得肺组织标本患者可将具体结合 HRCT 类型 (表 2) 和组织学类型 (表 3)。指南专家组的诊断方法总结见图 8 和 9, 这是根据 2018 年新指南、2011 年指南及 Fleischner 学会工作组提出的建议<sup>[1-2,9]</sup>。

3 诊断干预措施

对于 IPF 的诊断应采取什么样的临床干预措施, 新版指南提出 8 个问题, 并根据已经发表的临床观察性研究和随机对照试验, 进行证据总结及解答, 并进行归纳并提出推荐意见。由于这些问题和相应推荐内容和指南摘要重复, 所以不做赘述, 参见新版指南推荐摘要。





疑似IPF患者,识别ILD的潜在原因,则应对患者进行全面评估以确认或排除其他已知原因,例如过敏性肺炎、CTD、尘肺病和医源性原因(例如药物毒性、辐射)。如果没有明确的诊断或可识别的ILD潜在原因,进一步的评估将由胸部HRCT类型及多学科讨论中出现支持性的临床研结果决定,以确定或排除IPF的诊断。适当结合HRCT类型和组织病理学类型,则可诊断IPF。\*在术中、术后或术后并发症的高风险患者(例如静息时严重低氧血症和(或)严重肺动脉高压,血细胞比容校正后扩散能力低于25%的患者)未进行外科肺活检)。在一些家族性病例中,可能不需要进行外科肺活检。专家小组对传统的经支气管活检和(或)冷冻活检没有做出推荐;但是,如果进行,组织病理学在选定的患者中可能就足够了(见问题5和6内容)。MDD=多学科讨论;UIP=普通型间质性肺炎。

图9 特发性肺纤维化(IPF)的诊断流程图

#### 4 未来的方向和研究问题

专家组认为,在将来迫切需要改进和验证ILD的诊断方法。这些需求大致可以分为临床观察、HRCT、支气管镜、组织病理学和生物标志物作用的研究。

#### 5 新版指南推荐摘要

新版诊断指南指出,对于成人新出现的不明原因ILD,在临床上疑似IPF,如果在X线胸片或胸部CT扫描上有无法解释的双侧肺纤维化,有症状或无症状,双肺基底部吸气相爆裂音,通常年龄>60岁,少数为中年人(40~60岁),尤其是那些有家族性肺

纤维化危险因素的人,也可能会表现出与60岁以上患者的典型患者相同的临床情况。新版指南的推荐依据HRCT成像所获得的影像学类型和分布,因此患者需要进行胸部HRCT评估。

5.1 对于成人新发明显不明原因的ILD患者,临床怀疑IPF:(1)推荐详细询问用药史和在家庭、工作和患者经常访问的其他地方环境暴露史,以排除ILD的潜在原因。(2)推荐进行血清学检测,以排除结缔组织病(CTD)作为ILD的潜在原因。

5.2 对于新发明显不明原因的ILD患者,临床上怀疑IPF,HRCT为可能UIP型、不确定或其他诊断建议对其BAL进行细胞学分析(条件推荐,证据级别非常低)。(1)建议进行外科肺活检(SLB)(条件推荐,证据级别非常低)。(2)专家组对支持或反对经支气管肺活检(TBBx)没有做出推荐。(3)专家组对支持或反对冷冻肺活检没有做出推荐。

5.3 对于新发原因不明的ILD患者,临床上怀疑IPF,且HRCT为UIP型(1)建议不进行BAL灌洗液进行细胞分析(条件推荐,证据级别非常低)。(2)推荐不进行SLB(强推荐,证据级别非常低)。(3)推荐不进行TBBx(强推荐,证据级别非常低)。(4)推荐不进行冷冻肺活检(强推荐,证据级别非常低)。

5.4 对于新发原因不明的ILD患者,临床上怀疑IPF(1)建议多学科讨论(MDD)进行诊断决策(条件推荐,证据级别非常低)。(2)推荐不通过检测血清基质金属蛋白酶(MMP)-7,表面活性蛋白(SP)D,趋化因子配体(CCL)-18或涎液化糖链抗原(KL)-6来区分IPF与其他ILDs(强推荐,证据级别非常低)。新版指南进一步将2018年和2011年诊断推荐进行比较(表4)。

#### 6 总结

新版指南全面综合现有证据,将资料总结成有关IPF诊断有关的关键问题,对证据进行了讨论,更新了IPF的诊断标准,由IPF专家组成的多学科委员会将个人意见进行综合形成推荐。专家组没有评估这些诊断测试是否因其他原因而具有实用性,如决定预后、治疗反应等。与先前版本指南相比较<sup>[1]</sup>,新版指南一个新特征是推荐取决于患者的HRCT是UIP型,还是UIP以外的其他类型(即可能UIP型、不确定型和其他诊断)。将来,随着新证据的出现,应重新考虑这些推荐。

表 4 ATS、ERS、JRS、ALAT 专家在 2011 和 2018 指南中对特发性肺纤维化 (IPF) 诊断推荐的比较

项目	2018年指南		2011指南 (未区分不同HRCT类型的患者)
	HRCT显示可能UIP、不确定UIP 型和其他诊断	HRCT显示UIP型	
BAL细胞分析	建议行BAL细胞分析(条件推荐)	建议不进行BAL细胞分析(条件不推荐)	BAL细胞分析不应用于大多数IPF患者的诊断评价,但对少数患者可能是合适的
外科肺活检(SLB)	建议行SLB (条件推荐)	推荐不进行外科手术活检(强不推荐)	HRCT符合UIP型的患者不需要外科肺活检
经支气管肺活检	对支持或反对经支气管镜肺活检 没有做出推荐	推荐不进行经支气管肺活检(强不推荐)	经支气管肺活检不应用于大多数IPF患者的诊断评价,但对少数患者可能是合适的
冷冻肺活检	对支持或反对经支气管镜肺活检 冷冻肺活检没有做出推荐	推荐不进行冷冻肺活检(强不推荐)	未强调
药物使用与环境 暴露的病史	推荐详细询问患者的用药史,在家庭、工作和患者经常访问的其他地方的环境暴露史,以排除ILD的潜在原因		IPF的诊断需要排除其他已知原因的ILD(例如家庭或职业环境暴露、结缔组织病和药物毒性)
血清学检测排除 结缔组织病	推荐血清学试验排除结缔组织疾病作为ILD潜在原因		IPF的诊断需要排除其他已知原因的ILD(例如家庭或职业环境暴露、结缔组织病和药物毒性)
多学科讨论	建议多学科讨论做决定(条件推荐)		推荐采用多学科讨论评估IPF
血清生物标志物	推荐不通过检测血清MMP-7、SPD、CCL-18 或 KL-6来区别IPF与其他 ILD (强不推荐)。		未强调

注:ATS为美国胸科协会,ERS为欧洲呼吸病学会,JRS为日本呼吸学会,ALAT为拉丁美洲胸科学会;HRCT为高分辨率CT,UIP为普通型间质性肺炎,BAL为支气管肺泡灌洗,MMP-7为人基质金属蛋白酶7,SPD为表面活性蛋白D,CCL-18为趋化因子配体-18,KL-6为涎液化糖链抗原

参考文献

[1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.

[2] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68.

[3] Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry[J]. Eur Respir J, 2015, 46(1): 186-196.

[4] Raghu G, Weycker DJ, Bradford WZ, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 810-816.

[5] Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(7): 566-572.

[6] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3): 265-275.

[7] Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(1):37-40.

[8] Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Mutat Res, 2012, 730(1-2): 52-58.

[9] Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper[J]. Lancet Respir Med, 2017, 6(2): 138-153.

2018-12-02收稿 本文编辑: 张建军