

· 指南解读 ·

欧洲儿童间质性肺疾病诊断程序解读

陈杰华 郑跃杰

深圳市儿童医院呼吸科, 深圳 518038

通信作者: 郑跃杰, Email: yuejiez@sina.com

【摘要】 儿童间质性肺疾病(ILD)是呼吸系统的疑难病,病种多而罕见,诊治困难,预后不良。遵循诊断程序并实行多学科讨论可提高儿童ILD的诊断水平,及时启动疾病针对性的治疗。随着分子诊断学的发展,儿童ILD的诊断模式已从“临床-影像-病理”向“临床-影像-基因-病理”转变。现介绍欧洲呼吸学会儿童ILD临床研究协作组 2023 年发表的儿童ILD诊断程序。

基金项目:广东省高水平医院建设专项(SZGSP012);深圳市医学重点学科建设经费(SZXK032)

Introduction of European diagnostic workup of childhood interstitial lung disease

Chen Jiehua, Zheng Yuejie

Department of Respiratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

Corresponding author: Zheng Yuejie, Email: yuejiez@sina.com

间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILD)是累及肺间质和肺实质的一大类疾病,具有相似的临床和影像改变,但病因异质性强,诊断难度大,许多疾病预后不良。由于ILD病因谱广泛而复杂,遵循一定的程序进行检查,能够及时实现病因诊断和病因特异性治疗,避免不必要的检查,少走弯路。2013 年我国发布的ILD诊断程序专家共识极大推动了儿童ILD的临床和研究^[1]。近 10 年来,随着二代测序技术广泛应用,单基因病引起的儿童ILD检出增多,新的致病基因不断被发现^[2]。欧洲呼吸学会于 2015 年成立儿童ILD临床研究协作组并发表了“儿童ILD诊断和初始治疗的欧洲方案”^[3],是儿童ILD治疗和管理的重要依据。2023 年欧洲呼吸学会儿童ILD临床研究协作组组织发表的“儿童ILD诊断程序(以下简称诊断程序)”^[4],强调通过收集病史、症状、体征、实验室检查、影像学,到进一步基因检测,以及必要时支气管肺泡灌洗和肺活检,按程序逐步检查以达到儿童ILD的病因诊断。诊断程序详细介绍了儿童ILD相关的临床信息采集,

诊断性检查的选择和意义,指出基因检测的重要性,随着科学的发展需要重新审视“未分类的儿童ILD”这一诊断。为了提高我国儿科医生对儿童ILD的诊断水平,现对诊断程序进行解读。

一、儿童ILD定义和分类

ILD是以肺泡壁为主包括肺泡周围组织及其相邻支撑结构发生病变的一组非肿瘤、非感染性疾病,由于常常累及细支气管和肺泡等肺实质,因此也称为弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD)或弥漫性肺疾病(diffuse lung disease, DLD)。DLD一般指累及整个肺部的疾病,从肺底到肺尖,从外周到中央,从前到后,可以斑片状或均匀分布,包含DPLD和ILD,还包括许多气道疾病,如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、原发性纤毛运动障碍和囊性纤维化,以及少数弥漫分布的肿瘤、胸膜疾病和大体的肺结构异常^[2]。诊断程序使用儿童ILD这一诊断名称,其含义与我国共识所使用儿童DPLD和ILD相同^[1]。需要指出DLD所定义的疾病范围广泛,在特指DPLD和ILD这一类疾病的情

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230906-00162

收稿日期 2023-09-06 本文编辑 刘瑾

引用本文: 陈杰华, 郑跃杰. 欧洲儿童间质性肺疾病诊断程序解读[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(2):

114-119. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230906-00162.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



况下较少使用^[2]。

考虑临床诊断为儿童 ILD 需要以下至少 3 条：(1) 呼吸道症状；(2) 呼吸功能不全的体征；(3) 低氧血症或低脉搏氧饱和度；(4) 胸 X 线片或 CT 扫描显示弥漫性肺实质疾病^[3, 5]。呼吸道症状和临床体征包括呼吸急促、休息时或活动后呼吸困难（如婴儿或新生儿喂养时）、持续干咳、生长发育落后、吸气性凹陷、湿啰音、杵状指和（或）趾、发绀以及偶有胸壁畸形（漏斗胸等）。其他提示儿童 ILD 病因的临床征象有咯血、肺动脉高压、甲状腺功能减退的体征、反复发热、皮肤损伤、关节疼痛和（或）神经系统问题，如肌张力减退、发育迟缓、舞蹈病和感觉障碍。在新生儿特别是足月儿中，出现不明原因的呼吸窘迫也应考虑儿童 ILD。但以上症状和体征没有特异性，诊断程序指出儿童全科医生应初步排除反复呼吸道感染和其他更常见的疾病，再转诊给儿童呼吸科医生进一步明确儿童 ILD 诊断和进行病因诊断性检查。结合我国临床实际，儿内科医生可通过详细地询问病史和体格检查以及胸部高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 检查，在排除儿童肺部感染和引起反复感染的其他疾病如免疫缺陷、反复误吸、心脏疾病等病因后初步诊断为儿童 ILD。

已知超过 50 种疾病与儿童 ILD 有关，病因分类经历不断发展和完善的过程。2004 年欧洲呼吸学会工作组针对免疫功能正常儿童的慢性 ILD 提出了第 1 个儿童 ILD 分类系统，与成人 ILD 分类系统密切相关^[6]。2007 年病理学家和临床医生提出了一种基于 <2 岁儿童肺组织病理学的分类系统^[7]，此后扩展应用于所有年龄组。主要确定的儿童 ILD 分类为与原发肺实质疾病相关的 ILD、婴儿所特有或多发的 ILD、与全身疾病过程相关的 ILD、与暴露或环境损伤相关的 ILD。在这些类别中，国外较常见的诊断是婴儿神经内分泌细胞增生症、遗传性表面活性物质功能障碍疾病、弥漫性肺泡出血、肺泡蛋白沉积症、结节病、自身炎症性疾病和结缔组织病。根据 2011 年全国多中心调查，我国儿童 ILD 常见闭塞性细支气管炎、特发性肺含铁血黄素沉着症、特发性间质性肺炎^[8]，其中特发性间质性肺炎可能主要是遗传性表面活性物质功能障碍疾病的病理表现；闭塞性细支气管炎是气道性疾病并且结合病史容易明确诊断，通常不再纳入儿童 ILD。2020 年我国 Tang 等^[9]报道单中心 133 例 >2 岁儿童 ILD，全身性疾病占首位 (49.6%)，包括结缔组织

病、血管炎、自身免疫或自身炎症性疾病、遗传代谢病；其他依次为原发性肺实质疾病 (27%)，主要是弥漫性肺泡出血；与暴露或环境损伤相关的 ILD (13.5%)，主要是过敏性肺炎和反复吸入。说明我国儿童 ILD 病因谱与国外相似，但婴儿神经内分泌细胞增生症少见报道。病因谱可见儿童 ILD 具有高度异质性，但临床表现相似，因此进行系统的诊断检查非常重要。

二、儿童 ILD 的诊断检查

1. 病史、家族史和详细的体格检查：诊断程序强调病史、家族史和详细的体格检查是评估儿童 ILD 非常重要的第一步。单基因病是儿童 ILD 的重要病因，占儿童 ILD 的 20%~30%^[10]。因此，诊断程序详细列举患儿及其家族史潜在的遗传相关信息，以及各种单基因病的肺外表现，对临床实践很有指导意义。比如家族史中亲属有无氧疗、肺移植、新生儿呼吸窘迫或不明原因死亡，有无神经系统异常包括肌张力低下、发育迟缓、舞蹈症（可能为 NKX2.1 基因变异），脑动脉瘤 (FARSA 和 FARSB 基因)，感觉障碍 (ARS 基因)，外周性甲状腺功能减退症 (NKX2.1 基因)，自身免疫性疾病或全身症状如发热、皮肤病变、关节痛（自身炎症性疾病、结缔组织疾病），年长家庭成员的死亡年龄和死亡原因等。如果父母近亲结婚家族史，会增加罕见隐性遗传性疾病 (ABCA3, MARS 和其他 ARS 基因, SFTPB 基因) 的风险。ILD 起病年龄是至关重要的信息。弥漫性肺泡出血可能见于任何年龄的患儿；遗传性表面活性物质功能障碍疾病、生长发育性疾病常见于新生儿或婴幼儿；代谢性疾病、神经内分泌细胞增生症和肺泡蛋白沉积症常见于婴幼儿；过敏性肺炎以及结节病、结缔组织病、自身炎症性疾病等系统性疾病常见于年长儿。患儿的生活习惯和生活环境可以指向肺毒性相关的儿童 ILD (毒品、药物和放射) 或过敏性肺炎和其他与暴露有关的疾病 (鸟、干草、霉菌和空调)。

2. HRCT 检查：胸部 HRCT 是诊断 ILD 的基石，可以确定 ILD 及其病变模式。如果需要鉴别淋巴结病变、大体结构异常或相关的心脏、血管异常，进行增强 CT 检查。与 ILD 病变有关的 HRCT 改变有磨玻璃影、网格影、气腔实变、牵拉性支气管扩张、囊泡影、气体滞留、铺路石征、蜂窝肺、微小结节、小叶中心性结节、反晕征和肺门淋巴结肿大等。需要仔细观察病变的相互关系、分布、范围、有无纤维化征象。儿童 ILD 的 HRCT 影像在婴儿常表现为磨



玻璃影,在年长儿可出现结节、囊泡影甚至纤维化表现。虽然 HRCT 不一定都能提示特异病因,但一些特异病因的影像具有特点(表 1)。

3. 气体交换、肺功能检查和心脏超声检查:睡眠、安静和运动期间的氧合情况、有无缺氧的体征和肺动脉高压是判断儿童 ILD 严重程度的指标。可以进行血气分析和指脉氧监测。6 min 步行试验具有较高敏感性,可用于 4 岁以上患儿。如果条件允许,诊断儿童 ILD 后应尽早完成肺功能检查以评估疾病所造成的功能影响。常规进行心脏超声检查,用于评估肺动脉高压、病因鉴别诊断等。以上也是儿童 ILD 病情评估的主要指标^[3],在患儿的长期管理中应积极应用。

4. 实验室检查:应基于临床线索和起病年龄决定开展哪些实验室检查项目,诊断程序详细列举血液学检查的应用指征可供临床参考(表 2)。病史结合相应的实验室检查往往能提示诊断方向,如免疫缺陷病^[11]。

5. 支气管肺泡灌洗:支气管肺泡灌洗液检查在儿童 ILD 病因诊断中的作用主要是排除感染性疾病,对部分儿童 ILD 的病因具有诊断意义。诊断程序建议只要条件允许,应进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗。观察支气管肺泡灌洗液容量、外观,进行病原学检测、细胞学计数和特异染色分析,并留标本以备免疫组织化学等进一步检查。结合 HRCT 和支气管肺泡灌洗液外观、细胞学和染色分析,可以诊断或提示儿童 ILD 的特异病因,包括过敏性肺炎、肺泡蛋白沉积症、肺出血,以及耶氏肺孢子菌等感染(表 3)。

6. 基因检测:据估计高达 20%~30% 的儿童 ILD 是由单基因疾病引起的^[10]。因此,诊断程序将基因检测放在了肺活检之前,并建议无论是散发还是家族性,所有慢性儿童 ILD 均有必要进行基因检测。我国多中心临床研究显示,通过表面活性物质相关基因的靶向测序,在不明原因的儿童 ILD 中有 12.5%(17/136)诊断为遗传性表面活性物质功能障碍疾病^[12]。临床常用全外显子测序,或者针对某些疾病的靶向测序,致病基因谱也从表面活性物质相关基因扩大到了自身炎症性疾病、遗传性代谢病等。已知可引起儿童 ILD 的主要致病基因及其遗传模式、表型特征见表 4。我国基因检测临床应用门槛很低,需注意其结果的分析解读专业性强,需要正确解读所检基因变异位点、变异类型、致病性、遗传特征、家系分析以及基因变异与“临床-影像”表现的相关性,要求缜密而严谨^[13]。

7. 肺活检:曾是儿童 ILD 诊断的金标准。随着基因诊断的进展,肺活检逐渐减少,被列为诊断程序的最后措施,用于基因诊断仍无法明确病因或者病情进展无法长时间等待基因结果。由于经支气管肺活检和经皮肺穿刺活检的组织样本较小,推荐外科胸腔镜肺活检或开胸肺活检。样本分别用于组织学检查、戊二醛缓冲液固定用于电子显微镜观察,以及冷冻用于进一步的体细胞遗传分析。对于有肺外受累的儿童 ILD,可以对更容易获得标本的肺外器官进行活检,例如结节病(唾液腺、肿大淋巴结、肝脏等)或皮炎(皮肤、肌肉等),我国的资料显示肺外组织活检对儿童 ILD 诊断的贡献与肺活检相近(12% 比 13.5%)^[9]。特异儿童 ILD 疾病的肺

表 1 基于 CT 病变模式的儿童间质性肺疾病诊断评估

基本病变	分布	可能诊断
磨玻璃影	密集、弥漫	遗传性表面活性物质功能障碍疾病
磨玻璃影、外周牵拉性囊泡影	弥漫	遗传性表面活性物质功能障碍疾病
磨玻璃影、外周和(或)实质牵拉性囊泡影、牵拉性支气管扩张、网格影	无特异规律	遗传性表面活性物质功能障碍疾病(年长儿),自身炎症性疾病
弥漫结节(有时为边界不清的小叶中心性结节)、弥漫磨玻璃影±肺泡实变	斑片状	弥漫性肺泡出血
磨玻璃影、囊泡影、蜂窝肺和网格影	外周	结缔组织病,系统性和自身免疫性疾病
磨玻璃影	纵隔旁、心影旁、右肺中叶、左肺舌叶(典型),其他(非典型)	婴儿神经内分泌细胞增生症
磨玻璃影和气体滞留	小叶中心性	过敏性肺炎
反晕征	无特异规律	机化性肺炎
铺路石征	下肺显著	肺泡蛋白沉积症
微小结节、肺门淋巴结肿大	沿淋巴管分布	结节病
小叶中心性结节	弥漫	过敏性肺炎



表2 儿童ILD实验室检查的应用指征

检查	应用指征
血液学	
全血计数、网织红细胞、止血功能	贫血和(或)弥漫性肺泡出血
铁、铁蛋白	贫血和(或)弥漫性肺泡出血和炎性疾病
生物化学	
肝酶	肝大和(或)肺泡蛋白沉积症
甲状腺素、促甲状腺激素	表面活性物质功能障碍疾病(NKX2.1 基因变异)
血清蛋白电泳、红细胞沉降率、蛋白尿	自身炎症或炎性疾病
血管紧张素转换酶、钙、离子钙、磷、钙尿	结节病
乳酸脱氢酶	肺泡损伤
氨血症、血和尿氨基酸色谱分析、尿有机酸色谱分析	代谢性疾病,例如赖氨酸尿性蛋白不耐受
血清学	
巨细胞病毒血清学检查和病毒载量	亚急性感染、新生儿或免疫缺陷患儿
人类免疫缺陷病毒-1 和人类免疫缺陷病毒-2 血清学检查和病毒载量	耶氏肺孢子菌、免疫缺陷患儿
肺炎支原体、肺炎衣原体、EB 病毒或沙眼衣原体、解脲脲原体血清学检查和鼻咽拭子 PCR	亚急性感染的儿童或新生儿
IgG 沉淀素	过敏性肺炎、“农民肺”“饲鸟者肺”
免疫学	
疫苗接种后血清学检查,IgG、IgA、IgM 及 IgG 亚类,C3、C4、CH50,淋巴细胞计数和分类,循环免疫复合物,抗核抗体,ANCAc(抗蛋白酶 3 抗体)、ANCAp(抗髓过氧化物酶抗体),类风湿因子,抗环瓜氨酸多肽抗体,抗心磷脂抗体,干扰素-α 通路、干扰素-α 水平	免疫缺陷、自身炎症或炎性疾病
硬皮病、多发性肌炎和肌炎抗体[抗 KU、PM-Scl75、TIF1γ、MDA5、PM-Scl100、Mi2、KJ 抗体,抗合成酶抗体(抗 PL7、PL12、OJ、着丝粒、SRP、JO-1 抗体)],抗平滑肌抗体,抗肾小球基底膜抗体	肌肉、食管和(或)皮肤受累
粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子自身抗体	肺泡蛋白沉积症

注:ILD 为间质性肺疾病;ANCA 为抗中性粒细胞胞质抗体;MDA5 为黑素瘤分化相关基因 5;SRP 为信号识别颗粒

表3 儿童间质性肺疾病基于支气管肺泡灌洗液的诊断线索

肉眼观	细胞学及染色	可能诊断
血性	含铁血黄素细胞比例>0.3 或 Golde 评分>50 分	弥漫性肺泡出血
牛奶样	泡沫样巨噬细胞、碎片、细胞外过碘酸希夫染色阳性	肺泡蛋白沉积症
正常	泡沫样巨噬细胞、脂肪染色阳性	代谢性疾病、吸入综合征
	淋巴细胞比例>0.1	系统性疾病、自身炎症性和自身免疫性疾病、过敏性肺炎(CD8 ⁺ 细胞>CD4 ⁺ 细胞)、结节病(CD4 ⁺ 细胞>CD8 ⁺ 细胞)
	中性粒细胞比例>0.05	感染

组织病理学模式(表5)。病理对病因诊断、临床分型、分层治疗以及预后判断依然十分重要^[13]。但在我国,胸腔镜肺活检和开胸肺活检不容易被家长接受,肺活检的实施需要心胸外科和重症监护团队的支持,并且肺组织学分析需要病理学专家结合儿童年龄特点以及儿童ILD诊断经验,建议在儿童ILD诊治中心进行或会诊。还需要注意,肺组织病理模式并不一定指向特异病因,比如非特异性间质性肺炎可见于遗传性表面活性物质功能障碍或自身炎症性疾病,需结合临床和其他实验室检查做出诊断。

三、诊断程序

诊断程序强调病史采集和逐步递进的诊断性检查,达到儿童ILD的病因诊断。首先根据病史、

体格检查、家族史、胸部影像学 and 常规实验室检查,如果疑诊儿童ILD,进一步通过HRCT、血氧饱和度、肺功能等检查确诊儿童ILD。HRCT征象(表1)、发病年龄等信息对儿童ILD的特异病因有一定提示意义。根据临床线索选择相应的实验室检查(表2),完善支气管镜和支气管肺泡灌洗液检查(表3),至此可能诊断暴露相关的ILD、过敏性肺炎、系统性和自身免疫性疾病、代谢性疾病、神经内分泌细胞增生症或弥漫性肺泡出血等。但仍有很多不能明确病因,需要进一步基因检测,可能明确遗传性表面活性物质功能障碍、自身免疫或自身炎症性疾病、遗传代谢病等(表4)。必要时最后进行肺活检,可以确诊神经内分泌细胞增生症、结节病、

表 4 可引起儿童ILD的基因及其遗传模式、相关表型

疾病及基因	遗传模式	表型
遗传性表面活性物质功能障碍疾病		
SFTPA1、SFTPA2	AD	成人ILD和肺腺癌,极罕见于儿童ILD
SFTPB	AR	新生儿呼吸窘迫综合征±肺动脉高压
SFTPC	AD	新生儿呼吸窘迫综合征,儿童及成人ILD
ABCA3	AR	新生儿呼吸窘迫综合征±肺动脉高压,儿童及成人ILD
NKX2.1	AD	脑-肺-甲状腺综合征
肺泡蛋白沉积症		
MARS	AR	肺泡蛋白沉积症,肝大伴胆汁淤积、贫血、神经系统损伤
CSF2RA、CSF2RB	GR和AR	肺泡蛋白沉积症(儿童、成人)
GATA2	AR	继发性肺泡蛋白沉积症,免疫缺陷伴骨髓异常增生
自身炎症性疾病		
TMEM173	AD	早期起病的儿童ILD伴自身免疫性和炎性疾病±关节和皮肤受累
COPA	AD	早期起病的儿童ILD或弥漫性肺泡出血伴自身免疫性和炎性疾病±关节和肾脏受累
ZNFX1		儿童ILD伴严重病毒感染、神经系统症状、血栓性微血管病变
OAS1	AD	肺泡蛋白沉积症伴免疫缺陷和自身炎症
其他儿童ILD		
FLNA	GD	儿童ILD伴肺气肿,心脏异常、神经系统损伤;女童多于男童
NHLRC2	AR	纤维化、神经变性和脑血管瘤病
弥漫性肺发育异常		
FOXF1	AD	儿童ILD伴肺动脉高压,肺泡毛细血管发育不良伴或不伴肺静脉错位
TBX4、FGFR2	AD和AR	儿童ILD伴肺动脉高压,腺泡发育不良
EIF2AK4	AR	儿童ILD伴肺动脉高压,肺毛细血管瘤病,静脉闭塞病

注:ILD为间质性肺疾病;AD为常染色体显性遗传;AR为常染色体隐性遗传;GR为性染色体隐性遗传;GD为性染色体显性遗传

表 5 肺活检组织学改变模式及其所提示的疾病

组织学改变	可能诊断
肺泡壁增厚、肺泡 2 型上皮细胞增生、泡沫样巨噬细胞±肺纤维化、轻度肺泡蛋白沉积	遗传性表面活性物质障碍疾病
弥漫性巨噬细胞内外肺泡蛋白沉积	肺泡蛋白沉积症
充满含铁血黄素的巨噬细胞±淋巴小结、肺泡壁增厚、肺纤维化	弥漫性肺泡出血±考虑自身炎症性疾病
支气管周围淋巴浆细胞浸润	过敏性肺炎
肺泡结构简单化、间隔增厚、毛细血管缺失、淋巴管扩张、肺静脉错位	弥漫性发育性肺疾病
淋巴细胞间质性肺炎、非特异性间质性肺炎伴滤泡性细支气管炎±肺纤维化	自身免疫性疾病、自身炎症性疾病
脱屑性间质性肺炎	毒物暴露
闭塞性细支气管炎	感染后闭塞性细支气管炎、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎
肺实质失常、钡磷素染色阳性	婴儿神经内分泌细胞增生症

肺间质糖原累积病以及弥漫性肺发育异常等(表5)。

儿童ILD的诊断过程中强调多学科团队(multidisciplinary team,MDT)模式,在诊断过程的每一步MDT讨论患儿的病因和管理。我国学者同样强调通过“MDT 会诊共治”模式达到儿童ILD精准诊治^[13]。

对于遵循诊断程序仍然无法确定病因,即“未分类的儿童ILD”,需要规律地随访。根据疾病演变、复查生物学指标,随着儿童ILD分类的进步以

及新的疾病诊断或新的分子诊断学方法出现,定期重新评估,包括对基因检测数据的重新分析。

诊断程序强调循序渐进地诊断性检查,MDT模式和定期重新评估“未分类的儿童ILD”,最大限度确保了儿童ILD最终的病因诊断。期待将来我国儿童ILD协作组建立儿童ILD登记体系和专业网站,推进儿童ILD的专业宣讲、MDT会诊、疑难病例定期重新评估等全国的临床协作。

四、对我国儿童ILD指南修订的启示
儿童ILD与成年人ILD的疾病谱明显不同。

在成人 ILD 的病因诊断程序中,如果综合临床、放射和支气管镜等检查进行 MDT 会诊仍不能确定病因者,应考虑进行组织病理学评估^[14]。除了诊断和确定 ILD 病因的目的,肺活检也帮助识别 ILD 的炎症和(或)纤维化成分,为临床应用抗炎、免疫抑制和抗纤维化药物提供依据。因此,成人 ILD 仍遵循“临床-影像-病理”的诊断模式,肺活检是重要的检查。但是儿童实施肺活检比较困难,其诊断价值受到限制。随着分子诊断学的进展和应用,近年来基因相关儿童 ILD 的报道逐渐增多,并且病因从最初关注的表面活性物质功能障碍疾病^[12, 15-18],扩展到了免疫缺陷病、自身免疫或自身炎症性疾病以及遗传代谢性疾病等^[11, 19-22]。Tang 等^[9]报道单中心 133 例 >2 岁儿童 ILD,基因检测对最终确诊的贡献为 15%,基因相关的儿童 ILD 主要是原发性免疫缺陷病相关性 ILD、代谢性疾病相关性 ILD 和表面活性物质功能障碍疾病。随着分子生物学的进展,新的儿童 ILD 致病基因将不断被发现,如新近报道 RAB5B 基因可导致肺表面活性物质功能障碍^[23]。因此诊断程序把基因检测放在肺活检之前,我国学者也提出了儿童 ILD 的诊断模式从“临床-影像-病理”向“临床-影像-基因-病理”转变^[13],这可为将来我国指南的修订提供参考。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质病. 儿童肺间质疾病诊断程序专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(2): 101-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.02.005.
- [2] Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases[J]. J Clin Med, 2022, 11(6): 1747. DOI: 10.3390/jcm11061747.
- [3] Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children[J]. Thorax, 2015, 70(11): 1078-1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
- [4] Nathan N, Griese M, Michel K, et al. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease[J]. Eur Respir Rev, 2023, 32(167): 220188. DOI: 10.1183/16000617.0188-2022.
- [5] Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3): 376-394. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
- [6] Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children[J]. Eur Respir J, 2004, 24(4): 686-697. DOI: 10.1183/09031936.04.00089803.
- [7] Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(11): 1120-1128. DOI: 10.1164/rccm.200703-3930C.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性实质性肺疾病/间质性肺疾病协作组. 中国儿童间质性肺疾病的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(10): 734-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.10.006.
- [9] Tang X, Li H, Liu H, et al. Etiologic spectrum of interstitial lung diseases in Chinese children older than 2 years of age[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 25. DOI: 10.1186/s13023-019-1270-7.
- [10] Griese M, Seidl E, Hengst M, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU)[J]. Thorax, 2018, 73(3): 231-239. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210519.
- [11] 陈杰华, 鲍燕敏, 李志川, 等. 以肺间质疾病为主要表现的免疫缺陷病六例分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 228-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.013.
- [12] Chen J, Nong G, Liu X, et al. Genetic basis of surfactant dysfunction in Chinese children: a retrospective study[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(8): 1173-1181. DOI: 10.1002/ppul.24334.
- [13] 陈慧中. 儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病诊治现状与挑战[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(5): 721-724. DOI: 10.12182/20210960101.
- [14] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases[J]. Lancet, 2022, 400(10354): 769-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
- [15] 陈杰华, 郑跃杰. 脑-肺-甲状腺综合征二例[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(10): 847-849. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200118-00039.
- [16] 陈响, 张炳东, 谭志军, 等. 全肺灌洗技术治疗遗传性肺泡蛋白沉积症 1 例[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(4): 350-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211223-01073.
- [17] 刘静, 陈杰华, 王宇清, 等. 肺表面活性物质蛋白 C 基因 218 位点变异致婴幼儿肺间质疾病七例临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 21-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.007.
- [18] 鲍燕敏, 杨琴, 易秋维, 等. ABCA3 基因变异所致儿童弥漫性肺间质病随访 4 年 1 例[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(2): 149-150. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210617-00510.
- [19] 张蕾, 田利远. 家族遗传性 STING 相关的婴儿期发病血管病 1 例[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8): 832-834. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.017.
- [20] 陈杰华, 李志川, 王文建, 等. STAT3 功能增强综合征引起的儿童间质性肺病 1 例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2023, 5(1): E00417. DOI: 10.3760/cma.j.cmc.2023.e00417.
- [21] Liu J, Peng Y, Zhou N, et al. Combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia presenting predominantly with late-onset diffuse lung disease: a case series of four patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 58. DOI: 10.1186/s13023-017-0610-8.
- [22] 杨琴, 马红玲, 郑跃杰. 以肺间质疾病为主要表现的赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 60-62. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.014.
- [23] Huang H, Pan J, Spielberg DR, et al. A dominant negative variant of RAB5B disrupts maturation of surfactant protein B and surfactant protein C[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(6): 2105228119. DOI: 10.1073/pnas.2105228119.

