

# 肺癌术后特发性肺纤维化急性加重抢救成功 病例报道

黄川 吴青峻 马超 焦鹏 孙耀光 佟宏峰

**【摘要】**特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种病因不明、慢性进行性、纤维化性间质性肺病, 与肺癌关系密切, 肺切除术后易出现IPF急性加重 (acute exacerbation of IPF, AE-IPF), 病情进展迅速, 缺乏有效治疗, 预后极差。本文报道1例肺癌术后AE-IPF典型病例, 总结其诊治要点, 以提高临床医师对肺癌手术后AE-IPF的重视。

**【关键词】** 肺肿瘤; 肺切除术; 特发性肺纤维化; 急性加重

## Successful Rescue of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis after Surgery for Lung Cancer: Case Report

Chuan HUANG, Qingjun WU, Chao MA, Peng JIAO, Yaoguang SUN, Hongfeng TONG

Department of Thoracic Surgery, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine,

Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Hongfeng TONG, E-mail: tonghf0355@163.com

**【Abstract】** Idiopathic Pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive, fibrotic interstitial lung disease with unknown cause, which is closely related to lung cancer. A serious complication called Acute exacerbation of IPF (AE-IPF) is prone to occur after lung resection. It progresses rapidly without effective treatment and has a poor prognosis. A typical case of AE-IPF after lung cancer surgery was reported, and its clinical characteristics, imaging features, diagnosis and treatment were summarized.

**【Key words】** Lung neoplasms; Idiopathic pulmonary fibrosis; Acute exacerbation; Pneumonectomy

### 1 一般资料

**1.1 病例资料** 患者男性, 60岁, 体检发现右肺上叶结节, 平素间断干咳, 无咳痰、咯血、胸痛、发热等不适, 双肺野外周可闻及少量干啰音, 余无异常。

既往史: 30年前当防化兵时曾长期接触有毒化学物质, 发现特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 病史20余年, 呼吸科规律随诊, 每年复查胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 显示IPF病情缓慢进展, 未用药。2型糖尿病史18年, 平素规律使用降糖药物+胰岛素, 血糖控制良好。冠状动脉粥样硬化型心脏病史5年, 冠脉造影显示左前降支、右冠状动脉轻度狭窄, 口服阿司匹林 (100 mg/d)、降脂药物。吸烟史50年, 3包/d, 戒

烟1周, 否认饮酒史。

完善相关检查, 肺功能: 第1秒用力呼气量 (forced expiratory volume in the first second, FEV<sub>1</sub>) 2.05 L, FEV<sub>1</sub>占预计值百分比 (FEV<sub>1</sub>%) 69%, 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 2.54 L, FVC占预计值百分比 (FVC%) 66%, FEV<sub>1</sub>/FVC 80%, 肺活量百分比 (vital capacity, VC) 67%, 一氧化碳弥散量 (diffusion capacity for carbon monoxide of lung, DLCO%) 67%。动脉血气: 动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) 93 mmHg, 动脉血二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide in artery, PaCO<sub>2</sub>) 38 mmHg, 氧饱和度98%。腹部超声、头颅核磁、骨扫描等肿瘤分期检查未见远处转移 (图1)。

手术方式: 2015年10月14日在全身麻醉下行单操作孔胸腔镜右肺上叶切除、系统性淋巴结清扫术, 手术顺利, 病理为小细胞肺癌, 侵犯脏层胸膜, 第10组淋巴结可见转移癌, 病理分期: pT2aN1M0, IIb期。

**1.2 术后转归** 术后第1天患者病情平稳, 少量咳痰, 无明显

作者简介: 100730 北京, 北京医院胸外科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 (通讯作者: 佟宏峰, E-mail: tonghf0355@163.com)

胸闷、憋气，顺利恢复饮食、下床活动，体温正常，双肺野外周可闻及少量散在湿啰音，余肺野呼吸音清，脉搏氧饱和度 (pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) 为95%-100%。胸片 (图2A) 显示双肺透光度减低，肺纹理增粗、紊乱。

术后第2天患者胸闷、气短、心悸症状逐渐加重，咳少量黄白色粘痰，SpO<sub>2</sub>为90%-96%，双肺湿啰音较前明显、范围增大。予以床旁协助患者拍背咳痰，雾化吸入3次/d，抗生素升级至哌拉西林舒巴坦，强心、利尿，皮下注射低分子肝素抗凝，术后输液限速≤150 mL/h，控制输液量，术后第1天入量3,395 mL、尿量1,600 mL、胸腔引流量400 mL，第2天入量2,865 mL、尿量1,850 mL、胸腔引流量400 mL，第3天入量1,950 mL、尿量1,000 mL、胸腔引流量400 mL。

术后第2天夜间至第3天上午，患者咳嗽增多，咳白黏痰，呼吸困难进展迅速，双肺野可闻及广泛吸气末爆裂音，体温最高39.5 °C，无寒战，心率95次/min-110次/min，鼻导管吸氧难以维持，储氧面罩吸氧状态下SpO<sub>2</sub>仅达88%-94%。动脉血气：PaO<sub>2</sub> 54 mmHg，PaCO<sub>2</sub> 34 mmHg。血常规：白细胞13.62×10<sup>9</sup>/L，中性粒细胞百分比78.4%，嗜酸性粒细胞百分比2%。B型钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 421 pg/mL (正常<125 pg/mL)。复查胸片 (图2B) 显示双肺透光度较前减低，双肺纹理较前增粗。

经过上述氧疗、祛痰、强心、利尿等治疗，患者呼吸困难不仅未能缓解、反而迅速加重。为协助诊断，急诊行胸部CT (图3) 显示双肺多发小叶间隔增厚、磨玻璃影、网格影及索条影，为新出现，以双下肺为著。

### 1.3 诊断与鉴别诊断

**1.3.1 诊断** 特发性肺纤维化急性加重；I型呼吸衰竭；右肺上叶小细胞癌；右肺上叶切除术后；糖尿病；冠心病。

诊断依据：患者既往有明确IPF病史，术前IPF病情稳

定，肺切除术后2天-3天内出现快速进展的呼吸困难，双肺可闻及吸气末爆裂音，胸部CT显示在原有IPF影像改变基础上出现新的、双肺分布的小叶间隔增厚、磨玻璃影、网格影及索条影，以上符合IPF急性加重 (acute exacerbation of IPF, AE-IPF) 的诊断标准。

### 1.3.2 鉴别诊断

**1.3.2.1 肺部感染** 肺切除术后可因咳嗽咳痰无力、气道分泌物潴留、肺阻塞不张等因素导致肺部感染，气道分泌物可查到细菌。本患者术后咳痰有力，无气道分泌物潴留，胸片和CT未见肺不张，治疗过程中反复留取气道分泌物涂片和细菌培养，均未见细菌，可以排除肺部感染。

**1.3.2.2 左心衰、心源性肺水肿** 心功能差的患者行较大范围肺切除术后，可因输液速度过快、循环容量过负荷导致心功能不全，诱发心源性肺水肿，可表现为呼吸困难、I型呼吸衰竭。本患者虽合并有冠心病，但术前心功能尚好，围术期输液速度管理严格，无循环容量过负荷，病情加重时复查心功能指标基本正常，可以排除急性左心衰导致的肺水肿。

**1.3.2.3 急性肺栓塞** 外科大手术后可因血管内皮损伤、凝血功能亢进、使用止血药物、长期卧床等因素增加深静脉血栓、急性肺栓塞发生率，可表现为急性呼吸困难、I型呼吸衰竭。本患者围术期未使用止血药物，术后抗凝治疗及时，无长期卧床，下地活动良好，病情加重时复查血D-二聚体无明显升高，基本可以排除急性肺栓塞。

综合以上，经胸外科、呼吸与危重症医学科、影像科的多学科讨论，诊断为AE-IPF。

### 1.4 治疗情况及治疗转归

**1.4.1 治疗情况** 为改善急性肺间质炎症，术后第3天上午开始糖皮质激素治疗，方案：甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注

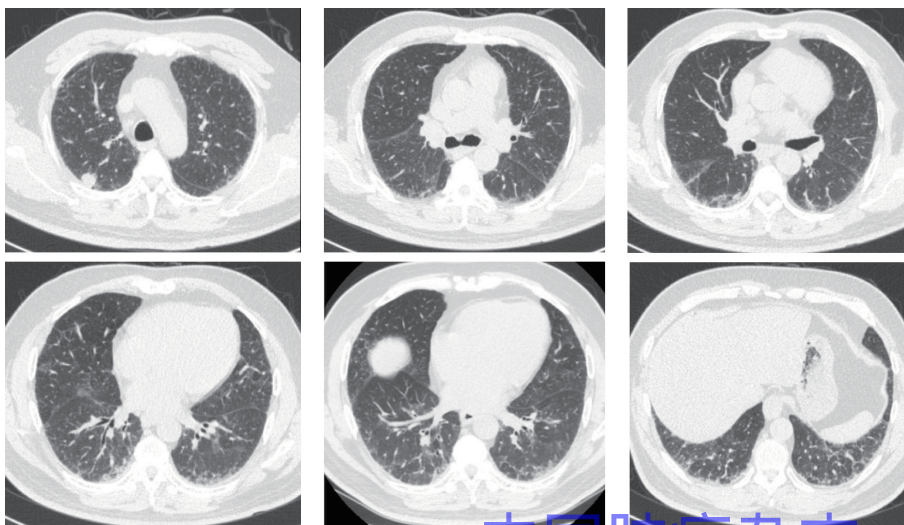


图1 胸部CT (术前)：右肺上叶胸膜下类圆形结节影，直径1.6 cm；双肺多发小叶间隔增厚、磨玻璃影、网格影及索条影，以双下肺为著，符合双肺间质纤维化。

Fig 1 Chest CT (preoperative) : subpleural nodules in the upper lobe of the right lung, 1.6 cm in diameter; There were multiple interlobular septal thickening, ground glass shadow, mesh shadow and cable shadow in both lungs, especially in both lower lungs. CT: computed tomography.

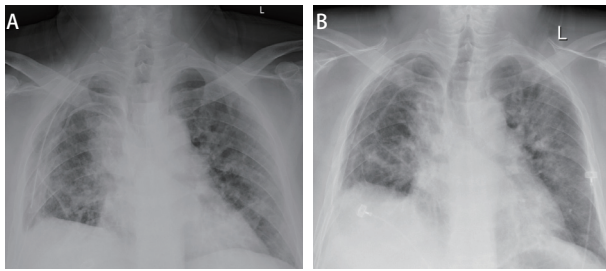


图2 胸片。A: 术后第1天上午, 床旁坐位胸片, 双肺透光度减低, 双肺纹理增粗; B: 术后第3天上午, 床旁坐位胸片, 双肺透光度减低, 双肺纹理增粗。

Fig 2 Chest radiograph. A: On the morning of the 1<sup>st</sup> postoperative day, chest radiograph at bedside showed reduced translucency and thickening of both lungs; B: On the morning of the 3<sup>rd</sup> postoperative day, chest radiograph at the bedside showed reduced translucency and thickened texture of both lungs.

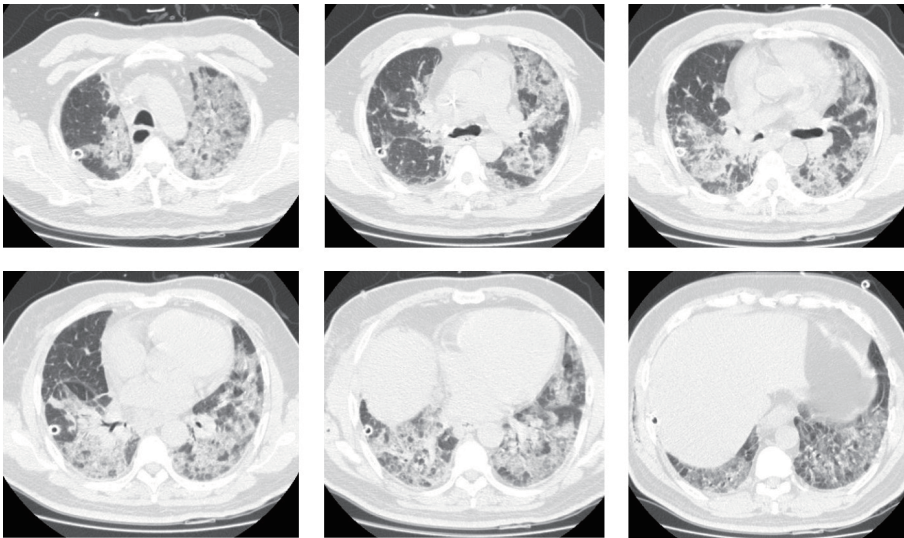


图3 胸部CT (术后第3天): 双肺多发小叶间隔增厚、磨玻璃影、网格影及索条影, 为新出现, 以双下肺为著。

Fig 3 Chest CT (postoperative day 3): Multiple thickening of interlobular septa in both lungs, ground glass shadows, grid shadows and cable shadows, which appeared newly after surgery, especially in both lower lungs.

(第1天40 mg/d, 第2天80 mg/d, 第3天160 mg/d, 第4天-5天120 mg/d, 第6天-第8天80 mg/d, 第9天-第11天60 mg/d, 第12天-第23天40 mg/d), 此后改为醋酸泼尼松口服 (40 mg/d, 每2周减量5 mg), 最终于术后3个月将口服激素减量至停药。

治疗期间使用无创呼吸机辅助通气4天, 呼吸改善后改用储氧面罩吸氧, 病情稳定后改用鼻导管吸氧。比阿培南、盐酸莫西沙星抗感染治疗1周, 期间反复行痰细菌培养均为阴性, 随后停用抗生素。

**1.4.2 治疗转归** 患者呼吸困难逐渐缓解, 双肺野爆裂音减轻, 病情明显改善。糖皮质激素治疗后2周、4周、3个月分别复查胸部CT (图4、图5、图6) 显示双肺间质炎症逐渐吸收、减少。最终患者恢复良好, 术后第40天顺利出院, 于肿瘤科完成术后辅助化疗。

## 2 讨论

IPF是一种病因不明、慢性进行性、纤维化性的间质性肺病, 表现为进行性加重的呼吸困难, 伴限制性通气功能障碍和气体交换障碍, 导致低氧血症, 预后较差<sup>[1]</sup>。IPF合并肺癌的发病率可达10%-17%, 以男性、吸烟者居多, 多

发生于肺外周纤维化明显的区域<sup>[2]</sup>。本例患者有IPF病史20余年, 胸部CT发现肺外周占位, 应警惕IPF合并肺癌, 微创手术切除肺部病灶则兼顾了诊断和治疗的作用。

通常IPF进展缓慢, 但部分患者可在病情相对稳定的情况下出现病情急剧恶化, 称之为AE-IPF, 其最突出症状为快速进展的呼吸困难, 肺部常可闻及吸气末爆裂音 (velcro啰音), 胸部CT表现为在原有IPF影像改变基础上出现新的、双肺分布的磨玻璃阴影或实变阴影, 应注意排除肺部感染、左心衰、肺栓塞和其他原因引起的急性肺损伤。本例患者术前IPF病情稳定、缓慢进展, 术后2天-3天内出现不明原因、快速进展的呼吸困难, 伴顽固性低氧血症, 相关检查可排除心衰、肺栓塞、肺部感染, 结合胸部CT特点, 符合AE-IPF诊断。

IPF合并肺癌患者行支气管镜检查 and 镜下治疗、肺活检、肺切除、胸部放疗等均可诱发AE-IPF<sup>[3]</sup>, 发生率可达12%-27%, 预后很差, 死亡率达30%-100%<sup>[4]</sup>。AE-IPF多发生于术后第2-第10天, 不仅累及术侧肺, 更有超过60%患者累及双侧肺, 男性、既往曾发生过AE-IPF、肺切除范围大、胸部CT表现为典型肺纤维化、血清涎液化糖链抗原-6>1,000 U/mL、FEV<sub>1</sub>%≤80%、肺弥散功能降低等均增加肺切除术后AE-IPF风险, 肺叶、双肺叶、全肺切除术后AE-



图4 胸部CT(糖皮质激素治疗2周后): 双肺弥漫斑片状磨玻璃影较前减少。

Fig 4 Chest CT (after 2 weeks of glucocorticoid treatment): Diffuse patchy ground glass shadows in both lungs were significantly reduced compared to before treatment.

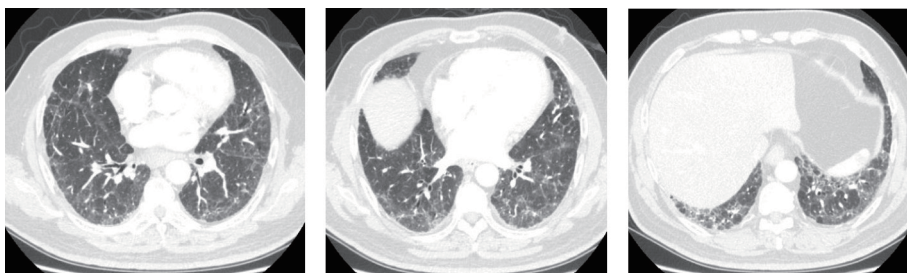


图5 胸部CT(糖皮质激素治疗4周后): 双肺弥漫斑片状磨玻璃影较前明显减少。

Fig 5 Chest CT (after 4 weeks of glucocorticoid treatment): Diffuse patchy ground glass shadows in both lungs were significantly reduced compared to before treatment.



图6 胸部CT(糖皮质激素治疗3个月后): 双肺弥漫斑片状磨玻璃影较前明显减少。

Fig 6 Chest CT (after 3 months of glucocorticoid treatment): Diffuse patchy ground glass shadows in both lungs were significantly reduced compared to before treatment.

IPF发生率明显高于楔形切除<sup>[5,6]</sup>。因此, IPF患者接受有创诊疗措施时应谨慎衡量AE-IPF风险, 根据肺纤维化程度和心肺功能情况, 合理选择术式和切除范围, 尽量微创化、避免切除过多肺组织, 降低手术风险。

值得注意的是, 胸外科手术后AE-IPF的诊断难点在于不易早期发现, 肺叶切除术后患者多有咳嗽、胸闷、气短症状, 肺容积减少、气道分泌物阻塞、肺不张、手术部位疼痛、循环容量过负荷等因素均可导致明显的咳嗽、喘憋、呼吸困难、低氧血症等, 临床表现与AE-IPF很类似, 发病早期不易鉴别。而AE-IPF病情进展非常迅速, 若不能及时诊断和干预, 患者往往快速进展至呼吸衰竭、需机械通气, 而此时难以再行胸部CT检查以协助诊断。因此, 术前应详细询问IPF病史, 结合胸部CT影像和肺功能指标, 充分评估肺纤维化程度和进展速度, 病情严重者提前用药干预, 避免IPF病情评估不充分而极大地增加手术风险。手术后短期内出现的快速进展的呼吸困难, 应及时针对AE-IPF做鉴别诊断, 尽早行胸部CT明确诊断, 避免延误诊断和治疗。

临床上常用激素冲击(甲泼尼龙500 mg/d-1,000 mg/d)或高剂量激素治疗(泼尼松 $\geq 1$  mg/kg/d)治疗AE-IPF, 激素疗效不佳时, 可加用免疫抑制剂(如环磷酰胺、他克莫司、环孢素A等)。本例患者确诊AE-IPF后经长疗程激素治疗, 症状改善明显, 影像复查显示肺间质急性炎症逐步消退, 最终预后良好, 属治疗成功案例。对于激素的使用, 我们有以下体会: 介入时机应早, 一旦疑诊AE-IPF, 当天就应使用激素; 疗程应足, 待患者症状充分改善且经影像学证实肺间质炎症彻底缓解, 再考虑停药; 减量应慢, 病情改善后, 静脉激素应逐渐向口服激素减量和维持, 病情尚不稳定就过快减量或停药易导致肺间质炎症的再次加重, 此时即使

再增加激素用量, 效果也往往不佳。因此, 早期、足量、足疗程的糖皮质激素有助于改善AE-IPF病情, 治疗期间应谨防病情反复。

### 参考文献

- 1 Interstitial Lung Diseases Group, Respiratory Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2016, 39(6): 427-432. [中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6): 427-432.] doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.005
- 2 Jafarinezhad A, Yektakooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202360. doi: 10.1371/journal.pone.0202360
- 3 Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(7): 636-643. doi: 10.1164/rccm.200703-463PP
- 4 Chida M, Kobayashi S, Karube Y, et al. Incidence of acute exacerbation of interstitial pneumonia in operated lung cancer: institutional report and review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 18(4): 314-317. doi: 10.5761/atcs.0a.11.01839
- 5 Sato T, Kondo H, Watanabe A, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(3): 164-172. doi: 10.1007/s11748-014-0487-6
- 6 Sato T, Watanabe A, Kondo H, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(1): 64-69, 70.e1-e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.086

(收稿: 2022-03-06 修回: 2022-04-20 接受: 2022-04-21)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Huang C, Wu QJ, Ma C, et al. Successful Rescue of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis after Surgery for Lung Cancer: Case Report. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2022, 25(5): 358-362. [黄川, 吴青峻, 马超, 等. 肺癌术后特发性肺纤维化急性加重抢救成功病例报道. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(5): 358-362.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.13