

# ICS/LABA 复合吸入治疗肺纤维化合并肺气肿综合征患者的临床效果

王志强 王美华 何雪琨 于文成

(青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** **目的** 探讨糖皮质激素联合支气管扩张剂(ICS/LABA)吸入治疗肺纤维化合并肺气肿综合征(CPFE)患者的临床效果,并对不同表型(吸烟相关性 CPFE、结缔组织病相关性 CPFE)患者进行疗效比较。**方法** 对 2015—2020 年在我院诊断为 CPFE 的 172 例患者非限制性随机分为试验组和对照组,试验组 69 例 CPFE 患者给予 ICS/LABA 治疗,对照组 103 例 CPFE 患者未给予 ICS/LABA 治疗。每 3 个月门诊随访一次,规律用药 6 个月,治疗结束时对两组患者肺功能包括第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、用力肺活量占预计值的百分比(FVC%)、一氧化碳弥散量占预计值的百分比(DLCO%)、高分辨率计算机断层扫描(HRCT)影像评分及心脏超声肺动脉压力进行比较。**结果** 试验组与对照组患者 HRCT 影像评分、FEV1%、FVC%和 DLCO%和肺动脉压力治疗前后差值比较,差异有统计学意义( $Z = -11.10 \sim -9.80, P < 0.05$ );试验组吸烟相关 CPFE 亚组患者 HRCT 影像评分、FEV1%、FVC%和 DLCO%和肺动脉压力治疗前后差值与对照组吸烟相关 CPFE 亚组比较,差异均有统计学意义( $Z = -8.20 \sim -7.03, P < 0.05$ )。**结论** ICS/LABA 复合吸入对于 CPFE 患者的肺功能有一定的改善作用。ICS/LABA 干预后,吸烟相关 CPFE 患者肺功能及肺动脉压改善较显著。

**[关键词]** 特发性肺纤维化;肺气肿;糖皮质激素类;支气管扩张药;布地奈德;肺功能;肺动脉压力;药物疗法;联合;治疗结果

**[中图分类号]** R563.3;R563.9 **[文献标志码]** A

**CLINICAL EFFECT OF COMBINED ICS/LABA INHALATION IN TREATMENT OF PATIENT WITH PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA** WANG Zhiqiang, WANG Meihua, HE Xuekun, YU Wencheng (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical effect of inhaled corticosteroids/long-acting beta agonist (ICS/LABA) in the treatment of patient with pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), as well as the difference in treatment outcome between different phenotypes (smoking-related CPFE, connective tissue disease-related CPFE) patient. **Methods** A total of 172 patients who were diagnosed with CPFE in our hospital from 2015 to 2020 were randomly divided into experimental group and control group. The 69 CPFE patients in the experimental group were given ICS/LABA treatment, and the 103 CPFE patients in the control group were not given ICS/LABA treatment. The patients were followed up at the outpatient service every 3 months and were given regular medication for 6 months. At the end of treatment, the two groups were compared in terms of pulmonary function [percentage of forced expiratory volume in 1 second (FEV1%), percentage of forced vital capacity in predicted value (FVC%), and percentage of predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO%)], high-resolution computed tomography (HRCT) score, and pulmonary artery pressure measured by echocardiography. **Results** After treatment, both the experimental group and the control group had significant changes in HRCT score, FEV1%, FVC%, DLCO%, and pulmonary artery pressure ( $Z = -11.10 \sim -9.80, P < 0.05$ ). After treatment, the smoking-related CPFE subgroup in the experimental group had significant changes in HRCT score, FEV1%, FVC%, DLCO%, and pulmonary artery pressure, and there were significant differences in these indices between the smoking-related CPFE subgroup in the experimental group and the smoking-related CPFE subgroup in the control group ( $Z = -8.20 \sim -7.03, P < 0.05$ ). **Conclusion** Combined ICS/LABA inhalation can improve the pulmonary function of patients with CPFE, and after ICS/LABA intervention, the patients with smoking-related CPFE have significant improvements in pulmonary function and pulmonary artery pressure.

**[KEY WORDS]** Idiopathic pulmonary fibrosis; Pulmonary emphysema; Glucocorticoids; Bronchodilator agents; Budesonide; Pulmonary function; Pulmonary artery pressure; Drug therapy, combination; Treatment outcome

肺纤维化合并肺气肿(Combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)综合征是一种不同于肺纤维化和肺气肿的疾病<sup>[1]</sup>。患者胸部高分辨

CT(HRCT)影像学上表现为上肺的肺气肿以及下肺的肺纤维化。1974 年,AUERBACH 等<sup>[2]</sup>首先发现上肺的肺气肿和下肺的肺纤维化这两种病变在长期吸烟的尸检者中共同存在。1990 年,WIGGINS 等<sup>[3]</sup>报告了 8 例同时患有肺气肿和纤维化的患者。

随后于 2005 年, COTTIN 等<sup>[4]</sup>首次将这种疾病定义为综合征, 称之为“肺纤维化并肺气肿综合征”。根据发病原因的不同目前该疾病已分为吸烟相关 CPFE 及结缔组织病(CTD)相关 CPFE 两种表型<sup>[5]</sup>。CPFE 综合征目前尚未被充分认识, 发病机制尚不明确, 与单独发生的特发性肺纤维化(IPF)或肺气肿相比较, 肺动脉高压(发病率 47%~90%)和肺癌(发病率 46.8%)是 CPFE 患者比较常见的合并症<sup>[6]</sup>。

目前该病暂无特异性治疗方法, 总体预后较差, 临床上推荐的主要是基于特发性肺纤维化和肺气肿的治疗方案。气管舒张剂是治疗慢阻肺的核心药物, 但是否对 CPFE 患者有效目前尚不明确。有研究发现应用长效  $\beta_2$  受体激动剂对 CPFE 合并气流受限的患者可能有效<sup>[7]</sup>。激素和免疫抑制剂可能是结缔组织病合并 CPFE 的有效治疗药物, 但缺少前瞻性随机对照试验的证实<sup>[8]</sup>。本研究通过观察糖皮质激素联合支气管扩张剂(ICS/LABA)治疗 CPFE 的临床效果, 探讨 ICS/LABA 治疗 CPFE 患者的有效性, 为 CPFE 的临床治疗提供数据参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象及其分组

收集 2015 年 1 月—2020 年 6 月于我院诊断为 CPFE 的患者 172 例, 平均年龄( $66.44 \pm 8.76$ )岁。纳入患者可以伴有 CTD, 但患有过敏性肺炎、结节病、肺癌或者肺炎等疾病的患者除外。其中 CPFE 诊断依据相关文献标准<sup>[4]</sup>, 结缔组织疾病的诊断依据相关文献标准<sup>[9-14]</sup>。所有患者非限制性随机分为试验组 69 例和对照组 103 例, 其中试验组患者男 47 例, 女 22 例; 年龄 61~70 岁, 平均( $65.00 \pm 8.59$ )岁; 吸烟者占 88.4%, CTD 相关 CPFE 者占 56.5%。对照组患者男 82 例, 女 21 例; 年龄 62~75 岁, 平均( $67.00 \pm 8.69$ )岁; 吸烟者占 93.2%, CTD 相关 CPFE 者占 52.4%。两组患者一般资料比较, 差异无显著性( $P > 0.05$ )。根据病因不同对每一组患者进行亚组分组, 分别为对照组吸烟相关 CPFE 亚组(A 组)49 例, 对照组 CTD 相关 CPFE 亚组(B 组)54 例, 试验组吸烟相关 CPFE 亚组(C 组)30 例, 试验组 CTD 相关 CPFE 亚组(D 组)39 例。

### 1.2 治疗方法

两组患者若既往伴有 CTD 病变, 则常规用药不予限制, 除此之外对照组患者不接受 ICS/LABA 治疗。试验组患者给予瑞典阿斯利康公司生产的布

地奈德福莫特罗粉吸入剂( $160 \mu\text{g} : 4.5 \mu\text{g}$ , 注册证号 H20160447)进行治疗, 每日早晚各 1 次, 每次 2 吸, 观察周期为 2021 年 1 月 1 日—6 月 30 日, 每 3 个月门诊随访一次, 试验组规律用药 6 个月。

### 1.3 观察指标

分别记录各组患者治疗前及治疗 6 个月时胸部高分辨率计算机断层扫描(HRCT)影像评分及肺动脉压力及肺功能指标如第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、用力肺活量占预计值的百分比(FVC%)、一氧化碳弥散量占预计值的百分比(DLCO%)。①HRCT 影像评分的评估: 由 2 位对临床资料和组织病理学数据回避的影像科专家对 HRCT 影像进行独立阅片, 且审阅者对 CPFE 综合征和 CTD 等相关疾病未知, 当出现结果不一致情况时由第三位独立的放射专家进一步分析, 评估分值取平均值<sup>[15]</sup>。具体评分方法如下: 将全肺影像分解为 6 个区域, 分别为两侧肺野的上部、中部和下部区域, 上部区域定义为气管隆突水平以上的区域, 下部区域定义为下肺静脉水平以下的区域, 中间区域定义为上部和下部区域之间的区域, 采用半定量方法对每个区域的肺气肿和纤维化程度分别进行评估, 相应区域病变面积为 0 计分为 0, 相应区域病变面积  $< 5\%$  计分为 0.5,  $5\% \leq$  相应区域病变面积  $< 25\%$  计分为 1,  $25\% \leq$  相应区域病变面积  $< 50\%$  计分为 2,  $50\% \leq$  相应区域病变面积  $< 75\%$  计分为 3, 相应区域病变面积  $\geq 75\%$  计分为 4, 将各分解区域的肺气肿或肺纤维化得分相加即为全肺的 HRCT 影像评分结果<sup>[16]</sup>。②肺功能检测: 使用德国耶格肺功能仪(国械注进 20152070628)获取患者 FEV1%、FVC% 和 DLCO% 等结果。③肺动脉压力: 由美国 GELOGIQ P5 彩色超声扫描仪测量获取。

### 1.4 统计分析处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 计量资料采用 Shapiro-Wilk (SW) 方法进行正态性检验, 非正态计量资料采用中位数四分位数间距描述, 各组患者的治疗前一般资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 治疗前后各指标的差值如果为非正态计量数据, 采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验进行比较。定义检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 试验组与对照组患者治疗前后相关指标比较

172 例患者中共 157 例患者完成了 6 个月全程治疗, 其中试验组 6 例失访, 对照组 9 例失访。试验

组治疗过程中,仅 3 例患者出现间断可耐受性口干,其余患者均无明显不适感。两组患者 HRCT 影像评分、FEV1%、FVC%和 DLCO%和肺动脉压力治疗前后差值比较,差异有显著意义( $Z = -11.10 \sim -9.80, P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组各亚组治疗前后相关指标比较

A 组与 B 组、C 组与 D 组患者的 HRCT 影像评

分、FEV1%、FVC%以及 DLCO%各项指标的治疗前后差值比较,差异具有统计学意义( $Z = -4.66 \sim -3.51, P < 0.05$ );A 组与 C 组、B 组与 D 组患者的 HRCT 影像评分、FEV1%、FVC%、DLCO%以及肺动脉压力各项指标的治疗前后差值比较,差异均具有统计学意义( $Z = -8.20 \sim -6.56, P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后相关指标比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

Tab.1 Comparison of related indices between the two groups before and after treatment [M (P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]					
组别	FEV1%	FVC%	DLCO%	HRCT 影像评分	肺动脉压力
对照组(n=94)					
治疗前	62.4( 59.4, 63.8)	60.3( 57.9, 62.5)	60.1( 56.6, 63.1)	12.0( 11.0, 13.0)	30.0( 25.0, 35.0)
治疗 6 个月	58.7( 55.2, 60.8)	57.3( 53.6, 60.2)	56.7( 52.6, 59.4)	13.0( 12.0, 14.0)	31.0( 27.0, 38.0)
差值	-3.3(-4.4, -2.3)	-2.8(-3.9, -2.1)	-3.1(-4.5, -2.3)	1.0( 0.5, 1.5)	3.0( 2.0, 4.0)
实验组(n=63)					
治疗前	58.5( 55.1, 60.5)	55.4( 51.3, 58.5)	53.8( 48.7, 57.5)	12.5( 12.0, 14.0)	32.0( 30.0, 39.0)
治疗 6 个月	61.5( 58.9, 63.8)	58.5( 54.5, 62.5)	57.8( 52.8, 62.1)	12.0( 11.5, 12.5)	30.0( 27.0, 35.0)
差值	3.5( 2.3, 4.7)	3.0( 1.9, 4.4)	3.8( 2.8, 5.1)	-0.5(-1.5, -0.5)	-3.0(-4.5, -2.0)

表 2 两组各亚组间相关指标治疗前后差值比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

Tab.2 Comparison of related indices between the two groups before and after treatment [M (P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]						
组别	n	FEV1%差值	FVC%差值	DLCO%差值	HRCT 影像评分差值	肺动脉压力差值
A 组	45	59.4( 57.5, 61.3)	-2.4(-2.9,-1.8)	-2.7(-3.5,-2.1)	0.5( 0, 1.0)	3.0( 1.0, 4.0)
B 组	49	-3.8(-5.6,-3.1)	-3.8(-5.7,-2.4)	-3.9(-5.5,-2.8)	1.5( 0.5, 1.5)	3.0( 2.0, 5.5)
C 组	28	2.5( 1.9, 3.5)	2.5( 1.4, 3.7)	3.5( 2.5, 4.2)	-0.5(-1.0, 0)	-4.0(-4.0,-2.0)
D 组	35	4.6( 3.5, 5.6)	4.2( 2.7, 5.3)	4.6( 3.8, 5.7)	-1.5(-2.0,-0.5)	-3.0(-5.0,-1.8)

3 讨 论

CPFE 的发病机制和可能的病理生理机制目前尚未明了。目前在学术界大家较为公认的发病机制有以下 4 个方面:①CPFE 始于肺部纤维化的发生。在某些诱因的刺激下肺部首先形成气肿<sup>[17]</sup>。纤维化主要发生在肺脏基底部分,后期对上肺部牵拉作用,最终导致肺气肿的发生<sup>[18]</sup>。大约 1/3 的 IPF 患者存在 CPFE 情况,导致两者鉴别更加困难<sup>[19]</sup>。②CPFE 的发生可归因于吸烟导致的胃食管反流(GER)<sup>[6]</sup>。GER 已被证实是肺纤维化进展的危险因素。吸烟会导致肺气肿的发生,同时也会增加 GER 的发生率,间接通过增加 GER 导致肺脏纤维化的发生。目前该观点尚存在争议<sup>[20]</sup>。③CPFE 可能是一种自身免疫现象。一项多中心研究调查显示,CPFE 患者血清 ANA 及 p-ANCA 阳性比例显著高于 IPF 患者<sup>[21]</sup>。④遗传因素对 CPFE 的发生发展具有重要影响。COLLUM 等<sup>[22]</sup>研究显示,腺苷、ADORA2B 和透明质酸可导致 CPFE 的发生。另有研究发现,ABCA3 突变与 CPFE 发生具有明

显关联性<sup>[23]</sup>。CPFE 与吸烟密切相关,但吸烟在 CPFE 发展过程中的具体发病机制至今未明确<sup>[24]</sup>。CHATILA 等<sup>[25]</sup>对 607 例 CPFE 患者的研究发现,592 例为正在吸烟或曾经吸烟的患者。近年来 CPFE 已被纳入到吸烟相关性慢性肺疾病分类之中<sup>[26]</sup>。同时,目前 CTD 合并 CPFE 的病例越来越多地被发现,特别是类风湿性关节炎(RA)和系统性硬化症(SSc)患者也具有非常明显的 CPFE 肺部影像特征<sup>[27]</sup>。说明吸烟、CTD 与 CPFE 有密切关系。目前缺乏 CPFE 治疗的大规模随机对照试验数据,由于 CPFE 患者合并症复杂,预后较差。研究显示 CPFE 患者合并肺动脉高压的比例为 47%~90%,合并肺癌比例为 35.8%~46.8%,合并急性肺损伤的患者病死率为 75%,中位生存时间大约为 22 d<sup>[28]</sup>。基于 CPFE 不良的预后结果,临床上迫切需要相应的治疗药物进行干预,但遗憾的是目前对于 CPFE 综合征尚无特异性治疗药物。因此对患者进行行为干预显得尤为重要,其中首先倡导患者戒烟。氧疗适用于低氧血症的患者<sup>[29]</sup>。对于阻塞性肺疾病或肺气肿患者,吸入支气管扩张剂可能是有

效的,与短效制剂相比,长效制剂患者的依从性更好。有学者对 45 例 CPFE 患者联合吸入 ICS/LABA 进行治疗,结果表明 ICS/LABA 不仅可以改善 CPFE 患者的肺功能,且减少急性发作期间加重的频率,从而降低了疾病的严重程度<sup>[30]</sup>。CTD 合并 CPFE 的患者应首先给予 CTD 特异性治疗,通常情况以 CTD 预后为主要观察目标,相比较而言,对于 CTD 合并 CPFE 患者的联合治疗相关病例目前报道的数量较少<sup>[31]</sup>。INBUILD 和 RELIFE 临床试验结果显示,尼达尼布和吡非尼酮用于治疗进展性纤维化性间质性肺疾病(PF-ILD)患者,其用力肺活量(FVC)年下降率显著降低<sup>[32]</sup>。但是上述药物对于 CPFE 患者的临床疗效仍缺少随机对照研究的数据。尽管 IPF 的确切发病机制仍不清楚,但依据目前 IPF 发病机制中的炎症假说说明,炎症在细胞损伤和成纤维细胞过度修复中起着重要的作用<sup>[33]</sup>。同时,糖皮质激素已广泛用于慢性阻塞性肺疾病急性加重(AE-COPD)和 AE-IPF 患者的治疗<sup>[34]</sup>,但全身性糖皮质激素对于稳定期 COPD 和 IPF 患者的应用暂不作为常规推荐。CPFE 在影像学表现和肺功能特征方面均具有肺气肿的特征<sup>[35-36]</sup>。因此,CPFE 治疗药物的选择主要依据 IPF 发病机制和临床特点以及 COPD 的治疗策略。本研究即是以 ICS/LABA 作为 CPFE 的治疗药物进行研究探索和疗效评估。

本研究结果显示,ICS/LABA 治疗 CPFE 综合征具有改善患者肺功能、HRCT 影像评分以及肺动脉压力的作用。ICS/LABA 治疗对于改善吸烟相关 CPFE 患者肺功能、HRCT 影像评分较 CTD 相关 CPFE 患者显著;对照组中吸烟相关 CPFE 患者肺功能、HRCT 影像评分进展较 CTD 相关 CPFE 患者更显著。

总之,CPFE 患者具有自身特点,对 ICS/LABA 治疗的吸烟相关 CPFE 人群预后优于 CTD 相关 CPFE 患者,同时未给予 ICS/LABA 治疗的吸烟相关 CPFE 患者较 CTD 相关 CPFE 患者预后更差。本研究结果表明,ICS/LABA 类药物可能对于单纯吸烟患者更具有优势。当然本研究尚存在一定的局限性,需进一步增加样本量和长期随访。

**利益冲突声明:**所有作者声明不存在利益冲突。

**Conflicts of Interest:** All authors disclose no relevant conflicts of interest.

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL26476)。

受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**Ethics Approval and Patient Consent:** All experimental protocols in this study were reviewed and approved by The Medical Ethics Committee of The Affiliated Hospital of Qingdao University (Approval Letter No. QYFYWZLL26476). Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

**作者贡献:**王志强、于文成参与了研究设计;王志强、王美华、何雪琨参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。

**Contributions:** The study was designed by WANG Zhiqiang and YU Wencheng. The manuscript was drafted and revised by WANG Zhiqiang, WANG Meihua, and HE Xuekun. All the authors have read the last version of the paper and consented submission.

## [参考文献]

- [1] JIANG C G, FU Q, ZHENG C M. Prognosis of combined pulmonary fibrosis and emphysema: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis alone[J]. Ther Adv Respir Dis, 2019,13: 1753466619888119.
- [2] AUERBACH O, GARFINKEL L, HAMMOND E C. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: A microscopic study[J]. Chest, 1974,65(1):29-35.
- [3] WIGGINS J, STRICKLAND B, TURNER-WARWICK M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: The value of high resolution computed tomography in assessment[J]. Respir Med, 1990,84(5):365-369.
- [4] COTTIN V, NUNES H, BRILLET P Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity[J]. Eur Respir J, 2005, 26(4):586-593.
- [5] 王凌伟,周敏. 中华医学会呼吸病学分会 2020 年学术年会会议纪要[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021,44(1):76-78.
- [6] RENÉ H G, GAUTSCHI F, STEINACK C, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) clinical features and management[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16:167-177.
- [7] KITAGUCHI Y, FUJIMOTO K, HANAOKA M, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014,9:805-811.
- [8] COTTIN V, CORDIER J F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012,18(5):418-427.
- [9] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988,31(3):315-324.
- [10] Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee[J]. Arthritis Rheum, 1980, 23(5):581-590.
- [11] LEROY E C, BLACK C, FLEISCHMAJER R, et al. Sclero-



- derma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis[J]. J Rheumatol, 1988,15(2):202-205.
- [12] ALARCÓN-SEGOVIA D, CARDIEL M H. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients[J]. J Rheumatol, 1989,16(3):328-334.
- [13] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002,61(6):554-558.
- [14] TROYANOV Y, TARGOFF I N, TREMBLAY J L, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: Analysis of 100 French Canadian patients[J]. Medicine (Baltimore), 2005,84(4):231-249.
- [15] HANSELL D M, BANKIER A A, MACMAHON H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging[J]. Radiology, 2008, 246(3):697-722.
- [16] KOHASHI Y, ARAI T, SUGIMOTO C, et al. Clinical impact of emphysema evaluated by high-resolution computed tomography on idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed by surgical lung biopsy[J]. Respiration, 2016,92(4):220-228.
- [17] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, 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.
- [18] HIWATARI N, SHIMURA S, TAKISHIMA T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause[J]. Respiration, 1993,60(6):354-358.
- [19] MEJÍA M, CARRILLO G, ROJAS-SERRANO J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2009,136(1):10-15.
- [20] MÉTHOT D B, LEBLANC É, LACASSE Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2019,155(1):33-43.
- [21] TZOUVELEKIS A, ZACHARIS G, OIKONOMOU A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. BMC Pulm Med, 2013,13:31.
- [22] COLLUM S D, MOLINA J G, HANMANDLU A, et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Dis Model Mech, 2019,12(5):dmm038711.
- [23] EPAUD R, DELESTRAIN C, LOUHA M, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations[J]. Eur Respir J, 2014,43(2):638-641.
- [24] LEDERER D J, ENRIGHT P L, KAWUT S M, et al. Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-lung study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009,180(5):407-414.
- [25] CHATILA W M, HOFFMAN E A, GAUGHAN J, et al. Advanced emphysema in African-American and white patients: Do differences exist? [J]. Chest, 2006,130(1):108-118.
- [26] BALBI B, COTTIN V, SINGH S, et al. Smoking-related lung diseases: A clinical perspective[J]. Eur Respir J, 2010,35(2):231-233.
- [27] COTTIN V, NUNES H, MOUTHON L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease[J]. Arthritis Rheum, 2011,63(1):295-304.
- [28] PAPIRIS S A, TRIANTAFILLIDOU C, MANALI E D, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Expert Rev Respir Med, 2013,7(1):19-31, quiz 32.
- [29] PRICE D B, BAKER C L, ZOU K H, et al. Real-world characterization and differentiation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy classification[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014,9:551-561.
- [30] DONG F S, ZHANG Y M, CHI F Z, et al. Clinical efficacy and safety of ICS/LABA in patients with combined idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(6):8617-8625.
- [31] SOGKAS G, HIRSCH S, OLSSON K M, et al. Lung Involvement in Primary Sjögren's Syndrome——An Under-Diagnosed Entity[J]. Front Med (Lausanne), 2020,7:332.
- [32] FLAHERTY K R, BROWN K K, WELLS A U, et al. Design of the PF-ILD trial: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. BMJ Open Respir Res, 2017,4(1):e000212.
- [33] TOMIOKA H, KUWATA Y, IMANAKA K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respirology, 2005,10(4):449-455.
- [34] GAY S E, KAZEROONI E A, TOEWS G B, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Predicting response to therapy and survival[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998,157(4 Pt 1):1063-1072.
- [35] HEATHCOTE K L, COCKCROFT D W, FLADELAND D A, et al. Normal expiratory flow rate and lung volumes in patients with combined emphysema and interstitial lung disease: A case series and literature review[J]. Can Respir J, 2011,18(5):e73-e76.
- [36] SCHMIDT S L, NAMBIAR A M, TAYOB N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Eur Respir J, 2011,38(1):176-183.

(本文编辑 耿波 房建强)