

诊疗经验

移植肺后限制性移植物综合征合并碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌肺炎 1 例

花丽娟¹ 何梓芸² 杨森² 詹娜³ 郭晖⁴ 许淑云¹ 林慧庆²

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科 国家卫生健康委员会呼吸疾病重点实验室, 湖北武汉 430030

² 武汉大学人民医院胸外科, 湖北武汉 430060

³ 武汉大学人民医院病理科, 湖北武汉 430060

⁴ 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 器官移植教育部重点实验室国家卫生健康委员会器官移植重点实验室 中国医学科学院器官移植重点实验室, 湖北武汉 430030

关键词 肺移植; 限制性移植物综合征; 肺炎

中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240517

肺移植 (lung transplantation, LTx) 是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、特发性肺纤维化和囊性纤维化等终末期肺部疾病的有效治疗方法^[1]。随着外科技术、围手术期护理、免疫抑制治疗和移植后感染管理的进步, LTx 受者的一年生存率达到 80% ~ 90%^[2, 3], 但其长期生存率仍不乐观, 中位生存时间约为 6 年, 双侧 LTx 术后 10 年生存率约 41%, 单侧 LTx 术后仅 23%^[3]。慢性移植肺功能障碍 (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) 是影响 LTx 受者长期生存和生活质量的主要因素。CLAD 主要表现为 LTx 术后 3 个月出现持续进展的阻塞性或限制性移植肺功能恶化, 伴或不伴有肺部影像学改变^[1]。CLAD 主要包括闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) 和限制性移植物综合征 (restrictive allograft syndrome, RAS) 2 个主要的临床表型^[4]。其中 RAS 是相对较少的表型, 占 CLAD 的 25 ~ 35%^[5], 且 RAS 预后更差, 中位生存期仅 0.7 ~ 2.2 年^[1]。本文回顾性总结 1 例 LTx 术后发生 RAS 合并碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 肺炎的死亡病例, 并结合文献总结 RAS 的临床特征、监测预防和治疗策略, 以提高对 RAS 的认识, 为 LTx 受者的术后随访提供经验和依据。

患者男, 66 岁, 因“肺移植术后 1 年 7 个月, 进行性喘息 2 个月”入院。于 2019 年 4 月 30 日因终末期 COPD、极重度混合性通气功能障碍在当地医院胸外科接受双肺 LTx。术后正规抗排斥反应治疗, 规律口服他克莫司, 谷浓度 10 ~ 15 ng/mL, 吗替麦考酚酯 0.5g/次 bid, 醋酸泼尼松 10 mg/d; 并口服阿奇霉素 250 mg/次, 每周 3 次。术后 1 个月及 2 个月监测肺功能, 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in 1

second, FEV₁) 分别为 2.31 L 和 1.89 L; 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 分别为 2.76 L 和 2.17 L。LTx 术后 1 年受者无明显不适, 但常规复诊肺部 CT 发现双侧胸膜下多发结节影, 左肺下叶外基底段结节最为显著, 见图 1A。考虑感染性病变, 真菌可能性大, 给予抗真菌治疗 (伏立康唑 200 mg, q12h)。治疗后复查肺部 CT, 病灶未吸收, 左下肺结节稍增大, 见图 1B, 遂行 CT 引导下经皮肺穿活检, 肺组织病理提示急性肺损伤, 肺组织纤维素性渗出、纤维化, 见图 2A ~ D。血白细胞、血降钙素原、血 G 及 GM 试验、血肺肿瘤标志物均未发现明显异常。诊断仍考虑肺真菌感染可能, 继续伏立康唑抗真菌治疗, 并维持原免疫抑制治疗方案。

2020 年 10 月下旬起患者出现发热、咳嗽、少许白痰、喘息等症状, 肺部 CT 提示双肺多发斑片状及片状混浊影, 部分呈磨玻璃样混浊, 双下肺结节影较前形态明显改变, 见图 1C。支气管镜检查提示双侧支气管内较多黄白色粘稠分泌物, 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 细菌、真菌培养阴性, 基于宏基因组二代测序技术 (metagenomics next-generation sequencing, mNGS) 未发现可疑病原菌。诊断考虑肺部感染, 病毒感染可能, 遂调整抗排斥方案, 停用他克莫司和吗替麦考酚酯, 加强激素治疗, 予甲泼尼龙 40 mg/d, 连续 14 d; 后减量至 20 mg/d, 连续 8 d。同时积极抗细菌、抗病毒、抗真菌和丙种球蛋白治疗。治疗后患者症状稍好转, 体温正常, 但复查肺部 CT 提示右肺下叶后基底段结节较前进展, 新增心包积液、双侧胸腔积液和叶间积液, 见图 1D。患者未进一步接受肺功能检查。后停用抗感染治疗, 恢复常规免疫抑制药物 (他克莫司、吗替麦考酚酯和甲泼尼龙) 治疗。

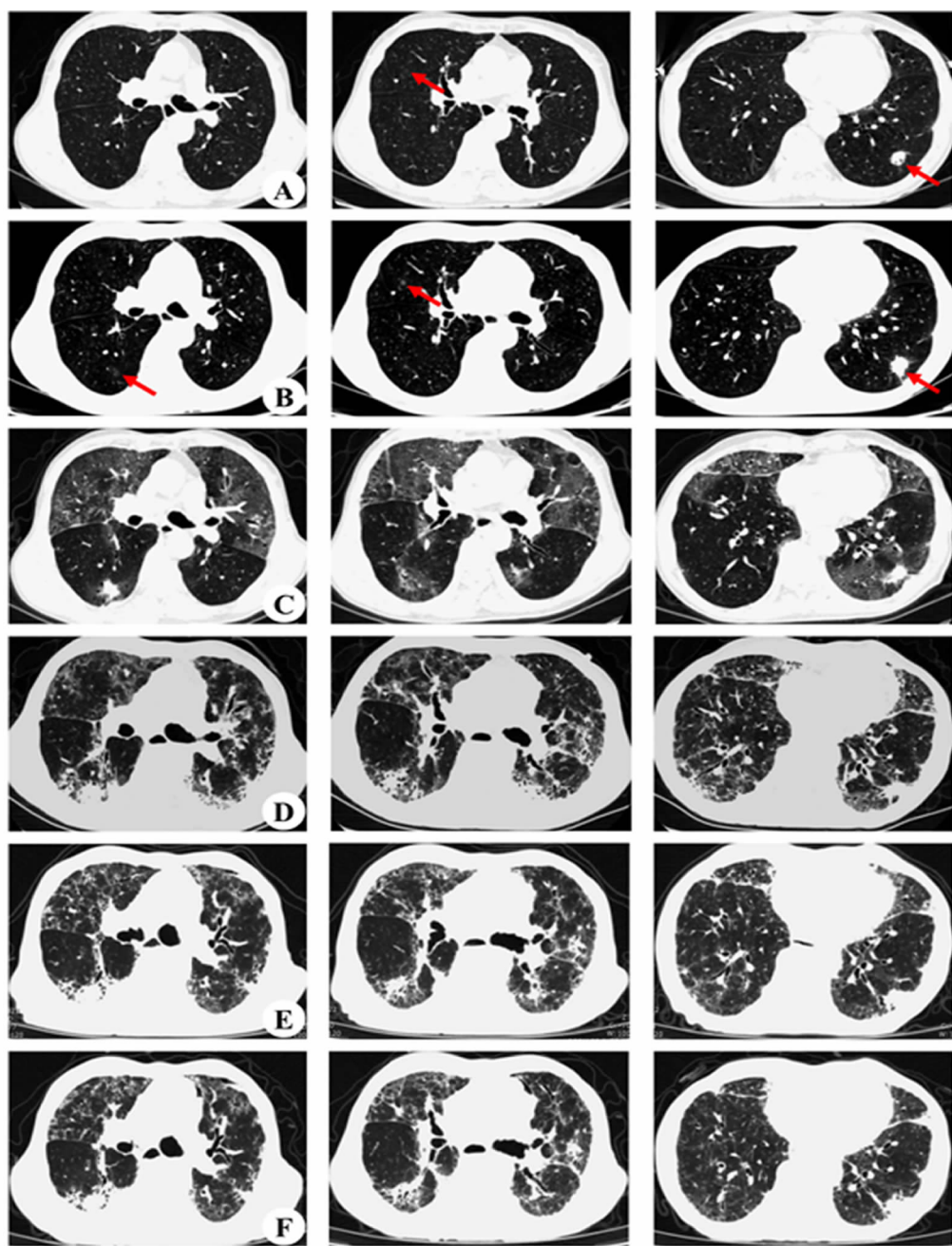


图1 移植肺高分辨率肺部CT表现(A:首发CT异常,双侧胸膜下多发结节影,红色箭头;B:经验性抗真菌治疗后,左肺下叶外基底段实性结节较前进展,边缘见毛刺征;C:第一次急性加重,双肺多发斑片状及片状混浊影;D:停用免疫抑制剂,加强激素冲击及抗感染治疗后,右肺下叶后基底段结节较前进展;E:第二次急性加重,双肺间质性改变合并感染;F:维持免疫抑制剂及抗感染治疗后,双肺持续间质性改变)

2020年12月,患者再次出现喘息加重,活动后加重,稍咳嗽,少许黄痰,无发热,无咯血,可平卧。大小便无异常,食欲稍差。就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科。入院时体格检查:体温36.8℃,呼吸频率20次/min,心率88次/min,血压139/99 mmHg。鼻导管吸氧(3 L/min)条件下,指脉氧饱和度99%,呼吸尚平稳,双肺呼吸音稍粗,未闻及明显干湿啰音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。血白细胞计数 $16.40 \times 10^9/L$,中性粒细胞

计数 $12.85 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $1.70 \times 10^9/L$ 。超敏C反应蛋白53.5 mg/L。肺部CT提示双肺间质性改变合并感染,见图1E。肺功能检查提示限制性肺通气功能障碍, FEV_1 为1.41 L,占预计值的50.6%, FVC 为1.45 L,占预计值的40.6%, FEV_1/FVC 比值为97.31%。支气管镜检查未见明显异常;BALF培养CRKP阳性,同时BALF的mNGS检出肺炎克雷伯菌序列数为7045,其他病原菌阴性。BALF的GM指数为0.7。经支气管肺活检(transbronchial lung biopsy,

TBLB)送检右肺上叶前段、后段支气管远端肺组织,组织病理提示细微动脉及细微支气管管壁少许淋巴细胞浸润,肺组织局部少许纤维组织增生,见图 2 E~F;肺组织 C4d 免疫组化染色阴性。供体特异性抗体滴度检测为阴性。

综合患者的临床症状、疾病进程、影像学、实验室及病理学特征,考虑诊断:RAS 合并 CRKP 肺炎。其诊断依据:①LTx 受者 1 年后出现呼吸困难,并呈进行性加重;②肺部 CT 提示多发结节影,逐渐进展为间质样改变;③肺功能检查提示限制性通气功能障碍,与基线水平(术后 1 个月和 2 个月肺功能 FEV₁ 和 FEV 的平均值)相比,FEV₁ 下降 32.9%,FVC 下降 41.3%;④肺组织病理学:在肺结节阶段显示急性肺损伤,肺组织纤维素性渗出、纤维化;肺部病变进展到间质样改变阶段,提示轻度的细胞排斥反应;⑤BALF 病原学检出 CRKP。

充分权衡收益与风险后,考虑先控制肺炎,同时控制 RAS 进展。对于 CRKP 肺炎,给予头孢他啶阿维巴坦治疗,后调整为联合替加环素和硫酸多粘菌素 B 治疗。对于 RAS,受者因经济问题不考虑再次 LTx,而目前无特异性的治疗方法,遂继续三药联合抗排斥治疗,他克莫司 1 mg/次 bid、吗替麦考酚酯 0.5 g/次 bid、甲泼尼龙 20 mg/d,并口服阿奇霉素 250 mg/d 抑制炎症反应,吡非尼酮 100 mg/次 tid 抗纤维化。考虑大剂量激素冲击治疗的收益可能小,导致 CRKP 肺炎加重并播散的风险高,遂未选择。治疗后患者炎症指标明显降低,然而入院后第 12 天复查肺部 CT 显示肺部间质性改变较前无明显改善,见图 1F。入院后第 21 天,受者突发胸闷、呼

吸困难,动脉血气提示 I 型呼吸衰竭,胸片提示双侧气胸,遂立即进行无创呼吸机辅助通气和双侧胸腔闭式引流治疗。入院后第 34 天受者再次出现呼吸困难,动脉血气提示 II 型呼吸衰竭,转入当地医院后死亡。

讨论 RAS 由 Sato 等^[6]首次描述,是肺功能呈限制性改变的 CLAD 表型。2019 年国际心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)肺部委员会提出 3 项标准来定义 RAS^[7]:① FEV₁ 与基线值相比持续下降 ≥20%;②肺总量(total lung capacity, TLC)与基线值相比下降 ≥10%;③肺部影像(高分辨率肺部 CT 或 X 线)存在肺实质持续的混浊影件或不伴胸膜受累。当缺少 TLC 的测量指标时,FVC 与基线值相比下降 ≥20% 亦可反映限制性肺功能改变。其中 FEV₁ 和 FVC 的基线值指术后间隔 ≥3 周的 2 次最佳 FEV₁ 和 FVC 的平均值;TLC 基线值指与最佳 FEV₁ 同时监测或临近时间监测的 2 次 TLC 的平均值^[7]。RAS 的病情进展模式可分为 3 种:急剧恶化、阶梯式进展和缓慢进展^[7]。其中阶梯式进展的 LTx 受者,病程中至少经历一次急性病情加重。急性加重期表现为突然发作或加重的呼吸急促或呼吸窘迫、需氧量增加、需要住院或机械通气^[8]。本例 LTx 受者在病程中经历两次病情急性加重,间歇期有症状的好转,病情呈现阶梯式进展。

本例 LTx 受者的 RAS 诊断延迟。首先从首发肺部 CT 改变的特征分析,依据文献报道,RAS 首发肺部 CT 异常可表现为上肺叶分布为主的散在结节影和网状影,这类受者从发现肺部 CT 异常至诊断 RAS 和移植肺失功的平均时间间隔

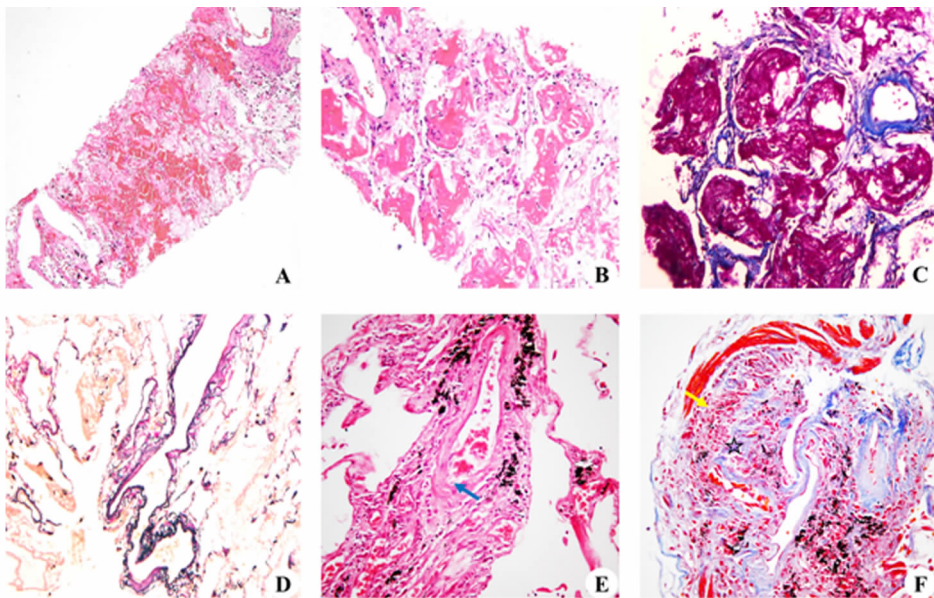


图 2 移植肺活检组织病理表现[CT 引导下肺组织穿刺活检:A:局部以肺出血为主要表现的急性肺损伤(HE 染色,×100);B:肺间质和肺泡腔内充满纤维素性渗出物(HE 染色,×200);C:肺泡间隔纤维化(Masson 染色,×100);D:局部肺泡间隔纤维组织增生(弹性纤维染色,×100)。经支气管肺活检:E:肺组织内个别细微动脉分支内皮可见极少淋巴细胞浸润,呈非常轻微的动脉内皮炎表现(蓝色箭头)(HE 染色,×400);F:肺组织内个别细微支气管黏膜上皮部分糜烂脱落,残留黏膜上皮内淋巴细胞浸润及炎症渗出(黄色箭头),局部少许纤维组织增生(星号)(Masson 染色,×400)]

分别为 13.9 和 33.5 个月,进展缓慢,最终多表现为上肺叶纤维化和肺容积损失^[9]。本例 LTx 受者肺部 CT 最初表现为双肺多发的结节影,且无明显症状,最终诊断 RAS 用时 7 个月。RAS 病例肺部 CT 的标志性特征是持续存在的多肺叶混浊影,伴或不伴有胸膜受累^[7]。主要以肺间质损害为主,表现为磨玻璃样混浊影(ground glass opacity, GGO)、肺间质纤维化和小叶间隔增厚^[6]。本例 LTx 受者在病情急性加重时肺部 CT 即呈上述表现,在无法完全排除肺部感染的情况下,停用免疫抑制剂,加强激素和抗感染治疗后,CT 征象进一步进展,更加提示肺部 CT 改变可能与免疫排斥的发生相关。

肺功能的改变是 RAS 诊断的重要依据。Sato 等^[8]研究提示在 RAS 发展过程中,肺功能在每次急性加重的间歇期,依据 FEV₁ 恢复的程度分为 4 种模式:完全恢复(与急性加重前的肺功能相比,FEV₁ 回升 > 80%)、部分恢复(FEV₁ 回升 > 20%,但仍 < 80%)、病情稳定(FEV₁ 回升或下降 < 20%)和病情进展(FEV₁ 下降 > 20%)。本病例在急性加重前及急性加重的间歇期并未接受肺功能监测,无法明确肺功能下降和治疗后的恢复程度,因此缺失了对早期 RAS 发展的监测。

病理特征对移植后排斥反应的发生提供重要依据。文献报道 RAS 最主要的病理表现,胸膜实质纤维弹性蛋白增生(pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE),主要表现为肺泡内纤维弹性蛋白增生,肺泡间隔增厚,伴或不伴有胸膜、小叶间隔的广泛纤维化,病变主要呈胸膜下,或细支气管旁和小叶间隔旁分布,与周围未受影响的肺实质之间存在明显的界限^[5-7]。弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)也是 RAS 的病理表现之一,DAD 通常先于或与 PPFE 同时发生,提示 PPFE 可能是 DAD 的晚期并发症^[5]。本例 LTx 受者在最初肺部 CT 提示异常时,移植肺穿刺活检的病理与上述表现相近,可能提示 RAS 的早期病理改变。第二次急性加重后 TBLB 病理表现仅提示移植肺存在发生排斥反应的倾向。由于单次 TBLB 获取的肺组织标本较少且受者在接受检查过程中出现氧饱和度和明显减低,咳喘加重,无法耐受进一步的活检操作,因此本次病理的表现可能只是肺部病理改变的冰山一角。

综上对 RAS 发展进程中肺部 CT、肺功能及病理改变的特征分析提示,本例 LTx 受者在随访的早期即应警惕 CLAD,特别是 RAS 的发生。RAS 肺部 CT 的改变可能先于呼吸道症状的发生,而症状急性加重时往往难以与感染相鉴别。BALF 病原学的二代测序检查是发现肺部感染和指导用药的重要方法^[10]。同时规律肺功能的监测可能提供有价值的鉴别线索。研究表明 FEV₁ 和 FVC 下降常提示 CLAD 的进展,通常在诊断 CLAD 后 6 个月内下降速度最快,FEV₁ 或 FVC 下降 ≥ 10% 与随后移植肺失功的发生独立相关^[11]。ISHLT 的最新共识建议 LTx 受者应在移植术后 3 个月和 6 个月时监测,以后应每年监测 TLC^[4]。对于第一次发现 FEV₁ 下降 ≥ 10% 的病例,应进一步完善检查以发现并治疗可能的病因,并在 4~6 周内重新评估,FEV₁ 稳定或下降非常缓慢时,建议至少每 3~4 个月监测一次肺功能^[4]。另外采取监视性活

检的手段对 LTx 受者进行规律或有指征的活检,或许更加有利于早期获得病理学证据的支持^[12]。

在目前的临床实践中,RAS 的治疗主要参照 BOS 的治疗方法,以增加现有免疫抑制方案的强度为主要方法^[7]。大剂量糖皮质激素冲击治疗亦是 RAS 常用治疗方法,但疗效尚不确定^[8]。LTx 术后阿奇霉素长期预防性治疗可改善移植术后肺功能,减轻气道炎症和 CLAD 严重程度,并改善总体生存率^[13,14]。孟鲁司特治疗具有减缓 CLAD 发病后 3 个月和 6 个月肺功能下降速率进而显著改善无进展生存期和总体生存期的作用^[15]。然而亦有研究发现孟鲁司特仅在迟发性 BOS 1 期的 LTx 受者中表现出减缓 FEV₁ 下降速率的作用,并未改善总体肺功能的恶化和移植植物失功的发生率^[16]。其他方法包括抗纤维化治疗,目前吡非尼酮和尼达尼布仅在少数病例中表现出减慢 RAS 肺功能下降速率的作用^[17]。再次移植可能是进展型 CLAD 的唯一治疗选择,然而再次移植后受者仍面临严重的肺功能恶化。RAS 病例再移植后再次发展为 RAS 的可能性很大,并且再移植后生存率依然比 BOS 病例再移植更差^[18]。本例 LTx 受者在 RAS 诊断的同时合并多重耐药菌感染,极大地限制了激素冲击疗法的使用。最终受者因发生严重气胸和呼吸衰竭而丧失治疗机会。

CLAD 是影响 LTx 受者术后长期生存的重要因素,RAS 表型可能进一步加重不良预后。本病例提示临床医生在对 LTx 受者进行随访的过程中,应当重视肺部 CT 改变、肺功能规律监测、肺组织活检病理改变和 BALF 病原学检查的重要性,规范随访流程以便密切监测受者病情变化,为及时发现 RAS 的发生和发展、早期预防、治疗和改善移植受者预后创造机会。

参考文献

- Swaminathan AC, Todd JL, Palmer SM. Advances in human lung transplantation[J]. Annu Rev Med, 2021, 72: 135-149.
- Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: lung[J]. Am J Transplant, 2020, 20 Suppl s1: 427-508.
- Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(10): 1047-1059.
- Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition diagnostic criteria and approaches to treatment-A consensus report from the pulmonary council of the ISHLT[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(5): 493-503.
- Ofek E, Sato M, Saito T, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis[J]. Mod Pathol, 2013, 26(3): 350-356.
- Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(7): 735-742.
- Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition and update of restrictive allograft syndrome-a con-

- sensus report from the pulmonary council of the ISHLT[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(5):483-492.
- 8 Sato M,Hwang DM,Waddell TK,et al. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant,2013,32(1):23-30.
- 9 Dubbeldam A,Barthels C,Coolen J,et al. Restrictive allograft syndrome after lung transplantation:new radiological insights[J]. Eur Radiol,2017,27(7):2810-2817.
- 10 吴媛媛,黄宏. 支气管肺泡灌洗液二代测序在检测肺部感染病原体中的应用[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(4):280-285.
- 11 Todd JL,Neely ML,Finlen Copeland CA,et al. Prognostic significance of early pulmonary function changes after onset of chronic lung allograft dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(2):184-193.
- 12 郭晖. 移植肺病理学诊断标准及其进展[J]. 器官移植,2022,13(1):19-31.
- 13 Li D,Duan Q,Weinkauff J,et al. Azithromycin prophylaxis after lung transplantation is associated with improved overall survival[J]. J Heart Lung Transplant,2020,39(12):1426-1434.
- 14 Van Herck A,Frick AE,Schaevers V,et al. Azithromycin and early allograft function after lung transplantation;a randomized controlled trial[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(3):252-259.
- 15 Vos R,Eynde RV,Ruttens D,et al. Montelukast in chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(5):516-527.
- 16 Ruttens D,Verleden SE,Demeyer H,et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation;a randomized controlled trial[J]. PLoS One,2018,13(4):e0193564.
- 17 Bos S,De Sadeleer LJ,Vanstapel A,et al. Antifibrotic drugs in lung transplantation and chronic lung allograft dysfunction;a review[J]. Eur Respir Rev,2021,30(160):210050.
- 18 Dawodu G,Gulati S,Bugacov H,et al. Worth a double take an in-depth review of lung retransplantation[J]. J Clin Med,2023,12(23):7418.

(2022-10-07 收稿 2024-07-08 修回)

(上接第 406 页)

- 3 Ma C,Meng K,Shi S,et al. Clinical significance of interleukin-6,total bilirubin,CD3⁺CD4⁺T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease:a cross-sectional study[J]. Eur J Med Res,2023,28(1):393.
- 4 李怡华,叶俏. 抗纤维化药物尼达尼布和吡非尼酮临床试验进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2020,38(1):62-65.
- 5 Lamb YN. Nintedanib:a review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. Drugs,2021,1(5):575-586.
- 6 Goldin JG,Lynch DA,Strollo DC,et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease[J]. Chest,2008,34(2):358-367.
- 7 Richeldi L,Cottin V,du Bois RM,et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials[J]. Respir Med,2016,113:74-79.
- 8 鞠伟威,江涛. 抗纤维化药物治疗结缔组织病相关间质性肺病临床研究进展[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(4):152-156.
- 9 艾学才. 小剂量糖皮质激素与 N-乙酰半胱氨酸联用对特发性肺纤维化的有效性和安全性[J]. 中国药业,2016,25(13):19-21.
- 10 Jee AS,Corte TJ. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease (CTD-ILD)[J]. Drugs,2019,79(14):1511-1528.
- 11 丁旻,李佳旻,洪群英,等. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化的长期疗效及安全性:单中心参与 INPULSIS 及 INPULSIS ON 的系列病例分析[J]. 复旦学报(医学版),2022,49(3):395-401.
- 12 孙宇新,黄慧. 尼达尼布治疗进展性纤维化间质性肺疾病 INBUILD 试验的亚组分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(6):552.
- 13 邓泽,戴新平. 吡非尼酮联合尼达尼布治疗特发性肺纤维化患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(11):1174-1176.
- 14 Richeldi L,du Bois RM,Raghu G,et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med,2014,370(22):2071-2082.
- 15 Higuero Sevilla JP,Memon A,Hinchcliff M. Learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Arthritis Res Ther,2023,25(1):118.
- 16 Boutel M,Boutou A,Pitsiou G,et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with connective tissue disease-interstitial lung disease:a real-world single center experience[J]. Diagnostics (Basel),2023,13(7):1221.
- 17 黄慧,李惠萍,文富强,等. 尼达尼布在特发性肺纤维化患者中的长期安全性和有效性:INPULSIS-ON 研究中国亚组分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2023,46(3):245-250.
- 18 Spagnolo P,Distler O,Ryerson CJ,et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs)[J]. Ann Rheum Dis,2021,80(2):143-150.
- 19 陈海红,杨军,陈召慧,等. 抗肺纤维化药物尼达尼布的研究进展[J]. 中国新药杂志,2020,29(10):1131-1135.

(2023-12-26 收稿 2024-01-17 修回)