文章编号: 1000-2812 (202×) ××-××××-10

病毒感染后间质性肺疾病急性加重诊疗方案 专家共识

陈 昶^{1a}, 张文宏², 陈尔真³, 宋振举⁴, 李 谦², 张晓林⁵, 韩威力⁶, 彭桂林⁷,
王思桦⁸, 沙 巍^{1b}, 褚海青^{1c}, 谢惠康^{1d}, 马敏杰⁹, 张 昊¹⁰, 杨明磊¹¹,
周永新¹², 李 冰^{1c}, 艾静文²

1 同济大学附属上海市肺科医院 a 胸外科, b 结核科, c 呼吸与危重症医学科, d 病理科, 上海 200433;
2 复旦大学附属华山医院 感染科, 上海 200040; 3 上海交通大学医学院附属瑞金医院 重症科, 上海 200025;
4 复旦大学附属中山医院 急诊科, 上海 200032; 5 上海市公共卫生临床中心 呼吸与危重症医学科, 上海
201058; 6 浙江大学医学院附属第一医院 心胸外科, 浙江 杭州 310003; 7 广州医科大学附属第一医院 胸外科,
广东 广州 510120; 8 华中科技大学同济医学院附属协和医院 胸外科, 湖北 武汉 430022; 9 兰州大学
第一附属医院 胸外科, 甘肃 兰州 730000; 10 徐州医科大学附属医院 胸外科, 江苏 徐州 221004;
11 中国科学院大学宁波华美医院 胸外科, 浙江 宁波 315010; 12 上海市同济医院 胸外科, 上海 200072

摘要: 间质性肺疾病急性加重 (AE-ILD) 是一种临床急危重症, 其特征为间质性肺病的病情急剧恶化, 通常由感染、环境暴露及药物毒性等多种因素诱发。近年来, 病毒感染, 特别是新型冠状病毒和甲型流感病毒引发的 AE-ILD 备受关注。临床研究表明, 病毒感染显著增加了 AE-ILD 患者 90 d 内的死亡率和并发症发生风险。建立 AE-ILD 的规范化诊疗体系已成为呼吸病学领域的重要挑战, 而与病毒感染相关的 AE-ILD 的临床管理仍存在诸多未满足的医疗需求。因此, 本文将基于国内、外的循证医学证据, 探讨病毒感染后 AE-ILD 的患病率、影像学特征、诊断、治疗和预防等方面的临床方案。

关键词: 间质性肺疾病; 急性加重; 病毒感染; 多学科团队; 治疗方案; 专家共识

中图分类号: R563.1 **文献标识码:** A

Expert consensus on standardized diagnosis and treatment of acute exacerbation of interstitial lung disease following viral infection

CHEN Chang^{1a}, ZHANG Wenhong², CHEN Erzhen³, SONG Zhenju⁴, LI Qian²,
ZHANG Xiaolin⁵, HAN Weili⁶, PENG Guilin⁷, WANG Sihua⁸, SHAWei^{1b},
CHU Haiqing^{1c}, XIE Huikang^{1d}, MA Minjie⁹, ZHANG Hao¹⁰,
YANG Minglei¹¹, ZHOU Yongxin¹², LI Bing^{1c}, AI Jingwen²

1 a Department of Thoracic Surgery, b Department of Tuberculosis, c Department of Respiratory and Critical Care Medicine, d Department of Pathology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China; 2 Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 3 Department of Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 4 Department of Emergency Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

收稿日期: 2025-05-03 修回日期: 2025-05-26 接受日期: 2025-06-01

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2024YFC3044600); 国家科技重大专项项目 (2024ZD0529000)

作者简介: 陈 昶, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士, 国务院特殊津贴获得者, 入选“国家百千万人才工程”计划、上海领军人才培养计划、国家卫生健康突出贡献中青年专家, 研究方向为肺纤维化和肺癌, e-mail: chenthoracic@163.com

5 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201058, China; 6 Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 7 Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 8 Department of Thoracic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China; 9 Department of Thoracic Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 10 Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; 11 Department of Thoracic Surgery, Ningbo Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo, Zhejiang 315010, China; 12 Department of Thoracic Surgery, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200072, China

Abstract: Acute exacerbation of interstitial lung disease (AE-ILD) is a critical clinical condition characterized by a rapid deterioration of the underlying interstitial lung disease, often triggered by various factors such as infections, environmental exposures and drug toxicity. In recent years, viral infections, particularly those caused by the novel coronavirus and the H1N1 influenza virus, have drawn significant attention in relation to AE-ILD. Clinical studies have shown that viral infections markedly increase the mortality and complication risks for AE-ILD patients within 90 days. Currently, establishing a standardized diagnosis and treatment system for AE-ILD has become a significant challenge in the field of respiratory medicine, and there remain many unmet medical needs regarding the clinical management of AE-ILD associated with viral infections. Therefore, this article explored the prevalence, imaging characteristics, as well as the diagnosis, treatment, and prevention of AE-ILD following viral infections, based on evidence from domestic and international studies.

Keywords: interstitial lung disease; acute exacerbation; virus infection; multidisciplinary team; therapeutic scheme; expert consensus

间质性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of interstitial lung disease, AE-ILD) 指慢性纤维化性间质性肺病患者呼吸功能迅速恶化 (呼吸困难和低氧血症明显加重), 同时伴有新的、广泛的肺泡损伤, 并且影像学表现为原有纤维化病变基础上新发弥漫性、双侧磨玻璃样改变、肺实变, 病情迅速恶化, 发生呼吸衰竭甚至死亡, 其病理学表现为在原有肺间质病变基础上叠加弥漫性肺损伤^[1-3]。该病症可由多种诱因触发, 包括机会性感染、环境污染暴露以及药物不良反应等^[4]。研究^[5]表明, AE-ILD 不仅导致肺功能障碍, 还可能加速疾病向终末期肺纤维化进展。因此, 构建标准化的早期预警及干预体系具有重要临床价值。

呼吸道病毒感染已被确认是 AE-ILD 的重要触发机制, 包括新型冠状病毒、H1N1 流感病毒和呼吸道合胞病毒等^[6-10]。其中, 新型冠状病毒的致病作用尤为显著。研究^[2, 11-12]表明, 新型冠状病毒感染与特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 及结缔组织病相关的间质性肺病急性加重密切相关。同时, 新型冠状病毒感染

使 AE-ILD 患者的 90 d 内的死亡率显著增加, 以及严重并发症发生率显著上升^[2, 12]。此外, 研究^[13-14]显示新冠疫苗接种也与 AE-ILD 相关。

当前 AE-ILD 诊疗存在以下问题: 诊断标准不统一 (如是否需排除感染), 影像学判读差异大; 病因筛查不足 (病毒检测率低, 忽视疫苗影响); 治疗不规范 (激素滥用或剂量混乱, 免疫抑制剂无共识, 抗纤维化药物证据不足)。这些问题导致误诊、治疗延误及预后恶化, 需制定标准化流程改善临床决策。同时, 病毒感染相关间质性肺炎的临床管理也存在诸多未满足的医疗需求。为此, 我们邀请国内间质性肺炎领域的专家并组成共识编写组, 充分收集临床意见, 并基于国内、外的指南和临床研究数据, 经过多次讨论, 探讨病毒感染后 AE-ILD 的发病机制、影像学特征、诊断、治疗及预后等。我们的目标是提升对病毒感染后 AE-ILD 的认识, 为临床决策提供依据, 提高临床救治水平。本共识的目标用户为医疗机构的呼吸专科医生、内科医生、全科医生及其他相关科室人员。

1 专家共识的制订过程

本共识的制定严格遵循世界卫生组织发布的文献[15]和文献[16],并参考了卫生保健实践指南的报告条目^[7]和指南研究与评价工具^[8]的核心要素,确保内容具备科学性、透明度与可操作性。

1.1 工作组构成与职责分工

本共识制定团队包括指导委员会、秘书组、证据评价组、共识专家组和外部审阅组。指导委员会负责总体监督和全文审定;秘书组负责组织会议、汇总专家意见、撰写初稿;证据评价组承担文献评估与分级;共识专家组由呼吸、胸外、感染、重症及药学等领域专家组成,主要提出临床问题并达成推荐意见;外部审阅组由未参与共识起草的专家构成,对初稿进行独立审阅反馈。

1.2 利益冲突处理

所有工作组成员需申报近3年内的潜在学术与经济利益冲突,秘书组对申报情况进行分析并根据影响程度制定相应管理策略,确保共识内容的客观性。

1.3 共识使用者与目标人群

本共识面向各级医疗机构中涉及AE-ILD管理的临床专业人员,推荐适用于已明确为病毒感染诱发的AE-ILD患者。

1.4 共识范围及优先临床问题的确定

在首轮专家会议基础上,明确本共识聚焦病毒感染后AE-ILD管理的10个核心临床问题,涵盖流行病学特征、诊断、影像表现、治疗策略与预防等方面。

1.5 证据检索与筛选

证据组依据人群、干预、对照、结局的原则,系统检索PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,纳入的研究类型包括指南、系统评价、随机对照试验、非随机对照试验和队列与病例对照研究等,时间为2020年1月—2024年1月,语言为中文与英文。检索词包括:“病毒感染”“新型冠状病毒感染”“H1N1”“AE-ILD”“肺纤维化”,结合“诊断”“检测”“治疗”和“预防”。

1.6 文献筛选

每个临床问题的纳入文献由2名证据评价组成员独立筛选并交叉核查,若有分歧则通过讨论或第三方决策解决,确保纳入文献质量。

1.7 证据分级和推荐强度分级

采用2009版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对证据整体质量和推荐强度进行分级^[9],保证共识建议的循证依据和临床可行性,见表1。

表1 2009牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	随机对照试验的系统评价
	1b	结果可信区间小的随机对照试验
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究(包括低质量的随机对照试验,如失访率>20%者)
	2c	基于患者结局的研究
C	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
D	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
	5	专家意见(即无临床研究支持,仅依据基础研究或临床经验的推测)

对于因以下任一原因导致无法得出确定性结论的证据,使用者可以在证据级别后加上“-”,这类证据不具有确定性,只能获得D级推荐:(1)单个结果具有较宽的可信区间;(2)存在很大异质性的系统评价。

2 共识推荐意见

共识专家组在参考证据评价组提供的相关证据基础上,综合权衡各项干预措施的利弊、实施成本及专家个人临床经验,最终就10个核心问题提出了推荐意见。同时,秘书组与证据评价组根据专家反馈,对推荐内容及其支撑证据进行了相应的修订与优化。

2.1 临床问题1:病毒感染后AE-ILD定义是什么?

推荐意见:病毒感染后AE-ILD是指在已确诊的ILD基础上,患者在短时间内出现不可预期的呼吸症状加重(如呼吸困难加剧),伴随影像学上双肺弥漫性磨玻璃影或肺实变等急性肺泡损伤表现,且在明确存在病毒感染诱因(如严重急性呼吸综合征、甲型流感病毒、呼吸道合胞病毒等)时,经排除其他可识别原因(如心衰、肺栓塞、细菌感染等)后所产生的一种急性临床加重状态(推荐强度B,证据等级2c)。

推荐原理:AE-ILD是指慢性纤维化性ILD患者在短时间内出现呼吸功能的显著加剧,表现为呼吸困难加重及低氧血症进展,常伴随新的广泛性肺泡损伤。影像学上,在原有肺纤维化基础上可见新发的双肺弥漫性磨玻璃影、肺实变等改变,病情进展迅速,易发展为呼吸衰竭,甚至危及生命。病理学特征为在既有间质性肺病灶基础上叠加弥漫性肺泡损伤等急性损伤改变^[1,5,20-21]。这种急性加重可能是由病毒感染、细菌感染、环境因素(如烟雾或污染)、药物反应等引起的^[22-24]。病毒感染是急性加重的一个常见诱因。

2.2 临床问题2:病毒感染后AE-ILD的流行病学特征如何?

推荐意见:病毒感染是AE-ILD的重要诱因,其流行病学特征与基础疾病、病毒类型及宿主免疫状态密切相关(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐原理:一项单中心研究招募了170例IPF患者,随机选择了30例AE-IPF患者和30例稳定期患者,从患者的咽拭子中检测到57种不同的病毒,AE-IPF患者的病毒阳性率为60.0%(18/30),其中人类疱疹病毒和流感病毒A分别占37.5%(15/40)和30.0%(12/40),而稳定IPF患者的病毒阳性率为43.3%(13/30)^[25]。日本学者针对AE-

ILD患者的前瞻性研究^[1]发现,29例患者中有3例在急性加重期检出呼吸道病毒感染,病原体包括呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒及鼻/肠道病毒。与之类似,Saraya等^[26]对27例AE-IPF患者的研究显示,18.5%(5/27)的病例呼吸道样本中检出病毒(如人类疱疹病毒7型、巨细胞病毒、副流感病毒),提示病毒感染可能触发急性加重。此外,Keyvani等^[27]对40例间质性肺疾病患者的分析表明,呼吸道合胞病毒、副流感病毒及鼻病毒的检出率分别为2.5%、7.5%和10.0%,这些研究结果进一步支持病毒在AE-ILD中的作用。

值得注意的是,稳定期间质性肺病患者中潜伏的疱疹病毒或EB病毒可能因免疫抑制等因素重新激活,从而诱发急性加重。动物实验^[28-29]证实,免疫受损小鼠感染疱疹病毒后肺纤维化程度显著恶化,提示病毒潜伏感染与纤维化进展相关。新型冠状病毒感染的流行也为病毒感染后AE-ILD的研究提供了新证据。在一项前瞻性研究中,Gagiannis等^[12]纳入22例经反转录-聚合酶链反应证实的新型冠状病毒感染患者和10例非新型冠状病毒感染患者,比较新型冠状病毒感染患者与结缔组织病相关性间质性肺病急性加重期患者的临床特征、血清学和组织病理学相似性,研究结果显示:新型冠状病毒感染可能导致免疫反应失调,从而引发AE-ILD,对长期存活者的呼吸功能及临床结局有不利影响。

2.3 临床问题3:如何进行病毒感染后AE-ILD的诊断?

推荐意见:诊断病毒感染后AE-ILD需要依据患者的感染史,结合患者的临床症状及体征、高分辨率计算机断层扫描(high-resolution computed tomography, HRCT)及肺功能等检查结果进行综合判断(推荐强度C,证据等级5)。

病毒感染后AE-ILD的诊断也需要结合分子、免疫、影像学等检查,排除患者存在活动性感染(推荐强度C,证据等级5)。

推荐原理:ILD患者的主要临床症状多为进行性干咳和呼吸困难^[30-31]。AE-IPF患者的主要临床表现为在数日到数周内出现的呼吸困难或运动耐力下降,常伴有干咳或少量白痰。若并发感染,可能出现痰量增多,痰液呈黄色或脓性。同时,

患者会出现新的广泛性肺泡损伤,影像学上在原有肺纤维化基础上可见新发的双肺弥漫性磨玻璃影。疾病往往进展迅速,常短时间内发展为I型呼吸衰竭^[32]。

2.4 临床问题4:病毒感染后AE-ILD临床表现是什么?

推荐意见:AE-ILD患者通常在短期内出现呼吸困难显著加重,伴或不伴咳嗽、痰多、发热等感染相关症状,严重时可能进展为急性呼吸衰竭^[26](推荐强度B,证据等级2b)。

推荐原理:由于ILD急性加重具有多种发病机制,患者的临床表现也存在较大差异,尚无统一的临床特征界定。一项病例回顾性研究^[33]显示,急性加重患者最突出的症状是近30d内呼吸困难明显加重,其次为咳嗽或原有咳嗽加重,部分患者还伴有咳痰,并可进展为呼吸衰竭,表现类似急性呼吸窘迫综合征。另一项回顾性分析^[34]发现,所有急性加重患者均出现呼吸系统症状的显著恶化,其中以呼吸困难、咳嗽加重、咳痰及发热最为常见。此外,类似研究^[30-31]也表明,AE-ILD患者最常见的临床症状仍是呼吸困难、咳嗽和咳痰。

2.5 临床问题5:病毒感染后AE-ILD常见影像学表现是什么?

推荐意见:目前HRCT仍被推荐作为诊断ILD的主要影像学手段(推荐强度B,证据等级2b)。

ILD在影像学上具有多样性表现:常规X线检查可见浸润性弥漫阴影,HRCT表现包括弥漫性小结节影、磨玻璃影、肺泡实变、网格状影,部分病例可见囊性变或蜂窝样改变,常伴牵拉性支气管扩张及肺结构畸形^[35]。AE-ILD的影像学描述,目前主要参考IPF相关研究和经验界定(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐原理:在相关研究中^[36],根据影像学表现中病变累及范围的不同,将AE-IPF分为周围型、多灶型和弥漫型3种类型。随后,通过定期随访(包括复查胸部HRCT和调整治疗方案等)动态观察患者病情。结果表明,随着病灶范围的逐步扩大,患者对糖皮质激素的治疗反应逐渐减弱,生存率也相应下降。其中,以弥漫型患者的预后最差,多灶型次之,周围型相对较好。

2.6 临床问题6:病毒感染后AE-ILD肺功能检查结果是什么?

推荐意见:间质性肺疾病肺功能表现为气体交换障碍,一氧化碳弥散能力减少,静息状态或运动状态下肺泡-动脉氧分压差增加,出现低氧血症;限制性通气功能障碍,总肺容量、肺活量、残气量均减少,肺顺应性降低;通常无阻塞性通气功能障碍^[37-38](推荐强度C,证据等级5)。

推荐原理:目前,关于间质性肺病患者急性加重期的肺功能变化研究仍较为有限。由于急性期患者多存在明显呼吸困难,通常难以完成肺功能检查;同时,肺功能检查属于呼吸道传播疾病的相对禁忌,故不推荐在急性期进行肺功能检查。对于病情趋于稳定或恢复期的患者,可参考普通ILD的管理流程,适时评估肺功能,以判断肺功能恢复情况和疾病进展。

2.7 临床问题7:病毒感染后AE-ILD患者是否进行激素治疗?

推荐意见:对于病毒感染后患者康复期出现持续或进展的呼吸道症状,HRCT新发磨玻璃影/实变影,在排除心衰、肺栓塞等其他病因后可加用激素治疗(推荐强度B,证据等级2c)。

推荐原理:针对病毒感染后AE-ILD患者激素治疗尚缺乏高质量循证医学证据。激素可抑制过度炎症反应,减轻弥漫性肺泡损伤和机化性肺炎的病理进展。以新型冠状病毒为例,一项研究^[39]纳入120例新型冠状病毒感染患者,在急性症状出现3~8周后,胸部HRCT显示肺间质病变超过20%,伴有呼吸困难症状(改良呼吸困难指数评分 ≥ 2 分)、静息时低氧(动脉血氧饱和度 $< 94\%$)或运动时动脉血氧饱和度下降超过4%的患者,随机分为接受不同剂量泼尼松治疗的两组:高剂量组(40 mg/d,逐步减量,疗程6周)与低剂量组(10 mg/d,持续6周)。结果显示,超过80%的患者在症状和影像学方面均有改善。另一项研究^[40]纳入35例出院后平均8周仍有症状、HRCT提示肺间质病变 $> 15\%$ 且存在肺功能异常的患者,给予中等剂量泼尼松龙[最高剂量0.5 mg/(kg·d),逐步减量,疗程3周],结果提示所有患者的症状、肺功能和影像学均有改善。但需指出,上述研究均缺乏安慰剂对照,难以明确疗效是否

由激素本身所致, 或为疾病自然恢复过程。在AE-IPF治疗方面, 国际和国内指南建议可酌情使用糖皮质激素。推荐剂量范围从口服泼尼松(1 mg/kg/d)到静脉注射甲泼尼龙(500~1 000 mg/d, 连续3 d), 之后逐渐过渡至口服维持剂量, 根据病情变化和疗效, 于4~8周内逐步减量^[32-41]。应用糖皮质激素时需警惕其潜在不良反应, 如高血糖、消化道出血、继发感染或感染加重等。此外, 在欧洲及亚洲多数国家, AE-ILD治疗中亦采用免疫抑制方案, 如静脉注射环磷酰胺, 作为激素治疗的联合或替代手段^[42]。

2.8 临床问题8: 病毒感染后AE-ILD患者是否进行抗纤维化治疗?

推荐意见: 对于重症或危重症病毒感染后AE-ILD患者, 可考虑加用抗纤维化治疗。但是否启动该类药物, 应综合评估影像学中纤维化病变的范围、药物潜在不良反应以及超适应证使用等因素, 并在充分与患者沟通基础上, 进行个体化决策。目前, 抗纤维化治疗的最佳启动时机与疗程尚无明确结论(推荐强度B, 证据等级2c)。

对于轻型或中等程度病毒感染后的患者, 一般不建议常规使用抗纤维化药物, 可通过随访监测病情变化。但如患者本身存在纤维化性间质性肺疾病基础疾病, 则需个体化评估(推荐强度B, 证据等级2c)。

推荐原理: 病毒感染后间质性肺疾病患者的病理生理过程中, 常伴有显著的促纤维化炎症反应及纤维组织增生^[43-45]。这一现象在重症及危重症个体中尤为明显, 可导致肺部结构和功能的持续性损伤。研究^[46]发现, 重型新型冠状病毒感染患者早期使用吡非尼酮(pirfenidone, PFN)可有效降低感染后发展为肺纤维化的风险。一项单中心回顾性研究^[47]指出, 在出院后已出现肺纤维化表现的患者中, 使用PFN 2400 mg/d治疗持续12~24周, 可减少需氧量并降低肺纤维化进展风险。另一项临床试验^[48]也证实, PFN可显著降低重症新型冠状病毒感染患者的D-二聚体水平及血栓形成事件的发生。此外, 有研究^[49]表明, 在危重症患者中, 于急性期基础使用甲泼尼龙(甲强龙)联合抗纤维化治疗2个月后, 肺功能和影像学所见均较单用糖皮质激素者有更明显改善。在需要

机械通气的患者中, 于通气初期加用抗纤维化药物, 虽未显著降低患者28 d内病死率, 但可缩短通气时间, 并且影像学肺间质病变范围显著减少^[50]。值得注意的是, 临床试验已证实PFN和尼达尼布均能有效延缓IPF患者的肺功能下降进程^[51]。然而, 尚缺乏明确证据表明上述药物对AE-IPF具有直接疗效。有临床研究建议^[44], 如患者在AE-IPF发作前已接受抗纤维化治疗, 则应予以继续使用; 若在急性期症状缓解及影像学改善后再行启动。在应用抗纤维化药物过程中, 需密切监测可能的不良反应, 如肝功能异常、胃肠道不适及出血风险等。

多数新型冠状病毒感染患者的纤维样肺部病变并不会持续进展, 通常在感染后约3个月内逐步好转。研究^[52]发现, 成纤维细胞及肌成纤维细胞所表达的细胞外基质蛋白相关基因, 在新型冠状病毒感染发病后第34~82天出现显著上调。因此, 尚无明确证据界定抗纤维化药物的最佳使用时机与治疗周期。结合现有研究结果推测, 在重症或危重症新型冠状病毒感染起病后的第1~3个月内应用抗纤维化治疗, 可能具备较为理想的获益与风险比, 但仍需通过随机对照临床试验进一步验证其疗效、用药时机与疗程。

在缺乏高质量循证医学依据的前提下, 是否为重症或危重症患者加用抗纤维化药物, 应综合考虑纤维化病变的范围、潜在不良反应以及药物适应证等因素, 并在与患者充分沟通后, 进行个体化决策。对于轻型和中型新型冠状病毒感染患者, 鉴于抗纤维化药物潜在副作用及其有限的获益, 目前并不推荐常规使用, 宜通过定期随访进行影像学 and 肺功能监测。但若患者本身已有纤维化性间质性肺疾病基础, 则可作为特殊情况单独评估。

2.9 临床问题9: 病毒感染后AE-ILD患者如何进行康复治疗?

推荐意见: 胸部计算机断层扫描明显异常、肺功能受损严重的重型/危重症病毒感染后AE-ILD患者, 是康复干预的主要目标人群^[53]。康复治疗应遵循个体化治疗原则(推荐强度A, 证据等级1b)。

推荐原理: 研究^[54]表明, 包括呼吸练习、咳

痰训练、膈肌锻炼、柔韧性活动和家庭锻炼在内的肺康复计划,对于改善间质性肺病患者(包括重症新型冠状病毒感染康复期患者)的肺部功能、运动耐受力和健康相关的生活质量具有积极作用。呼吸康复治疗是一种经济实惠、操作简便的有效手段,可以降低和预防相关的肺部并发症,但应依据个体化治疗方案进行。

2.10 临床问题 10: 如何进行病毒感染后 AE-ILD 的预防?

推荐意见:(1) 避免病毒感染。接种流感疫苗、肺炎球菌疫苗和新型冠状病毒感染疫苗有助于降低呼吸道病毒感染的风险,从而减少病毒感染引发的肺部并发症;同时,应尽量避免与已知感染者接触,特别是在流感高发季节或疫情期间;此外,保持良好的个人卫生习惯,如勤洗手和佩戴口罩,也有助于有效预防感染。(2) 早期识别和干预。对于已患间质性肺疾病的人群,定期进行肺功能监测,尤其是在病毒感染的高风险季节(如冬季)进行早期筛查。当出现任何急性呼吸症状(如咳嗽、气促、发热等)时,应尽早就医,进行评估和干预,以便及早发现并治疗。及时使用抗病毒药物,根据患者的具体情况合理使用抗生素和抗病毒药物,以防止感染引起的急性加重。(3) 优化间质性肺疾病的基础治疗。对基础间质性肺病进行积极的治疗和管理,确保病情稳定。使用免疫抑制剂、抗纤维化药物等,可以减缓间质性肺疾病的进展,降低急性加重的风险。(4) 强化营养和免疫支持。良好的营养状态对免疫系统至关重要,尤其是高蛋白饮食、维生素 D、C 的补充可能对抵抗感染有所帮助。增强免疫系统的健康,保持适当的锻炼、充足的睡眠和减少精神压力。(5) 避免吸入有害物质。尽量避免接触烟草烟雾、空气污染等可能加重肺病的因素。对于有肺病史的患者,避免接触室内空气污染源(如霉菌、挥发性有机化合物等)。(推荐强度 C, 证据等级 5)

推荐原理:疫苗接种(如流感、新冠疫苗)通过激活特异性免疫应答降低呼吸道感染风险。值得注意的是,多项研究指出,患者接种疫苗后发生 AE-ILD 风险升高^[6-7,14],尽管其中机制尚未明确,需在接种疫苗后仔细观察、随访。早期识别

感染症状(如咳嗽、气促)并合理使用抗病毒药物或抗生素,可阻断病毒复制及继发细菌感染,避免“感染-炎症-纤维化”的恶性循环。同时,优化间质性肺疾病基础治疗(如抗纤维化药物、免疫抑制剂)通过抑制炎症因子释放和纤维化进程,稳定肺功能,减少急性加重诱因。此外,强化营养支持(高蛋白、维生素 D、维生素 C)和健康生活方式(适度运动、充足睡眠)有助于增强免疫防御,而避免烟草烟雾、空气污染物等环境暴露因素可减少肺部氧化应激和慢性损伤,防止与病毒感染的协同致病效应。

3 小结

AE-ILD 是基础间质性肺疾病在短期内发生显著临床恶化的一种临床表现,其病情进展迅速、死亡率高,尤其在合并病毒感染背景下更易诱发弥漫性肺泡损伤和呼吸衰竭。近年来,随着新型冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒等流行,病毒感染作为 AE-ILD 的诱发因素受到广泛关注。本共识以提高病毒感染相关 AE-ILD 的临床诊断与规范化管理为核心目标,参照国际指南制订原则,采用多学科协作、系统证据评估和推荐意见形成流程,明确了病毒感染后 AE-ILD 的定义、流行病学特征、临床表现、影像学及肺功能特点、治疗策略与预防路径。通过全面融合对临床问题的调查、证据搜集与评估以及专家的共识,力求在当前医疗实践中具备可操作性与推广性。

尽管本共识在广泛查阅国内、外文献、系统评价证据基础上,结合多学科专家的临床经验和意见,力求为 AE-ILD 的临床管理提供科学、实用的指导意见,但仍存在部分局限性。首先,病毒感染与 AE-ILD 关系的因果性尚不明确。尚缺乏明确诊断标准将病毒感染型 AE-ILD 与其他类型急性加重有效区分,部分患者在临床中难以明确病毒感染是否为 AE 事件的直接诱因,增加了推荐实施过程中的不确定性。其次,治疗建议存在异质性。针对激素、抗纤维化药物等的推荐主要基于特定病原体或小样本研究结果,缺乏对不同病毒类型诱导 AE-ILD 异同的系统研究,尚难形成统一的治疗流程。最后,个体化管理路径缺乏具体操作标准。由于 AE-ILD 患者病情多变、基础疾病异质性强,尚无统一的病毒感染严重

程度分级与干预时机标准,个体化治疗建议在临床实践中依赖于医师经验,缺乏可量化指标辅助决策。

总之,病毒感染相关AE-ILD的临床管理涉及多学科协作与系统策略,当前临床实践中仍存在诸多挑战与未满足需求。本共识的制订为临床医师提供了基于现有证据和专家共识的管理参考,未来仍需通过高质量前瞻性研究不断完善相关诊疗路径与干预方案,以期提高该类患者的生存率与生活质量。

伦理声明 本研究无须伦理审核。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 陈昶:提出共识制定基本框架与研究方向,设计共识结构,统筹专家团队,起草并修订论文;张文宏:设计研究思路,组织文献调研与整理,参与撰写并修订论文;陈尔真:参与共识研究方案制定与可行性分析,起草部分章节内容;宋振举:参与研究方案设计与文献调研,协助起草和修订部分章节;李谦:参与共识内容设计与审阅,整理临床诊疗建议;张晓林:参与确定研究范围与临床重点问题,参与撰写并修订论文;韩威力:提供临床案例支持,参与共识相关章节起草;彭桂林:参与研究方案设计与图表绘制,协助数据整理;王思桦:参与制定病毒感染后间质性肺疾病急性加重管理策略,审阅并修订论文;沙巍:参与共识结构设计,参与文献调研与起草工作;褚海青:参与诊断建议部分内容起草,提供数据支持;谢惠康:参与制定部分内容,审核相关章节;马敏杰:参与图文资料整理,协助内容校对;张昊:参与研究方案可行性分析与内容修订;杨明磊:参与共识关键问题讨论与临床建议提出;周永新:协助修订论文,参与全文审阅;李冰:参与共识撰写与病例讨论部分内容起草;艾静文:参与文献收集与整理,参与论文修订与润色。

参考文献

- [1] KOLB M, BONDUE B, PESCI A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases[J]. *European Respiratory Review*, 2018, 27(150):180071.
- [2] KONDOH Y, KATAOKA K, ANDO M, et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease[J]. *Respiratory investigation*, 2021, 59(5):675-678.
- [3] TAGAMI Y, HARA Y, MUROHASHI K, et al. Serum heme oxygenase-1 as a prognostic biomarker in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease[J]. *Scientific reports*, 2023, 13(1):22639.
- [4] DRAKOPANAGIOTAKIS F, MARKART P, STEIROPOULOS P. Acute exacerbations of interstitial lung diseases: focus on biomarkers[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(12):10196.
- [5] COLLARD H R, RYERSON C J, CORTE T J, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. an international working group report[J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2016, 194(3):265-275.
- [6] ISHIOKA Y, MAKIGUCHI T, ITOGA M, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after SARS-CoV-2 vaccination: a case series[J]. *Chest*, 2022, 162(6):e311-e316.
- [7] UMEDA Y, MORIKAWA M, ANZAI M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pandemic influenza A (H1N1) vaccination[J]. *Internal medicine*, 2010, 49(21):2333-2336.
- [8] WOOTTON S C, KIM D S, KONDOH Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011, 183(12):1698-1702.
- [9] MOLYNEAUX P L, MAHER T M. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *European respiratory review*, 2013, 22(129):376-381.
- [10] IWASHITA H, KAWABATA Y, HAYASHI H, et al. Frequency of subclinical interstitial lung disease in COVID-19 autopsy cases: potential risk factors of severe pneumonia[J]. *BMC pulmonary medicine*, 2023, 23(1):408.
- [11] ON R, MATSUMOTO T, KUSHIMA H, et al. Prevalence of viral infection in acute exacerbation of interstitial lung diseases in Japan[J]. *Respiratory investigation*, 2020, 58(6):473-478.
- [12] GAGIANNIS D, STEINESTEL J, HACKENBROCH C, et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD)[J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11:587517.
- [13] BANDO T, TAKEI R, MUTOH Y, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after SARS-

- CoV-2 vaccination [J]. *European respiratory journal*, 2022, 59(3):2102806.
- [14] SAKAYORI M, HAGIWARA E, BABA T, et al. Incidence of acute exacerbation in patients with interstitial lung disease after COVID-19 vaccination [J]. *Journal of infection and chemotherapy*, 2023, 29(1):105-108.
- [15] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO handbook for guideline development: 2nd ed [EB/OL]. (2014-12-18) [2024-09-29]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [16] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等.制定/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J].*中华医学杂志*,2016,96(4):250-253.
- [17] BROUWERS MC, KHO ME, BROWMAN GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. *Canadian medical association journal*, 2010, 182(18):E839-E842.
- [18] CHEN Y L, YANG K H, MARUŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Annals of internal medicine*, 2017, 166(2):128-132.
- [19] PHILLIPS B, BALL C, SACKETT D, et al. Oxford centre for evidence-based medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-03-18) [2024-09-29]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [20] 朱孟静,孙宜田,单楚笑,等.间质性肺疾病急性加重与感染[J].*国际呼吸杂志*,2022,42(21):1653-1658.
- [21] LUPPI F, SEBASTIANI M, SALVARANI C, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease [J]. *Nature reviews rheumatology*, 2022, 18(2):85-96.
- [22] INVERNIZZI R, MOLYNEAUX P L. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *European respiratory review*, 2019, 28(152):190045.
- [23] MOLYNEAUX P L, COX M J, WELLS A U, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respiratory research*, 2017, 18(1):29.
- [24] SUZUKI A, KONDOH Y, BROWN K K, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases [J]. *Respirology*, 2020, 25(5):525-534.
- [25] WENG D, CHEN X Q, QIU H, et al. The role of infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Mediators of inflammation*, 2019, 2019(1):5160694.
- [26] SARAYA T, KIMURA H, KURAI D, et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases [J]. *Respiratory medicine*, 2018, 136:88-92.
- [27] KEYVANI H, MOGHOOFEI M, BOKHARAEI-SALIM F, et al. Prevalence of respiratory viruses in Iranian patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Journal of medical microbiology*, 2017, 66(11):1602-1606.
- [28] CHEN T, QIU H, ZHAO M M, et al. IL-17A contributes to HSV1 infection-induced acute lung injury in a mouse model of pulmonary fibrosis [J]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2019, 23(2):908-919.
- [29] ASHLEY S L, JEGAL Y, MOORE T A, et al. γ -Herpes virus-68, but not *Pseudomonas aeruginosa* or influenza A (H1N1), exacerbates established murine lung fibrosis [J]. *American journal of physiology lung cellular and molecular physiology*, 2014, 307(3):L219-L230.
- [30] 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]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2018, 198(5):e44-e68.
- [31] 任雁宏,王诗尧,刘敏,等.当间质性肺疾病遇到新型冠状病毒肺炎:挑战与对策[J].*中华结核和呼吸杂志*,2020,43(8):633-638.
- [32] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组,中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会.特发性肺纤维化急性加重诊断和治疗中国专家共识[J].*中华医学杂志*,2019,99(26):2014-2023.
- [33] 佟淑平,杜闻博,巴图德力根,等.特发性肺纤维化急性加重10例[J].*中国老年学杂志*,2015,35(5):1194-1195.
- [34] 祝家彬,刘伟,安然,等.特发性肺纤维化急性加重14例临床回顾分析[J].*世界最新医学信息文摘*,2021,21(69):137-139.
- [35] AKIRA M, HAMADA H, SAKATANI M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *American journal of roentgenology*, 1997, 168(1):79-83.
- [36] AKIRA M, KOZUKA T, YAMAMOTO S, et al. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008, 178(4):372-378.

- [37] EGAN J J, MARTINEZ F J, WELLS A U, et al. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification [J]. *Thorax*, 2005, 60(4):270-273.
- [38] AZADEH N, LIMPER A H, CARMONA E M, et al. The role of infection in interstitial lung diseases: a review [J]. *Chest*, 2017, 152(4):842-852.
- [39] DHOORIA S, CHAUDHARY S, SEHGAL I S, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial) [J]. *European respiratory journal*, 2022, 59(2):2102930.
- [40] MYALL K J, MUKHERJEE B, CASTANHEIRA A M, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. an observational study of corticosteroid treatment [J]. *Annals of the American thoracic society*, 2021, 18(5):799-806.
- [41] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011, 183(6):788-824.
- [42] KREUTER M, POLKE M, WALSH S L F, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation [J]. *European respiratory journal*, 2020, 55(4):1901760.
- [43] TRAN S, KSAJIKIAN A, OVERBEY J, et al. Pathophysiology of pulmonary fibrosis in the context of COVID-19 and implications for treatment: a narrative review [J]. *Cells*, 2022, 11(16):2489.
- [44] MEHTA P, ROSAS I O, SINGER M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity [J]. *Intensive care medicine*, 2022, 48(12):1803-1806.
- [45] HIRAWAT R, JAIN N, ASLAM SAIFI M, et al. Lung fibrosis: post-COVID-19 complications and evidences [J]. *International immunopharmacology*, 2023, 116:109418.
- [46] AL-KURAI SHY H M, BATIHA G E, FAIDAH H, et al. Pirfenidone and post-COVID-19 pulmonary fibrosis: invoked again for realistic goals [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(6):2017-2026.
- [47] TSAO Y C, CHUANG S H, TSENG C W. Tofacitinib and pirfenidone as rescue therapies for severe COVID-19 in a patient with previously stable interstitial lung disease associated with Sjögren syndrome [J]. *International journal of rheumatic diseases*, 2024, 27(1):e14890.
- [48] ZHANG F Q, WEI Y Q, HE L, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019 [J]. *Chinese medical journal*, 2021, 135(3):368-370.
- [49] ACAT M, GULHAN P Y, ONER S, et al. Comparison of pirfenidone and corticosteroid treatments at the COVID-19 pneumonia with the guide of artificial intelligence supported thoracic computed tomography [J]. *International journal of clinical practice*, 2021, 75(12):e14961.
- [50] UMEMURA Y, MITSUYAMA Y, MINAMI K, et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: an interventional study [J]. *International journal of infectious diseases*, 2021, 108:454-460.
- [51] RICHELDI L, DU BOIS RM, RAGHU G, ET AL. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *The new England journal of medicine*, 2014, 370(22):2071-2082.
- [52] WENDISCH D, DIETRICH O, MARI T, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis [J]. *Cell*, 2021, 184(26):6243-6261.e27.
- [53] HUANG C L, HUANG L X, WANG Y M, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10270):220-232.
- [54] REINA-GUTIÉRREZ S, TORRES-COSTOSO A, MARTÍNEZ-VIZCAÍNO V, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease, including coronavirus diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2021, 102(10):1989-1997.e3.

(责任编辑:王春燕)