

## · 诊疗方案 ·

## 特发性肺纤维化诊治循证指南(摘译本)

美国胸科学会 欧洲呼吸学会 日本呼吸学会 拉丁美洲胸科协会

美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会(JRS)及拉丁美洲胸科协会(ALAT)共同发表的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊断及治疗国际性循证指南,是目前对特发性肺纤维化的最新共识,内容包括疾病定义、流行病学特征、危险因素、诊断、自然病程、分期及预后、治疗和疾病进程监测。该指南的目的是分析自2000年ATS/ERS共识发表以来所积累的相关证据,为IPF的疾病管理,尤其是诊断及治疗提供循证医学建议。

## 一、方法

1. 委员会成员:专家委员会由来自北美、欧洲、亚洲和南美的IPF和(或)循证方法学方面的专家组成,其中包括IPF和间质性肺疾病领域的公认专家(24位呼吸内科医生,4位放射科医生和4位病理科医生),4位方法学家,1位图书馆馆长及2位具有丰富的检索肺部疾病文献经验的图书馆员。

2. 委员会会议及证据复习过程:委员会分为数个撰写小组,给每个小组提供与其撰写内容相关的文献资料,各小组的主要任务是复习文献、提出问题和撰写初稿。委员会共举行了4次面对面的会议,讨论各小组提供的初稿。对某些特定章节的循证推荐由全体委员会成员讨论、投票、定稿。

3. 指南结构:本指南主要是对目前关于IPF的循证资料进行复习并指导IPF疾病管理,内容包括IPF的定义、流行病学资料、危险因素、自然病程、分期及预后、病程监测和未来发展方向。在疾病诊断及治疗章节,采用了GRADE循

证方法,对指南中涉及的所有问题进行了证据质量与推荐强度分级。其他的章节则在完整复习现有文献的基础上,以综述形式定稿。

4. 文献复习和证据准备:使用GRADE方法为每个问题构建一个证据档案。工作初期的文献源自1996至2006年MEDLINE数据库中的相关内容(1996年之前发表的文献已在2000年的IPF共识中进行了系统性的检索和复习),之后定期对文献进行更新,最新文献截止至2010年5月31日。本次检索还补充了EMBASE数据库和委员会成员所提供的文献,所用的文献仅限于用英语发表的文章和非英语撰写但有英语摘要的文章。在IPF治疗章节对相关研究进行了荟萃分析。

5. 证据的质量和推荐的强度:根据ATS的GRADE标准确定证据的质量(表1,2)。委员会对每一个问题的现有证据质量进行分级(高,中,低,很低),并根据投票结果(委员会共有31名成员参与投票,检索文献的图书馆员不参与投票)作出赞同或反对的推荐建议。所有投票结果,包括赞成票、否决票、弃权票和缺席数均记录在案。推荐建议等级分为“强”和“弱”两个等级,推荐强度反映了该项推荐建议对目标人群获得期望疗效超过不良反应的程度。

## 二、为临床医生提供IPF管理的循证推荐建议的重要性

近10年来,有关IPF临床管理的研究越来越多。委员会在复习了现有的大量相关文献后,基于一种稳健而透明的

表1 证据质量的判断标准

证据质量	研究设计	证据质量降低的因素	证据质量提高的因素
高	随机对照试验	研究质量的局限性	关联性强,不存在似是而非的混杂因素
中	降级的随机对照研究或升级的观察性研究	间接证据	有剂量-反应梯度的证据
低	具有对照组且完成良好的观察性研究	重要的不一致性	存在导致疗效降低的混杂因素
很低	任何其他证据(例如个案报告,病例分析)	数据稀疏或不精确	
		高度可能存在发表偏倚性	

表2 证据的质量等级和含义

证据的质量等级(GRADE)	证据的质量等级反映了对疗效评估结果的可信程度。本文采用GRADE系统对所有成果进行判断,判断标准基于研究设计的类型(随机试验还是观察性研究)、出现各种偏倚的风险、各研究结果的一致性和总体估计的精确性。每一个成果的证据质量等级均根据以下定义而分为高、中、低和很低
高(⊕⊕⊕⊕)	进一步研究几乎不可能改变该疗效评估结果的可信度
中(⊕⊕⊕○)	进一步研究可能会对该疗效评估结果的可信度产生重要影响,可能改变评价结果的可信度
低(⊕⊕○○)	进一步研究很可能对该疗效评估结果的可信度产生重要影响,改变评估结果可信度的可能性较大
很低(⊕○○○)	对疗效评估结果很不确定(关于GRADE系统的更多信息,参见:www.gradeworkinggroup.org)

表 3 推荐建议对患者、临床医生和政策制定者的意义

推荐强度	患者	临床医生	政策制定者
强的推荐		绝大多数患者应接受被推荐的治疗干预	推荐建议在大多数情况下可被采纳为政策
“强赞同”	绝大多数患者愿意接受此干预措施,仅有小部分不愿意		
“强反对”	绝大多数患者不愿意接受此干预措施,仅有小部分愿意		
弱的推荐		更多是帮助患者依循自己的价值观做出决定	还需要大量的讨论和利益相关者的参与
“弱赞同”	多数患者愿意接受此干预措施,但也有一些患者不愿意		
“弱反对”	多数患者不愿意接受此干预措施,但也有一些患者愿意		

方法学提出相关推荐建议。这些建议可帮助临床医生在遇到典型的 IPF 患者时,做出符合患者价值观及意愿的最恰当的决策。

临床医生需要充分理解循证推荐建议,尤其是关于推荐的方向和力度(表 3)。如果专家委员会(指南制定小组)认为现行的某种临床措施需要改进,或者有证据表明干预措施的危害大于收益,那么反对此干预措施的推荐建议就尤为重要。需要强调的是循证推荐建议仅适用于典型的 IPF 患者。对每一个体而言,最佳决策有时并不是循证指南所推荐的措施,影响决策的因素主要与患者的价值观和意愿相关。

推荐建议的强度取决于证据质量的等级和委员会成员的投票结果:“赞同”指赞成使用一种特定的治疗(或一个特定的问题);“反对”指反对使用一种特定的治疗(或一个特定的问题)。所以推荐意见分为 4 类:(1)强赞同;(2)强反对;(3)弱赞同;(4)弱反对。

“强”推荐表示绝大多数患者需要这项干预措施;“弱”推荐则表示多数患者需要这项干预,一些患者则不需要。需要特别指出的是,“弱”反对意味着绝大多数患者不需要这项干预,而部分患者可能需要。在“弱”推荐时,临床医生需要花足够的时间与患者讨论他们对该项措施的价值观和意愿,在患者充分知情的情况下做出最终的个体化最佳决策;不过,这可能会使很大一部分患者选择其他干预措施。

三、结论和治疗推荐

(一)结论

1. IPF 是病因未明的慢性进展性纤维化型间质性肺炎的一种特殊类型,好发于老年人,病变局限于肺部,组织病理学和(或)影像学表现具有寻常型间质性肺炎(UIP)的特征。

2. IPF 诊断标准:(1)排除其他已知病因的间质性肺疾病(ILD),例如家庭或职业环境暴露、结缔组织疾病或药物等;(2)未行外科肺活检的患者,高分辨率 CT(HRCT)呈现 UIP 型表现;(3)接受外科肺活检的患者,HRCT 和肺活检组织病理学结果符合特定的组合。

3. 具有诊断 ILD 丰富经验的呼吸内科医生、影像科医生和病理科医生进行多学科讨论能提高 IPF 诊断的准确性。

4. IPF 是致死性肺疾病,自然病程各异且很难预测:(1)大多数 IPF 患者的肺功能在数年内逐渐恶化,而少数患者肺功能可维持稳定或者快速下降;(2)一些患者可以在病情相对稳定的情况下出现急性加重。

5. 疾病进展表现为呼吸系统症状加重,肺功能恶化,HRCT 表现为进展性纤维化,急性呼吸功能衰竭或者死亡。

6. IPF 患者可能合并亚临床或明显的肺动脉高压、胃食管反流、阻塞性睡眠呼吸暂停、肥胖和肺气肿,这些共存疾病对 IPF 患者预后的影响尚不清楚。

(二)治疗推荐建议

基于 GRADE 方法,制定出下列详细的推荐建议。结合现有的大量文献,委员会认为目前尚无治疗 IPF 的确切有效的药物,因此委员会对绝大多数的药物治疗方案做出不同强度的反对推荐建议。

对特定的治疗方案,推荐建议如下(括号内为证据质量级别,以 1~4 个加号表示,不足 4 个加号的以○补足)。

1. “强反对”使用如下药物治疗 IPF 患者:(1)糖皮质激素单药治疗(⊕○○○);(2)秋水仙碱(⊕○○○);(3)环孢素 A(⊕○○○);(4)糖皮质激素联合免疫调节剂(⊕⊕○○);(5)干扰素  $\gamma$ -1b(⊕⊕⊕⊕);(6)波生坦(⊕⊕⊕○);(7)依那西普(⊕⊕⊕○)。

2. “弱反对”使用如下药物治疗 IPF 患者:(1)乙酰半胱氨酸、硫唑嘌呤和泼尼松联合治疗(⊕⊕○○);(2)乙酰半胱氨酸单药治疗(⊕⊕○○);(3)抗凝治疗(⊕○○○);(4)吡非尼酮(⊕⊕○○)。

3. “强赞同”有明显静息性低氧血症的 IPF 患者接受长期氧疗(⊕○○○)。

4. “强赞同”部分合适的 IPF 患者接受肺移植治疗(⊕○○○)。

5. “弱反对”出现呼吸衰竭的 IPF 患者接受机械通气治疗,即多数 IPF 患者不应接受机械通气治疗,但对少数患者来说,此项措施可能是合理的选择(⊕⊕○○)。

6. “弱赞同”IPF 患者接受肺康复治疗,即多数患者应该接受肺康复治疗,但少数患者不进行肺康复治疗也可能是合理的选择(⊕⊕○○)。

7. “弱赞同”IPF 急性加重患者使用糖皮质激素,即多数 IPF 急性加重的患者需要使用糖皮质激素治疗,但少数患者不使用糖皮质激素也可能是合理的选择(⊕○○○)。

8. “弱反对”治疗 IPF 相关性肺动脉高压,即多数 IPF 相关性肺动脉高压患者不需治疗,但少数患者接受治疗也可能是合理的选择(⊕○○○)。

9. “弱赞同”治疗 IPF 合并无症状性胃食管反流症,即多数无症状性胃食管反流患者应该进行治疗,但少数患者不治疗无症状胃食管反流可能是合理的选择(⊕○○○)。

根据目前发表的文献证据,尚无对 IPF 有确切疗效的药物。少数研究结果提示部分药物对 IPF 患者有潜在的益处,

委员会对这些药物的推荐是“弱反对”。对于充分知情且强烈希望接受药物治疗的患者,委员会建议可以选择这些“弱反对”推荐的药物。

#### 四、IPF 的定义和流行病学特征

##### (一) 定义

IPF 是病因未明的慢性进展性纤维化型间质性肺炎的一种特殊类型,好发于老年人,病变局限于肺部,组织病理学和(或)影像学表现具有 UIP 的特征。诊断 IPF 需要排除其他各种间质性肺炎,包括其他类型的特发性间质性肺炎(IIP)及与环境暴露、药物或系统性疾病相关的间质性肺疾病。

##### (二) 临床表现

所有表现为原因不明的慢性劳力性呼吸困难,并且伴有咳嗽、双肺底爆裂音和杵状指的成年患者均应考虑 IPF 的可能性。其发病率随年龄增长而增加,典型症状一般在 60~70 岁出现,<50 岁的 IPF 患者罕见。男性明显多于女性,多数患者有吸烟史。

##### (三) 发病率和患病率

目前尚无关于 IPF 发病率和患病率的大规模研究。美国新墨西哥州伯纳利欧县的一项研究结果显示,IPF 的年发病率男性约为 10.7/10 万,女性约为 7.4/10 万。英国的一项研究认为 IPF 年发病率为 4.6/10 万,但 1991—2003 年,IPF 发病率以每年约 11% 的速度增长,并认为这与人口老龄化或轻症患者确诊率增加无关。另据美国一个大规模的健康保险数据库推算,IPF 的年发病率为(6.8~16.3)/10 万。

文献报道普通人群中 IPF 的患病率为(2~29)/10 万,造成这种差异的原因可能与缺乏统一的 IPF 诊断标准、研究设计方案及研究对象的不同等因素有关。目前还不明确 IPF 发病率和患病率是否受地理、民族、文化或种族因素的影响。

##### (四) 潜在危险因素

1. 吸烟:吸烟与 IPF 紧密相关,尤其是吸烟量>20 包年时;这种关联现象在家族性 IPF 和散发性 IPF 中均存在。

2. 环境暴露:研究结果显示,某些环境暴露因素与 IPF 患病风险增高相关,如金属粉尘(黄铜、铅及钢铁)和木质粉尘(松木)。从事农耕、鸟类饲养、理发、石材切割/抛光等职业以及暴露于牲畜和蔬菜粉尘/动物粉尘等也与 IPF 的发病相关。

3. 病原微生物:一些研究结果显示,慢性病毒感染可能

是 IPF 的病因之一,尤其是 EB 病毒和丙型肝炎病毒。包括病毒在内的多种病原体与 IPF 的相关性受多种混杂因素的影响,如 IPF 患者在接受免疫抑制治疗后容易合并这些病原体的感染,EB 病毒在普通人群中的患病率也很高。所以,目前虽然有很多相关研究,但微生物在 IPF 发病中的作用尚不肯定。

4. 胃食管反流:一些研究结果显示,胃食管反流(GER)可增加误吸的发生,是导致 IPF 发病的危险因素之一。IPF 患者常合并 GER,但大多数患者 GER 的临床症状并不明显。GER 在普通人群及其他原因所致的晚期肺疾病中也很常见。目前尚不明确 IPF 患者的肺顺应性降低导致的胸内压力改变是否会反过来导致 GER 的发生,因此 GER 与 IPF 之间的关系还有待进一步研究明确。

此外,最近还有其他危险因素的报道,如糖尿病。

##### (五) 遗传因素

1. 家族性肺纤维化:家族性肺纤维化占有 IPF 患者的比率<5%。家族性 IPF 在诊断标准、临床表现和肺脏病理等多方面与散发性 IPF 相同。不过家族性 IPF 发病时间较早,基因转录模式与散发性 IPF 不同。常染色体显性的可变速外显率是家族性肺纤维化的最主要遗传模式。近年来的研究结果显示,人端粒酶逆转录酶(hTERT)基因或人端粒酶 RNA(hTR)基因的突变与家族性 IPF 和部分散发性 IPF 有关。

2. 遗传因素在散发性 IPF 中的作用:研究结果显示,包括编码多种细胞因子、酶及促纤维化因子的基因、编码表面活性蛋白 A 和 B 以及免疫调节基因等多种基因的多态性与散发性 IPF 患者发病率增加有关,其中部分基因还被认为与疾病进展有关,但进一步的研究并未明确肯定。委员会并不推荐对家族性或散发性 IPF 患者在临床评估中常规进行基因检测。

#### 五、UIP 型的定义

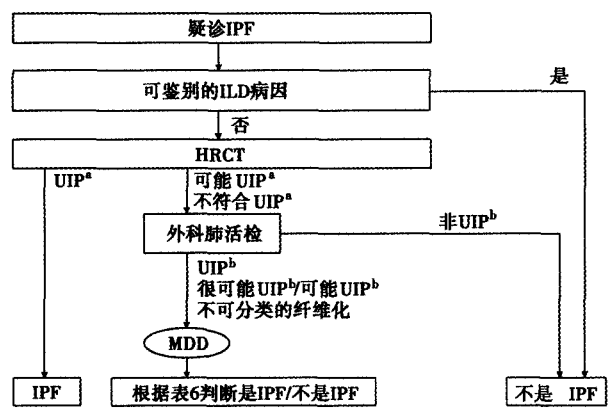
##### (一) HRCT 的特征

HRCT 是 IPF 诊断流程中的重要组成部分(表 4,图 1)。HRCT 上 UIP 的特征为胸膜下和肺基底部的网格状阴影和蜂窝影,常伴有牵张性支气管扩张,尤其是蜂窝影对 IPF 的诊断有很重要的意义。HRCT 上的蜂窝影指成簇的囊泡样气腔,蜂窝壁边界清楚。囊泡直径在 3~10 mm 之间,偶尔可大至 25 mm。磨玻璃影常见,但病变范围少于网格状影。如果 UIP 型合并胸膜病变,如胸膜斑块、胸膜钙化或大量的

表 4 UIP 型的 HRCT 标准

UIP 型(所有 4 个特征)	可能 UIP 型(所有 3 个特征)	不符合 UIP 型(7 个特征中任意 1 个)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病变主要位于胸膜下和肺基底部</li> <li>● 异常的网格影</li> <li>● 蜂窝样改变,伴或不伴牵张性支气管扩张</li> <li>● 无不符合 UIP 型的任何 1 条(见不符合 UIP 型栏)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病变主要位于胸膜下和肺基底部</li> <li>● 异常的网格影</li> <li>● 无不符合 UIP 型的任何 1 条(见不符合 UIP 型栏)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病变主要分布于上、中肺</li> <li>● 病变主要沿支气管血管束分布</li> <li>● 广泛磨玻璃样影(范围超过网格影)</li> <li>● 大量微结节(双侧,上肺分布为主)</li> <li>● 散在的囊泡影(多发,双侧,远离蜂窝肺区域)</li> <li>● 弥漫性马赛克征/气体陷闭(双侧,三叶或多肺叶受累)</li> <li>● 支气管肺段/肺叶实变</li> </ul>

注:UIP:寻常型间质性肺炎;HRCT:高分辨率 CT



注:MDD:多学科讨论; \* 参照表 4 的注释; b 参照表 5 的注释  
图 1 特发性肺纤维化的诊断流程图

胸腔积液,则提示 UIP 型病变可能由其他疾病所致。HRCT 上出现大量微结节、气体陷闭、非蜂窝样囊泡、大量磨玻璃样改变、肺实变或者病变以沿支气管血管束分布为主,应该考虑其他诊断。部分患者可伴纵隔淋巴结轻度增大(短径通常 <1.5 cm)。

HRCT 诊断 UIP 的阳性预测值为 90% ~ 100%。若 HRCT 无蜂窝影,但其他影像特征符合 UIP 标准,定义为可能 UIP,需进行外科肺活检确诊。HRCT 不符合 UIP 型的患者,外科肺活检的病理表现仍有可能是 UIP 型表现。

(二)组织病理学特征

UIP 的组织病理学特征和主要诊断标准是在低倍镜下病变的不均一性,即瘢痕形成和蜂窝样改变的纤维化区域与病变轻微或正常的肺实质区域交替出现(表 5)。病变主要位于胸膜下和间隔旁的肺实质,一般情况下炎症反应轻,表现为淋巴细胞和浆细胞在肺间质中的斑片状浸润伴 II 型肺泡上皮细胞和细支气管上皮细胞增生。纤维化区域主要由致密胶原组成伴上皮散在的成纤维母细胞灶。蜂窝样改变区域由囊状纤维化气腔构成,这些气腔内衬细支气管上皮细胞,充满黏液和炎症细胞。纤维化和蜂窝样改变区域的间质内常有平滑肌上皮细胞化生。

病理学上需要与 UIP 鉴别的疾病相对较少,尤其是病理改变符合 UIP 型表现时。主要的鉴别诊断在于与其他可引

起 UIP 样病变的疾病的鉴别,如结缔组织疾病、慢性外源性过敏性肺炎和尘肺(尤其是石棉肺)。

“不可分类的纤维化”指肺活检标本镜下表现为纤维化,但不符合上述 UIP 型的诊断标准;若其镜下表现缺乏典型的某些疾病(如外源性过敏性肺炎、结节病等)的组织病理学特征,但有典型的 IPF 的临床表现和影像学表现时,经仔细的多学科讨论后仍有可能诊断为 IPF。

六、诊断

对于成人患者,诊断 ILD 和疑似 IPF 的诊断标准和流程见图 1 和表 6。通过有丰富 ILD 诊断经验的呼吸内科医生、影像科医生和病理科医生之间的多学科讨论,仔细排除其他可能的病因,是获得准确诊断最为重要的环节。在多学科讨论不可行的情况下,建议把患者推荐给对 ILD 有丰富经验的临床专家。

本指南关于 IPF 的诊断标准与 2000 年 ATS/ERS 的声明有明显不同。由于有高质量证据表明,UIP 型的 HRCT 表现对病理诊断 UIP 有高度的特异性,外科肺活检对于诊断 IPF 并非必要。结合一定的临床资料(在上述临床表现章节有详细描述,包括完整的病史、职业和环境接触史、家族史、体格检查、肺功能测试和实验室检查),若 HRCT 表现为典型的 UIP 型时足以诊断 IPF。所以,本指南删去了以前共识中临床诊断(即非病理诊断)IPF 的主要和次要诊断标准。

(一)诊断标准

诊断 IPF 需要符合:(1)排除其他已知病因的 ILD(例如家庭和职业环境暴露、结缔组织疾病和药物);(2)未行外科肺活检的患者,HRCT 呈现 UIP 型表现(表 4);(3)接受外科肺活检的患者,HRCT 和肺活检组织病理类型符合特定的组合(表 5,6)。

IPF 诊断的准确性随着临床、影像和病理间相互联系的增加而增加,特别是在影像学表现和组织病理学表现不一致的时候,多学科讨论就显得更为重要。单纯 HRCT 或病理表现符合 UIP 型表现时诊断 IPF 并非 100% 特异。鉴于在同一患者不同肺段获取的肺活检标本可以有不一致的组织病理学表现,而 UIP 型与纤维化性非特异性间质性肺炎(NSIP)型共存(非一致性 UIP)的病例和所有标本均表现为 UIP 型(一致性 UIP)的病例具有相似的临床表现,因此对疑

表 5 UIP 型的组织病理学标准

UIP 型 (满足所有 4 条标准)	很可能 UIP 型	可能 UIP 型 (满足所有 3 条标准)	不符合 UIP 型 (满足下列 6 条标准中任意 1 条)
<ul style="list-style-type: none"><li>存在显著的纤维化/结构扭曲变形,伴或不伴主要分布于胸膜下/间隔旁的蜂窝样改变</li><li>肺实质内片状分布的纤维化</li><li>存在成纤维母细胞灶</li><li>无任何不符合 UIP 型的特征(见第 4 列)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>存在显著的纤维化/结构扭曲变形,伴或不伴蜂窝样病变</li><li>肺实质内片状分布的纤维化和成纤维母细胞灶两者中缺少任意 1 条</li><li>无任何不符合 UIP 型的特征(见第 4 列)</li><li>或仅存在蜂窝样改变<sup>a</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>肺实质片状或弥漫性纤维化,伴或不伴肺间质炎症</li><li>不存在其他符合 UIP 型的特征(见第 1 列)</li><li>无任何不符合 UIP 型的特征(见第 4 列)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>透明膜<sup>b</sup></li><li>机化性肺炎<sup>bc</sup></li><li>肉芽肿<sup>c</sup></li><li>远离蜂窝区有明显的间质炎症细胞浸润</li><li>病变沿气道为中心分布</li><li>其他提示另一种诊断的特征</li></ul>

注:UIP:寻常型间质性肺炎;<sup>a</sup> 这种情况通常代表晚期纤维化性肺病,活检的肺标本均表现为蜂窝样变,但 UIP 型表现可能存在于其他未活检的部位,这样的区域通常对应于高分辨率 CT 上的蜂窝样病变区,可以在活检前行 HRCT 检查避开这些区域,以获取具有 UIP 特征的标本;<sup>b</sup> 可能与 IPF 急性加重有关;<sup>c</sup> 孤立的或偶见的肉芽肿和(或)轻微的机化性肺炎与 UIP 极少共存于同一个肺活检标本

表 6 结合 HRCT 和组织病理学表现的 IPF 诊断标准(需要多学科讨论)

HRCT 类型 <sup>a</sup>	外科肺活检组织病理类型 <sup>a</sup>	是否诊断 IPF <sup>c</sup>
UIP	UIP	是
	很可能 UIP	是
	可能 UIP	是
	不可分类的纤维化 <sup>b</sup>	是
	不符合 UIP	否
可能 UIP	UIP	是
	很可能 UIP	是
	可能 UIP	很可能 <sup>d</sup>
	不可分类的纤维化	很可能 <sup>d</sup>
	不符合 UIP	否
不符合 UIP	典型 UIP	可能 <sup>d</sup>
	很可能 UIP	否
	可能 UIP	否
	不可分类的纤维化	否
	不符合 UIP	否

注:<sup>a</sup> 见表 4 和表 5 描述的类型;<sup>b</sup> 部分活检标本可能表现为一种既不符合上述 UIP 型又不符合其他特发性间质性肺炎表现的纤维化性改变;“IPF 诊断准确性随多学科讨论而提高,在影像学类型和组织病理学类型不一致的病例中,多学科讨论尤为重要(例如,HRCT 表现不符合 UIP 型但组织病理学符合 UIP 型表现)。有数据显示:间质性肺病专家之间的多学科讨论比社区医生和专科医生之间的讨论更能提高诊断的准确性;鼓励患者及时到间质性肺病专家处就诊;<sup>d</sup> 多学科讨论应该包括:研讨潜在的抽样误差和再评估 HRCT 技术的妥善性。注意:具有“不符合 UIP”的 HRCT 表现和“符合 UIP”的肺组织病理学表现的病例,仍有可能诊断 IPF,但应该组织间质性肺病专家进行多学科讨论来明确诊断

诊的 IPF 患者进行肺活检时,建议在多个肺叶取样。

电视辅助胸腔镜手术(VATS)和开胸手术获得的肺活检标本在诊断 IPF 上具有相同的效果。虽然 VATS 较开胸手术并发症更少、住院时间更短,但选择何种活检方式仍应根据患者的个体情况和术者的经验来决定。如果患者生理状况很差或有严重并存疾病,进行外科肺活检的风险可能会超过确诊 IPF 的益处,此时是否进行外科肺活检必须根据患者的实际状况而定。

## (二)排除其他已知病因

排除导致 ILD 的已知病因有很多固有的主观标准,但某些方面的内容必须涉及,包括详细地询问病史和仔细地体格检查,特别要关注基础疾病、用药情况、环境暴露和家族史等方面的内容,诊断过程中务必按照诊断流程进行。

部分慢性外源性过敏性肺炎的表现与 IPF 很相似,所以需要特别注意通过全面评价来明确该患者是否有慢性外源性过敏性肺炎的可能。有些患者即使经过很全面的筛查,仍无法确定过敏原。BALF 中淋巴细胞增多( $\geq 40\%$ )提示该病存在,建议进一步调查患者的环境暴露因素,必要时安排外科肺活检。

符合结缔组织疾病诊断标准的患者不能诊断 IPF。目前没有临床或血清学特征性表现的年轻患者,尤其是年轻女

性,可能在以后的观察中逐渐表现出结缔组织疾病的临床特征。所以,对于较年轻(<50 岁)的患者,需高度警惕存在结缔组织病的可能。

1. 对于疑诊的 IPF 患者,在诊断中是否应该进行 BALF 细胞学分析? BAL 的细胞学分析可能有助于诊断某些特定类型的 ILD。对疑诊 IPF 的患者, BALF 最主要的作用是排除慢性外源性过敏性肺炎; BALF 中淋巴细胞增多( $\geq 40\%$ )时应该考虑慢性外源性过敏性肺炎的可能。最近的回顾性研究结果显示, HRCT 表现为 UIP 型的患者中,有 8% 的患者通过 BALF 分析更改了诊断。

推荐意见:绝大多数 IPF 患者的诊断流程中不应该进行 BALF 细胞学分析,但可能适用于少数患者(弱推荐,低质量证据)。

2. 在评估疑诊的 IPF 患者时,是否应该行经支气管镜肺活检(TBLB)? TBLB 有助于某些疾病的诊断(例如结节病等肉芽肿性疾病),但 HRCT 表现为 UIP 型时,可以大致排除这些疾病。对于怀疑 UIP 而需要进行组织病理学分析的病例, TBLB 的特异度和阳性预测值尚不明确。虽然 TBLB 的标本有时可以见到 UIP 的组织学特征,但对 UIP 诊断的敏感度和特异度尚不明确, TBLB 的取材部位和取样数目也不明确。

推荐意见:绝大多数 IPF 患者的诊断评价中不应该使用经支气管镜肺活检,但可能适用于少数患者(弱推荐,低质量证据)。

3. 是否应该对疑诊的 IPF 患者进行结缔组织疾病相关的血清学检查? 关于血清学筛查对疑诊 IPF 患者的评估价值,目前尚无明确的研究结论。结缔组织疾病可以出现 UIP 型表现, ILD 可以作为某些结缔组织疾病的惟一临床表现先于其他临床症状出现。

推荐意见:绝大多数疑诊的 IPF 患者应该进行结缔组织疾病相关的血清学检测,但可能不适用于少数患者(弱推荐,很低质量证据)。

4. 对疑诊的 IPF 患者,是否应该进行多学科讨论? 按照 IPF 的定义,在诊断 IPF 时应该借鉴经验丰富的临床医生、影像科医生和病理科医生的意见。多个学科(呼吸内科、影像科和病理科)之间关于 IPF 诊断的适当交流也能促进不同诊断者达成一致意见。

推荐意见:在 IPF 的诊断评估中应该进行多学科的讨论(强推荐,低质量证据)。

## (三)IPF 的自然病程

IPF 的自然病程表现为主观症状和客观肺功能指标的进展性下降,最终因呼吸衰竭或并存疾病恶化而去世。现有的纵向研究尚不足以精确估算 IPF 的中位生存期,但数个回顾性纵向研究结果提示, IPF 患者从确诊到死亡的中位生存时间为 2~3 年。但是,从最近纳入临床试验的基础肺功能尚可的 IPF 患者的临床资料来看,中位生存期可能大于 2~3 年。

IPF 患者可能有多种自然病程(图 2)。对于每个特定的

患者,在诊断 IPF 时难以估测其自然病程。绝大多数患者的病情在数年间缓慢进展,某些患者病情可长期稳定,而某些患者则迅速恶化,还有部分患者可表现为多次急性加重过程。目前尚不明确自然病程的差异是由于存在不同的 IPF 表型,还是由于受地理、种族、文化、民族或其他因素等的影响。此外,其他并发症(如肺气肿、肺动脉高压等)也可能影响疾病病程。

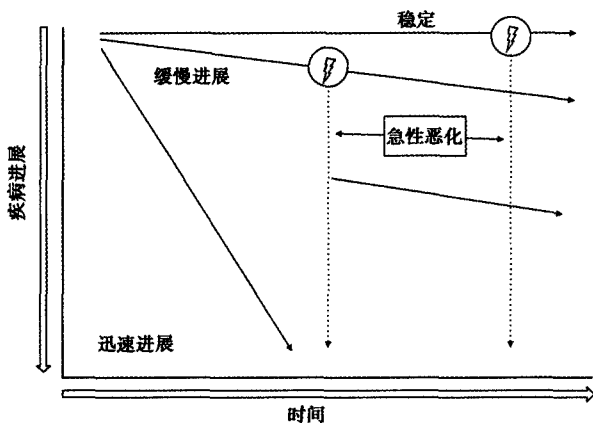


图 2 IPF 的自然病程示意图

#### (四) IPF 的急性加重

近期研究结果表明,每年约 5%~10% 的 IPF 患者会发生急性呼吸功能恶化,这些急性发作可继发于一些常见的临床状况,如肺炎、肺栓塞、气胸或心力衰竭。在没有明确诱因下,这种急性呼吸功能恶化被称为“IPF 急性加重”。目前尚不清楚 IPF 急性加重仅仅是一种隐匿的呼吸系统并发症的表现(如肺栓塞、感染),还是 IPF 疾病本身的病理生理学变化导致的病情进展。最近通过对 IPF 急性加重患者的基因表达谱分析,没有找到感染的证据。

IPF 急性加重的诊断标准包括:1 个月内出现不能解释的呼吸困难加重;存在低氧血症的客观证据;影像学表现为新近出现的肺部浸润影;除外其他诊断(如感染、肺栓塞、气胸或心力衰竭)。急性加重可在 IPF 病程的任何时候发生,有时还可是本病的首发症状;临床表现主要为咳嗽加重,发热,伴或不伴有痰量增加。有研究认为,胸部手术和支气管肺泡灌洗术可能诱发 IPF 急性加重,但尚不明确这种情况是真正的 IPF 急性加重还是与操作相关的并发症。

IPF 急性加重的组织学表现为急性或机化性弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD),少数病例表现为远离纤维化区域的相对正常肺组织内的机化性肺炎。极少数情况下,肺活检标本中仅有单纯的 UIP 或仅有 DAD 的机化期改变而无典型 UIP 型表现。

#### (五) 生存统计

肺纤维化的死亡率随年龄增长而增加,研究结果显示,过去 20 年间肺纤维化的死亡率逐渐增加。最近美国的一项基于死亡证明的数据分析结果提示,1992—2003 年间肺纤维化的死亡率明显增加。使用 IPF 的最严格定义,美国 2003

年的 IPF 死亡率是男性 61.2/100 万、女性 54.5/100 万。IPF 的死亡率比某些癌症还高,最常见的死亡原因是肺部疾病的进展(为 60% 患者的死因),其他导致 IPF 患者死亡的原因还包括冠心病、肺栓塞和肺癌。

#### 七、分期和预后

每个患者在确诊时的病变范围和肺功能损害程度各不相同,这主要与患者对症状的主观感觉及对症状的理解程度不同有关。近年的研究已明确了一些与 IPF 预后有关的预测指标,但这些指标的准确性受限于回顾性研究的属性和研究设计的差异。

根据静息状态下的肺功能结果和(或)影像学的病变程度,把 IPF 分为“轻度”、“中度”、“重度”以及“早期”和“晚期”,但目前尚不明确上述分期是否与临床决策直接相关。委员会认为,甄别出那些在 2 年内具有很高死亡风险并及时考虑接受肺移植的患者具有重要意义。这些有限的资料提示,临床中某些特征与死亡率有相关性(表 7)。由于 IPF 患者的自然病程差异很大,尚不明确具有其中一个或更多特征的患者是否代表其处于“晚期”或“终末期”。

表 7 与 IPF 患者死亡率增高相关的特征

基线因素 <sup>a</sup>	
呼吸困难程度 <sup>b</sup>	
$D_LCO < \text{预测值的 } 40\%$	
6 min 步行试验中血氧饱和度 $\leq 88\%$	
HRCT 蜂窝肺的范围 <sup>b</sup>	
肺动脉高压	
纵向因素	
呼吸困难加重 <sup>b</sup>	
用力肺活量绝对值下降 $\geq 10\%$	
$D_LCO$ 绝对值下降 $\geq 15\%$	
HRCT 肺纤维化加重 <sup>b</sup>	

注:IPF:特发性肺纤维化; $D_LCO$ :一氧化碳弥散量;HRCT:高分辨率 CT;<sup>a</sup> 基线用力肺活量的预测值不明;<sup>b</sup> 目前尚无统一方法进行定量分析

1. 人口学资料:部分研究结果表明,年龄越大的老年男性患者预后越差;吸烟与 IPF 患者死亡风险的关系不明确,部分研究认为吸烟增加 IPF 死亡率,而部分则认为吸烟降低 IPF 死亡率。地理、民族、文化和种族因素对预后的影响尚未明确。

2. 呼吸困难:一些研究结果提示患者的基线呼吸困难程度与生活质量及生存率相关。临床上评价呼吸困难的指标有多种,包括医学研究委员会评分、基线呼吸困难指数、包含呼吸症状问卷的生活质量(QoL)评分、Borg 量表、加州圣地亚哥呼吸困难问卷和临床-影像-生理呼吸困难评分等,目前尚不明确何种指标最有预测价值。

3. 肺功能:基线肺功能值与 IPF 生存率之间的关系复杂,因为某些合并症(如肺气肿、肺血管疾病和肥胖等)以及测量技术的差异会影响肺功能结果。现有的数据显示,基线 FVC 对生存率的预测价值不明确,基线  $D_LCO$ (经血红蛋白

值校正)是比较好的生存预测指标; $D_LCO$  低于阈值(约为预测值的 40%)的 IPF 患者死亡风险高。有限的研究结果提示基线肺总容积(TLC)和肺泡-动脉氧分压差( $P_{(A-a)}O_2$ )也可能是生存率的预测指标,但其明确的界值尚未确定;此外,基线心肺运动试验(最大氧气摄取量)也可能是 IPF 患者生存的预测指标。

现已明确,肺功能指标的纵向变化是 IPF 死亡率的重要预测指标。近 6~12 个月内 FVC 下降与生存率降低相关。最近的研究数据显示,FVC 下降 5%~10%可能是 IPF 患者死亡的预测指标。

4. HRCT 特征:纤维化和蜂窝样变与 FVC 和  $D_LCO$  之间存在明确相关性。一些研究结果证实,HRCT 中的纤维化和蜂窝样变的程度是 IPF 患者生存率的预测指标。

5. 复合评分系统:研究者利用肺功能和影像图像的参数建立了复合评分系统,以便更准确地预测 IPF 的预后相关信息。复合生理指数(CPI)采用  $FEV_1$ 、FVC 和  $D_LCO$  的测量值来预测 HRCT 上的病变程度。CPI 的预测效果优于  $FEV_1$ 、FVC、 $D_LCO$ 、TLC、 $PaO_2$  等单项肺功能指标,也优于临床-影像-生理功能评分系统(CRP)或新 CRP 评分系统。然而,目前尚无前瞻性验证 CPI 评分的临床试验结果,其临床实用价值也不明确。

6. 6 min 步行试验(6MWT):虽然 6MWT 在临床实践中已被广泛应用,但由于缺乏执行标准,它对 IPF 患者的预后预测价值有限。一些研究结果显示,6MWT 期间的低氧血症(即血氧饱和度 <88%)是 IPF 患者死亡率增高的一个标志;步行距离较短和试验结束后心率恢复慢与死亡风险的增高相关。

7. 组织病理学:同一个 IPF 患者的多个活检标本可能存在不同的组织病理学类型:接受多叶肺活检的患者中,有 12%~26% 同时存在 UIP 和 NSIP 型表现。研究结果显示,不一致 UIP 型(同时具有 UIP 和 NSIP 型表现)患者与一致性 UIP 型(所有肺活检标本均为 UIP 型表现)患者的预后是相似的。一些研究结果显示,成纤维母细胞灶数目的增多与死亡风险增高相关。

8. 肺动脉高压:并存肺动脉高压[定义为静息状态的平均肺动脉压 >25 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)]与 IPF 患者死亡风险增加相关,但另一项研究结果显示,平均肺动脉压 >17 mm Hg 是死亡率的最佳界值。超声心动图测得的肺动脉收缩压与右心导管的测量值相关性不好。另外,肺血管阻力的增加与生存率降低也存在相关性。但目前尚不明确合并肺动脉高压的 IPF 患者是否属于另一种临床表型(IPF-PH)。

9. 肺气肿:最近的回顾性研究结果提示,合并肺气肿的 IPF 患者预后更差。IPF 患者合并肺气肿时应同时接受针对这两种疾病的治疗。有限的资料显示,合并肺气肿的 IPF 患者可能更需要长期氧疗,并可能更易出现明显的肺动脉高压。但尚不明确合并肺气肿的 IPF 患者是另一种具有不同预后的临床表型(肺纤维化合并肺气肿),还是肺气肿只是

单纯的并存疾病。

10. 血清学和 BALF 中的指标:仅有少量的回顾性研究评价了血清和 BALF 指标与 IPF 患者预后的关系,但大多数指标仅限于研究阶段,并未应用于临床。IPF 患者血清的 II 型肺泡细胞表面抗原(KL-6)、表面活性蛋白 A 和 D、巨噬细胞炎性蛋白 19(CCL19)和脑钠肽的水平与 IPF 的预后相关。IPF 患者血清与 BALF 中基质金属蛋白酶(MMP)-7 水平可能与 IPF 的疾病严重程度相关;BALF 中 SPA 水平可能与 IPF 患者的生存率相关。此外,有初步的研究结果提示外周血中循环纤维细胞(间充质祖细胞)的存在可能与 IPF 患者的生存率低相关。

## 八、治疗

1. 药物治疗:根据现有文献,委员会认为目前尚无治疗 IPF 的有效药物,但一些临床药物试验的结果提示某些药物可能对 IPF 患者有益。推荐强度反映了委员会对该干预措施的疗效与不良反应之间的权衡结果:对大部分治疗方案的推荐意见都是强反对,即缺乏足够证据支持应该常规使用这些药物治疗;对一些治疗的推荐意见是弱反对,表明这些治疗的收益与风险尚不明确,还需要更高质量的研究结果来证实。弱反对的药物可能适用于一些特定的患者,对于充分知情并强烈要求药物治疗的患者,推荐选用这些弱反对的药物。

(1) IPF 患者是否应该接受糖皮质激素单药治疗? 推荐意见:IPF 患者不应该接受糖皮质激素单药治疗(强推荐,很低质量证据)。

(2) IPF 患者是否应该接受秋水仙碱治疗? 推荐意见:IPF 患者不应该接受秋水仙碱治疗(强推荐,很低质量证据)。

(3) IPF 患者是否应该接受环孢素 A 治疗? 推荐意见:IPF 患者不应该接受环孢素 A 治疗(强推荐,很低质量证据)。

(4) IPF 患者是否应该接受糖皮质激素和免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环磷酰胺)的联合治疗? 推荐意见:IPF 患者不应该接受糖皮质激素与免疫抑制剂的联合治疗(强推荐,低质量证据)。

(5) IPF 患者是否应该接受糖皮质激素、硫唑嘌呤及乙酰半胱氨酸联合治疗? 推荐意见:多数 IPF 患者不应该接受糖皮质激素、硫唑嘌呤及乙酰半胱氨酸联合治疗,但对于少数患者可能是合理的治疗措施(弱推荐,低质量证据)。

(6) IPF 患者是否应该接受乙酰半胱氨酸单药治疗? 推荐意见:多数 IPF 患者不应该接受乙酰半胱氨酸单药治疗,但对于少数患者此治疗可能是合理的选择(弱推荐,低质量证据)。

(7) IPF 患者是否应该接受干扰素- $\gamma$ 1b 治疗? 推荐意见:IPF 患者不应该接受干扰素- $\gamma$  治疗(强推荐,高质量证据)。

(8) IPF 患者是否应该接受波生坦治疗? 推荐意见:IPF



患者不应该接受波生坦治疗(强推荐,中等质量证据)。

(9) IPF 患者是否应该接受益赛普治疗? 推荐意见: IPF 患者不应该接受益赛普治疗(强推荐,中等质量证据)。

(10) IPF 患者是否应该接受抗凝治疗? 推荐意见: 多数患者不应该接受抗凝治疗,但对少数患者抗凝治疗可能是合理的选择(弱推荐,很低质量证据)。

(11) IPF 患者是否应该接受吡非尼酮治疗? 推荐意见: 多数患者不应该接受吡非尼酮治疗,但对少数患者该药物可能是合理的选择(弱推荐,低~中等质量证据)。

(12) 尚无推荐意见的药物: 西地那非, 伊马替尼。

2. 非药物治疗: 委员会推荐的适用于 IPF 患者的一些非药物治疗措施如下。

(1) 静息低氧血症的 IPF 患者是否应该接受长期氧疗? 推荐意见: 有静息低氧血症的 IPF 患者应该接受长期氧疗(强推荐,很低质量证据)。

(2) 合适的 IPF 患者是否应该接受肺移植治疗? 推荐意见: 某些合适的 IPF 患者应该接受肺移植治疗(强推荐,低质量证据)。

(3) IPF 引起的呼吸衰竭是否应该接受机械通气? 推荐意见: 多数 IPF 引起的呼吸衰竭不应该接受机械通气,但对于少数患者机械通气可能是合理的选择(弱推荐,低质量证据)。

(4) IPF 患者是否应该接受肺康复治疗? 推荐意见: 多数 IPF 患者应该接受肺康复治疗,但对于少数患者肺康复治疗可能是不合理的选择(弱推荐,低质量证据)。

3. 针对并发症和伴发疾病的治疗: IPF 患者的常见并发症和伴发疾病越来越受到人们的关注,主要包括 IPF 急性加重、肺动脉高压、胃食管反流、肥胖、肺气肿和阻塞性睡眠呼吸暂停。目前尚不明确治疗这些伴发的疾病是否会影响 IPF 患者的预后。由于迄今为止尚无 IPF 患者伴发肥胖、肺气肿和阻塞性睡眠呼吸暂停治疗方面的研究资料,因此委员会无法给予推荐意见。

(1) IPF 急性加重时是否应该接受糖皮质激素治疗? 推荐意见: 多数 IPF 急性加重时应该接受糖皮质激素治疗,但对少数患者来说,糖皮质激素治疗可能是不合理的选择(弱推荐,很低质量证据)。

(2) IPF 患者是否应该接受针对肺动脉高压的治疗? 推荐意见: 多数 IPF 患者不应该接受针对肺动脉高压的治疗,但对少数患者来说可能是合理的选择(弱推荐,很低质量证据)。

(3) IPF 患者是否应该接受针对无症状胃食管反流的治疗? 推荐意见: 多数 IPF 患者应该接受针对无症状胃食管反流的治疗,但对少数患者来说可能是不合理的选择(弱推荐,很低质量证据)。

## 九、姑息治疗

姑息治疗旨在减轻患者症状和减少痛苦,而不是治疗疾病。姑息治疗的目标是减轻患者生理与精神上的痛苦,为患者及其家属提供心理与精神上的支持。这些治疗措施均需

个体化,是疾病辅助治疗的一部分。

IPF 患者咳嗽和呼吸困难等症状的恶化很常见且疗效差。有限的研究结果提示,糖皮质激素和沙利度胺可能缓解 IPF 患者的慢性咳嗽;慢性阿片类药物可用于治疗严重呼吸困难和咳嗽,但需要严密监测药物不良反应。

## 十、疾病临床病程的监控

1. 监测疾病的进展: 疾病进展表现为呼吸困难和咳嗽等呼吸系统症状加重、肺功能指标恶化、HRCT 表现为纤维化增加或急性呼吸衰竭。在无其他可解释的原因情况下,出现以下任一表现即为 IPF 的疾病进展: 进行性呼吸困难(客观评估); FVC 绝对值较基线呈进行性持续降低;  $D_LCO$  绝对值(血红蛋白校正后)较基线呈进行性持续降低; HRCT 上纤维化程度进行性进展; 急性加重; 因呼吸衰竭死亡。

进行性呼吸困难虽然是一个主观变量,但仍建议通过呼吸困难评分量表对其进行评估。肺功能是疾病进展最标准的客观监测和定量评估方法,已有数个临床研究结果证实 FVC 绝对值下降 10% (伴或不伴  $D_LCO$  改变) 或  $D_LCO$  绝对值下降 15% (伴或不伴 FVC 改变) 是死亡的替代指标,也是疾病进展的指标。FVC 绝对值下降 5% ~ 10% 也代表 IPF 患者疾病进展,但委员会未能界定代表疾病进展的最小 FVC 或  $D_LCO$  绝对值的改变量。对于孤立的 FVC < 5% 和  $D_LCO$  < 10% 的改变的诠释需要特别谨慎,因为这个范围内的改变很可能源自测试本身的误差。

建议每 3 ~ 6 个月对疾病的严重程度进行评价,不过短期内持续的临床症状、肺功能和影像学的恶化也提示疾病进展。委员会推荐在常规疾病监测中测量 FVC 和  $D_LCO$ 。

2. 监测症状的恶化: 监测 IPF 患者的呼吸系统症状(例如呼吸困难)的恶化对于疾病管理具有重要意义。一旦患者出现呼吸系统症状的恶化,需要对疾病进展、静息和活动时的血氧饱和度进行评估,同时需要监测是否存在下肢深静脉血栓、肺栓塞等并发症。目前有多种呼吸困难评分量表,但尚不明确这些量表是否具有临床实用价值。

3. 监测氧合状况的恶化: 无论症状轻重,所有患者在基线状态及每 3 ~ 6 个月的随访过程中,均应测量患者静息和活动状态下的血氧饱和度,以确保患者氧合充足,并判断患者是否需要辅助氧疗。一般情况下,6MWT 中血氧饱和度 < 88% 或与其程度相当情况的患者应接受辅助氧疗。心肺运动试验的作用尚不确定,不推荐用于常规监测病情。

4. 监测并发症和并存疾病: 现已明确, IPF 患者可能合并肺动脉高压、肺栓塞、肺癌和冠心病等疾病,这些并存疾病的进展可能影响患者的生存率,但在 IPF 患者中常规筛查这些疾病(如每年做一次 HRCT 用以肺癌监测)是否对生存率有影响尚不明确,因此不推荐常规筛查上述疾病。

鉴于某些结缔组织疾病以肺部典型的 IPF 样表现起病,若患者出现结缔组织疾病的相关表现时,需要及时安排恰当的血清学检查来明确是否存在某一结缔组织疾病。

当 IPF 患者出现急性呼吸系统症状恶化时,需要考虑 IPF 急性加重的可能,但同时需要安排相关检查来排除其他



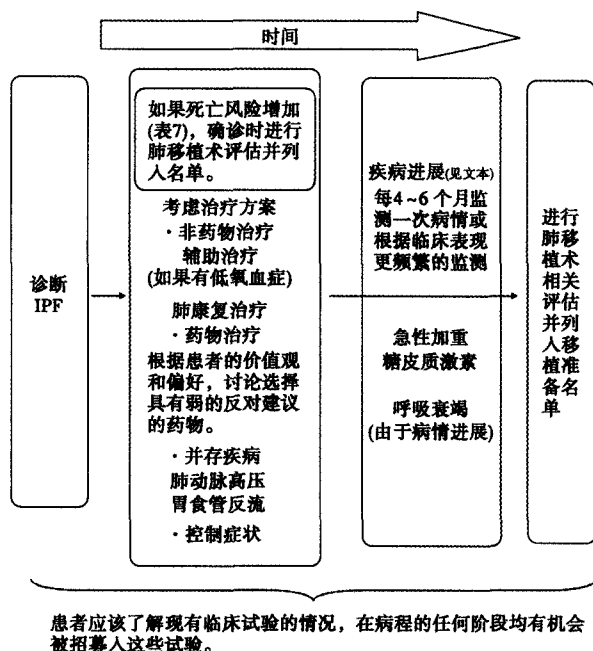


图3 IPF 患者的临床管理流程图

导致呼吸系统症状急性加重的病因,如肺栓塞、气胸、呼吸系统感染或误吸。

最后,还需要个体化监测接受药物治疗的 IPF 患者的药物相关性不良反应。

5. IPF 患者临床管理的总结:委员会将临床管理的推荐整合为一个流程图,见图3。

#### 十一、未来方向

通过临床医生和从事基础研究的科学家们的不断合作,在 IPF 的发病机制、早期诊断指标和治理措施等方面有所突破。在诊断上,获得更多的发病机制和生物学机制相关信息后,细化 IPF 的诊断,如不同临床表现的不同表型。在有关 IPF 的预后评价上,建立多变量预测模型极为重要。在治疗上,可开展联合多种靶向药物治疗 IPF 的临床试验,临床试验中应该综合经临床证明有价值的研究终点,探讨可能的预防措施和各种作用机制药物联合治疗的可能性。

黄慧 孙雪峰 徐作军 翻译

康健 朱元珏 审校

(收稿日期:2011-05-25)

(本文编辑:吕小东)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对论文中有关统计学表达的要求

统计学符号:按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。加工时应注明“英大斜”、“英小斜”等。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$  (中位数仍用  $M$ );(2)标准差用英文小写  $s$ ;(3)标准误用英文小写  $s_x$ ;(4) $t$  检验用英文小写  $t$ ;(5) $F$  检验用英文大写  $F$ ;(6)卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ;(7)相关系数用英文小写  $r$ ;(8)自由度用希腊文小写  $\nu$ ;(9)概率用英文大写  $P$  ( $P$  值前应给出具体检验值,如  $t$  值、 $\chi^2$  值、 $q$  值等)。概率数值用小数表示,不用百分数。例如: $P < 0.05$ ,不用  $P < 5\%$ 。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要做法。例如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究)、实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(QR)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应表述为对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式即可满足需要,无需再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。