专家论坛 · 呼吸疾病

肺活检在特发性肺纤维化诊断中的应用

韩　茜，　罗　群

基金项目：广州呼吸健康研究院临床自主探索项目（编号：2019GIRHZ05）；国家重点研发计划课题（编号：2016YFC0905701）

作者单位：510120　广东，广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院呼吸疾病国家重点实验室/国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

作者简介：韩　茜（1982 - ），女，医学博士，副主任医师，硕士研究生导师，研究方向：间质性肺疾病的诊治。E-mail：hanqian1020@yahoo.com

通讯作者：罗　群（1970 - ），男，医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：间质性肺疾病的诊治。E-mail：luoqunx@163.com

罗　群，医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师，广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科间质性肺病亚专业组组长，广州呼吸健康研究院呼吸疾病国家重点实验室间质性肺疾病和结核病组副组长。广东省医学会呼吸分会间质性肺疾病组副组长，广东省胸部疾病学会弥漫性实质性肺疾病多学科诊疗专委会主任委员，中华医学会呼吸分会间质性肺疾病组委员，中国医师协会呼吸分会间质性肺疾病组委员，《国际呼吸杂志》通讯编委。主要研究领域：间质性肺疾病、呼吸力学和机械通气。参与的“无创正压通气系列临床研究”获教育部科技进步奖二等奖，“呼吸支持技术的临床应用研究”获中华医学科技一等奖，“呼吸衰竭的发病机理与治疗研究”获国家科技进步奖二等奖。被评为广州市高层次人才“优秀专家”。

［**摘要**］　特发性肺纤维化（IPF）是特发性间质性肺疾病中最常见、预后最差的类型。早诊早治是改善患者预后的关键措施。对于胸部高分辨率 CT（HRCT）表现不是典型的普通型间质性肺炎（UIP）时，通常需要进行肺活检辅助诊断。外科肺活检可获取到足够的样本，是获得肺组织学样本的金标准。但外科肺活检可能导致 IPF 患者病情急性加重，甚至死亡。冷冻肺活检可获得较大体积、保存良好的肺组织和较好的诊断率，且患者死亡风险也比外科肺活检更低，因此可能是外科肺活检的替代方案，但仍需要进一步的研究证实。传统的经支气管镜肺活检和经皮穿刺肺活检因其固有的局限性，现基本不应用于 IPF 临床诊断中。

［**关键词**］　特发性肺纤维化；　外科肺活检；　冷冻肺活检

［**中图分类号**］　R 563　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1674 - 3806（2021）04 - 0345 - 05

doi：10.3969/j.issn.1674 - 3806.2021.04.04

Application of lung biopsy in diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

HAN Qian, *LUO Qun*. *State Key Laboratory of Respiratory Disease*, *National Clinical Research Center for Respiratory Disease*, *Guangzhou Institute of Respiratory Health*, *the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University*, *Guangdong* 510120, *China*

［**Abstract**］　Idiopathic pulmonary fibrosis（IPF）is the most common type of idiopathic interstitial lung diseases and has the worst prognosis. Early diagnosis and early treatment are the key measures to improve the patients′ prognoses. Lung biopsy is usually required to assist diagnosis when the findings on chest high-resolution computed tomography（HRCT）are not typical “usual interstitial pneumonia（UIP）pattern”. Surgical lung biopsy（SLB）can obtain enough samples, and is the gold standard for obtaining lung histological samples. However, SLB may results in acute exacerbation of IPF and even death. Trans-bronchial lung cryobiopsy（TBLC）can be an alternative to SLB, because it can get large volume samples, well-preserved lung tissues and relatively high diagnosis rate, and its risk of death is lower than that of SLB. However, further studies are required to confirm these findings. Traditional transbronchial lung biopsy and percutaneous lung biopsy have inherent limitations, so they are rarely used in the clinical diagnosis of IPF.

［**Key words**］　Idiopathic pulmonary fibrosis（IPF）；　Surgical lung biopsy（SLB）；　Trans-bronchial lung cryobiopsy（TBLC）

间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILD)是一类引起肺间质炎症和瘢痕的异质性疾病。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是特发性 ILD 中最常见、预后最差的类型,以肺实质的进行性纤维化为特征,诊断后的中位生存期为 3 ~5 年[1]。因此,区分 IPF 与其他类型的 ILD 对治疗选择和预后有重要的临床意义。两种新型抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布已经成为 IPF 的一线治疗选择,可以延缓 IPF 患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)年下降率约 50%[2,3]。相反,既往作为 ILD 主要治疗手段的免疫抑制等传统治疗方法与 IPF 患者死亡率的增加密切相关。尽管近年在 IPF 治疗上已经取得了明显进展,但在诊断准确性方面依然存在重大挑战。

1 IPF 诊断路径

IPF 的诊断包括临床表现、病史、影像学检查和适当的肺组织病理学检查。临床表现及病史主要用于排除职业暴露和结缔组织疾病等已知的肺纤维化病因;影像学和肺组织病理学检查则是明确普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)的证据。与 2011 年 IPF 诊治指南[1]对比,新 IPF 指南[4]删除了"低度可能的 UIP"和"不符合 UIP"的放射学分类,以及"低度可能的 UIP"和"不可分类的纤维化"的病理分类,修正了"UIP"的影像学和病理学模式,并定义了"可能的 UIP"和"不确定的 UIP"。新指南[4]建议,如果胸部高分辨率 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)上看到明确的 UIP,即有胸膜下和基底部分布为主的纤维化伴可见蜂窝肺,可以仅凭临床表现、病史和胸部 HRCT 就可明确诊断 IPF。如果影像学上无蜂窝肺,但网格影、牵引性支气管扩张/支气管扩张等其他纤维化特征分布典型,则描述为"可能的 UIP"。影像学特征和分布部位更不典型的模式被描述为"不确定 UIP";如出现可提示其他 ILD 的影像学特征则描述为"非 UIP"[1,4]。最近的一项大型临床试验结果显示只有 53.4% 的 IPF 患者在 HRCT 上有蜂窝的证据[5]。尽管医师有完整的病史、体格检查、胸部 HRCT、经支气管镜支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)细胞学检查、血清学和免疫学检查,在临床实践中要获得明确的 IPF 诊断仍非常困难。尽管经过严格复杂的临床诊断路径,仍有不少患者无法获得明确的诊断。据文献[6]报道,高达 15% 的 IPF 患者没有得到明确的诊断,因此属于所谓的非分类间质性疾病。对于经过常规检查依然无法获得明确诊断的患者,肺组织病理学检查是一项非常重要的诊断措施,并成为多学科讨论中关键的诊断线索。2018 年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)/欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)/日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)/拉丁美洲胸科学会(Latin American Thoracic, ALAT)指南[4]中描述的 UIP 的影像学分类与 Fleischner 协会声明[7,8]中的描述相似,如果 HRCT 显示明确的 UIP,均不建议进行肺活检,而如果影像学上无确定的 UIP 特征,理论上都应该考虑肺活检取得病理学依据的支持,可由于循证依据不足,除了外科肺活检(surgical lung biopsy, SLB),并没有对常规经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)和冷冻肺活检(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)给出任何建议。但两份文件在是否给 HRCT 显示"可能的 UIP"患者进行 SLB 的问题上给出了看似不同的建议。新指南[4]建议经多学科讨论后可有条件地进行 SLB。而 Fleischner 协会[7,8]声明,在正确的临床背景下(包括年龄 >60 岁,双肺基底部啰音,无明显的 ILD 相关的其他暴露史或结缔组织疾病血清学标志物阳性),也可以对 IPF 做出有信心的诊断,不需要进行 SLB。其实新指南[4]中有条件的建议表明,SLB 对大多数 HRCT 显示"可能的 UIP"患者是合适的,但对少数患者可能不合适。也就是说,当临床表现强烈提示 IPF,诊断成立的信心度很高时,不建议进行 SLB;而当在缺乏结缔组织疾病和(或)环境暴露因素导致过敏性肺炎的临床表现及血清学标志物阴性时,诊断成立的信心度很低时,建议行 SLB。

2 肺活检方式

2.1 SLB 在 IPF 患者中,吡非尼酮和尼达尼布均可延缓疾病进展速度,而 PATHER 研究结果则证实了既往传统的免疫抑制治疗对 IPF 患者是有害的[9]。因此 IPF 的明确诊断对于患者的治疗至关重要。对于新发现的胸部 HRCT 不符合 UIP 且没有已知原因的弥漫性纤维化性的疑诊 IPF 患者,2018 年指南推荐 SLB[4]。因为 UIP 的病理组织学诊断依据是保存的正常肺结构和轻度炎症的晚期纤维化交替区域,且形成斑驳的异质性表现外观。而要满足这些特征的诊断通常需要有足够的肺组织大小、好的标本质量和肺结构保存良好。SLB 可获取到足够的样本,目前被认为是获得肺组织学样本的金标准,>90% 的 ILD 患者可以获得明确的组织病理学诊断,故作为肺活检的首选方式[10]。但要获得足够的具有组织病理学诊断特征的肺组织样本是属于有创的诊断工

具,常有一定的风险性,各项研究报道的 SLB 后的死亡率差异较大,最近的两项研究[11,12]指出 SLB 后 30 d 死亡率分别为 2.4% 和 7.1%。非选择性 SLB、高龄、健康状况差、严重肺功能受损及合并疾病多的患者死亡率更高。SLB 后 IPF 急性加重是死亡的主要原因[11],而选择性 SLB 的死亡率仅为 1.5%[13]。Fisher 等[14]在一项为期 13 年的,进行了 3 000 余次 SLB 的研究结果显示,对比 SLB 手术量较多的医疗中心,SLB 手术量少的医疗中心的手术相关死亡率显著升高,提示具有更丰富 SLB 经验的医疗中心可以提供更好的专家评估和患者选择、更好的手术技能以及更有经验的术后护理。因此,对于手术风险较高的患者,建议选择在经验丰富的医疗中心接受 SLB 手术,该研究也显示接受选择性手术患者的 30 d 死亡率约为 2%,而接受非选择性手术患者的死亡率明显升高约 20%[14]。新 IPF 指南[4]也建议对怀疑患有 IPF 但手术风险小的患者进行 SLB。ILD 患者进行 SLB 风险较高,危险因素包括男性、年龄(>65 岁)、存在合并症、手术方式(开胸肺活检)及肺功能严重受损等。对于有 ILD 家族史的患者也不建议行 SLB。因此,对于高危人群,应经过多学科讨论权衡获得明确组织病理学诊断的需要与手术相关的风险,以及与患者及家属进行充分沟通后,方可做出是否应该行 SLB 的决定。

2.2 TBLC 由于只有 50% 的病例显示典型的 IPF 的影像学特征,其余患者通常表现为不典型的 HRCT 影像特征,无法得出可靠的临床诊断,因此在缺乏肺活检的前提下,IPF 的诊断通常被明显低估。由于 SLB 围手术期的相关风险不可忽视,而非侵入性生物标志物检查尚处于起步阶段。因此寻求一种创伤性较低的 SLB 替代方案,可以降低不可分类 ILD 的患病率,同时减少 SLB 的相关并发症,为更多患者获得有诊断价值的活检肺组织标本提供充分的机会。冷冻手术技术自 1968 年开始应用于气道性疾病,主要用于阻塞性支气管肿瘤的姑息治疗和急性气道阻塞的管理。近几年才开始应用于肺活检。TBLC 是一种更有吸引力的 ILD 诊断工具,因为它可以取到更大的肺组织样本,并可较好地保存原有的肺组织结构[15]。本技术利用热力学的焦耳-汤姆逊效应,探头的温度可降至 -45 ~ -89.5 ℃,导致肺组织的温度急剧下降并粘附在探头上,最后随探头取出。至今,在 ILD 患者中进行 TBLC 时,并没有统一标准化的操作方法,在已经报道的各项研究中使用的技术也不尽一致。虽然目前已经有研究[16]报道 TBLC 可以在局麻下应用,但大多数专家认为应该在全麻下进行。对于柔性或刚性支气管镜的选择,专家没有给出统一的建议,主要取决于操作者的习惯和偏好。取材位置的选择最好能在 HRCT 或者胸部透视的引导下找到临床医师认为能够代表疾病本质的肺部病变区域,即网格影区域,尽量避免蜂窝肺的部位。实施操作过程中,通常先将冷冻探头向前推进到肺部的最远端,再撤回 1 ~ 2 cm,固定在距离胸膜约 1 cm 的位置,冷冻探头冷却 5 ~ 7 s[16]。理论上获取的样本数量越多,明确诊断的概率越高,但现有的研究并没有数据支持最佳的样本数量是多少,而专家推荐 2 ~ 5 个[16]。一项针对 46 例患者的前瞻性研究[17]发现,如果样本来自同一肺叶内的两个不同肺段,第二次活检的诊断率会增加(分别为 69% 和 96%)。同样,获得样本的大小与明确诊断的概率也显著相关,通常认为样本 >5 mm 才能满足 ILD 的病理诊断需求[17]。TBLC 诊断 ILD 的大部分证据来自回顾性队列研究和系列病例报告。一些荟萃分析结果显示 TBLC 在 ILD 中的诊断率约为 80%,但各项研究结果之间存在较大的差异[17,18]。最近,一项纳入 699 例以 IPF 为主的 ILD 患者的大型多中心队列研究[19]显示,ILD 的病理诊断率为 87.8%,多学科讨论后的诊断率为 90.1%。在 UIP 的病例中,三位病理学家之间诊断的一致率为 0.54(0.45 ~ 0.62),与 SLB 取样后获得的诊断一致性相似。一项评估 TBLC 对纤维化性 ILD 多学科讨论诊断的横断面研究[20]发现,加上 TBLC 的病理学信息后,IPF 诊断的信心度从 29% 提高到 63%,与 SLB 的相似。另外一项严格、多中心、前瞻性的研究,比较了 65 例同时行 TBLC 和 SLB 的 ILD 患者(男性 31 例,女性 34 例,平均年龄 66.1 岁),TBLC 和 SLB 的组织病理学一致性为 70.8%($Kappa$ = 0.70,95% CI:0.55 ~ 0.86),诊断符合率为 76.9%($Kappa$ = 0.62,95% CI:0.47 ~ 0.78)。该研究还发现大多数 SLB 上表现为 UIP 的患者,在 TBLC 上因样本量偏小及取材部位为以气道为中心的非胸膜下肺组织,故诊断为“可能的 UIP”[21]。因 TBLC 具有获得较大体积、保存良好的肺组织、较好的诊断率、创伤小等优点,可能成为 SLB 的替代活检方式,但需要开展更多前瞻性研究以便进一步制定标准化操作方案。由于 TBLC 取样方法的异质性和操作者经验的不同,各项研究报道并发症的发生率差异很大。最常见的并发症是气胸和出血。气胸的发生率为 0% ~ 33%[22,23]。一项荟萃分析显示,总体气胸的风险为 6%,需要放置胸腔引流管的风

险为3%[18]。有荟萃分析显示总体的气胸发生风险约为10%。传统的TBLB后气胸发生的风险为6%～10%,与TBLC相似,而SLB后持续性漏气的风险为2%～6%[24]。使用探头的大小也会影响气胸的风险,2.4 mm探头的气胸风险明显高于1.9 mm探头[24]。在肺下叶取样、多肺叶取样或取样数量增多时,气胸的风险也增大。也有专家提出,在透视或CT扫描引导下行TBLC可减少气胸的风险。出血也是TBLC术后常见的并发症,但总体出血风险难以量化。尽管Ernst等[25]提出了轻度、中度和重度出血的分类,且是目前临床上应用最多的分类,但并没有达成国际共识。轻度出血的发生率约为30%[26]。中度和重度出血的总体风险为4.9%～39%[27,28]。研究[19]显示在肺下叶取样时出血风险增加,但与探头的大小及取样数量没有显著相关。为防范严重出血的风险,目前专家建议行TBLC前应先放置支气管内球囊。使用球囊阻塞可以显著降低中度和重度出血的发生率[29]。TBLC后患者的死亡率为0.1%～2.7%,最主要的死亡原因是IPF的急性加重[14]。由于在已发表的报道[19]中没有展示相关数据,TBLC后IPF急性加重的总体发生率尚不清楚。一项大型回顾性研究[29]中纳入患者的平均年龄为61岁,FVC为85.4%预计值。而登记注册研究[30]则显示,IPF患者的平均年龄接近70岁,肺功能更差,该类IPF患者TBLC术后的气胸和出血风险也相当高。尽管目前已有较多的文献[19,21～27]报道了TBLC在诊断ILD中的效率和安全性,且死亡风险也比SLB更低,但目前临床研究中,可疑ILD患者TBLC的安全性数据可能不能完全反映IPF患者的实际情况。因此,TBLC在IPF患者中的风险评估需要进一步的研究,以明确其是否比SLB更安全。目前各项研究的诊断率差异性很大,反映了患者选择的固有的本质差异,如患者的临床特征(如年龄和合并疾病)和疾病特征(如影像学上的病变性质和范围)。各项研究目前也缺乏明确的标准化TBLC程序,因此,TBLC在IPF患者中的诊断价值仍然存在分歧[15～19,29]。2018年的IPF诊断指南中专家小组没有对其在CT上显示为"可能或不确定UIP"中的使用提出建议,赞成和反对的人数各占一半[4]。综合分析现有的研究结果,部分IPF患者可从TBLC中获益,但需仔细选择合适的患者,并制定标准化的操作流程,以便更有效地将该技术推广及广泛应用。但是TBLC和SLB都不是完美的诊断工具,目前仍然需要更好的诊断,如分子分类诊断,有可能可以减少对组织病理学分类的依赖。

2.3　传统的TBLB　过去,TBLB常用于疑似IPF患者肺组织学样本的取样,但它们在IPF诊断过程中的价值是极其有限的。TBLB的样本体积小,容易受到人为明显的挤压,因此对肺组织结构的显示明显受限,从而影响IPF患者的病理诊断[31]。一项对77例ILD患者进行TBLC和TBLB的诊断率比较研究发现,TBLC的诊断率显著高于TBLB(分别为74.4%和34.1%)[26]。一项纳入916例患者的8项研究的荟萃分析[32]发现,与TBLB相比,TBLC获得的样本体积更大,人为造成的肺组织变形更少,诊断效率更高。

2.4　经皮穿刺肺活检　经皮穿刺肺活检主要应用于肺部肿瘤和肺部感染性疾病的诊断。临床实践中尽管有一些医疗中心用于疑诊机化性肺炎等ILD的诊断,但由于发生气胸的风险高,尤其是IPF患者最为明显,而IPF患者气胸后发生急性加重的概率明显升高,故很少在临床中应用。至今也未见有关经皮穿刺肺活检用于疑似IPF患者诊断的文献报道。

3　结语

IPF预后差,需早诊早治。当胸部HRCT表现不是典型的UIP时,建议行SLB辅助诊断。但由于SLB固有的死亡风险,急需一种替代方案。因TBLC可获得较大体积、保存良好的肺组织和较好的诊断率,且死亡风险较低,可能是SLB的理想替代方案,但还需要进一步的研究证实。传统的TBLB和经皮穿刺肺活检则诊断价值有限。

参考文献

[1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,183(6):788－824.

[2] 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.

[3] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014,370(22):2083－2092.

[4] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, 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.

[5] Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005,172(4):488－493.

[6] Culver D, Yow E, Neely M, et al. Characteristics of patients with idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) in the US: data from the IPF-PRO registry[J]. Chest, 2018,154(4):397A－398A.

[7] Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper[J]. Lancet Respir Med, 2018,6(2):138 - 153.

[8] 刘　寅,蔡后荣. 特发性肺纤维化的 HRCT 诊断新观点[J]. 中国临床新医学,2019,12(1):13 - 17.

[9] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2012,366(21):1968 - 1977.

[10] Luo Q, Han Q, Chen X, et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery(VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study[J]. J Thorac Dis, 2013,5(3):283 - 288.

[11] Khalil M, Cowen M, Chaudhry M, et al. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2016,24(8):788 - 791.

[12] Han Q, Luo Q, Xie JX, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015,149(5):1394 - 1401. e1.

[13] Cottin V. Lung biopsy in interstitial lung disease: balancing the risk of surgery and diagnostic uncertainty[J]. Eur Respir J, 2016, 48(5):1274 - 1277.

[14] Fisher JH, Shapera S, To T, et al. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease[J]. Eur Respir J, 2019,53(2):1801164.

[15] Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N, et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies[J]. Diagn Pathol, 2011,6:53.

[16] Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017,141(7):891 - 900.

[17] Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments—diagnostic yield and complications[J]. Respiration, 2017,93(4):285 - 292.

[18] Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature[J]. Respiration, 2016,91(3):215 - 227.

[19] Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients[J]. BMC Pulm Med, 2019,19(1):16.

[20] Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease[J]. Thorax, 2004,59(6):500 - 505.

[21] Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016,193(7):745 - 752.

[22] Hagmeyer L, Theegarten D, Treml M, et al. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease—interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2016,33(1):2 - 9.

[23] Hagmeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease[J]. Clin Respir J, 2016,10(5):589 - 595.

[24] Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017,14(7):1197 - 1211.

[25] Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans[J]. Chest, 2006,129(3):734 - 737.

[26] Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial[J]. Respirology, 2014,19(6):900 - 906.

[27] Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, et al. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A systematic review and metaanalysis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016,13(10):1828 - 1838.

[28] Sharp C, McCabe M, Adamali H, et al. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis[J]. QJM, 2017,110(4):207 - 214.

[29] Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases[J]. Clin Respir J, 2018,12(4):1711 - 1720.

[30] Behr J, Kreuter M, Hoeper MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry[J]. Eur Respir J, 2015,46(1):186 - 196.

[31] Han Q, Luo Q, Chen X, et al. The evaluation of clinical usefulness of transbrochoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study[J]. Clin Respir J, 2017,11(2): 168 - 175.

[32] Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, et al. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis[J]. Respirology, 2016,21(5):834 - 841.

[收稿日期　2021 - 04 - 07][本文编辑　吕文娟　余　军]

本文引用格式

韩　茜,罗　群. 肺活检在特发性肺纤维化诊断中的应用[J]. 中国临床新医学,2021,14(4):345 - 349.