

• 综 述 •

间质性肺疾病急性加重危险因素及治疗进展*

罗子悦, 江 宇[△]

(重庆医科大学附属大学城医院呼吸与危重症医学科, 重庆 401331)

[摘 要] 间质性肺疾病(ILD)是一组以炎症或纤维化为特征的弥漫性肺实质疾病,预后较差。大部分ILD患者病情进展缓慢,但仍有部分患者可出现急性加重导致呼吸衰竭,甚至进展至死亡。目前,急性加重的ILD患者缺乏国内外统一诊疗标准,且疾病危险因素复杂,故治疗措施有限。该文对ILD急性加重患者的危险因素及防治措施进展进行了综述。

[关键词] 间质性肺疾病; 急性加重; 危险因素; 治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.035 **中图法分类号:**R563

文章编号:1009-5519(2025)05-1219-05 **文献标识码:**A

Risk factors and treatment progress of acute exacerbation in interstitial lung disease*

LUO Ziyue, JIANG Yu[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

[Abstract] Interstitial lung disease (ILD) is a group of diffuse lung parenchymal diseases characterized by inflammation or fibrosis, with a generally poor prognosis. Although most ILD patients experience a slow progression of the disease, some may experience acute exacerbations leading to respiratory failure, and even progression to death. Currently, there is no unified diagnostic and therapeutic standard for acute exacerbation of ILD, both domestically and internationally, and the disease's risk factors are complex, making treatment measures limited. This article reviewed the risk factors and progress in the prevention and treatment of acute exacerbation in ILD patients.

[Key words] Interstitial lung disease; Acute exacerbation; Risk factors; Treatment; Review

间质性肺疾病(ILD)是一组病因复杂、由数百种影响肺实质的疾病组成的肺异质性疾病,好发于老年人,特征为肺功能进行性下降及患者病死率增加^[1]。大多数ILD患者病情缓慢进展,但部分患者会出现病情的急性加重。ILD急性加重(AE-ILD)主要表现为呼吸困难迅速加重、肺功能急剧下降等,其中以特发性肺纤维化(IPF)为著。AE-ILD患者的直接结局非常差,且国内外尚未形成对AE-ILD患者诊疗的统一共识。总之,AE-ILD患者病因复杂、病情重、预后差、疗效欠佳,给临床医生的诊疗提出巨大挑战。现将AE-ILD的危险因素、治疗进展综述如下。

1 定 义

AE-ILD的定义随着研究的深入而逐渐完善。2007年IPF临床研究网最早提出IPF急性加重(AE-IPF)定义,此后该定义经过不断补充与修订,目前的AE-IPF的诊断标准:(1)既往或目前已确诊为IPF;

(2)出现呼吸困难急剧恶化或病情进展的时间通常小于30d;(3)胸部高分辨率CT检查在原来寻常型间质性肺炎或网格阴影的背景上出现新的双侧磨玻璃影和(或)实变影;(4)排除心力衰竭或液体负荷过重。AE-IPF的诊断标准也被建议用于其他类型的AE-ILD^[2]。

2 危险因素

AE-ILD的病因尚未完全明确,但已确定存在一些危险因素和触发因素^[3]。多种因素均可诱发AE-ILD,包括细菌、真菌、病毒感染,以及空气污染、胃食管反流、特殊药物的使用、手术操作和环境或职业条件(如过敏原、煤尘、二氧化硅尘和石棉),这些因素均可导致急性加重事件的发生^[4]。但由于ILD种类较多,部分特定ILD患者急性加重的病因仍有待于进一步探究。

2.1 感染 目前,越来越多的学者开始关注AE-ILD

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0359)。

[△] 通信作者, E-mail:jiangyu@cqmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250331.1141.022\(2025-03-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250331.1141.022(2025-03-31))

与感染的关系。早期关于急性加重患者的研究主要集中于 IPF 患者,且在最初的 AE-IPF 诊疗指南中特别强调需排除由感染引起的急性呼吸困难恶化才可进行急性加重的诊断,但随着临床观察的深入和研究进展越来越多的证据表明,感染是发生 AE-ILD 的重要触发因素。因此,最新的国际专家共识已不再强调急性加重诊断需排除感染这一条件。

2.1.1 细菌感染 有研究表明,10%~30%的 AE-IPF 患者存在感染证据,且这些患者肺部找到更高的微生物负荷。MOLYNEAUX 等^[5]发现,急性加重期患者肺泡灌洗液中细菌负荷较稳定期患者高 4 倍,且较高的细菌负荷与患者发病率、病死率上升均相关。另有研究表明,细菌和病毒感染的 IPF 患者肺活量和一氧化碳弥散量均明显降低,与未感染的 IPF 患者比较,合并感染患者的急性加重风险、死亡风险均有所增加^[6]。故肺部细菌感染可作为 AE-ILD 患者预后不良的预测指标之一。

2.1.2 真菌感染 目前,关于真菌感染致 AE-ILD 的研究较少见。一项回顾性病例对照研究表明,64 例 AE-ILD 患者中发生感染 30 例,其中真菌感染 13 例,包括白色念珠菌、烟曲霉、卡氏肺孢子菌和光滑螺杆菌^[7]。关于真菌感染与 AE-ILD 的关系仍有待于进一步研究。

2.1.3 病毒感染 AE-ILD 与病毒感染密切相关。WENG 等^[8]在 18 例 AE-IPF 患者的鼻咽拭子内发现了 57 种不同的病毒,疾病稳定的 13 例患者鼻咽拭子中仅发现 13 种不同的病毒,且急性加重患者中人疱疹病毒、A 型流感病毒最为突出。同样,KONDOH 等^[9]指出,与非新型冠状病毒肺炎相关的急性加重患者比较,新型冠状病毒肺炎相关的 AE-ILD 患者预后状况极差。此外,在动物模型研究中 CHEN 等^[10]通过使肺纤维化小鼠模型感染单纯疱疹病毒 1 型观察到了与人类肺纤维化急性加重相类似的表现。表明病毒感染在 ILD 的急性加重期中较为普遍。

2.2 胃食管反流 既往专家共识及研究表明,ILD 患者可伴有胃食管反流表现,反流物误吸可导致肺脏损伤^[2]。使用质子泵抑制剂(PPI)治疗的 IPF 患者急性加重较对照组明显降低。MOLYNEAUX 等^[5]在 AE-IPF 患者的支气管肺泡灌洗液中检测到寄生于胃肠道的弯曲杆菌细菌负荷明显升高,提示胃食管反流可能与急性加重存在某种关联。然而,另有研究表明,AE-IPF 与胃食管反流的严重程度并无直接联系。一项大型临床研究揭示,PPI 的使用并未明显降低 IPF 患者病死率或住院率,意味着 PPI 在治疗 IPF 方面的效果可能并不像治疗指南中推荐的那样有益^[11]。基于目前的大量临床研究最新治疗指南不建议仅为了改善患者预后而对 IPF 患者使用抗酸药物^[12]。

2.3 侵入性操作与创伤 对 ILD 患者而言,经历侵入性操作与创伤,如支气管肺泡灌洗检查、机械通气、肺活检、外科手术等均会不同程度地增加 AE-ILD 的风险^[13]。有研究发现,行肺叶切除术的 ILD 患者术后 90 d 内 AE-ILD 发生率达 9.0%,病死率为 5.1%;在其他非肺脏操作的手术中 AE-ILD 发生率达 3.3%^[14]。对 ILD 患者而言,经历侵入性操作与创伤后遭遇并发症与死亡的风险明显上升。

2.4 空气污染 其能引发各种肺脏疾病的发生,且可能通过多种机制作为 ILD 的病因并导致 ILD 加重^[15]。有研究表明,长期处于臭氧、二氧化氮环境中的 IPF 患者急性加重风险呈增高趋势,长期暴露于污染空气被确认为 AE-IPF 的独立危险因素,可增加 IPF 患者死亡的风险,表明空气污染物对 IPF 患者健康状态的负面影响^[16]。同时,HU 等^[17]发现,暴露于秸秆焚烧产生的 PM2.5 的博来霉素诱导 IPF 小鼠肺部炎症和纤维化程度相对于暴露在空气中的博来霉素诱导 IPF 小鼠,其肺部炎症和纤维化程度更为严重,且病死率上升 30%。因此,减少暴露于劣质空气可能有助于降低肺功能下降、AE-ILD 的潜在风险^[15]。然而,目前关于空气污染与 AE-ILD 发病机制的探索在国内外均显得相对匮乏,亟需后续更为深入和广泛的研究,以便更全面地解析二者的关联。

2.5 药物 除上述因素外,药物同样是诱发 AE-ILD 的重要因素。诱发 ILD 的药物种类繁多,包括但不限于生物制剂,如依那西普、注射用英夫力昔,免疫调节剂,如干扰素 α 、干扰素 β 、依维莫司,以及抗癌药物,如吉西他滨、他莫西芬等。一项来自日本学者的回顾性研究对 2011—2020 年化疗的 ILD 合并肺癌患者进行了随访,结果显示,26.2%的患者发生 AE-ILD,14.5%的患者出现与化疗相关的 AE-ILD^[18]。药物引发的 AE-ILD 患者往往预后更差、病死率更高。

2.6 其他因素 关于 ILD 患者因接种新型冠状病毒疫苗而导致病情急性加重的情况已有相关文献报道。日本学者进行了一项回顾性研究,纳入 545 例 ILD 患者作为样本,结果显示,患者呼吸道症状加重 17 例(3.1%),并且在接种疫苗后出现 AE-ILD 4 例(0.7%)^[19]。尽管以上诸多因素可能导致 AE-ILD,但对这些因素如何导致急性加重的发生仍需更多的研究支持^[12]。

3 防治措施

3.1 预防 AE-ILD 患者具有较高的病死率,因此,对 ILD 患者而言,预防措施可能是降低急性加重风险的最关键的干预手段。AE-IPF 在冬季更为频发,表明呼吸道感染或季节性因素可能增加了急性加重的风险。因此,主动接种疫苗、尽量避免暴露于污染的空气中有助于减少急性加重的发生^[2]。此外,口服抗

纤维化药物——尼达尼布同样也可用于预防 AE-ILD 的发生。一项针对 576 例系统性硬化症相关 ILD 患者的随机对照试验结果显示,与安慰剂组比较,尼达尼布治疗在 52 周内减缓了用力肺活量的下降速度,降低了急性加重发生的风险^[20]。因此,采取预防感染、口服抗纤维化药物等措施可作为减少 AE-ILD 发生的一种方法。

3.2 基础疾病的治疗 有研究表明,急性加重的结缔组织疾病相关 ILD 患者在急性加重之前若已接受免疫抑制者生存率将有所提升。当前一线治疗方案主要包括对 IPF 患者采用尼达尼布或吡非尼酮进行治疗,对结缔组织疾病相关 ILD 患者使用吗替麦考酚酯进行治疗^[1]。故对非 IPF 类型的 ILD 患者急性加重发生后应在缓解急性加重症状同时积极治疗原发病。

3.3 药物治疗

3.3.1 糖皮质激素 迄今为止,关于 AE-ILD 患者的有效治疗尚缺乏充分的循证医学数据支持。在临床实践中大剂量全身糖皮质激素冲击治疗常被用于 ILD 患者急性加重的治疗。有研究表明,早期使用糖皮质激素有助于提高 AE-IPF 患者的救治成功率。尽管国际指南也将糖皮质激素作为首选治疗方案,但其推荐等级较弱,并且对糖皮质激素的适宜剂量、给药途径、治疗持续时间等问题并未形成一致意见。目前,仍缺乏 AE-ILD 有效治疗的循证医学依据,但糖皮质激素仍是目前临床治疗的首选方案。

3.3.2 抗菌药物 在探究 AE-ILD 患者的治疗策略及预后研究时尽管缺少直接证明经验性治疗益处的对照试验数据,然而几乎所有患者均接受了经验性抗菌药物与糖皮质激素治疗。目前,专家共识也强调,在所有患者中采用经验性抗菌药物治疗是值得考虑的^[2]。

3.3.3 免疫抑制剂 关于免疫抑制剂在 AE-ILD 治疗中的应用学界尚存在争议。多数研究表明,相较于单独使用糖皮质激素,免疫抑制剂与糖皮质激素的联合治疗可改善 AE-IPF 患者的预后。然而一项单中心研究结果显示,与糖皮质激素单药治疗的疗效比较,联合使用糖皮质激素和环磷酰胺的 AE-IPF 患者 90 d 生存率无明显差异^[21]。此外一项 III 期临床试验结果也表明,在糖皮质激素基础上加用静脉注射环磷酰胺脉冲治疗反而导致 AE-IPF 患者 3 个月病死率增加^[22]。因此,对免疫抑制剂的治疗仍需更多研究进行评估。

3.3.4 抗纤维化药物 吡非尼酮和尼达尼布是目前主要的抗纤维化药物,对延缓稳定期 ILD 患者肺功能下降、减缓病情进展、降低肺部疾病相关病死率方面展现出较好疗效^[1,23]。吡非尼酮可延缓 IPF 患者用

力肺活量的下降、减缓肺纤维化进展,以及降低 IPF 患者因呼吸相关风险而导致的住院率及病死率,对稳定期 IPF 患者预后具有积极影响。而尼达尼布的临床研究结果则显示,尼达尼布治疗明显延长了 IPF 患者首次发生急性加重的时间。近期的其他研究数据也进一步支持尼达尼布能降低 AE-IPF 的发生风险,以及急性加重事件出现后降低患者病死率^[24-25]。日本学者报道了 1 例仅使用尼达尼布治疗而未使用任何药物(如皮质类固醇治疗、利尿剂和抗菌药物)的 AE-ILD 病例,其临床症状、影像学及血液检查结果均逐渐改善,提示尼达尼布不仅可能改变 ILD 患者的疾病进展,还可能有助于患者从急性加重中恢复^[26]。尽管目前尚未确立有效的治疗策略预防 AE-ILD 的发生,但抗纤维化治疗已被证实能改善 IPF 患者的预后,有学者认为,其可能推迟了 AE-ILD 的发病时间^[24]。

3.3.5 抗酸药物 既往指南曾推荐使用抗酸药物改善 IPF 患者的预后,但随着研究逐渐深入,有学者提出异议,认为 PPI 的使用与 IPF 患者生存率的提高、呼吸相关住院率的降低无关^[11]。目前,最新指南也提出,PPI 可用于合并胃食管反流症状的 IPF 患者,但并不推荐 IPF 患者单纯为改善呼吸系统症状使用抗酸药物^[12]。

3.3.6 其他治疗措施 针对 AE-ILD 患者血液灌注、血浆置换、重组人可溶性血栓调节蛋白、免疫球蛋白冲击等治疗展现了一定的疗效。目前,一项旨在对比联合治疗方案(治疗性血浆置换+利妥昔单抗和静脉注射免疫球蛋白)与常规治疗在 AE-IPF 患者中疗效的 II b 期临床试验正处于设计阶段^[27]。

3.3.7 临床试验药物 最新的 IPF 指南建议,不同病情严重程度及处于不同临床病程的患者均可尽可能地参与新药临床试验,这些正在研究的临床药物包括 PRM-1、Pamrevlumab、BI1015、PBI-4050、GB0139、PMG1015、TDI01 等^[12]。这些药物的研发为 ILD 的治疗带来了新的潜在希望。

4 非药物治疗

4.1 肺康复 越来越多研究表明,对包括 ILD 在内的慢性呼吸系统疾病患者肺康复训练可使其健康获益。接受肺康复训练的 ILD 患者在短期内可观察到改善功能性运动能力的提升、呼吸困难症状的缓解和生活质量的改善^[28]。因此,AE-ILD 患者在渡过急性期后可尽量进行肺康复训练。

4.2 机械通气 许多 AE-ILD 患者在病程中均会出现急性呼吸衰竭的状况。有学者指出,对因 ILD 导致呼吸衰竭的患者无创通气的疗效优于有创通气治疗。美国学者开展的一项大型回顾性研究统计分析了 2006—2012 年使用呼吸机的 IPF 患者数据,结果显示,与使用有创机械通气的患者比较,采用无创机械

通气的 IPF 患者病死率明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)^[29]。此外一项前瞻性观察性研究也表明,需要氧疗的 ILD 患者使用无创通气装置结合氧疗能明显改善其在运动期间的氧饱和度,显示出积极的疗效。

4.3 肺移植和体外膜肺氧合(ECMO) ILD 目前尚无完全治愈的方法,因此,对 AE-ILD 患者而言,肺移植被视为一种提高患者生活质量、延长生存期的可行性方法^[30]。但肺移植存在相对较多的禁忌证、供体器官稀缺、治疗费用昂贵等因素,导致其在临床应用中受到一定的限制。ECMO 可作为一种能承担气体交换功能的治疗方法,对具有明确可逆病因(如感染或肺栓塞)的 AE-ILD 患者可考虑使用 ECMO 进行治疗或将其作为适合进行肺移植患者的桥接治疗策略^[31]。

5 小 结

ILD 的急性加重通常与预后不良相关。IPF 以外的 AE-ILD 患者相较于 AE-IPF 患者具有更好的预后,然而二者均属于可引发慢性呼吸衰竭的致命性疾病范畴;AE-ILD 患者常显现出肺功能、生活质量方面出现具有临床意义且不可逆转的恶化^[22]。

多种因素均可诱发 AE-ILD,进而导致患者病情急剧恶化及病死率升高。在临床实践中不同类型的 ILD 患者具有不同的临床特征且合并各异的并发症,且在临床进程与病理生理学层面均存在明显异质性。因此,针对其急性恶化的治疗方案需实施个体化策略。然而,当前对 AE-ILD 既缺乏有效的治疗方法也无循证医学证据支持的管理策略。因此,探索其有效的生物标志物、评估联合治疗的疗效、关注合并疾病的治疗等以实现 AE-ILD 患者的早期识别、充分诊断和有效治疗。

参考文献

[1] MAHER T M, Interstitial lung disease: a review[J]. JAMA, 2024, 331(19): 1655.

[2] COLLARD H R, RYERSON C J, CORTE T J, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, an international working group report[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3): 265-275.

[3] LUPPI F, SEBASTIANI M, SALVARANI C, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(2): 85-96.

[4] SPAGNOLO P, RYERSON C J, GULER S, et al. Occupational interstitial lung diseases[J]. J Intern Med, 2023, 294(6): 798-815.

[5] MOLYNEAUX P L, COX M J, WELLS A U, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res,

2017, 18(1): 29.

[6] MOGHOOFEI M, MOSTAFAEI S, KONDORI N, et al. Bacterial and viral coinfection in idiopathic pulmonary fibrosis patients: the prevalence and possible role in disease progression[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 60.

[7] LIANG J, CAO H, KE Y, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective case-control study[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 12.

[8] WENG D, CHEN X Q, QIU H, et al. The role of infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 5160694.

[9] KONDOH Y, KATAOKA K, ANDO M, et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease[J]. Respir Investig, 2021, 59(5): 675-678.

[10] 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]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 908-919.

[11] TRAN T, ASSAYAG D, ERNST P, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in idiopathic pulmonary fibrosis: a Population-Based cohort study[J]. Chest, 2021, 159(2): 673-682.

[12] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-47.

[13] HUANG C, SUN Y G, MA C, et al. Surgical outcomes and perioperative risk factors of patients with interstitial lung disease after pulmonary resection[J]. J Cardiothorac Surg, 2024, 19(1): 72.

[14] CHOI S M, LEE J, PARK Y S, et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease[J]. Respiration, 2014, 87(4): 287-293.

[15] SINGH N, SINGH S. Interstitial lung diseases and air pollution: narrative review of literature[J]. Pulm Ther, 2021, 7(1): 89-100.

[16] TOMOS I, DIMAKOPOULOU K, MANALI E D, et al. Long-term personal air pollution exposure and risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Environ Health, 2021, 20(1): 99.

[17] HU Y, WANG L S, LI Y, et al. Effects of particulate matter from straw burning on lung fibrosis in mice[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 56: 249-258.

[18] SEKINE A, MATAMA G, HAGIWARA E, et al. Disease activity of lung cancer at the time of acute exacerbation of interstitial lung disease during cytotoxic chemotherapy[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(17): 2443-2449.

[19] SAKAYORI M, HAGIWARA E, BABA T, et al. Incidence of acute exacerbation in patients with interstitial lung disease after COVID-19 vaccination[J]. J Infect

Chemother,2023,29(1):105-108.

[20] BUKIRI H,VOLKMANN E R. Current advances in the treatment of systemic sclerosis[J]. Curr Opin Pharmacol,2022,64:102211.

[21] HOZUMI H,HASEGAWA H,MIYASHITA K,et al. Efficacy of corticosteroid and intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis:a propensity score-matched analysis[J]. Respiriology, 2019,24(8):792-798.

[22] NACCACHE J M,JOUNEAU S,DIDIER M,et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP):a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med,2022,10(1):26-34.

[23] INOUE Y,WELLS A U,SONG J W,et al. Nintedanib in Asian patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases:results from the INBUILD trial[J]. Respirology,2023,28(5):465-474.

[24] RICHELDI L,DU BOIS R M,RAGHU G,et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med,2014,370(22):2071-2082.

[25] RODRÍGUEZ-PORTAL J A. Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update[J]. Drugs R D,2018,18(1):19-25.

[26] ITO Y,TAZAKI G,KONDO Y,et al. Therapeutic effect

of nintedanib on acute exacerbation of interstitial lung diseases[J]. Respir Med Case Rep,2019,26:317-320.

[27] KULKARNI T,CRINER G J,KASS D J,et al. Design of the STRIVE-IPF trial-study of therapeutic plasma exchange,rituximab,and intravenous immunoglobulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. BMC Pulm Med,2024,24(1):143.

[28] DOWMAN L,HILL C J,MAY A,et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease[J]. Cochrane Database Syst Rev,2021,2(2):CD006322.

[29] RUSH B,WISKAR K,BERGER L,et al. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States:a nationwide retrospective cohort analysis[J]. Respir Med,2016,111:72-76.

[30] YANG L,XIANG Z,DAI M,et al. Prognosis of lung transplantation in patients with acute exacerbations of interstitial lung disease:a meta-analysis based on cohort studies[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,2024,30(1): 24-00086.

[31] HAYAT SEO M K,BRUCK O,KUMAR A,et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit:principles of diagnostic evaluation and management[J]. World J Crit Care Med,2023,12(3):153-164.

(收稿日期:2024-04-23 修回日期:2024-12-20)

(上接第 1218 页)

[45] LIN Z,LI J,ZHANG J,et al. Metabolic reprogramming driven by IGF2BP3 promotes acquired resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res,2023,83(13):2187-2207.

[46] ENNAJDAOUI H,HOWARD J M,STERNE-WEILER T,et al. IGF2BP3 modulates the interaction of invasion-associated transcripts with RISC[J]. Cell Rep,2016,15(9):1876-1883.

[47] PRICE D,MUTERSPAUGH R,CLEGG B,et al. IGFBP-3 blocks Hyaluronan-CD44 signaling,leading to increased acetylcholinesterase levels in A549 cell media and apoptosis in a p53-dependent manner[J]. Sci Rep,2020,10(1):5083.

[48] SHI L,GUO G,ZHOU J,et al. Identification of a potent and specific retinoic acid-inducible gene 1 pathway activator as a hepatitis B virus antiviral through a novel cell-based reporter assay [J]. J Virol Methods, 2024, 325: 114875.

[49] LI X,LI Y,ZHANG W,et al. The IGF2BP3/notch/jag1 pathway:a key regulator of hepatic stellate cell ferroptosis in liver fibrosis[J]. Clin Transl Med,2024,14(8): e1793.

[50] PETROWSKY H,FRITSCH R,GUCKENBERGER M,et al. Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours[J]. Nat Rev Gastroenterol Hep-

atol,2020,17(12):755-772.

[51] CHEN L J,LIU H Y,XIAO Z Y,et al. IGF2BP3 promotes the progression of colorectal cancer and mediates cetuximab resistance by stabilizing EGFR mRNA in an m6A-dependent manner[J]. Cell Death Dis,2023,14(9): 581.

[52] MA S,LEE T K,ZHENG B J,et al. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway [J]. Oncogene,2008,27(12):1749-1758.

[53] SHAO W,ZHAO H,ZHANG S,et al. A pan-cancer landscape of IGF2BPs and their association with prognosis,stemness and tumor immune microenvironment[J]. Front Oncol,2023,12:1049183.

[54] WANG C,DONG R,YANG F,et al. LARP4B promotes hepatocellular carcinoma progression and impairs sorafenib efficacy by activating SPINK1-mediated EGFR pathway[J]. Cell Death Discovery,2024,10(1):208.

[55] LU Y,ZHU J,ZHANG Y,et al. Lactylation-driven IGF2BP3-mediated serine metabolism reprogramming and RNA m6A-modification promotes lenvatinib resistance in HCC [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11 (46): e2401399.

(收稿日期:2024-05-26 修回日期:2024-11-28)