

结缔组织病相关间质性肺疾病：必须重视的疾病

陈志磊¹，张奉春^{1,2}

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹ 风湿免疫科² 教育部重点实验室，北京 100730

通信作者：张奉春 电话：010-69155007, E-mail: zhangfcra@aliyun.com

【摘要】 结缔组织病 (connective tissue disease, CTD) 是以自身免疫及其介导的器官系统损伤为特征的一组全身性疾病。肺部并发症是 CTD 的重要关节外表现，也是 CTD 患者死亡的主要原因。临床管理 CTD 相关间质性肺疾病 (CTD-associated interstitial lung disease, CTD-ILD) 的关键是确定 ILD 类型、疾病所处阶段、应给予何种治疗。目前 CTD-ILD 仍采用特发性间质性肺炎分类，其诊断治疗尚无统一的临床指导策略。越来越多的研究发现，自身抗体与 CTD-ILD 相关，对临床诊治具有一定指导意义，临床实践中应更多关注那些肺部表现不明显的 CTD 患者，以尽早识别 CTD-ILD，给予适当治疗，延缓疾病进展。

【关键词】 结缔组织病；间质性肺疾病；结缔组织病相关间质性肺疾病

【中图分类号】 R563.1+3; R593.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2018)03-0193-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.03.001

Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: a Disease Worthy of Great Attention

CHEN Zhi-lei¹, ZHANG Feng-chun^{1,2}

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, ²The Ministry of Education Key Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Feng-chun Tel: 010-69155007, E-mail: zhangfcra@aliyun.com

【Abstract】 Connective tissue disease (CTD) is a group of systemic disorder characterized by autoimmunity and autoimmune-mediated organ and system damage. The pulmonary complication is an important extra-articular feature of CTD and a major cause of mortality. The key point in the management of CTD-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) should focus on the type of ILD, the stage of the disease, and what proper measures should be taken. CTD-ILD is still using the classification of idiopathic interstitial pneumonia. However, there is no authoritative clinical guidance for the diagnosis and treatment of CTD-ILD. More and more studies show that some auto-antibodies are strongly associated with CTD-ILD, which may guide clinical practice. In clinical practice, physicians should particularly pay more attention to CTD patients with insignificant pulmonary manifestations, so as to identify CTD-ILD in the early stage and intervene at the right time to delay the progression.

【Key words】 connective tissue disease; interstitial lung disease; connective tissue disease-associated interstitial lung disease

Med J PUMCH, 2018,9(3):193-196

结缔组织病相关间质性肺疾病 (connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD) 是

CTD 重要的关节外表现，也是 CTD 患者死亡的主要原因。CTD-ILD 主要包括肺间质病变、胸膜病变、弥漫

性肺泡出血、细支气管炎、肺血管病变、肺实质结节等。目前我国临床医务工作者对 CTD-ILD, 尤其是肺部临床表现不明显的 CTD 患者重视不足。CTD-ILD 临床管理策略尚缺乏可靠的循证医学证据支持, 治疗主要以经验性给予糖皮质激素联合免疫抑制剂为主, 缺乏对疾病个性化评估及对患者的个体化治疗方案。如能早期识别 CTD-ILD 并给予适当干预, 可更好改善 CTD-ILD 患者预后, 故提高临床医师对 CTD-ILD 的认识并建立合理的诊疗规范迫在眉睫。

1 概述

CTD-ILD 是一组异质性较高的疾病, 在不同类型 CTD 以及疾病不同阶段, CTD-ILD 表现多不一致。目前 CTD-ILD 分类仍按照特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 的分类标准^[1]。主要类型包括非特异性间质性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、寻常型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)、淋巴细胞浸润型肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)、脱屑性间质性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP)、弥漫性肺泡损伤 (diffuse alveolar damage, DAD) 和机化性肺炎 (organizing pneumonia, OP) 等。文献报道, 不同 CTD 出现 ILD 的临床病理分型不同。如 UIP 易继发于类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA), 少见于系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、多肌炎/皮肌炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM); NSIP 易继发于 SSc、RA、SLE、PM/DM、干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS); OP 易继发于 PM/DM、RA, 少见于 SLE、SSc、SS; LIP 易继发于 SS, 少见于 RA、SSc、PM/DM、SLE; DAD 易继发于 RA、PM/DM、SLE; DIP 较少见于 CTD-ILD^[2]。值得注意的是, 某些 CTD 患者可同时出现两种或两种以上病理类型的 ILD, 这也是 CTD-ILD 的重要特点。

ILD 是 CTD 较常见的肺部受累表现, 国外报道约 70% 的 SSc、10%~47% 的 RA 和 6%~24% 的 SLE 患者可发生肺间质纤维化。我国整体 CTD 继发 ILD 的发病率目前尚不清楚。北京协和医院对 1990 至 1997 年 842 例住院 CTD 患者进行的回顾性分析显示: 49.4% 的 SSc 患者继发 ILD, 其中 12.5% 死于 ILD; 28.7% 的 PM/DM 患者继发 ILD, 其中 31.9% 死亡; RA、SS、混合性 CTD 和 SLE 患者继发 ILD 的发生率分别为

22.5%、15.5%、14.5% 和 3.2%^[3]。由此可以看出, ILD 是 CTD 的重要合并症和死亡原因。

2 发病机制

关键细胞相互作用可决定 CTD-ILD 的发生发展。CTD-ILD 发病早期重要事件之一是炎症, 肺间质炎细胞浸润、肺泡上皮损伤及其损伤的严重程度是决定 ILD 进展的主要因素。炎症和肺泡上皮损伤通过多种信号通路 (包括转化生长因子- β 依赖性通路等) 导致肺间质成纤维细胞活化, 活化的肺成纤维细胞通过一系列作用形成肺内促纤维化微环境, 最终导致纤维化发生。感染、化学刺激或肺内炎性环境均可导致肺上皮损伤, 在肺间质纤维化发生发展中具有重要作用^[2]。因此临床上指导 CTD-ILD 患者戒烟、远离化学污染物等刺激性环境, 有助于降低疾病加重或复发风险。

3 常见类型

目前认为, CTD-ILD 病因主要与 CTD 相关, 即根据不同 CTD 可分为不同 CTD-ILD 亚型。其中 SSc 与 ILD 最相关, RA-ILD、PM/DM-ILD 较为常见^[2]。临床应警惕 SSc、RA、PM/DM 患者发生亚临床症状的 ILD, 以尽早识别 ILD 疾病。

3.1 系统性硬化症相关间质性肺疾病

SSc 是可导致所有器官纤维化的自身免疫性疾病, 77% 的 SSc-ILD 患者具有 NSIP 的组织学模式, 其余为 UIP 模式^[2,4]。国内文献报道, 49.4% 的 SSc 患者继发 ILD, 其中 12.5% 死于 ILD^[3]。国外文献报道, 约 40% 的 SSc 患者存在一定程度 ILD; 1/3 的 SSc-ILD 患者以及 15% 的 SSc 患者肺部受累且疾病易缓慢进展为对皮质类固醇耐药的呼吸衰竭^[5]。肺动脉高压和肺纤维化是导致 SSc 患者死亡的两个主要原因^[6]。因此对肺部临床表现明显的 SSc-ILD 患者, 临床医师更要提高警惕, 在疾病早期或 SSc 一经确诊, 即应密切关注患者肺部影像学及肺功能情况, 若发现相关异常表现应施加临床干预, 以延缓 ILD 进展。

3.2 类风湿关节炎相关间质性肺疾病

RA 患者呼吸系统并发症是仅次于心血管并发症的第 2 大死因, RA 患者的 ILD 风险高于一般人群, 诊断 RA 时年龄较大、男性、高效价类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽阳性往往预后不佳。RA-ILD 患者的中

位生存期为3年，5年生存率为38.8%，RA-ILD最常见类型为UIP和NSIP^[2,7]。NSIP 5年生存率优于UIP（94%比36%）^[8]。RA患者中ILD临床表现明显的患病率约为10%，另有33%未确诊患者的肺间质异常可通过高分辨CT检测发现。RA-ILD患者的死亡风险是无ILD的RA患者的3倍。临床上评估RA-ILD主要依据肺功能检查，而红细胞沉降率和C-反应蛋白更多用于评估关节炎活动或感染。值得注意的是，抗风湿病药物可导致RA-ILD发生，是引起ILD发生（226例中约10.6%）或加重现有CTD的原因之一。因此临床上对RA患者应在评估肺部情况后合理选择抗风湿病药物，并警惕RA-ILD的发生。

3.3 多肌炎/皮肌炎相关间质性肺疾病

PM/DM是以不同程度的肌肉炎症为特征的疾病，常合并ILD。胸部高分辨CT显示，约75%的PM/DM患者存在ILD^[9]。PM/DM-ILD通常和抗Jo-1抗体强相关。其组织学类型多为NSIP和OP。PM/DM患者可首发表现为急性/或暴发性ILD，其由广泛的NSIP和/或OP的肺损伤模式组成，5年生存率与特发性NSIP相当，约为60%^[10]。国内文献报道，28.7%的PM/DM患者继发ILD，其中31.9%死亡^[3]。临床上对于PM、DM或PM/DM患者应关注肺部高分辨CT情况。

3.4 干燥综合征相关间质性肺疾病

SS肺部受累较为常见，在高达75%的SS患者中可见亚临床肺部受累，包括气道疾病和/或ILD^[11]。活检证明，SS常见的肺损伤组织学类型包括NSIP、LIP、UIP和OP等。SS-ILD中NSIP似乎更为常见，约61%的患者为该组织学类型。SS-ILD生存率数据较少，5年估计生存率为84%^[12]。国内SS-ILD发生率为15.5%^[3]。SS主要为外分泌腺受累，表现为口干眼干，一般若无器官系统受累很难引起患者就诊，故对于SS患者应关注其肺部情况。

3.5 系统性红斑狼疮相关间质性肺疾病

SLE不同于其他CTD，ILD表现明显的SLE病例并不常见，其亚临床疾病发病率报道差异较大。一项纳入626例SLE患者的队列研究发现，SLE疾病持续平均时间5.3年后，仅有4%的患者出现了ILD临床表现或X线发现肺部病变证据^[13]；但另一项研究表明，高达1/3的SLE患者胸部高分辨CT提示ILD，且组织学表现以NSIP为主^[14]，UIP、DAD少见^[2]。对于SLE患者，临床医生可能会更关注其血液系统和肾脏功能，而忽视肺部并发症。

4 治疗

针对临床症状明显和/或进展较为缓慢的CTD-ILD患者，经验性治疗药物包括皮质类固醇、环磷酰胺、霉酚酸酯（mycophenolatemofetil, MMF）、硫唑嘌呤、钙调神经磷酸酶抑制剂、甲氨蝶呤、利妥昔单抗、静脉注射免疫球蛋白、吡非尼酮和尼达尼布等^[15]。英国风湿病学会已将MMF纳入治疗SSc-ILD疾病指南^[16]，但目前尚无可靠的随机对照试验指导药物临床治疗。对难治性PM/DM-ILD病例静脉注射免疫球蛋白或利妥昔单抗治疗可能有效^[17-18]。根据治疗经验，若CTD-ILD患者胸部高分辨CT存在渗出性影像学表现，初期常规治疗基础上静脉应用环磷酰胺治疗后部分病情可逆转，后续可根据患者具体情况酌情改为口服环磷酰胺，但因环磷酰胺具有骨髓抑制、膀胱毒性、增加恶性肿瘤及机会致病菌感染风险、引起女性闭经等不良作用，治疗一段时间后可应用其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤等代替。

5 小结和展望

目前关于CTD-ILD诊断和分类依然存在诸多问题，如患者是否应按照ILD类型或CTD类型分类，特发性ILD患者哪些自身免疫方面的表现可认为是CTD-ILD，以及这种分类是否对临床治疗有重要意义等^[19]。

ILD是CTD常见且潜在的严重临床相关疾病，常与CTD患者发病率和死亡率相关。由于CTD的异质性，CTD和ILD的频谱交集十分复杂。不同类型的CTD以及不同疾病阶段均会影响CTD预后。早期针对CTD-ILD进行有效治疗可逆转ILD。CTD患者出现呼吸衰竭的原因众多，感染是最常见的原因。但同时还需考虑呼吸衰竭的其他潜在病因，包括CTD相关ILD等。当CTD患者发生新的或加重的ILD时，需进行全面和多学科评估，且应通过确定潜在的病因学来指导临床。

目前尚无CTD-ILD较为完善的临床管理指导策略。临床实践中应更加关注那些肺部表现不明显的CTD患者，以便尽早识别CTD-ILD，给予适当治疗，延缓疾病进展。近年来，关于CTD-ILD血清学自身抗体及肺泡灌洗液相关肺源性标志物的研究证据表明，一些抗体和CTD-ILD密切相关，如RA中的环瓜氨酸肽抗体、PM/DM中的抗合成酶抗体与CTD-ILD正相关；涎

液化糖链抗原-6、肺表面活性物质-D (surfactant protein-D, SP-D)、SP-A、血清几丁质酶 3 样蛋白 1 以及趋化因子配体 18 等^[20]高水平的肺源性血清标志物或肺泡灌洗液中生物标志物亦可提示肺功能受损、肺纤维化进展状况;国内有学者探索抗 PUF60 抗体在各 CTD 中的临床意义^[21],上述标志物的研究有望为临床诊断治疗带来新的曙光。

参 考 文 献

- [1] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update on the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 733-748.
- [2] Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10: 728-739.
- [3] 张奉春. 弥漫性结缔组织病的肺间质病变 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2008, 2: 171-172.
- [4] Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1581-1586.
- [5] Ueda T, Sakagami T, Kikuchi T, et al. Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis [J]. *Respir Investig*, 2018, 56: 14-20.
- [6] Karamitsakos T, Tzouveleki A, Chrysikos S, et al. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, pii: S1094-5539 (17) 30242-0.
- [7] Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis results from an inception cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49: 1483-1489.
- [8] Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relation to outcome [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37: 1411-1417.
- [9] Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, et al. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 297-301.
- [10] Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1182-1185.
- [11] Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome [J]. *Chest*, 2006, 130: 1489-1495.
- [12] Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 632-638.
- [13] Bertoli AM, Vila LM, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage [J]. *Lupus*, 2007, 16: 410-417.
- [14] Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. *Chest*, 2008, 133: 271-280.
- [15] Lee JS, Fischer A. Current and emerging treatment options for interstitial lung disease in patients with rheumatic disease [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12: 509-520.
- [16] Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis [J]. *Rheumatology*, 2016, 55: 1906-1910.
- [17] Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Lung*, 2009, 187: 201-206.
- [18] Ball EM, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49: 1013.
- [19] Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders [J]. *Lancet*, 2012, 380: 689-698.
- [20] Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease associated interstitial lung disease [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35: 181-200.
- [21] 张亚妹, 彭清林, 卢昕, 等. 抗 PUF60 抗体在中国特发性炎症肌病患者中的分布及临床意义 [J]. *协和医学杂志*, 2017, 4: 244-250.

(收稿日期: 2018-05-03)