

结缔组织病相关性间质性肺病的诊治进展

米莱·加文格尔, 刘 晖*

新疆医科大学第一附属医院呼吸三科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘 要

结缔组织病相关性间质性肺病(CTD-ILD)是一个具有挑战性的领域, 发病机制尚不明确, 目前主要认为是由自身免疫系统紊乱所致。疾病类型多样, 治疗方式繁多, 且预后较差, 因此, 早诊断早治疗, 且个体化、多学科协作的治疗模式对于提升CTD-ILD患者的生存率和改善预后十分重要。

关键词

结缔组织病, 间质性肺病, CTD-ILD, 诊断, 治疗

Advances in the Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease

Milai·Jiawengeer, Hui Liu*

Third Department of the Respiration, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) is a challenging area with a well-defined pathogenesis that is thought to be caused by autoimmune disorders. There are various types of diseases, various treatment methods, and poor prognosis. Therefore, early diagnosis and early treatment of patients, and individualized and multidisciplinary treatment mode are very important to improve the survival rate and prognosis of patients with CTD-ILD.

*通讯作者。

Keywords

Connective Tissue Disease, Interstitial Lung Disease, CTD-ILD, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

几乎所有结缔组织病(CTD)中都有间质性肺病(ILD)的报道[1] [2], 由于 ILD 疾病进展过程快慢不一, 治疗时机的选择成为难点, 缺乏治疗 CTD 相关的 ILD (CTD-ILD)的前瞻性研究, 目前且尚无特效药物, 所以 CTD-ILD 是一个具有挑战性的领域, 具有不同的实体和可变的的结果。约 15%的 ILD 患者有背景 CTD, ILD 的存在通常是 CTD 患者死亡的主要决定因素。目前的研究对 CTD-ILD 的发病机制尚未完全阐明[3], CTD-ILD 的临床病程各不相同, 但具有肺纤维化证据的患者预后往往较差。一部分 CTD-ILD 患者会出现进行性肺纤维化和肺功能(PFT)的快速恶化, 导致终末期呼吸衰竭和死亡率的升高[4] [5] [6] [7]。

此外, 有报道称, 纤维化 ILD 的特征是远端肺泡细菌负荷增加, 这可能是纤维化疾病病程迅速恶化和导致患者最后呼吸衰竭死亡的主要原因。早期诊断并早期干预治疗可以改善 CTD-ILD 患者的生活质量及预后, 所以 CTD-ILD 患者的早诊断、早治疗尤为重要[8]。本文主要就近年来 CTD-ILD 的诊断和治疗做一综述。

2. CTD-ILD 的识别和诊断

ILD 是 CTD 中最严重的并发症之一, 具有较高的致残率和致死率[9]。ILD 可能在已知 CTD 病程或 CTD 临床发作期间表现为并发症, 在这两种情况下, 最好采用多学科的方式诊断和治疗。在已知患有 CTD 的患者中, 这种多学科合作诊疗的模式已被证明可以缩短识别 ILD 的时间, 以及诊断和开始治疗之间的时间[10]。此外, 评估 ILD 的严重程度和相关的肺外表现对于治疗决策至关重要。

值得注意的是, 在 CTD 中, 一些 ILD 可能在晚期才处于亚临床状态, 并且 ILD 的检测通常延迟数月甚至数年, 特别是在 RA 中。越来越多的数据表明, 诊断延迟与不良结局有关, 并且 ILD 的识别会影响治疗方法[11]。因此, 及早发现这种并发症对于患者的治疗及预后至关重要。为了解决这一问题, 应定期监测呼吸道症状并听诊; 肺部听诊时出现 Velcro 音, 与肺纤维化密切相关。临床上, ILD 表现为反复干咳和劳力性呼吸困难, 最终可进展为呼吸衰竭。

对于疑似 ILD 的患者, 通常进行胸部 X 线检查和肺功能检查(PFT), 包括肺活量测定和一氧化碳弥散量(DLCO)进行初步筛查。然而, 胸部 X 线检查在早期阶段是一种灵敏度较低的技术, 只有通过高分辨率计算机断层扫描(HRCT)才能检测到轻微的间质变化, 是检测 ILD 最灵敏的成像工具[12]。纤维化 ILD 的 PFT 显示限制性通气功能障碍(总肺活量[TLC]和用力肺活量[FVC]降低)以及 DLCO 降低。然而其局限性主要在于疾病早期, 由于肺功能未完全受损, 故不能反映肺纤维化的程度[13] [14]。

为了确认 ILD 并描述其模式, 胸部 HRCT 是必不可少的。HRCT 助于量化实质受累的程度、间质改变的类型(主要是纤维化或毛玻璃样)和模式(常见的间质性肺炎[UIP]与非 UIP), 并评估疾病进展[12]。

在 CTD-ILD 背景下提出的各种血清生物标志物中, 最有力的证据是 SSc-ILD 中的 SP-D (表面活性剂蛋白)、KL-6 (Krebs von den Lungen-6)和 CCL19 [15]。KL-6 是 ILD 的众所周知的生物标志物[16]。CCL19

可以预测 SSc-ILD 的进展。甚至肿瘤标志物 CA-125 和 CA19-9 也被研究为上皮损伤的标志物, 可以预测短期死亡率[17] [18]。

根据临床情况, 建议进行支气管肺泡灌洗; 以排除感染或更好地进行潜在的鉴别诊断[19] [20]。肺活检应仅用于 CTD 患者可能存在其他疾病, 如过敏性肺炎、尘肺病或恶性肿瘤的病例[5]。

最后, ILD 也可以是 CTD 的初始临床表现。例如, 在 RA-ILD 中, 多达 10%~14% 的患者 ILD 比关节表现早数月或数年[21]。因此, 建议对所有新发 ILD 患者进行全面 CTD 评估, 包括血清学自身免疫检查和体格检查。

3. 治疗和随访

个体化和综合治疗方法在 CTD-ILD 的治疗中也很重要, 基于患者的症状、肺功能、放射学改变, 并应考虑潜在的 CTD 患者的合并症和肺外表现的严重程度进行计划, 可以控制基础疾病的自身免疫和炎症活动, 并在必要时预防纤维化肺部变化的进展。在任何情况下, 治疗的选择都应始终在肺功能的保留和不良事件的风险之间寻求平衡。故在治疗 CTD-ILD 的不同阶段时, 多学科方法对于诊断和治疗(初始和随访期间)是至关重要的。精准医疗可能在确定未来个体患者的最佳治疗方面发挥重要作用。

到目前为止, 低剂量糖皮质激素通常用作单药治疗或与免疫抑制剂联合使用的初始治疗。尚无评估糖皮质激素治疗 CTD-ILD 疗效的随机对照试验(RCTs), 支持其使用的证据主要基于临床经验和现实生活数据。在大多数 SSc 病例中, 应避免使用皮质类固醇, 因为可能弊大于利。尤其是中等或高剂量糖皮质激素的使用, 是硬皮病肾危象发展的独立危险因素, 糖皮质激素对纤维化模式(UIP 和纤维化 NSIP)的疗效尚无定论[22]。

常用于治疗 CTD-ILD 的细胞毒性免疫抑制药物包括环磷酰胺、麦考酚酯、硫唑嘌呤、钙调磷酸酶抑制剂(尤其是与炎性肌病相关的 ILD)和来氟米特(RA)。尽管它们用于所有 CTD, 但仅在环磷酰胺和麦考酚酯治疗 SSc-ILD 的随机对照试验中得到证实均无治疗适应证。激素联合应用免疫抑制剂治疗 CTD-ILD, 大部分患者都能够取得较好的疗效, 并且免疫抑制剂的量积累得越多, 最终取得的疗效就越好。因此, 对于早期 CTD-ILD 得患者, 目前首选推荐激素联合免疫抑制剂治疗[23] [24] [25]。

甲氨蝶呤通常不鼓励用于 RA-ILD 患者, 因为甲氨蝶呤有引起急性肺炎的风险。然而, 文献证实, 药物性肺炎的实际风险非常低(0.3%)。目前尚无证据表明甲氨蝶呤会增加 RA 患者发生 ILD 的风险, 但最近的研究表明, 使用该药物实现的 RA 控制与 ILD 发病延迟和更好的预后有关[26] [27]。

关于生物制剂治疗 CTD-ILD 疗效的证据, 只有托珠单抗在随机对照试验中证实有效, 特别是在 SSc-ILD 中。虽然这些试验仅包括轻度至中度 ILD 患者, 但托珠单抗最近已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 SSc-ILD。有几项正在进行的利妥昔单抗和阿巴西普随机对照试验, 然而, 目前它们的使用仅得到现实生活中的观察性研究的支持, 这些研究证明了它们在稳定或改善肺功能方面的有效性[28], 特别是在具有非 UIP 放射学模式的患者中, 包括尽管先前使用糖皮质激素和经典改善抗风湿药(DMARD)或免疫抑制剂治疗后 ILD 恶化的病例[29]。

目前市场上有两种抗纤维化药物: 尼达尼布和吡非尼酮。然而只有尼达尼布被 FDA 和欧洲药品管理局(EMA)批准用于治疗纤维化 SSc-ILD。现有大量临床研究证实了吡非尼酮治疗 ILD 得有效性和安全性, 并有研究指出应用吡非尼酮后, 患者得肺功能指标恶化率和死亡率显著下降[23] [30] [31] [32]。

综合方法中同样重要的还有非药物措施包括戒烟、呼吸康复、预防和治疗胃食管反流、针对流感、肺炎球菌等呼吸道病原体的系统疫苗接种、社会心理支持以及长期家庭氧疗等[33]。近些年随着肺康复运动训练被不断应用, 肺康复在慢性肺疾病治疗中应用广泛并取得了一定进展, 肺功能的康复是其核心内容[34] [35]。肺康复包括运动训练、教育和行为改变, 可有效缓解患者呼吸困难症状, 改善运动耐力及生

活质量。研究显示, 无论疾病严重程度如何, 肺康复对稳定型 ILD 均有益[36]。

PFT (FVC、TLC 和 DLCO)、6 分钟步行测试(6MWT)和生活质量(QoL)问卷用于监测 ILD 进展。对于临床和/或肺功能检查恶化的病例, 建议在随访期间进行 HRCT, 以区分疾病进展与急性加重或其他呼吸系统并发症。对于疾病晚期患者, 或 DLCO 非常严重的下降和运动时氧合血红蛋白明显饱和度下降的患者, 多普勒超声心动图也有助于检测相关 PAH 的发展。

4. 结论

ILD 是 CTD 中最严重的并发症之一, 具有较高的致残率和致死率。不同的 CTD 尽管都具有共同的自身免疫功能紊乱背景, 但相关性肺病却有不同临床症状和影像学表现。CTD-ILD 发病机制复杂, 为了扭转这种局面, 改善患者的预后和生活质量, 需要多学科的诊断和治疗方法作为保证早期诊断和全面个体化治疗的最佳护理模式。CTD-ILD 的诊治仍是临床上公认的难题, 在基础或临床研究方面尚需进一步的研究。

5. 展望

免疫抑制剂和抗纤维化联合治疗的长期安全性和有效性尚不明确, 需要制定评估治疗反应的方法。

CTD-ILD 患者的诊断存在延迟, 这导致治疗开始的延迟。这种延迟的根源通常是多因素, 早期诊断并早期干预治疗可以改善 CTD-ILD 患者的生活质量及预后。CTD-ILD 需要可靠的预后生物标志物进行早期识别, 以及为每位患者选择最合适的综合治疗策略的工具。

在治疗 CTD-ILD 的不同阶段时, 多学科方法对于诊断和治疗是至关重要的。精准医疗可能在确定未来个体患者的最佳治疗方面发挥重要作用。

无论疾病严重程度如何, 肺康复对稳定型 ILD 均有益。肺康复运动训练治疗 CTD-ILD 患者疗效的单独研究甚少, 还需更多前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究。

参考文献

- [1] Fabiola, A., Chiara, M.G., Giuseppe, B., *et al.* (2018) Interstitial Lung Disease in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Expert Review of Clinical Immunology*, **14**, 69-82.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1411190>
- [2] Suha, K. and Ganesh, R. (2021) Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Manifestations and Current Concepts in Pathogenesis and Management. *European Respiratory Review*, **30**, Article ID: 210011.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021>
- [3] Spagnolo, P., Distler, O., Ryerson, J.C., *et al.* (2020) Mechanisms of Progressive Fibrosis in Connective Tissue Disease (CTD)-Associated Interstitial Lung Diseases (ILDs). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 143-150.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217230>
- [4] Ayodeji, A., *et al.* (2019) Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, **16**, 525-646.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201807-443OC>
- [5] 刘燕, 施春花. 结缔组织病相关性间质性肺疾病诊断的研究进展[J]. 实用临床医学, 2023, 24(4): 118-124.
<https://doi.org/10.13764/j.cnki.lcsy.2023.04.031>
- [6] 郭友芳, 张薇, 冯明发, 王梦瑶. 特发性肺纤维化治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(10): 1591-1594.
- [7] 李江蕾, 何芸. 结缔组织病相关肺间质病诊治研究进展[J]. 云南医药, 2022, 43(1): 76-78.
- [8] 代华平. 纤维化间质性肺疾病——早期识别与干预[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(21): 1601-1604.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131368-20211026-00794>
- [9] Olson, A., Hartmann, N., Patnaik, P., *et al.* (2020) Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Advances in Therapy*, **38**, 854-867.
<https://doi.org/10.1007/s12325-020-01578-6>
- [10] Wells, A., Devaraj, A., Renzoni, E.A. and Denton, C.P. (2019) Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **40**, 184-193.

<https://doi.org/10.1055/s-0039-1684020>

- [11] 舒适, 代华平. 进展性纤维化间质性肺疾病的诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(10): 659-662.
- [12] 陈卫松, 陈伟, 陈慧, 等. 肺组织密度对早期诊断结缔组织病相关间质性肺病的价值[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(5): 456-457, 459. <https://doi.org/10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.022>
- [13] 徐光兴, 俞咏梅, 徐亮, 王蓓蓓, 吴树剑. 皮炎/多发性肌炎并发间质性肺病的 CT 定量分析与肺功能的相关性研究[J]. 放射学实践, 2023, 38(5): 565-570. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.05.006>
- [14] 尹健彬, 皮娜, 文怡, 刘婵, 李佳鑫, 成梦群, 白子娟, 张旋. 肺纤维化小鼠肺功能的动态变化[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(12): 1237-1242. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.12.002>
- [15] 孙英梅, 马瑞雪, 闫慧明. 结缔组织病相关间质性肺病部分生物标志物的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(9): 76-80. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4174.2023.09.018>
- [16] 周毓, 周玉祥, 叶凯. KL-6 在结缔组织病相关间质性肺病中的诊断及预后评估价值研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(10): 26-30. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2023.10.006>
- [17] 杨刘敏, 马天罡, 吕雪娇, 等. 肿瘤标志物与结缔组织病相关间质性肺病的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5407-5411.
- [18] 颜菲, 范观止, 刘一平, 等. 血清肿瘤标志物检测在结缔组织病相关间质性肺病患者中的临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(2): 153-159. <https://doi.org/10.12007/j.issn.0258-4646.2023.02.011>
- [19] 梁启刚, 杨薇, 沈宁. 支气管肺泡灌洗液在结缔组织病相关间质性肺病中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(4): 343-347.
- [20] Troy, K.L., Grainge, C., Corte, J.T., et al. (2020) Diagnostic Accuracy of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease Diagnosis (COLDICE): A Prospective, Comparative Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 171-181.
- [21] Kurnvir, S., Mohammed, A., Romy, O.R., et al. (2019) Interstitial Lung Disease as the Initial Manifestation of Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Case Reports*, **7**, 342-347. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-7-12-10>
- [22] Papisir, S.A., Lykourgos, K., Konstantinos, K., Maniati, M. and Manali, E.D. (2022) IPF-Acute Exacerbations: Advances and Future Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 836553. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.836553>
- [23] 霍荣秀, 郭乾育, 许珂. 药物治疗结缔组织病相关间质性肺疾病的进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(7): 489-493. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn141217-20210311-00099>
- [24] 陈冰琳, 薛美娟, 杨骥, 等. 系统性硬化症相关间质性肺病的诊治现状和进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(1): 66-71. <https://doi.org/10.35541/cjd.20180838>
- [25] 林茂煌, 张淇钊. 结缔组织病致肺间质病变临床表现特点、生理指标变化及干预效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015(10): 2161-2163.
- [26] 张小飞. 结缔组织病相关间质性肺疾病合并肺部感染的临床特点及危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2018. <https://doi.org/10.7666/d.D01553177>
- [27] 刘玉端, 李艳杰, 省一博. 甲泼尼龙联合甲氨蝶呤治疗 RA 患者的临床疗效研究[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(20): 75-78.
- [28] 项惟真, 董蓉蓉, 李美琪, 麻贞贞, 杨清锐. 生物制剂治疗类风湿关节炎相关间质性肺病疗效与安全性的 meta 分析[J]. 中南药学, 2023, 21(4): 1062-1069.
- [29] 邢楠舒, 张榕. 生物制剂及小分子靶向药物治疗 CTD-ILD[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(5): 495-499.
- [30] 王潇, 岳红梅, 王若利, 等. 吡非尼酮对结缔组织病相关间质性肺疾病的治疗进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(5): 584-590.
- [31] 吴聪, 刘建, 郭亚丽, 王玉光. 进展性纤维化型间质性肺疾病药物治疗的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(11): 2151-2156. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.211141>
- [32] 张冰璐, 欧阳松云, 代丽萍, 陈瑞英, 赵春玲. 抗纤维化药物在结缔组织相关间质性肺炎中的应用价值与疗效评估[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5): 663-667.
- [33] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组, 国家风湿病数据中心. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(8): 558-565. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.08.005>

- [34] 顾芬, 王琳. 重视慢性肺部疾病的早期肺康复护理[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3(3): 177-180. <https://doi.org/10.19983/j.issn.2096-8493.20220074>
- [35] 赵青, 赵红梅. 间质性肺病的呼吸康复治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(9): 689-692. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131368-20191225-01817>
- [36] Krzysztof, W., Anna, H., Paweł, P., *et al.* (2020) Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Diseases: A Review of the Literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **29**, 257-264. <https://doi.org/10.17219/acem/115238>