

不同结缔组织病相关间质性肺病 临床特点研究进展

阿依尼尕尔·阿布力孜, 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1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘 要

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是多系统、多器官受累的自身免疫性疾病, 自身免疫抗体的紊乱通过诱导肺成纤维细胞分化及内皮细胞血管生成等一系列复杂的机制参与了肺纤维化的发生和发展。然而, 不同类型的结缔组织病所继发的间质性肺病(Interstitial lung diseases, ILDs)之间是否具有明显差异尚未明确。因此, 本文结合国内外最新文献及实验研究, 对不同类型结缔组织病所致的间质性肺病进行对比探讨, 为结缔组织病相关间质性肺病(connective tissue disease associated interstitial lung disease, CTD-ILD)的诊疗寻找更多新思维。

关键词

结缔组织病, 间质性肺病, 免疫抑制剂

Research Progress on Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Different Connective Tissue Diseases

Ayiniqar·Abulizi, Hui Liu*

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

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 阿依尼尕尔·阿布力孜, 刘晖. 不同结缔组织病相关间质性肺病临床特点研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2006-2011. DOI: 10.12677/acm.2023.132279

Abstract

Connective tissue disease is a multisystem and multiorgan involved autoimmune disease. The connective tissue disorder is involved in the occurrence and development of pulmonary fibrosis by inducing lung fibroblast differentiation and endothelial cell angiogenesis and a series of complex mechanisms. However, it is not clear whether there is a significant difference between Interstitial lung diseases (ILDs) secondary to different types of connective tissue diseases. Therefore, this paper combined with the latest literature and experimental studies at home and abroad to compare and discuss the interstitial lung disease caused by different types of connective tissue diseases to find out more new thinking about the diagnosis and treatment of connective tissue associated interstitial lung disease (CTD-ILD).

Keywords

Connective Tissue Disease, Interstitial Lung Disease, Immunosuppressor

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

间质性肺疾病是一类以肺间质和肺泡腔不同程度炎症或(和)纤维化为特点,导致肺泡-毛细血管功能单位损害的弥漫性疾病,涉及二百多种不同原因、不同临床表现型疾病,根据其病因、临床及病理特点,2002年美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)将ILD按以下分类:① 已知原因的ILD;② 特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs);③ 肉芽肿性ILD;④ 其他罕见ILDs等[1]。其中,在已知原因的ILD组列中,结缔组织病相关性间质性肺病以逐年增长的发病率和死亡率迅速走进人们的视野,成为影响肺疾病预后的重要因素之一,因为肺部具有丰富的胶原、血管等结缔组织,所以更易受结缔组织性病损害,当诊断为结缔组织疾病的病人出现进行性加重性呼吸困难、低氧血症等临床表现以及影像学上出现不同程度肺间质纤维化等肺部损伤时,我们往往需要进一步明确结缔组织相关性间质性肺疾病。继发ILD率较高的CTD主要包括:类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、原发性干燥综合征(Primary Sjogren syndrome, pSS)、系统性硬化(Systemic sclerosis, SSc)、系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)、多发性肌炎/皮肌炎(Polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)这五大类,由于临床检测手段及设备精确度的不同,不同CTD-ILD患病率的差异很大,而且不同类型CTD继发的肺间质病变可在临床表现、影像学 and 病理特征上表现出多种形态,呈现不同的发展与转归,从而加大临床诊疗工作难度[2],因此,分类管理不同结缔组织病型间质性肺病,快速、敏感地识别和预测病情发展,对改善患者的临床预后至关重要。

2. 不同类型CTD-ILD临床特点分析

2.1. 流行病学特征

目前,CTD-ILD的发病率文献报道不一,且均处于不断增长趋势,系统性硬化(SSc)引起的ILD发生率30%~80%不等,与其他疾病相比发生率最高[3],CTD-ILD的发病年龄集中在40~60岁左右,女性的

发病率高, 在男性患者中吸烟者发病更高(尤在 RA-ILD), 系统性红斑狼疮引起的 ILD 患者的发病年龄在 (38 ± 6) 岁左右, 与其他疾病相比患者的发病年龄更小[3], 类风湿性关节炎引起的 ILD 患者的病程约为 (6 ± 2) 年, 与其他疾病患者相比病程更长[3], 特发性肌炎所致 ILD 进展更迅速, 大比例呈进展型、致命性病变。然而, 这些报道仅展示片面化、小规模 CTD-ILD 患者的特征, 我们仍需要大量的大规模的研究来做补充或纠正。

2.2. 临床表现

同大多数间质性肺病一样, CTD-ILD 肺部症状早期以气短和干咳为主, 发展至晚期呼吸困难进行性加重, 出现不同程度低氧血症或呼吸衰竭等。与症状相对应的肺功能主要表现为限制性通气功能障碍和弥散功能障碍, 王研华[4]等人的研究发现在 RA、SS、SSc、PM/DM 4 种疾病中, SSc-ILD 的通气功能及弥散功能最差, 提示 SSc-ILD 患者肺功能损害最严重, 目前尚无报道提示各类型 CTD-ILD 之间的呼吸系统症状存在差异, 除呼吸系统以外, 全身表现如发热、关节疼痛、口干和/或眼干、雷诺现象、皮肤损害等结缔组织病相关症状均与疾病活动有关, 与 ILD 的发生发展有着密切联系, 口干/眼干多发生于 pSS, 与疾病侵犯腺体有关[2], 关节疼痛多发生于 RA, 滑膜炎侵犯到关节滑膜、软骨及关节内骨质[2], SSc 首发的皮损是雷诺现象、面部肿胀等[5], 甚至有报道称手指近端延伸至掌指关节的皮肤增厚足以诊断 SSc。不同患者临床表现各不相同, 部分患者肺部病变可发生于结缔组织病相关症状之前, 这提示临床医生需掌握每一种疾病的各个系统不同症状表现, 建立起多系统临床联系思维, 尽早发现, 尽早诊治。

2.3. 影像学特征

在影像学中, 肺间质纤维网可分为以下三个系统: ① 中轴纤维系统(第一间质): 包含支气管、血管周围间质及小叶中心性间质。② 周围纤维系统(第二间质): 小叶间隔、胸膜下间质。③ 间隔纤维(第三间质): 小叶内间质。通常来说, 不同类型 CTD-ILD 均有其相对特征性累及范围及形态表现, 掌握其规律对疾病的准确判断及预测进展有着很大的帮助。参照 2013 年 ATS/和 ERS 对 IIPs 的分型标准[6], CTD-ILD 的 HRCT 表现可大致分为: ① 普通型间质性肺炎(Usual Interstitial Pneumonia, UIP): 病变以胸膜下、基底部分布为主, 呈网格状改变、蜂窝肺, 伴或不伴牵拉性支气管扩张。② 非特异性间质性肺炎(Nonspecific Interstitial Pneumonia, NSIP): 病变以外周、胸膜下、基底部分布为主, 双侧对称性磨玻璃影, 可有网格改变和牵拉性支扩。③ 机化性肺炎(Organizing Pneumonia, OP): 以胸膜下及支气管周围分布为主, 病变呈斑片状实变影, 常常多发, 伴有结节、小叶周围征。④ 弥漫性肺泡损害(Diffuse Alveolar Damage, DAD): 弥漫, 两侧分布, 病变常呈斑片实变或斑片磨玻璃影, 主要影响重力依赖区。⑤ 淋巴细胞型间质性肺炎(Lymphocytic Interstitial Pneumonia, LIP): 分布弥漫, 以基底部明显, 以支气管血管束和小叶间隔增厚以及广泛的囊状影(薄壁囊腔)表现为特点。⑥ 脱屑性间质性肺炎(Desquamative Interstitial Pneumonitis, DIP): 弥漫或片状磨玻璃影为主要表现, 可伴线网状影、小肺气肿。在 CTD-ILD 中, UIP 和 NSIP 为最常见的模式, 几乎所有类型 CTD-ILD 均可有 UIP、NSIP 改变, SSc-ILD 在 HRCT 上最常见的是 NSIP [7], 也可以看到胸膜实质纤维弹性变性(PPFE)样病变, 并与不良预后相关[7]。RA 相关 ILD 以 UIP 多见 [8]。DAD 是结缔组织病急性期出现的改变, 主要见于 PM/DM, 且 PM/DM-ILD 患者比其他 CTD-ILD 患者更容易出现弥漫性实变, 支扩和肺结构破坏, 由于弥漫性肺泡结构破坏病变不可逆, 使得病人预后很差, 死亡率极高。LIP 多见于干燥综合征, 多表现为纤维性囊性改变、不规则胸膜下线, SLE 多表现为实变、胸腔积液、胸膜改变, OP、DIP 模式均可出现在少数 RA、SS 及 SLE 患者中, 由于具体的发病机制、过程均不相同, 患者肺损伤往往的以混合模式出现, CT 表现复杂难辨, 要求临床医生严谨鉴别, 积累经验, 实现精确诊断。

2.4. 组织病理学差异

对于常规检查依然无法获取明确诊断的患者,肺组织病理学检查是一项非常重要的诊断措施,但因其有创损伤性,目前很少对CTD-ILD进行肺活检。结缔组织病相关肺间质病变的病理类型复杂,所有肺间质病变的病理类型都可存在于CTD-ILD中,且往往以多种类型同时并存的形式呈现。同影像学分类相似的,CTD-ILD的病理类型也采用ATS/ERS推荐的肺间质病变的分类标准,分为UIP、NSIP、DIP、OP、LIP、DAD等,在CTD-ILD中,SSc呈NSIP、UIP模式[9][10],也是所有CTD-ILD中最常见的模式,前者表现为轻至中度均匀的炎症和纤维化,没有明显的结构破坏和成纤维细胞病灶,而在后者中,致密疤痕肺泡组织与正常肺交替(不同时相病变共存),呈“斑片状纤维化”,并有活跃的成纤维细胞灶形成。在pSS纤维化中NSIP的出现频率高于UIP,pSS中常见的另一种纤维化ILD是淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)[9],表现为肺间质中弥漫性的淋巴细胞、浆细胞浸润,伴有II型肺泡上皮有增生和肺泡腔内巨噬细胞增多,常见具有生发中心的淋巴滤泡,与细胞型NSIP和LIP之间的区别在于细胞浸润的密度[10]。OP常常伴随UIP、NSIP、LIP同时存在[9][10],肺泡腔内机化,呈斑片分布,肺结构没有破坏,间质内慢性炎细胞浸润,伴有II型肺泡上皮增生,在RA、SS、PM/DM、SLE均可出现。DIP的主要病理学特征为肺泡腔内巨噬细胞聚集,为呼吸相关性IIP主要的病理改变之一,在CTD-ILD中的相关报道较少。尽管肺组织活检在CTD-ILD的应用较少,但所有肺疾病的诊疗过程强调临床、影像和病理结果的综合,彼此相辅相成,掌握不同CTD-ILD的组织病理学特点有助于对临床特点及影像学特征更好的理解,使诊疗更全面。

2.5. 相关生物标志物

血清白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(ESR)是临床常用的直观反应炎症进展的重要生物标志物之一,用在CTD-ILD上也能一定程度评估患者间质性肺病病情的严重程度[11],到目前为止,已经报道了几种生物标志物,如涎液化糖链抗原(Krebs Von den Lungen-6, KL-6),SP-D(表面活性蛋白d)、SP-A(表面活性蛋白a)和血清B细胞活化因子(BAFF)水平可能有助于预测CTD-ILD的严重程度、治疗反应性和预后,除此之外,不同类型的结缔组织病中均有部分自身抗体与ILD的发生发展有着一定联系,对各类型CTD-ILD的早期诊治提供帮助,如有研究[12]表示弥漫性皮肤SSc患者抗scl-70/抗异枸酶I抗体患者以及不存在抗着丝点抗体的患者发生ILD的风险增加。PM/DM抗黑色素瘤分化因子5抗体与快速进展的ILD和整体预后不良相关[13],抗mda5抗体、抗jo-1抗体和抗ro52抗体均与肌炎患者发生ILD的风险增加相关[14]。英国多样本研究[15]单因素分析显示抗ccp抗体滴度是RA-ILD的最强相关预测因子,尚有国内研究表明[16]高水平的血清抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体(抗MCV-Ab)可能与RA患者合并间质性肺病的发生与发展密切相关,抗MCV-Ab水平可作为RA-ILD患者病情评估的指标。Luppi[17]等人在报道中写到与pSSILD发生相关的预后因素包括抗核抗体或类风湿因子滴度增加、抗SSARo52(52kDa)、循环C3水平低以及C反应蛋白水平升高等。除上述物质之外,仍有很多分子及各类抗体与结缔组织相关间质性肺病的发病和进展都有着一定的联系,但其影响机制如何,仍需进一步探索。

3. CTD-ILD 治疗现状

在治疗上,首先要提到的是抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布,吡非尼酮是一种吡啶酮衍生物,对促纤维化生长因子信号(血小板衍生生长因子(PDGF)和转化生长因子- β 1(TGF β 1))具有抑制活性,尼达尼布是一种小分子酪氨酸激酶抑制,可降低PDGF、成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子介导的肺成纤维细胞增殖,这两种药物通过不同的作用机制抑制肺纤维化,已成为全球肺纤维化的治疗金标准[18]。

针对 CTD-ILD, 治疗的关键仍在于控制自身免疫反应, 积极治疗原发病。皮质类固醇、环磷酰胺、霉酚酸酯和生物制剂或非生物制剂类抗风湿药物(DMARD)是目前用于治疗 CTD-ILD 的最常见的免疫抑制剂[19]。长期以来, 甲氨蝶呤因其“肺毒性”在 RA-ILD 患者中的应用一直存在争议, 但较多的研究显示, 甲氨蝶呤可能最终成为类风湿性间质性肺病的首选治疗方案[20]。

对于进展型的 SSc, 环磷酰胺和霉酚酸酯被认为是 SSc-ILD 的标准治疗方法[21], 由于 SSc 肾危象风险较高, 应避免使用剂量 > 10~15 mg 的泼尼松龙等糖皮质激素[22]。传统观念认为, 糖皮质激素是治疗 PM/DM-ILD 的首选一线治疗, 但要达到疾病控制, 通常需要加入其他免疫抑制治疗[22]。不论选用何种治疗方案, 最终目的均在于延长患者的生存期, 提高生活质量, 为此, 仍需我们临床工作者齐心协力, 总结经验, 探索更多有效的方案。

4. 小结

如何准确预测、判断该疾病的发生发展进程以及临床预后, 从而为临床早期临床及病理诊断和分类治疗提供必要的诊断依据是未来研究的主要方向。综上所述, 不同的结缔组织病所导致的间质性肺病在流行病学、影像学等临床特征上以及治疗、预后等方面均有所不同, 然而不同结缔组织病与间质性肺病之间的联系仍在探索阶段, 对其确切的值难以作出肯定的结论, 后续仍需大量的高质量前瞻性对照研究来验证理论, 为临床诊疗引出新思路。

参考文献

- [1] 卢喜烈, 杨庭树. 内科学[M]. 第 9 版人卫版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2021.
- [2] 何渝娇. 91 例间质性肺病患者临床特征及中医证候分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [3] 郭红敏. 不同结缔组织病肺间质病变(CTD-ILD)的临床特点及治疗效果[J]. 中国保健营养, 2016, 26(16): 136.
- [4] 王妍华, 蒲丹, 罗静, 等. 147 例常见结缔组织病相关间质性肺病的临床特征及转归分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(4): 598-603.
- [5] 杨叶梦. IPAF 与 CTD-ILD 临床特点[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [6] Travis, W.D., Costabel, U., Hansell, D.M., et al. (2013) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
- [7] Cottin, V. and Brown, K.K. (2019) Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*, **20**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7>
- [8] Manfredi, A., Cassone, G., Luppi, F., et al. (2021) Rheumatoid Arthritis Related Interstitial Lung Disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, **17**, 485-497. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1905524>
- [9] 敖知, 朱旭友, 郭述良, 等. 结缔组织疾病相关性间质性肺病的病理特征分析: 基于经支气管冷冻肺活检[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 973-976, 981.
- [10] 逯明蕾. 结缔组织病相关肺间质病变的临床与基础研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [11] 熊晓静. CTD-ILD 患者血清学指标的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [12] Ludwicka-Bradley, A., Silver, R.M. and Bogatkevich, G.S. (2011) Coagulation and Autoimmunity in Scleroderma Interstitial Lung Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **41**, 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.10.002>
- [13] Zhao, L., Su, K., Liu, T., et al. (2021) Myositis-Specific Autoanti Bodies in Adults with Idiopathic Inflammatory Myopathy: Correlations with Diagnosis and Disease Activity. *Clinical Rheumatology*, **40**, 1009-1016.
- [14] Long, K. and Danoff, S.K. (2019) Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clinics in Chest Medicine*, **40**, 561-572. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.004>
- [15] Kelly, C.A., Saravanan, V., et al. (2014) Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease: Associations, Prognostic Factors and Physiological and Radiological Characteristics—A Large Multicentre UK Study. *Rheumatology*, **53**,

- 1676-1682. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu165>
- [16] 苗珍珍, 殷松楼, 殷寒秋. 人血清抗 MCV-Ab 与类风湿关节炎合并间质性肺病的关系[J]. 河北医药, 2018, 40(14): 2095-2098.
- [17] Luppi, F., Sebastiani, M., Silva, M., Sverzellati, N., Cavazza, A., Salvarani, C. and Manfredi, A. (2020) Interstitial Lung Disease in Sjögren's Syndrome: A Clinical Review. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **126**, 291-300.
- [18] Erre, G.L., Sebastiani, M., Manfredi, A., Gerratana, E., Atzeni, F., Passiu, G. and Mangoni, A.A. (2020) Antifibrotic Drugs in Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease (CTD-ILD): From Mechanistic Insights to Therapeutic Applications. *Drugs in Context*, **9**, Article ID: 2020-8-6. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-8-6>
- [19] Yoo, H., Hino, T., Han, J., Franks, T.J., Im, Y., Hatabu, H., Chung, M.P and Lee, K.S. (2020) Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) and Interstitial Lung Abnormality (ILA): Evolving Concept of CT Findings, Pathology and Management. *European Journal of Radiology Open*, **8**, Article ID: 100311. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100311>
- [20] Wells, A.U. (2021) New Insights into the Treatment of CTD-ILD. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 79-80. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00567-x>
- [21] Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., *et al.* (2017) Update of EULAR Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1327-1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
- [22] Jee, A.S. and Corte, T.J. (2019) Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Drugs*, **79**, 1511-1528. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01178-x>