

类风湿关节炎合并肺间质病变的研究进展

王英英, 崔轶霞

延安大学附属医院风湿免疫科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月1日; 录用日期: 2023年7月26日; 发布日期: 2023年8月2日

摘要

肺损伤是类风湿关节炎(RA)最常见的关节外表现之一, 而肺间质病变(ILD)是类风湿关节炎肺损伤的最常见甚至首发症状, 其病因及发病机制尚不明确, 本文阐述了目前国内外对类风湿关节炎合并肺间质病变(RA-ILD)的流行病学、病因及发病机制、病理改变、临床表现、辅助检查、诊断及治疗等多方面的研究状况, 旨在为RA-ILD病变提供早期诊断及早期治疗的依据, 提高患者生存质量, 改善患者预后。

关键词

类风湿关节炎, 肺间质病变, 研究

Research Progress of Rheumatoid Arthritis Combined with Lung Interstitial Disease

Yingying Wang, Yixia Cui

Rheumatology and Immunology Department, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 1st, 2023; accepted: Jul. 26th, 2023; published: Aug. 2nd, 2023

Abstract

Lung injury is one of the most common extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA), while lung interstitial disease (ILD) is the most common and even the first symptom of RA lung injury. The etiology and pathogenesis of ILD are still unclear. This article reviewed the epidemiology, etiology, pathogenesis, pathological changes, clinical manifestations, auxiliary examination, diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis complicated with lung interstitial disease (RA-ILD), aiming to provide the basis for early diagnosis and treatment of RA-ILD, improve the quality of life of patients and improve the prognosis of patients.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Lung Interstitial Disease, Research

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. 概述

类风湿关节炎(RA)是一种慢性、系统性、全身性自生免疫性疾病,以滑膜炎和血管炎为基本病理改变,主要侵蚀小关节,逐渐出现关节软骨及骨破坏,最终导致关节畸形及功能障碍。除关节受累外,皮肤、心脏、肺脏、眼部、肾脏等均可受累。肺损伤是类风湿关节炎最常见的关节外表现之一,而肺间质病变(ILD)是类风湿关节炎肺损伤的最常见甚至首发症状,称之为类风湿关节炎合并肺间质病变(RA-ILD),RA-ILD的发病机制尚不明确,可能与遗传、免疫、环境、吸烟、药物等多种因素有关。而且有研究表明RA-ILD的早期临床表现多不明显,容易被漏诊,直至出现严重的肺纤维化、呼吸困难才被发现,严重的ILD还会造成呼吸循环衰竭而发生死亡[1]。目前国内外对RA-ILD的研究仍未达成共识,本文旨在综述RA-ILD的研究状况,为将来继续开展RA-ILD的相关研究及诊治提供线索和思路。

2. 流行病学

RA累及肺部可出现胸膜炎、肺内类风湿结节、肺动脉高压等多种改变,ILD是最常见的肺病变,早在1948年Ellman等人[2]就发现了RA与ILD的关系,其后众多关于RA-ILD的研究一一冒出,有研究[3]显示RA-ILD的发病率为7.7%~67%,我国研究也发现RA-ILD的患病率为30.12% [4],患病率的差异可能与年龄、性别、病程、种族、地域等多种因素有关。ILD是除心血管因素外最容易导致RA患者出现死亡的原因,与单纯性RA患者相比,RA-ILD患者的死亡率是其2~10倍[5],严重损害了RA患者的预期寿命。

3. 病因及发病机制

遗传、免疫、环境、吸烟、药物等多种因素的相互作用破坏了RA患者的免疫稳态,使其免疫系统异常激活,从而使血管和纤维结缔组织中T细胞向Th1和Th17等促炎细胞分化,它们分泌的细胞因子又激活B细胞,使其分化为浆细胞并分泌各种抗体,抗体及炎症因子形成的复合物可激活补体途径放大炎症反应,产生更多的促炎分子及炎症因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、GM-CSF等细胞因子进一步引起血管及纤维结缔组织的炎症和损伤,而肺间质中含有丰富的血管、纤维结缔组织,常成为损害的靶点[6]。

4. 病理改变

RA-ILD的病理类型可以参考特发性肺纤维化(IPF)的组织病理学分类,按照2001年美国胸科协会(ATS)/欧洲呼吸协会(ERS)将IPF分为7种病理类型:寻常型间质性肺炎(UIP)、非特异性间质性肺炎(NSIP)、弥漫性肺泡损伤(DAD)、呼吸性细支气管炎(RB)、脱屑性间质性肺炎(DIP)、机化性肺炎(OP)、淋巴细胞性间质性肺炎(LIP) [7]。研究发现多数RA-ILD患者病理类型为UIP,其次是NSIP [8] [9]。UIP的HRCT表现为外周、胸膜下、基底部明显的网状异常,伴有蜂窝状改变,牵拉性支气管/细支气管扩张,肺结构

变形[10], NSIP 的 HRCT 表现为外周、胸膜下、基底部对称毛玻璃样阴影, 无蜂窝状改变[11]。Bendstrup 等对 RA-ILD 患者的研究发现了四种主要的 HRCT 型疾病, 即寻常型间质性肺炎 UIP (37%)、非特异性间质性肺炎(NSIP) (30%)、闭塞性细支气管炎(17%)和机化性肺炎(OP) (8%) [12], 这一研究也表明 UIP、NSIP 是 RA-ILD 患者最常见的病理类型。

5. 临床表现

RA-ILD 患者大多起病隐匿, 早期常无明显临床症状和体征, 仅表现为干咳或咳白色粘液痰, 随着疾病的进展, 可出现典型的临床特征进行性呼吸困难, 以活动时为著; 也可出现咳嗽, 多为持续性干咳, 少有咯血、胸痛及喘鸣。两肺底闻及的吸气末细小的干性爆裂音或 Velcro 啰音是 ILD 最具代表意义的临床体征[7]。RA-ILD 患者晚期可出现杵状指, 通常提示严重的肺结构破坏和肺功能损伤。ILD 进展到晚期还可出现肺动脉高压及肺心病, 进而表现为发绀, 呼吸急促, P₂ 亢进, 下肢水肿等征象, 严重威胁 RA-ILD 患者的生存质量及预期寿命。

6. 辅助检查

6.1. 实验室检查

类风湿因子(RF)、抗 CCP 抗体、涎液化糖链抗原-6 (KL-6)、肺泡表面活性蛋白 A 和 D (SP-A、SP-D)、肿瘤标志物 CEA、CA199、CA125、CA153 等对 RA-ILD 的诊断价值受到越来越多人的关注。

6.2. 胸部 HRCT

绝大多数 RA-ILD 患者在 X 线上可表现为弥漫性浸润性阴影或网格状阴影, 但 X 线分辨率低, 在 ILD 患者的早期常表现为正常胸片, 对疾病的早期诊断效果较差。HRCT 是目前临床上诊断 RA-ILD 的最有意义的检查, 其空间分辨率高, 能更细致地显示肺部病变的程度及性质。有研究报道, HRCT 对于 ILD 的早期诊断、病理分型、指导治疗、判断预后等具有重大意义[13] [14]。ILD 的影像学表现包括弥漫性结节影、磨玻璃样变、肺泡实变、小叶间隔增厚、胸膜下线、网格影伴囊腔形成或蜂窝状改变[10] [11]。按 HRCT 的影像学表现可将 ILD 的病理类型分为 7 型, 其中以 UIP、NSIP 最为常见[15] [16]。UIP、NSIP 在 HRCT 上具有典型的病理改变, RA 病史结合 HRCT 表现可以确诊 RA-ILD [17] [18]。

6.3. 肺功能检查

肺功能检查是呼吸系统常用的检查方法之一, 是一种无创性物理检查方法, 利于早期检测肺部病变或鉴别呼吸困难的原因, 具有评估病情严重程度, 判断预后等临床价值。ILD 患者以限制性通气功能障碍及气体交换障碍为特征, 通常表现为肺的顺应性下降, 肺总量(TLC)、肺活量(VC)、残气量(RV)、一氧化碳弥散量(DLCO)等均减少[19]。肺功能检查不具有特异性, 多种呼吸系统疾病均可表现为肺功能异常, 但 RA 患者早期筛查肺功能有助于 RA-ILD 的早发现、早诊断、早治疗[19]。

6.4. 支气管肺泡灌洗(BAL)

支气管肺泡灌洗(BAL)是一种侵入性检查, 正常支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞比例为: 巨噬细胞 > 85%, 淋巴细胞 ≤ 10%~15%, 中性粒细胞 ≤ 3%, 嗜酸性细胞 ≤ 1%。RA-ILD 的肺泡灌洗液可以用来鉴别 ILD 的类型。研究表明 UIP 的 BALF 中以中性粒细胞为主, 病死率较高, 而 NSIP 的 BALF 中以淋巴细胞为最常见, 预后较好[15] [20] [21]。BALF 在 RA-ILD 的发病机制、影响因素等研究中也发挥着作用, 发现了 KL-6、MMP-7、SP-A、SP-D、CCL19、CCL21 等多种与 RA-ILD 相关的生物标志物。

6.5. 肺组织活检

肺组织活检是一种有创性、侵入性检查, 研究表明肺组织活检是 ILD 的金标准[22], 但极少数病人愿意行肺活检检查, 而且 HRCT 的准确率可高达 90% [23], 因此临床上将 HRCT 作为首选及最有意义的检查手段。

7. 诊断标准

RA-ILD 目前没有明确的诊断标准, 需要风湿免疫科、呼吸科、病理科、影像科多个科室结合临床症状和体征、辅助检查等共同诊断。RA 的诊断标准要符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)修订的分类标准[24] 或 2010 年 ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的分类标准[11]。ILD 的诊断参考特发性肺纤维化(IPF) 的诊断标准, 即 2013 年美国胸科学会/欧洲呼吸学会新修订的特发性间质性肺炎的新分类标准[25]。

8. 治疗手段

RA-ILD 不可治愈, 治疗目的是延缓病情进展, 改善生活质量、延长生存期。国内外对于 RA-ILD 的治疗尚无明确的指南标准, 主要依靠临床医生的经验治疗, 目前 RA-ILD 的治疗手段包括一般治疗、西药治疗、中药治疗、中西医结合治疗、肺移植等。

8.1. 一般治疗

加强病人教育与自我管理, 建议患者戒烟, 预防流感和肺炎, 对休息状态是存在低氧血症(氧分 < 55 mmHg)的患者建议长期家庭氧疗, 让 ILD 患者尽可能进行肺康复训练[26] [27]。

8.2. 西药治疗

糖皮质激素联合免疫抑制剂是目前临床广泛认可的治疗方案[28] [29], 其中甲泼尼龙联合环磷酰胺应用最为广泛, 但此治疗方案对 NSIP 具有显著作用, 而对 UIP 的效果不明显。另外在应用免疫抑制剂时应避免使用甲氨蝶呤、来氟米特, 有研究表明这两种免疫抑制剂具有肺毒性, 可以诱导 ILD 的发生[30]。可优先考虑使用环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、硫唑嘌呤、雷公藤等 DMARDs 药物[31]。Hadjinicolaou AV 等人认为抗肿瘤坏死因子(TNF)以及 IL-6 受体抑制剂会加重 RA-ILD 的肺部表现[32], 也有研究表示阿巴西普、利妥昔单抗、托法替布、吡非尼酮、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、伊马替尼等药物对改善 ILD 的肺功能, 抑制肺纤维化具有积极作用[8] [33] [34] [35] [36]许多药物对 RA-ILD 的治疗效果都存在极大的争议, 仍需更大临床样本或更多临床研究。

8.3. 中药治疗及中西医结合

中医治疗上, 多补气养血以治本, 祛痰湿、化瘀血、通络以治标, RA-ILD 的中药疗法可以分为 5 种, 即分期论证、分型论证、分候论证、分脏论证、经验方疗法等[9]。在临床上常以西医疗法为主, 但近些年研究表明, 将中药汤剂与西医疗法结合可稳定 RA-ILD 急性期病情[31]。

8.4. 肺移植

肺移植是目前治疗 ILD 的最有效的治疗方法, RA-ILD 的年轻患者出现肺纤维化、肺动脉高压、肺功能严重障碍、呼吸衰竭时可考虑肺移植手术。

9. 结论

综上所述, 目前关于 RA-ILD 的研究虽多, 但其病因及发病机制、诊断、治疗均无统一的指南准则。

然而研究表明, 类风湿关节炎患者在确诊 RA-ILD 后中位生存期不足 3 年[37], 这意味着 RA-ILD 严重威胁了 RA 患者的生存质量及预期寿命, 早期诊断, 早期干预至关重要。因此 RA 患者应尽早筛查 HRCT、肺功能、代表性生物标志物以便于早期发现 ILD, 另外 RA-ILD 的研究尚有不足, 仍需多中心、多机构、更大临床样本的研究。

参考文献

- [1] Fazeli, M.S., Khaychuk, V., Wittstock, K., *et al.* (2021) Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Epidemiology, Risk/Prognostic Factors, and Treatment Landscape. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 1108-1118. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/h9tc57>
- [2] Ellman, P. and Ball, R.E. (1948) "Rheumatoid Disease" with Joint and Pulmonary Manifestations. *British Medical Journal*, **2**, 816-820. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816>
- [3] Dai, Y., Wang, W., Yu, Y. and Hu, S. (2021) Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: An Overview of Epidemiology, Pathogenesis and Management. *Clinical Rheumatology*, **40**, 1211-1220. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05320-z>
- [4] Li, L., Liu, R., Zhang, Y., *et al.* (2020) A Retrospective Study on the Predictive Implications of Clinical Characteristics and Therapeutic Management in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical Rheumatology*, **39**, 1457-1470. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04846-1>
- [5] Hyldgaard, C., Hilberg, O., Pedersen, A.B., *et al.* (2017) A Population-Based Cohort Study of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Comorbidity and Mortality. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1700-1706. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211138>
- [6] Yunt, Z.X. and Solomon, J.J. (2015) Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*, **41**, 225-236.
- [7] Demedts, M. and Costabel, U. (2002) ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *European Respiratory Journal*, **19**, 794-796. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00492002>
- [8] Chun, M.P., Park, M.S., Oh, I.J., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Pirfenidone in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Nationwide Post-Marketing Surveillance Study in Korean Patients. *Advances in Therapy*, **37**, 2303-2316. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01328-8>
- [9] 焦桐. 类风湿关节炎相关间质性肺病中医证候特征及肠道、舌苔菌群分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [10] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J.L., *et al.* (2018) Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- [11] 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>
- [12] Bendstrup, E., Møller, J., Kronborg-White, S., *et al.* (2019) Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 2038. <https://doi.org/10.3390/jcm8122038>
- [13] Doyle, T.J., Hunninghake, G.M. and Rosas, I.O. (2012) Subclinical Interstitial Lung Disease: Why You Should Care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1147-1153. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1420PP>
- [14] Afeltra, A., Zennaro, D., Garzia, P., *et al.* (2006) Prevalence of Interstitial Lung Involvement in Patients with Connective Tissue Diseases Assessed with High-Resolution Computed Tomography. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **35**, 388-394. <https://doi.org/10.1080/03009740600844381>
- [15] Lee, H.-K., Kim, D.S., Yoo, B., *et al.* (2005) Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*, **127**, 2019-2027. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2019>
- [16] Brown, K.K. (2007) Rheumatoid Lung Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **4**, 443-448. <https://doi.org/10.1513/pats.200703-045MS>
- [17] 申明. 类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(12): 87-88.
- [18] 韩雪兰. 类风湿关节炎合并间质性肺疾病的临床、影像学 and 肺功能分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学,

- 2016.
- [19] Wang, T., Zheng, X.-J., Liang, B.-M. and Liang, Z.-A. (2015) Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 14897. <https://doi.org/10.1038/srep14897>
- [20] Ascherman, D.P. (2010) Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, **12**, 363-369. <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0116-z>
- [21] Salaffi, F., Manganelli, P., Carotti, M. and Baldelli, S. (2000) The Differing Patterns of Subclinical Pulmonary Involvement in Connective Tissue Diseases as Shown by Application of Factor Analysis. *Clinical Rheumatology*, **19**, 35-41.
- [22] Kaarteenaho, R. (2013) The Current Position of Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*, **14**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-43>
- [23] Raghu, G., Margeto, Y.N., Lockhart, D., et al. (1999) The Accuracy of the Clinical Diagnosis of New-Onset Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Lung Disease: A Prospective Study. *Chest*, **116**, 1168-1174. <https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1168>
- [24] Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **31**, 315-324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- [25] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 1580-1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- [26] Huppmann, P., Szczepanski, B., Boensch, M., et al. (2012) Effects of Inpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **42**, 444-453. <https://doi.org/10.1183/09031936.00081512>
- [27] 黄嘉明. 类风湿关节炎相关间质性肺疾病的临床特征和危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2021.
- [28] Semenzato, G., Adami, F., Maschio, N. and Agostini, C. (2000) Immune Mechanisms in Interstitial Lung Disease. *Allergy*, **55**, 1103-1120. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00127.x>
- [29] 左婷, 李向培. 结缔组织病肺间质纤维化治疗进展[J]. 安徽医药, 2015(5): 821-825.
- [30] Saravanan, V. and Kelly, C.A. (2006) Drug-Related Pulmonary Problems in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **45**, 787-790. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker075>
- [31] 周雯怡, 杨雅竹, 谢敏, 田雨, 苏励. 类风湿关节炎肺间质病变特点及中西医治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(10): 20-23.
- [32] Hadjinicolaou, A.V., Nisar, M.K., Bhagat, S., et al. (2011) Non-Infectious Pulmonary Complications of Newer Biological Agents for Rheumatic Diseases—A Systematic Literature Review. *Rheumatology*, **50**, 2297-2305. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker289>
- [33] Huang, Y., Lin, W., Chen, Z., et al. (2019) Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: Angel or Demon. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2111-2125. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S204730>
- [34] MacIsaac, J., Siddiqui, R., Jamula, E., et al. (2018) Systematic Review of Rituximab for Autoimmune Diseases: A Potential Alternative to Intravenous Immune Globulin. *Transfusion*, **58**, 2729-2735. <https://doi.org/10.1111/trf.14841>
- [35] 卜祥伟, 张红红, 张建萍, 等. 类风湿关节炎的中医药研究进展[J]. 环球中医药, 2019, 12(2): 297-303.
- [36] Demedts, M., Behr, J., Buhl, R., et al. (2005) High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **353**, 2229-2242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042976>
- [37] Bongartz, T., Nannini, C., Medina-Velasquez, Y.F., et al. (2010) Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 1583-1591. <https://doi.org/10.1002/art.27405>