【应用评价】　　·综 述·

结缔组织病相关间质性肺疾病的治疗研究进展

赵　娜[1]，陈立辉[1]，张玉柱[2]，夏光涛[1*]
（1. 山东大学附属省立医院风湿免疫科，济南 250021；2. 淄博市中心医院麻醉科，淄博 255022）

摘要：结缔组织病（CTD）患者合并间质性肺疾病（ILD）是导致患者死亡的重要原因之一，也是目前临床诊治 CTD-ILD 的难点之一。系统性硬化症相关间质性肺病（SSc-ILD）是常见的 CTD-ILD，发生率较高。本文简要概述 CTD-ILD 的临床特征、诊断和治疗，以及抗纤维化药物治疗 SSc-ILD 的临床研究。

关键词：结缔组织病（CTD）；间质性肺疾病（ILD）；系统性硬化症相关间质性肺病（SSc-ILD）；吡非尼酮
中图分类号：R563；R593.2；R974　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）06-0427-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.06.015

Progress in the treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease

ZHAO Na[1], CHEN Li-hui[1], ZHANG Yu-zhu[2], XIA Guang-tao[1*]
(*1. Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Ji'nan 250021; 2. Department of Anesthesiology, Central Hospital of ZiBo, ZiBo 255022, China*)

Abstract: Connective tissue disease (CTD) complicated with interstitial lung disease (ILD) is the important causes of CTD patients' death. However, the clinical diagnosis and treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD) are still difficult. The systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is a common CTD-ILD with a high incidence. This article gives a brief overview of the clinical features, diagnosis and treatment of CTD-ILD, as well as the clinical study of anti fibrosis drug therapy for SSc-ILD.

Key words: connective tissue disease (CTD); interstitial lung disease (ILD); systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD); pirfenidone

结缔组织病（CTD）是临床常见的涉及多脏器、多系统的自身免疫性疾病，病变常累及呼吸系统，CTD 相关性间质性肺疾病（ILD）即 CTD-ILD 较多见，肺部受累的原因可能与免疫反应触发炎症过程，肺毛细血管内皮的损伤，生长因子和细胞因子的调节等因素相关。系统性硬化症（SSc）是一种以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征的全身性 CTD，与其他 CTD 相比，SSc 患者发生 ILD 的比例较高，且发病隐匿，临床无特异性，早期诊断困难。目前对于 CTD-ILD 的认识日趋深入，本文综述其临床特征、诊断和治疗，并简要概述系统性硬化症相关间质性肺疾病（SSc-ILD）的临床研究。

1　结缔组织病相关间质性肺疾病患者的临床特征

ILD 是 CTD 常见合并症，更是导致患者预后不良的重要原因之一。研究显示，CTD-ILD 的发生率约为 12.4% ～ 34%[1]。2015 年，欧洲呼吸学会

收稿日期：2018-01-18；**修回日期：**2018-03-09
作者简介：赵　娜，主治医师，研究方向为自身免疫性疾病的诊治。
通信作者：夏光涛，副主任医师，研究方向为自身免疫性疾病的诊治。
基金项目：山东省自然科学基金项目（编号：ZR2015HM082）。

(ERS)/美国胸科学会(ATS)成立CTD-ILD特别工作组，提出特发性间质性肺炎(IIP)伴自身免疫特征的表现可称为自身免疫特征的间质性肺炎(IPAF)。一项研究分析上海市肺科医院近十三年收治入院的CTD-ILD患者临床特征，结果显示，2 678例ILD患者中，67%(1 798例)为CTD-ILD，11.2%(299例)为IPAF，并将有完整临床数据的1 044例CTD-ILD患者和178例IPAF患者进行对比分析，结果显示，各组患者高分辨率CT(HR-CT)表现无明显差异，与IPAF患者相比，CTD-ILD患者的局部磨玻璃样影、胸膜下曲线影、局部胸膜增厚现象较常见，而IPAF患者蜂窝样改变显著多于CTD-ILD患者；肺功能随访发现，用力肺活量(FVC)、一秒钟用力呼气容积(FEV_1)、血氧分压(PaO_2)以及一氧化碳弥散量(DLCO)下降≥10%的患者比例，IPAF组显著高于CTD-ILD组[2]。

谢荣华等[3]回顾性分析305例CTD-ILD患者的临床特征，结果显示，CTD患者中CTD-ILD的发病率为11.78%，其中多发性肌炎相关ILD的发病率最高(53.13%)，其次为抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎相关的ILD(40.74%)、混合结缔组织病相关ILD(35.14%)和SSc相关ILD(29.73%)。研究表明CTD-ILD的发病率高，加强对CTD-ILD的早期筛查和早期治疗非常重要。

2 结缔组织病相关间质性肺疾病的临床诊断和治疗

CTD-ILD是一类疾病，涵盖多个病理/影像类型，涉及多个系统性CTD。随着风湿科、呼吸科对ILD的进一步认识，以及HR-CT的广泛使用，目前临床CTD-ILD病例日趋增多。CTD相关肺部病变的发生部位包括呼吸道、间质、肺泡、血管、胸膜和膈肌等，不同弥漫性实质性肺疾病的组织病理变化均表现不同。其中SSc或类风湿关节炎相关性ILD(RA-ILD)等病理表现虽不同，但并不影响治疗方案的选择，因此不建议肺活检以明确诊断。ILD自身抗体与肺部受累存在以下几种情况[4]：CTD-ILD可表现为特异性CTD症状、出现ILD临床表现和自身免疫抗体阳性；未分化CTD可表现为非特异性CTD症状、出现ILD临床表现和自身免疫抗体阳性且均超过12个月；而未分类的ILD可表现为有CTD临床特征和ILD表现，但自身免疫抗体为阴性。

针对CTD-ILD的诊断，首先可通过HR-CT明确病情进展情况，CTD-ILD早期：为炎症期，HR-CT显示为磨玻璃、细小网格状影；随着疾病的发展，至CTD-ILD中期：可能出现肺部纤维化，HR-CT显示为粗大网格状、胸膜下可能有少许蜂窝状影；CTD-ILD晚期：可能出现广泛的肺部纤维化，HR-CT显示全肺显著蜂窝状影。CTD-ILD常没有明显的临床表现，多为亚临床或非进展期ILD；呼吸系统表现可以作为CTD的首发症状(大约15%患者ILD诊断早于CTD)，此外，肺间质受累是影响CTD患者预后的重要因素[5]。应早期识别和诊断CTD-ILD，以便及时给予治疗，改善患者预后。Suzuki等[6]针对CTD-ILD的诊断提出以下几条建议：①CTD是一多系统受累的疾病，CTD-ILD是CTD呼吸系统受累的其中一个部分，CTD-ILD除了肺间质有病变外，还常常有小气道、血管和胸膜等部位受累，而IPAF很少出现胸膜、小气道病变，慢性过敏性肺泡炎(CHP)很少累及胸膜。②需考虑多种病理类型混合存在有助于明确诊断，如存在普通型间质性肺炎(UIP)与非特异型间质性肺炎(NSIP)的混合，或NSIP和机化性肺炎(OP)的混合。但某些慢性纤维化性过敏性肺炎(CHP)、药物性肺病和家族性肺纤维化也可能出现多种病理类型混合存在的病理表现，因此特异性不高。③淋巴细胞聚集，常常可见明显的生发中心形成，RA-ILD、SSc-ILD常有此类表现，但其他CTD-ILD也可见；此外，一些感染性肺炎、免疫缺陷综合征、细支气管扩张症以及吸烟者肺部也可能有此类表现，但特异性不高。④若出现明显的肉芽肿病灶，需要警惕继发感染性疾病或合并结节病等可能。

CTD-ILD治疗的时机也非常关键，一旦出现ILD临床表现，或胸部CT和/(或)肺功能检查均

提示病情进展（FVC 下降≥ 10%；或 FVC 下降在 5% ～ 10% 之间但同时 DLCO 下降≥ 15）、CTD 处于活动期、或患者和家属对治疗意愿强烈，应及时给予相应治疗 [7]。临床治疗方面，除 SSc-ILD 外，目前尚无 CTD-ILD 的随机对照临床研究，也没有明确的 CTD-ILD 治疗共识 / 指南。治疗常用的方案包括：激素、激素联合免疫抑制剂、抗肺纤维化药物以及血浆置换等其他方案。近期研究显示，抗肺纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布用于特发性肺纤维化（IPF）治疗具有一定有效性，但仅为小样本的临床疗效观察，有待大样本临床随机对照研究进一步评估其用于治疗 CTD-ILD 的有效性和安全性 [8-9]。

Saketkoo 等 [10] 提出针对 CTD-ILD 患者的差异化管理：对于无症状、肺功能正常以及 CT 显示肺部散在分布少量纤维化的患者，推荐治疗方案为定期观察症状和检测肺功能。对于慢性进展、伴有肺功能受损的 CTD-ILD 患者中，病理表现为 NSIP 者，推荐治疗方案为泼尼松联合硫唑嘌呤，治疗无应答者可改用环磷酰胺；病理表现为 UIP 的患者，考虑推荐治疗方案为泼尼松和免疫抑制剂，无应答者可考虑使用抗肺纤维化药物吡非尼酮。对于出现急性浸润性肺损伤的 CTD-ILD 患者，病理表现为 OP 或细胞型 NSIP，推荐治疗方案为早期口服高剂量泼尼松，在症状稳定后逐渐减量。而对于弥漫性肺泡损伤 / 急性发作的 CTD-ILD 患者（表现为急性呼吸衰竭），推荐治疗方案为大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗（500 ～ 1 000 mg，静脉注射）联合或不联合环磷酰胺。

3　抗纤维化药物在系统性硬化症相关间质性肺疾病的临床应用

SSc-ILD 肺部症状隐匿，病变多进行性加重，最常见的病理类型是 NSIP 和 UIP，SSc-ILD 为 SSc 的主要致死因素，有效治疗 SSc-ILD 显得最为重要，尤其是早期诊断和治疗是关键。免疫抑制剂是 SSc-ILD 常用的治疗药物，但疗效不甚理想，仍需更好的治疗药物。Silver 等 [11] 系统综述相关临床研究显示，抗纤维化药物可有效治疗 SSc-ILD。2014 年，吡啡尼酮和尼达尼布获美国食品药品管理局（FDA）批准用于治疗 IPF。IPF 是一种慢性的、渐进的、致纤维化的间质性肺炎，预后差，确诊后患者平均生存期只有 2.5 ～ 4 年 [12-13]。吡非尼酮是一种口服的抗纤维化药物，在已有的大样本临床研究中证实可减缓 FVC 的下降，并提高患者的生存率 [14]。临床使用吡啡尼酮治疗 SSc-ILD，患者具有很好的耐受性，与免疫抑制剂吗替麦考酚酯联合治疗亦有很好的耐受性，患者接受吡非尼酮治疗后，肺功能和硬皮病健康评估问卷（SHAQ）评分均有显著变化 [15]。国内学者陈钰清等 [16] 研究发现，吡非尼酮能够延缓轻中度肺纤维化患者病情进展，大多数患者对吡非尼酮耐受良好，仅见轻度胃肠道、皮肤相关不良反应。

一项随机多中心标签开放性 II 期临床研究即 LOTUSS（NCT01933334）研究评价了 SSc-ILD 患者服用吡非尼酮的安全性和耐受性，结果显示，患者肺功能和 SHAQ 评分在治疗期间未发现明显变化；基线呼吸困难指数（BDI）、变化期呼吸困难指数（TDI）有微小变化；患者疾病活动度整体评分（PTGA）在研究结束时有轻微下降但不显著 [17]，提示，吡非尼酮用于治疗 SSc-ILD，患者耐受性良好。

其他新的抗纤维化药物包括单克隆结缔组织生长因子抗体、托珠单抗、内皮抑素 -1 衍生肽以及小窝蛋白 -1 脚手架结构域治疗 SSc-ILD 尚在研发阶段。此外，其他包括过氧化物酶体增殖物激活受体 -γ 激动剂（罗格列酮）、他汀类（罗苏伐他汀）、氟喹诺酮类抗生素（环丙沙星）和凝血酶抑制剂（达比加群）等多种药物作为抗纤维化治疗 SSc-ILD 的临床小样本报道显示患者一定的获益，仍有待开展进一步的临床研究进行验证 [18-20]。

4　结语

CTD-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的临床症状和影像学表现。SSc 发病机制复杂，针

对 SSc-ILD 的治疗有必要联用多个药物影响疾病的不同途径。CTD-ILD 的治疗涉及多个学科，在基础或临床研究方面尚需进一步的研究。

参考文献：

[1] Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, *et al.* Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD) - report from OMERACT CTD-ILD working group[J]. J Rheumatol, 2015, 42(11): 2168-2171.

[2] Hu Y, Wang LS, Wei YR, *et al.* clinical characteristics of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in 1 044 Chinese patients[J]. Chest, 2016, 149(1): 201-208.

[3] 谢荣华, 吴振彪, 贾俊峰, 等. 305 例结缔组织病相关间质性肺病临床特点分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2135-2138.

[4] Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(2): 181-200.

[5] 王凯, 殷松楼. 结缔组织病相关间质性肺病的诊治进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10): 1562-1565, 1569.

[6] Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(7): 591-603.

[7] 刘家莉, 唐小葵. 结缔组织疾病相关性间质性肺疾病的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2017, 41(3): 283-285.

[8] Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, *et al.* Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2015 , 45(5): 1382-1392.

[9] Droitcourt C, Adamski H, Polat A, *et al.* Pirfenidone photosensitization in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a case series[J]. Br J Dermatol, 2018 , 178(3): e222-e223.

[10] Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, *et al.* Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials[J]. Thorax, 2014, 69(5): 428-436.

[11] Silver KC, Silver RM. Management of systemic-sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2015, 41(3): 439-457.

[12] Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 20(3): 17074-17074.

[13] Sgalla G, Iovene B, Calvello M, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 32-32.

[14] Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, *et al.* Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(146): 170057-170057.

[15] Sgalla G, Iovene B, Calvello M, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 32-32.

[16] 陈钰清, 闫永吉, 仇美华, 等. 吡非尼酮治疗肺纤维化的疗效与安全性 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(4): 13-22.

[17] Khanna D, Albera C, Fischer A, *et al.* An open-label, phase Ⅱ study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial[J]. J Rheumatol, 2016, 43(9): 1672-1679.

[18] 陈晓丽, 肖奇明, 刘晶晶, 等. 罗格列酮联合地塞米松上调 GR 减缓博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(S1): S4609-S4613.

[19] 范鸣. 环丙沙星脂质体吸入剂可有效治疗囊性纤维化[J]. 药学进展, 2009, 33(4): 4151-4151.

[20] 袁雅璐. 达比加群对凝血酶诱导的人气道平滑肌细胞外基质沉积的影响及机制探讨[D]. 南方医科大学, 2017.

（责任编辑：雷　玲）

《世界临床药物》公众微博、微信号

公众微博
weibo.com/sjlcyw

公众微信
微信号:wcd-wcd