

类风湿关节炎相关间质性肺病 (RA-ILD) 发病机制, 诊断及治疗研究进展

杨帆

(成都市第四人民医院 四川 成都 610000)

【摘要】类风湿关节炎(RA)作为常见疾病,主要表现为周围对称性多关节炎,例如手指、腕等外周关节,在炎症期会感到疼痛、肿胀、发热、运动障碍等问题。RA常有关节外受累,以肺间质损害最常见,严重影响患者预后。早期诊断和治疗对患者预后十分重要。因此本研究综合国内外文献,对RA-ILD发病机制,诊断及治疗进行综述分析。

【关键词】类风湿关节炎; 间质性肺病; 发病机制; 诊断; 治疗进展

Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease (RA-ILD)

Fan Yang

(The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan,610000)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA), as a common disease, is mainly manifested by peripheral symmetrical arthritis, such as peripheral joints such as fingers and wrists. In the inflammatory period, people will feel pain, swelling, fever, movement disorders and other problems. RA is often associated with extrarticular involvement, especially pulmonary interstitial damage, which seriously affects the prognosis of patients. Early diagnosis and treatment are very important for the prognosis of patients. Therefore, this study summarized and analyzed the pathogenesis, diagnosis and treatment of RA-ILD based on domestic and foreign literatures.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Interstitial lung disease; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment progress

引言

RA是一种全身性慢性炎症性疾病,全球约0.5%~1%人患病。超50% RA患者有关节外表现,以肺受累最常见,而RA-ILD是肺损害的主要形式。RA-ILD是致患者死亡的主要原因,中位生存时间近2.6年。UIP及NSIP是RA-ILD的主要表现形式。由于肺间质损害可早于关节受累,为早期诊断疾病带来困难。由于目前针对RA-ILD的国际指南与专家共识仍缺乏,因此该疾病的临床管理面临挑战^[1]。本文将重点对RA-ILD发病机制、诊断及治疗等方面研究及进展进行综述,为患者诊疗提供参考。

1 流行病学和危险因素

当前RA-ILD患者患病率以及发病率并无确切结果,相关学者在进行研究时,其选择方法存在差异,在1%~58%区间浮动。相关研究显示,利用高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)、肺功能检查,以及患者自身异常的临床表现进行统计,RA-ILD患者出现显著症状的发病率在5%。另有研究显示,患者中存在显著临

床症状的女性占比在6.8%,男性在9.8%。然而,临床上观察的病例通常是临床显著症状的患者。无论是否存在症状,接受筛查的RA患者通常在HRCT上具有放射学异常,称为亚临床ILD或间质性肺异常(interstitial lung abnormalities, ILA)。亚临床ILD的患病率为19%~67%。据报道,大约50%的病例是有影像学进展的,并且与呼吸道症状和肺功能受损相关。然而,缺乏预测进展为临床显著RA-ILD风险的工具。RA-ILD公认的危险因素有年龄较大、男性、吸烟史、血清类风湿因子(seropositivity to rheumatoid factor, RF)或抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体阳性。有趣的是,吸烟与RA风险增加和RA-ILD发生风险增加有关。RA病变活动也与RA-ILD的发生有关,尽管这些关联尚不清楚。

2 发病机制分析

该病发病机制知仍不明确,普遍认为环境和遗传因素共同作用。前者导致氧化应激,促进间质纤维化。MUC5B启动子变异rs35705950是肺纤维化的高危因素

及强遗传因子, UIP-RA-ILD 常见该突变。HLA-B54、HLA-B40 和 α -1 蛋白酶抑制剂的位点编码与 RA-ILD 风险增加有关。此外, 位于 HLA-D R β 链 70-74 的保守氨基酸序列与 RA 相关的 HLA-DR 等位基因具有共有表位 (SE), 使 RA 发生具有易感性。瓜氨酸化是精氨酸向瓜氨酸转化的翻译后酶。在 SE 患者中, 瓜氨酸化残基可能作为新表位破坏免疫耐受并成为自身免疫的目标^{[2][3]}。

RA 关节与肺受累相关联可能存在两种途径。一种是通过滑膜中的瓜氨酸化蛋白与肺组织中某些抗原发生免疫交叉反应。随后肺炎症反应发生、肺组织损伤、促纤维化物质释放, 成纤维细胞增殖分化, 肺纤维化形成。另一种途径可能是肺先发生免疫耐受破坏, 从而间质继发针对瓜氨酸化蛋白的免疫应答反应并扩散至关节^[2]。

3 RA-ILD 诊断分析

临床表现: 早期可无症状, 当肺功能损害到一定程度后会有劳力性呼吸困难、胸闷、干咳等症状。双肺爆裂音是常见体征, 晚期出现杵状指。ILD 可表现为急性、进行性呼吸困难 (AE), RA-ILD 出现 AE 风险较高, 一旦发病, 未来 3 个月内死亡率达 50%^[4]。

血清学: I. RA-ILD 相关抗体: 1) ACPA: RA-ILD 具有高滴度 ACPA, 其中包括抗 CCP 抗体、抗 CEP-1 抗体、抗 Hsp90 抗体等。ACPA 滴度与 RA 的严重程度、疾病进程、关节外表现有相关性。抗 CCP 抗体应用最广泛, RA-ILD 患者血清中抗 CCP 抗体滴度增加, 它是 RA 诊断标准之一 (ACR/EULAR 2010)。血清高水平抗 CEP-1 抗体可能与 RA 肺纤维化有关。抗 Hsp90 抗体亦与肺组织病变存在关联。总之, ACPA 促进 RA-ILD 的发病过程仍不完全清楚, 但高滴度 ACPA 可预估 RA 未来发生 RA-ILD 的风险。抗 CarP 抗体、抗 MMA 抗体不属于 ACPA 家族, 但可能参与 RA-ILD 发病过程。II. 其它标志物: KL-6 表达于肺泡及细支气管上皮细胞膜。ILD 血清中 KL-6 明显升高, 在多种 CTD-ILD 疾病中有广泛研究。ROC 曲线显示: KL-6 对 RA 出现 ILD 的敏感性为 68%, 特异性为 83%, 可辅助筛查 RA-ILD。KL-6 血清水平与 FVC 及 DLco 负相关, 可作为治疗效果监测指标^[5]。

影像学: HRCT 是诊断 ILD 金标准。UIP-RA-ILD 最常见, HRCT 表现为双下肺、外周近胸膜处网格影, 伴 / 不伴牵拉性支扩及蜂窝影。NSIP-RA-ILD 次常见,

HRCT 表现为双肺中部及下部的斑片状磨玻璃影。RA-ILD 也可表现为 OP、LIP、DAD 等类型, 但较少见。肺功能检查对 ILD 具有重要意义, FVC 降低、FEV1 增加、FEV1/FVC 升高, DLco 下降提示限制性通气障碍。DLco 对 ILD 诊断非常敏感, 早期 ILD 可仅表现为 DLco 下降。FVC 变化对疾病进展评估有较好作用。若 RA-ILD 患者在 6-12 个月内出现 FVC 下降 > 10%、DLco 下降 > 15%, 则提示进展^[6]。

4 药物治疗

研究建议, 如患者病情稳定且无症状, 则每 3-6 个月监测肺功能。若有明确致 RA-ILD 的病因 / 诱因, 需先去除。若病情好转, 则每 3-6 个月行肺功能评估。如无法去除或病情进展, 则启动治疗。若 DLco 出现明显下降, 应启动治疗。由于疾病病程及病理学类型不同、存在多系统损害, 以上导致 RA-ILD 治疗困难^[7]。激素是治疗 RA 一线药物, 但副作用明显, 它对 NSIP 及 OP 有较好作用。但也有研究认为激素具有肺毒性, 可能诱发 RA-ILD。2022EULAR 建议使用激素后应在 3 个月内尽快减量或停用。环磷酰胺、霉酚酸酯等免疫抑制剂对 CTD-ILD 具有效果, 但对 RA-ILD 相关研究较少, 可能有一定效果, 需进一步探究。既往认为 DMARDs 致肺感染几率增加、启动 / 恶化肺纤维化。但最新一些研究结论却相反, 因此该类药物使用风险或获益尚无定论。csDMARDs: MTX 是治疗 RA 一线药物, 有效减缓疾病进展及致残 / 致死率。既往研究示 MTX 诱导 ILD 发生率为 7.6%。Meta 分析示 MTX 增加呼吸道感染风险, 但 ILD 诱发风险较既往报告明显降低。Kiely 的多中心前瞻性研究示, MTX 使用减少 RA-ILD 发生率, 延缓发生 ILD 时间。LEF 单药效果不理想, 起效时间需 3 个月以上。既往报告示 LEF 诱发 ILD。近年来 Meta 分析显示 LEF 不增加 ILD 发生风险。该药物仍需进一步研究。艾拉莫德 (IGU) 是新型 csDMARDs, 有强抗炎作用。研究显示 IGU 治疗 RA 安全且有效, SMILE 研究示 IGU 单药治疗 RA 疗效优于 MTX。临床研究证实, IGU 减轻 RA-ILD 疾病活动度、肺功能改善。动物模型中, IGU 改善小鼠肺纤维化。该药或许为治疗 RA-ILD 新选择, 但长期使用安全性仍需进一步研究^[8]。b/tsDMARDs: 生物制剂是二线药物, 有效改善症状及关节功能。传统 TNF- α 抑制剂如英夫利昔单抗等可致 RA-ILD 新发 / 恶化。抗 CD20 单抗 (利妥昔单抗) 改善 RA-ILD 肺功能, 暂未发现有加

重 / 诱发 ILD 风险^[9]。IL-6 促进肺纤维化, 托珠单抗 (IL-6 受体拮抗剂) 从理论上来说对 RA-ILD 的治疗有益处。阿巴西普 (ABA) 抑制 T 细胞共刺激, 用于中重度 RA。ABA 对 RA-ILD 的治疗作用缺乏前瞻性 RCT 研究, 有研究示患者接受 ABA 治疗后, 76.6%-92.7% 复查 HRCT 未见明显进展, > 85%FVC/DLco 维持稳定 / 改善。ABA 对 RA-ILD 新发 / 恶化无显著影响^[10]。

5 抗纤维化治疗

吡非尼酮作为 IPF 的治疗药物, 针对 RA-ILD 治疗作用的前瞻性研究还未完成, 有待研究结果。吡非尼酮具有抗炎、抗纤维化和抗氧化的特性, 能够延缓肺功能的降低, 延长患者的生存期, 胃肠道疾病是吡非尼酮治疗中出现的主要不良事件。尼达尼布是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗纤维化作用, 能够延缓纤维化的发生和发展; 一项研究结果显示, 接受尼达尼布治疗的患者肺功能年下降率明显低于接受安慰剂治疗的患者, 使用此药物的大多数患者会出现腹泻、肝药酶升高, 其中腹泻为最常见的不良反应, 且中度或重度肝损伤患者禁用此药。尼达尼布抑制肺纤维化进展, 减缓肺功能下降速度。该药能稳定肺功能, 甚至逆转肺功能下降, 阻止疾病快速进展, 可用于 RA-ILD 抗纤维化治疗^[11]。N-乙酰半胱氨酸对抗 IPF 纤维化具有疗效, 对 RA-ILD 尚不明确。

结束语

针对 RA-ILD 还存在以下问题: 1) 疾病病因复杂, 多种因素交错, 病因治疗困难。2) 疾病的检测及评估手段需加强。3) 治疗需制定个体化方案, 控制 RA 活动度仍是主要目标。针对 ILD 的治疗, NISP 相对预后较好, 选用 GC、RTX 等疗效较好。UIP 预后不佳, CTX、MMF、抗纤维化等联合治疗有一定疗效。相关药物的安全性和获益有待进一步研究。

参考文献:

[1]Yamakawa Hideaki,Ogura Takashi et al. Decision-Making Strategy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD).[J] J Clin Med, 2021, 10: undefined

[2]Dai Yujie,Wang Weina et al. Rheumatoid

arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management.[J] .Clin Rheumatol, 2021, 40: 1211-1220

[3]Wheeler Austin M,Baker Joshua F et al. Genetic, social, and environmental risk factors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.[J] .Semin Arthritis Rheum, 2022, 57: 152098

[4]Diesler R é mi,Cottin Vincent,Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: from pathophysiology to treatment strategies.[J] .Expert Rev Respir Med, 2022, 16: 541-553

[5]Paulin F,Doyle TJ et al.Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis:shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms.[J] .Rev Investig Clin,2015, 67:280 - 286

[6]Solomon JJ, Chung JH et ai.Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. [J].Eur Respir J,2016,47:588 - 596

[7] Lake F, Proudman S.Rheumatoid arthritis and lung disease:from mechanisms to a practical approach. [J]. Semin Respir Crit Care,2014, Med 35:222 - 238

[8]Shu P, Shao SQ et al. Igaratimod attenuates general disease activity and improves lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease patients. [J],Eur Rev Med Pharmacol Sci,2021 Jul;25(14):4687-4692

[9] 王国玉, 贾新华. 从“瘀毒”论雷公藤在类风湿关节炎相关间质性肺疾病中的应用 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(5):5

[10] 梅永君, 费艳芳, 王健, 等. 类风湿关节炎相关自身抗体与并发间质性肺病的相关性研究 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(5):3

[11] 袁慧焦丽吴茜邓智雯白艳荣. HDAC3,IL-17RA,miR-19a-3p 在类风湿性关节炎相关间质性肺病小鼠中的表达及意义 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 006(013):8-11