

Paul F. Dellaripa
Aryeh Fischer
Kevin R. Flaherty

 Springer

风湿病肺部表现 综合指南

Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease A Comprehensive Guide

主 编 保罗·F. 德拉里帕
〔美〕阿里耶·费舍尔
凯文·R. 弗莱厄蒂
主 译 阳云平 李 羲

天津出版传媒集团

◆ 天津科技翻译出版有限公司

Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease
A Comprehensive Guide

风湿病肺部表现 综合指南

保罗·F. 德拉里帕

[美] 阿里耶·费舍尔 主 编

凯文·R. 弗莱厄蒂

阳云平 李 羲 主 译

天津出版传媒集团

 天津科技翻译出版有限公司

著作权合同登记号：图字：02-2016-74

图书在版编目 (CIP) 数据

风湿病肺部表现：综合指南 / (美) 保罗·F. 德拉里帕 (Paul F. Dellaripa), (美) 阿里耶·费舍尔 (Aryeh Fischer), (美) 凯文·R. 弗莱厄蒂 (Kevin R. Flaherty) 主编; 阳云平等译. —天津: 天津科技翻译出版有限公司, 2017.6

书名原文: Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease: A Comprehensive Guide

ISBN 978-7-5433-3704-6

I. ①风… II. ①保… ②阿… ③凯… ④阳… III. ①风湿性疾病-肺疾病-诊疗 IV. ①R563

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 116314 号

Translation from English language edition:

Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease: A Comprehensive Guide

edited by Paul F. Dellaripa, Aryeh Fischer, Kevin R. Flaherty.

Copyright ©2014 Springer Berlin Heidelberg

Springer Berlin Heidelberg is a part of Springer Science + Business Media

All Rights Reserved

中文简体字版权属天津科技翻译出版有限公司。

授权单位: Springer-Verlag GmbH

出 版: 天津科技翻译出版有限公司

出 版 人: 刘庆

地 址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电 话: 022-87894896

传 真: 022-87895650

网 址: www.tsttpc.com

印 刷: 天津市银博印刷集团有限公司

发 行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16 开本 12.75 印张 240 千字

2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷

定价: 88.00 元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

译者名单

主 译 阳云平 李 羲

译 者 (以姓氏笔画为序)

山小薪 阳云平 李 羲

杨雯娟 何秋颖 袁加军

曾 丽 曾寒昱 雷蕊霞

编者名单

Kevin K. Brown, M.D. Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO, USA

Kevin M. Chan, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA

Daniel A. Culver, D.O. Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Sonye K. Danoff, M.D., Ph.D. Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Paul F. Dellaripa, M.D. Division of Rheumatology, Department of Medicine, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Barri J. Fessler, M.D., M.S.P.H. Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

Aryeh Fischer, M.D. Division of Rheumatology, Department of Medicine, Autoimmune Lung Center, National Jewish Health, Denver, CO, USA

Kevin R. Flaherty, M.D., M.S. Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA

Ritu R. Gill, M.D., M.P.H. Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Ryan Hadley, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA

Kristin B. Highland, M.D., M.S.C.R. Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Laura K. Hummers, M.D., Sc.M. Department of Medicine/Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Cheilonda Johnson, M.D., M.H.S. Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins University Hospital, School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Joel T. Katz, M.D., M.A. Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Tracy R. Luckhardt, M.D., M.S. Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Alabama Birmingham, Birmingham, AL, USA

Toby M. Maher, M.B., M.Sc., Ph.D., F.R.C.P. Interstitial Lung Disease Unit, Royal Brompton & Harefield Foundation NHS Trust, London, UK

Stephen C. Mathai, M.D., M.H.S. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Eric L. Matteson, M.D., M.P.H. Division of Rheumatology, Department of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Division of Epidemiology, Department of Health Science Research, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Shikha Mittoo, M.D., M.H.S., F.R.C.P.C. Department of Medicine/ Rheumatology, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada

Chester V. Oddis, M.D. Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA

Jonathan B. Parr, M.D., M.P.H. Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Jay H. Ryu, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Richard M. Silver, M.D. Division of Rheumatology and Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

Ulrich Specks, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA

Virginia Steen, M.D. Department of Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

Jeffrey J. Swigris, D.O., M.S. Autoimmune Lung Center and Interstitial Lung Disease Program, National Jewish Health, Denver, CO, USA

Nargues Weir, M.D. Department of Medicine, NIH-Inova Advanced Lung Disease Program, Falls Church, VA, USA

中文版前言

风湿病向来以临床表现复杂著称，肺脏是关节外最常受累的器官之一，肺部表现可为首发症状，也可与风湿病本身的症状同时或随后出现，这更增加了临床的不确定性，给临床决策的优化带来极大的困难。

多年前一个主诉间断跟腱疼痛的患者，在某市数家三甲医院的专科门诊辗转就诊达半年之久，做过多项检查均未能明确诊断，随后出现胸骨疼痛到我科就诊，继续行相关检查仍未能明确诊断，继之出现高热、关节肿痛，始疑及强直性脊柱炎行骶髂关节 CT 影像学等检查得以确诊。经历此事以后，译者深深感悟到，作为一名呼吸内科医师，掌握系统性疾病的肺部表现是何等的重要！从此，即开始留意学习内科疾病的肺部表现知识，尤其是与呼吸临床紧密相关的风湿病知识。在实际工作中，风湿病科医师遇到风湿病患者出现肺部疾病时，为如何正确诊断而犯难，常常邀请呼吸科医师会诊协助解决；呼吸科医师遇到以肺部表现为首发症状的风湿病往往未能及时诊断，会诊讨论也是仁者见仁、智者见智，这种难于达成共识的现象也时常发生。可见，呼吸科医师和风湿科医师掌握风湿病肺部表现显得十分必要。我国学者在风湿病学领域取得了巨大的进步，部分领域已达到国际先进水平，但在某些方面仍与国际先进水平存在差距；近年来，国内出版过风湿病肺部表现的相关书籍，给我们的临床工作带来了积极的指导作用，本人也是受益者之一。当译者看到由 Paul F. Dellaripa, Aryeh Fischer, Kevin R. Flaherty 主编的 *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease: A Comprehensive Guide* 一书时，不觉眼前一亮，由国际顶级的风湿病学家、肺病学家、放射学家组成的多学科编写队伍，书中详实的临床数据、流程方法、治疗决策、未来展望等特色，这本综合指南不正是临床医师所需要的吗？于是，本人迅速产生了把此书介绍给国内读者的想法，并将这个想法告诉海南医学院李羲教授，很快得到李羲教授的赞同，就由我们牵头，组织呼吸内科七位中青年才俊为翻译队伍，立即启动翻译工作，历时数月经反复修改、校对，终于完稿。值得指出的是，本书翻译工作得到四川省成都市天府新区人民医院的大力支持和鼓励，使翻译工作得以顺利进行并如期完成。根据译者体会，认为本书适用于呼吸内科、风湿免疫科的各级临床医师和相关专业的研究生临床科研参考。

我们感谢参加此书翻译工作的同仁，感谢天津科技翻译出版有限公司的刘子媛、白玖芳、姜晓婷女士，为此书出版所做的贡献。

由于译者水平所限，虽然经过多次校对，书中必然存在错误或不妥之处，请读者不吝赐教，以待来日纠正。

阳之平 李羲

前 言

过去二十年，我们对风湿病的理解和治疗经历了一场革命，这场革命显著改善了风湿病患者的预后和生存质量。可是，纵观历史，对风湿病肺部表现领域知之甚少，并且没有意识到其发病率和死亡率居高不下的真谛。然而过去十年，曾有一场临床关注和探究的风潮，这是由肺病、风湿病、病理学、放射学等不同领域的研究者联合发起，它已经引领我们开始深刻理解这些疾病，其意义是重大的。同样地，我们也想在恰当的时机奉献一部首开先河的教科书，其集中总结现在肺疾病和风湿病领域的知识、治疗和潜在的未来进展。这本教科书以实用的、病例为基础的方法，重点关注临床表现和治疗，并且几乎所有章节均由来自于风湿病科和肺科的专家合著，因为我们试图帮助和吸引一批可能要诊疗此类患者的临床医师。当我们前进在自身免疫和肺疾病之间既令人着迷又面对临床挑战的十字路口时，我们希望这本教科书可作为有用的临床资源服务于我们的读者。

我们要感谢本书所有章节作者的出色贡献；当然，还要感谢我们的患者。我们也要感谢施普林格科学与商务传媒（Springer Science+Business Media）和我们的编辑（克里斯多夫·斯普润和利兹·科拉）为此书出版所做的不懈努力。

美国马萨诸塞州，波士顿 保尔·F. 德拉里帕

美国科罗拉多州，丹佛 阿里耶·费舍尔

美国密歇根州，安阿伯 凯文·R. 弗莱厄蒂

目 录

第 1 章	风湿病与肺	1
第 2 章	结缔组织疾病患者的肺部疾病评估	10
第 3 章	类风湿关节炎	20
第 4 章	系统性硬化症的间质性肺疾病	30
第 5 章	炎性肌病/抗合成酶综合征	40
第 6 章	系统性红斑狼疮的肺部表现	49
第 7 章	混合性结缔组织病的肺部表现	60
第 8 章	干燥综合征的肺部表现	69
第 9 章	结节病的肺部表现	80
第 10 章	血管炎的肺部表现	103
第 11 章	混合性结缔组织疾病相关的肺动脉高压	115
第 12 章	风湿病患者的呼吸系统感染	139
第 13 章	肺移植治疗结缔组织病相关的肺疾病	149
第 14 章	间质性肺疾病当前及新兴治疗策略	162
索引		183

风湿病与肺

Paul F. Dellaripa, Kevin R. Flaherty

引言

人们对风湿病的肺部表现知之甚少，但风湿病存在致命的并发症。只是在近几年，在结缔组织病（connective tissue disease, CTD）的肺部疾病的分类术语中，对相关诊断试验和治疗策略，特别是关于间质性肺疾病（interstitial lung disease, ILD）的认识和理解，一致努力做了些工作。与 CTD-ILD 相关的一些挑战主要为：这些疾病少见，临床表现是多种多样的，自然病程不可预测，且仍没有很好地理解。此外，我们更多的关于 CTD-ILD 的理解是基于硬皮病的经验，但不清楚这些研究结论在其他结缔组织病中应用如何。本章主要回顾风湿病学、自身免疫、肺病学这一交叉学科的现状；阐述重要的新兴概念，并列举结缔组织病患者中复杂的有挑战性的肺疾病的病例，特别是肺实质疾病。

疾病分类

对于特发性疾病患者 [特发性间质性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia, IIP）]、CTD 病程中的 ILD 或其他感染、环境乃至药物暴露所致的 ILD，伴有间质性肺疾病患者分类方面，最困难的是症状、物理检查异常、放射学发现，乃至组织病理学表现可以完全相同。因此，评估间质性疾病患者是否是特发性 ILD、结缔组织相关性 ILD 或其他原因所致的肺实质疾病至关重要。部分患者，在结缔组织病的肺部表现先于其他系统受累时，评估应该不间断进行。从生存的角度看，这个区别显得很重要^[1, 2]，除了类风湿关节炎相关普通型间质性肺炎（rheumatoid arthritis-usual interstitial pneumonia, RA-UIP）外^[3]，CTD/ILD 患者整体预后较好。免疫抑制治疗仍作为 CTD-ILD 的基础治疗，但最近的数据提示其对于特发性肺间质纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）可能有害^[4]。与未分类结缔组织疾病相关的 ILD 和所谓的肺部优势的 CTD（ILD 是自身免疫疾病的主要表现）具有挑战，但却是一个重要的研究领域，因为这些患者可以从抗感染治疗中获益。包含临床表现（肺和肺外）、放射学特征、生理学、抗体谱和组织类型（可获得时）的分类表当时建立得不是很好，但有助于指导临床医师判定是否存在 CTD/ILD 以及监测治疗反应。

P.F. Dellaripa, M.D. (✉)

Division of Rheumatology, Department of Medicine,
Harvard Medical School, Brigham and Women's
Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA
e-mail: pduellaripa@partners.org

K.R. Flaherty, M.D., M.S.

Department of Internal Medicine, Division of
Pulmonary/Critical Care Medicine, University of
Michigan Medical School, 1500 East Medical
Center Drive, 3916 Taubman Center, Ann Arbor,
MI 48109, USA

同 IPF 相似，CTD-ILD 患者的肺功能下降常常不可预知，因为许多患者疾病进展缓慢或一直处于亚临床状态。因此，没有清晰的预后观念或疾病过程不明确就进行积极治疗干预会存在过度治疗和不当治疗的风险。例如，在硬化症的治疗中，筛选那些用力肺活量（forced vital capacity, FVC）下降和肺受累程度风险最高及预示疾病进展风险最高，最适合治疗的患者，进入临床试验^[5]。血清或支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage, BAL）的生物标记物，诸如 KL-6 和表面活性物质蛋白 D 提供另一个有潜力的方法以明确进展的高危因素或估计治疗反应，但此为一个活跃的研究领域^[6]。另外，迄今为止，虽然 FVC 仍是应用最广泛的指标，但目前对于应该使用哪些参数——临床参数（如患方报告的结果）、生理检测（肺功能测定、氧气使用等）或放射学表现（磨玻璃影、纤维化）来监测疾病进展仍未达成共识。

硬皮病

肺部并发症在硬皮病中常见，尤其是 ILD，临床上十分显著，至少占弥漫性疾病患者的 50%，局限性疾病患者也高达 30%。ILD 在非洲裔美籍患者中倾向于更加严重^[7]。典型的病理类型包括常伴有 UIP 的非特异性间质性肺炎（non-specific interstitial pneumonia, NSIP）、隐源性机化性肺炎（cryptogenic organizing pneumonia, COP）和不常见的弥漫性肺泡损伤（diffuse alveolar damage, DAD）。ILD 是本病发病率和死亡率的主因，但临床进展和自然病程可存在很大差异，很难确定什么样的患者处在肺功能下降的最高风险中，从而确定治疗。肺部疾病的发病机制涉及固有免疫系统和适应性免疫系统，成纤维细胞增生和内皮细胞功能障碍。活化的巨噬细胞和 T 细胞诱导生长因子如 TGF- β ，其在纤维化发生中起主要作用。其他的生长因子如血小板源性生长因子，几丁质酶和金属蛋白酶如 MMP12 在炎症进程中可能起一定作用，起潜在的靶向治疗作用^[8,9]。在硬

皮病患者中，食管功能减退和运动障碍导致明显的或微量吸入频繁发生，其可能在硬皮病及其他结缔组织病的肺实质疾病的初期及进展中起重要作用，其也是一个活跃的临床研究领域^[10]。

硬皮病肺疾病的治疗

如前所述，因缺乏清晰的临床终点或预示患者发展为侵袭性或进展性疾病的生物标记物，硬皮病肺疾病的治疗决策变得复杂化。然而，前瞻性数据有望明确和预测预后，从而指导治疗决策，包括 HRCT 上的纤维化程度、FVC 降低、皮肤受累水平、在 GWAS 研究中证实的基因变异，以及肺泡液的特征^[5,11-14]。

使用环磷酰胺的两个研究数据显示，FVC 适度的改善，在纤维化程度越高的患者中越显著，虽然由于副作用和持续治疗的局限性，这种药物治疗获益有限。再者，这些研究的内容不能区别哪些患者可能对治疗应答最积极^[15,16]。硬皮病间质性肺疾病有望使用霉酚酸酯治疗，并正在临床研究中^[17]。B 细胞去除药物利妥昔单抗，作为硬化症一个治疗药物也正在积极研究中，虽然其在 ILD 中的作用还不清楚，且目前还没有对照试验^[18]。

其他药物，如酪氨酸酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和形态发生通路抑制剂，在硬化症和其他纤维化疾病中为降低纤维化提供了新的方法^[19]。

ILD 治疗中激素的作用不清楚，并且没有前瞻性研究。因为应用高剂量激素的患者易诱发肾危象，许多临床医师会考虑中剂量或低剂量的激素联合其他免疫抑制药物治疗。

当时，对于那些活动性或进展性肺实质疾病的患者，免疫调节剂（如环磷酰胺），静脉输入或口服，霉酚酸酯或硫唑嘌呤对疑似进展的或侵袭性的肺疾病都是合理的策略。伴有 ILD 和肺动脉高压的患者带来额外的临床挑战。既用免疫调节剂，又治疗 PAH 可能有困难，死亡率似乎更高。

下面的病历摘要 1 阐明局限性硬皮病患

者如积极治疗可改善 ILD 的放射学表现，虽然会伴发肺动脉高压但必须治疗。

类风湿关节炎

发生类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 时，呼吸系统的各个方面均可被累及，但肺实质和气道存在特殊挑战，其影响发病率和死亡率，并且常常同时受累。人口资料提示，RA 患者出现 ILD 导致 RA 患者较高的死亡率，ILD 可以在关节症状出现之前、之后发生，或与其同时发生。基于国家人口资料，ILD 大约发生在 10% 的 RA 患者，主要的病理表型是 UIP，一些研究显示死亡率接近于 IPF 所见^[20-22]。在 RA 患者中，吸烟、RA、ILD 的发展以及对 ILD 表现和并发的肺气肿认识的深入研究，均是活跃的研究领

域^[23]。令人关注的共同表位作用研究提示，RA 患者 ILD 高危因素是 HLA DR2 表达，提示 RA 亚组患者潜在的 ILD 危险因素^[24]。

RA 患者肺内气道受累是个严峻挑战。气道受累包括闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎 / 隐源性机化性肺炎 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia, BOOP/COP)、滤泡性细支气管炎和闭塞性细支气管炎 (obliterative bronchiolitis, OB)，以对进行抗感染和免疫调节治疗反应多变的阻塞性肺疾病为主^[25]。在某些情况下，如 OB 目前没有有效的治疗，肺移植变成唯一可行的策略。正如病历摘要 2 所阐述的，独特诊断线索的识别，如 CT 图像上的马赛克征和肺活量测定显示的阻塞，病理学表现可以与炎性细支气管疾病一一对应，并可影响治疗决策。

病历摘要 1

患者，男，50 岁，局限性硬皮病，发生双手痛、指端硬化、进行性呼吸困难，肺功能减退 [一氧化碳弥散量 (diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO) 50%]。图 1.1a 显示双侧磨玻璃影及网织影改变。接受 30mg 泼尼松和每月静脉注射

环磷酰胺连续 9 个月治疗，经过 9 个月治疗后这些表现明显消失 (图 1.1b)。转变为霉酚酸酯治疗后，导致 DLCO (39%) 持续下降，行右心导管检查发现早期肺动脉高压，用西地那非治疗。

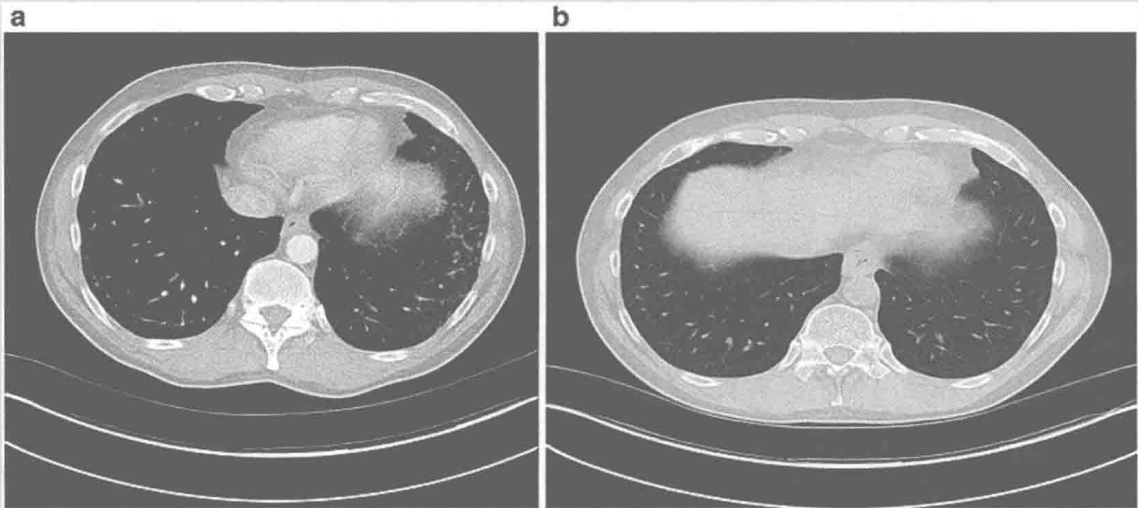


图1.1 (a) 双肺的胸膜下区域双侧磨玻璃影和网织影改变。(b) 经过9个月环磷酰胺治疗后这些表现明显消失。

病历摘要 2

患者，女，56岁，长期患有类风湿关节炎，有缓慢进展的劳力性气促，肺功能检查提示阻塞，考虑与哮喘相关。短程激素治疗结果是呼吸系统症状暂时改善。CT扫描显示空气潴留或马赛克征（图1.2a），肺活检（图1.2b）证实存在包绕细支气管的致密的淋巴滤泡。给予患者利妥昔单抗治疗，症状稳定和肺功能检查阻塞改善。

类风湿关节炎患者，类风湿结节是胸部影像的常见表现，有时不易确定性质。虽然不常见，仍有一些病例结节破裂可导致气胸，这些病变可感染，给治疗带来困难。

最后，像IPF一样，RA-ILD治疗策

略不十分清晰。正如上述，RA相关的UIP可有与IPF相似的死亡率，包括考虑行肺移植时，存在活动的炎症性疾病如COP或非特异性间质性肺炎（non-specific idiopathic pneumonia, NSIP）的患者，可能应该对其进行抗感染治疗。对RA-ILD使用生物制剂如TNF抑制剂有争议。部分报道显示，明确伴有ILD的患者开始使用TNF抑制剂时ILD会加重，虽然从国家注册研究的数据显示不支持RA的患者使用TNF抑制剂的死亡率上升^[26, 27]。有显著的ILD和支气管扩张的患者，使用TNF抑制剂应谨慎。最近的数据显示，所有的生物制剂都与肺实质疾病相关^[28]。

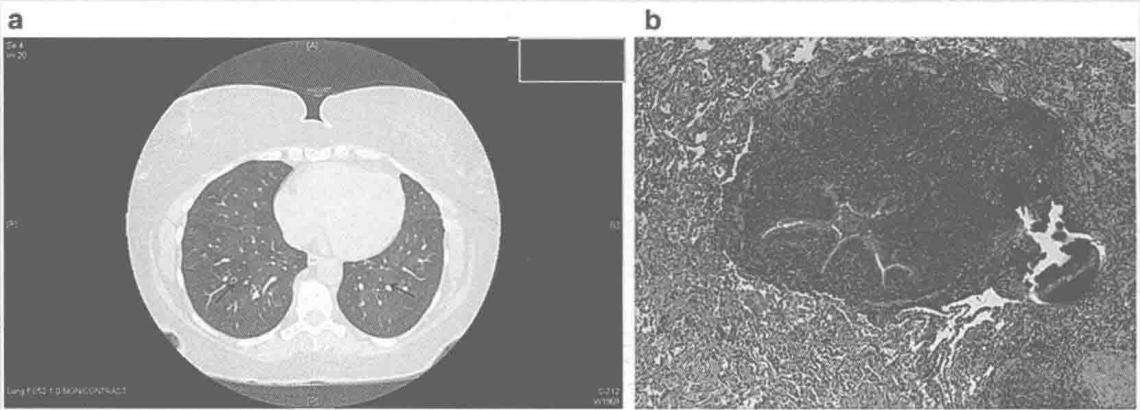


图1.2 （a）胸部CT显示空气潴留或马赛克征，肺活检（b）证实存在包绕细支气管的致密的淋巴滤泡。（见彩图）

炎性肌病

炎性肌病（inflammatory myositis, IIM）肺受累相当常见，其严重程度差异很大并存在生命危险。肌病所致的肌无力和食管运动功能障碍相关的误吸可加重肺实质疾病。虽然总的发病率与死亡率可能较RA-ILD和硬化症-ILD更低，但最近有发生迅速进展的病例报道，特别是无肌病性疾病和MDA5抗体阳性的患者^[29]。IIM/ILD最常见的病理类型是NSIP，然而UIP、COP和弥漫性肺泡损伤

不常见。伴有迅速进展ILD的炎性肌病患者，积极的免疫抑制治疗是明确的，可能挽救生命，但不能充分地防止减退，所以有时肺移植评估必须与药物治疗相结合。ILD在伴有抗合成酶综合征的疾病患者中特别常见，在Jo-1抗体阳性的患者和部分肺疾病患者是初始表现且肌病不常见^[30-32]。

在IIM，自发性纵隔气肿是一个不常见的并发症，且常常同ILD一起出现，常与无

肌病性皮炎 (dermatomyositis, DM) 相关。这一现象的病因不清楚, 可能代表气道的血管损伤或间质性肺疾病所致的结构改变。如

随后的病历摘要 3 所阐述的, 治疗通常针对潜在的肺实质性疾病的治疗^[33]。

病历摘要 3

患者, 男, 30 岁, 患有严重皮炎, 除 ILD 之外, 合并有纵隔气肿, 胸部 CT (图 1.3a) 显示纵隔含有空气的征象以及

胸膜下区域网织渗出 (图 1.3b)。该患者初期接受环磷酰胺治疗, 随后用霉酚酸酯治疗, 同时接受肺移植评估。

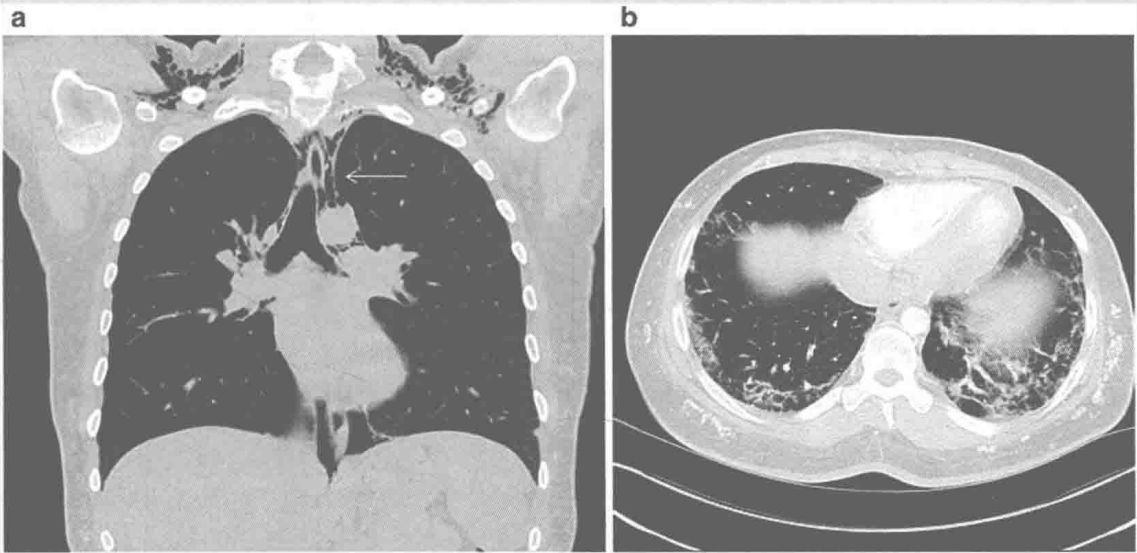


图1.3 (a) 胸部CT显示纵隔含有空气的征象。(b) 胸膜下的网织渗出。

系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 可有许多表现, 包括胸膜炎、急性肺炎和非常罕见的慢性进行性 ILD。在少数患者, 弥漫性肺泡出血可以是疾病初期表现的一部分, 需要积极治疗干预, 虽然目前缺乏大宗病例和前瞻性数据。考虑到在这些患者中免疫复合物所起的作用, 其可能是除血管综合征之外的为数不多的情况之一, 对于肺泡出血所致的严重呼吸衰竭, 血浆置换是初始治疗的一部分。

肺萎缩综合征, 最近的证据提示在这个了解不多的综合征中, 肺部并发症和胸膜炎相关的疼痛可能扮演一个重要角色, 虽

然在此情况下的免疫调节治疗的作用不清楚^[34]。另外, 抗磷脂抗体的存在可能与肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)、弥漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage, DAH)、肺动脉高压相关。最后, 在硬皮病中, 肺动脉高压可伴或不伴其他肺部表现发生, 在所有呼吸困难日益严重的系统性红斑狼疮患者中必须加以考虑。

干燥综合征

干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 可出现贯穿整个气道的多种多样的肺部表

现；支气管疾病如滤泡性细支气管炎；肺实质疾病包括 UIP、NSIP、淋巴细胞性间质性肺炎（lymphocytic interstitial pneumonia, LIP）、结节和囊性肺疾病^[35]。区别良性的淋巴融合和潜在的淋巴瘤可能困难，对于某些病例肺活检是必需的。考虑到在 SS 中 B 细胞增生起主要作用，对于肺活检提示淋巴细胞渗出是显著病理特征的部分病例，B 细胞清除治疗显得十分重要^[36]。

血管炎

血管炎的肺部表现包括结节性肺疾病、胸膜炎和肺实质疾病。弥漫性肺泡出血是血管炎综合征一个重要的并威胁生命的特征，见于 ANCA（抗中性粒细胞胞质抗体）相关性疾病，诸如肉芽肿病多血管炎（granulomatosis with polyangiitis, GPA）、显微镜下多血管炎（macroscopic polyangiitis, MPA）、Goodpasture 病、少见的冷球蛋白血症和红斑

狼疮。肺血管炎和肺动脉瘤可见于白塞综合征，是本病死亡的一个原因。毛细血管炎可表现为大咯血或只在 CT 扫描时发现，表现为磨玻璃影，有时在支气管镜检查时无明显发现。部分患者，血细胞比容或弥散量提高可能是持续咯血的一个临床线索。已经注意到在一些 ANCA 相关疾病的患者中，UIP、气道阻塞和血管炎并存的现象。ANCA 相关性疾病的静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）的危险因素已得到确立^[37]。正在进行的研究关注血浆置换疗法在有肺出血和血管炎患者中的治疗作用，新兴的生物治疗很有希望改善预后和减少药物毒性。

药源性间质性肺疾病

虽然风湿病患者药源性间质性肺疾病少见，事实上这类患者使用的每一个药物都有发生 ILD 的可能^[38]。在许多药源性 ILD 患者中，开始使用的缓解病情抗风湿药物（dis-

病历摘要 4

患者，男，55 岁，临床表现考虑应是 IPF。注意到合并鼻出血，且髓过氧化物酶 ANCA 显著阳性。HRCT（图 1.4a）显示蜂窝肺，肺活检显示纤维化炎症（图 1.4b）

和淋巴细胞聚集。给予利妥昔单抗和激素联合治疗转换为霉酚酸酯治疗，使肺功能得到稳定。

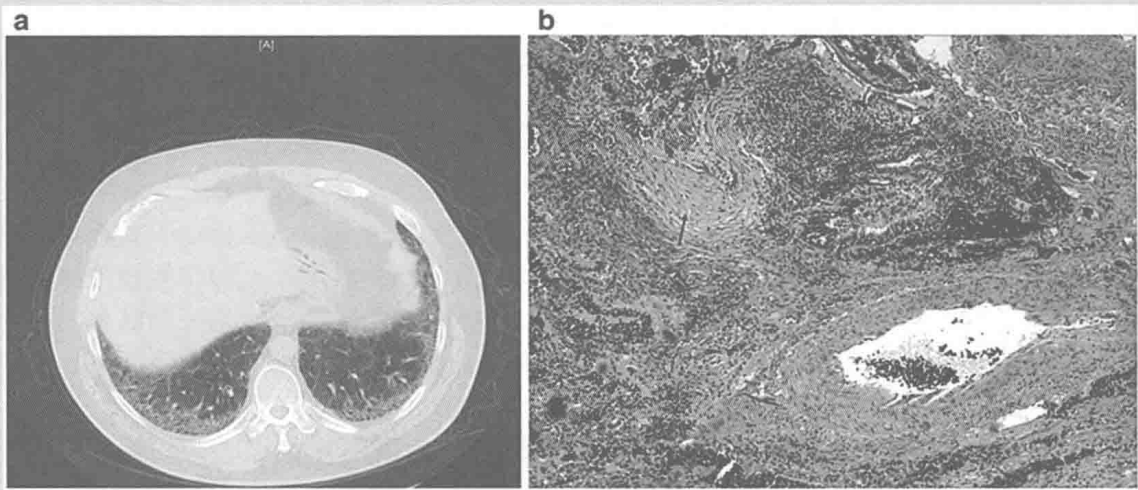


图1.4 (a) HRCT显示蜂窝肺伴双肺野基底部网织改变。(b) 肺活检显示纤维化和淋巴细胞聚集，箭所示为一个成纤维细胞灶。（见彩图）

ease-modifying antirheumatic drug, DMARD) 和生物制剂可导致一个非感染性的肺部进程,明确认定为一个药源性肺实质反应的短暂时期。然而,在预先存在ILD或疑及感染但无明确感染病原体证据的患者中,明确药源性ILD可能比较困难,药物反应可从伴有发热和咳嗽的局灶炎症到提示弥漫性肺泡损伤的弥漫性炎症,导致低氧性呼吸衰竭乃至死亡。损伤机制可能与药物针对肺泡壁细胞和呼吸内皮细胞的细胞毒性损伤相关,比如使用甲氨蝶呤,部分病例也可能与免疫介导损伤相关^[39,40]。

虽然明确认定为药物毒性的病例已经得到认同,诸如甲氨蝶呤或TNF抑制剂、金制剂和其他药物,但目前对于这些药物是否会导致预先存在的肺实质疾病的加重还存在相当大的争议。特别担心潜在ILD疾病的患者使用TNF抑制剂时出现问题,尤其是RA患者。然而,区分出混杂因素,如混合使用(如MTX)可增加ILD危险性或潜在风湿疾病

的严重程度的其他药物,得出诸如此类的结论:疾病加重或初期ILD由可疑药物所致极具挑战性。未来,可能找到帮助确立药源性ILD的高危人群的生物标记物^[41]。可以这样说,即便存在轻微ILD的风湿病患者接受DMARD或生物制剂治疗,风湿病学家和肺病学家之间的密切监督与合作是适宜的,也是必要的。

未分类的和肺部优势的结缔组织病

部分病例,临床表现为难以区分的CTD伴有新出现的ILD特征。这些病例中,ILD可表现为模糊的自身免疫特征(如甲周红斑和缺乏肌无力的光敏皮疹),或表现为伴有疑及特定风湿疾病的血清标记物却无相应疾病的临床表现的ILD(如ILD患者,CCP抗体阳性并未发生关节炎,如随后的病历摘要5)。最近提出了肺部优势的结缔组织病的概

病历摘要 5

患者,男,85岁,偶然发现多发性肺结节(图1.5a),无呼吸系统症状,肺功能测定结果正常。随后出现咳嗽,电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracic

surgery, VATS)术后显示机化性肺炎、纤维化和细支气管炎(图1.5b, 箭)。血清学检查发现高浓度CCP抗体,但至今没有其他RA的临床表现。

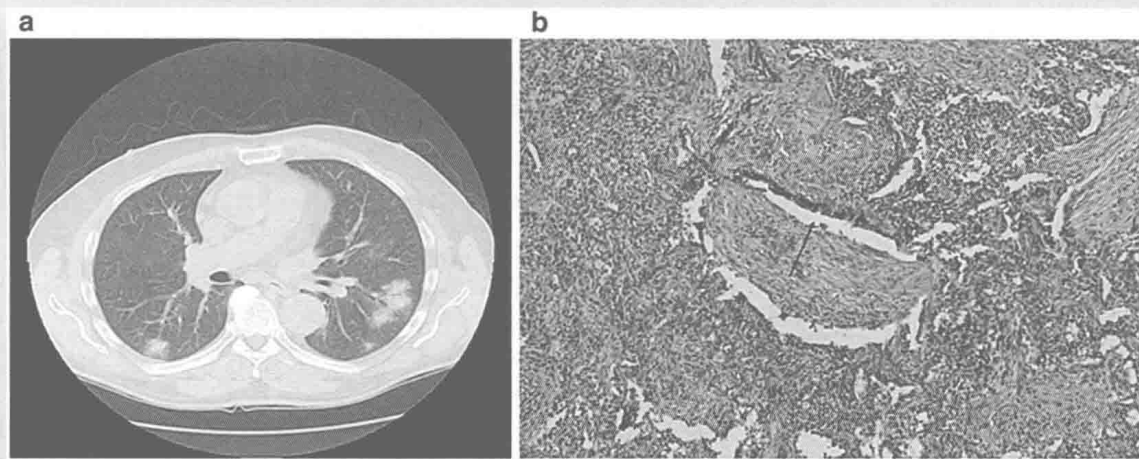


图1.5 (a) CT显示多个无症状的肺结节。(b) 肺活检显示机化性肺炎、纤维化和细支气管炎。(见彩图)

念, 通过肺活检发现的某些显著的病理表现, 缺乏典型的结缔组织病的临床特征, 相应抗体隐约提示局限于肺的自身免疫疾病^[42]。

总结

概括起来, ILD 患者可能患有潜在的全身性自身免疫性疾病, 且临床表现隐匿或初期没有症状, 对于肺病学家来说, 拥有开阔的思维是必要的; 风湿病学家必须留心 and 警惕风湿性疾病并发症的发生。同样的, 对于富有真正挑战性的患者, 为了改善临床结果和生活质量, 风湿病专业和肺病专业之间的多学科紧密合作的模式对于临床治疗和研究也是必要的^[43]。

(阳云平 译校)

参考文献

1. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Med*. 2002;165:1581-6.
2. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:705-11.
3. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322-8.
4. Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
5. Goh NS, Desai SR, Veeraraghaven S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248-54.
6. Bonella F, Volpe A, Caranachi P, et al. Surfactant protein D and KL-6 serum levels in systemic sclerosis: correlation with lung and systemic involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28:27-33.
7. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr TA. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2986-94.
8. Manetti M, Guiducci S, Romano E, et al. Increased serum levels and tissue expression of matrix metalloproteinase-12 in patients with systemic sclerosis: correlation with severity of skin and pulmonary fibrosis and vascular damage. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):1064-72.
9. Lee CG, Herzog EL, Ahangari F, et al. Chitinase I is a biomarker for and therapeutic target in scleroderma associated interstitial lung disease that augments TGF- β 1 signaling. *J Immunol*. 2012;189(5):2635-44.
10. Christmans RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. GE reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):241-9.
11. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related ILD. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2797-808.
12. Sharif R, Mayes MD, Tan FK, et al. IRF5 polymorphisms predicts prognosis in pts with SS. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1197-202.
13. Sfriso P, Cozzi F, Oliviero F, et al. CXCL11 in BAL and PFT decline in SS. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 suppl 71):S71-5.
14. Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al. Alveolar concentration of nitric oxide predicts in PFT deterioration in scleroderma. *Thorax*. 2012;67(2):157-63.
15. Tashkin DP, Elashof R, Clement P, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66.
16. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter prospective randomized double blind placebo controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1962-70.
17. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1241-7.
18. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Sirinian C, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):S17-22.
19. Beyer C, Distler O, Distler JH. Innovative antifibrotic therapies in SS. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(3):274-80.
20. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung disease directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1411-7.
21. Olson AL, Swigris JJ, Springer DB, et al. rheumatoid arthritis—interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372-6.
22. Kim EJ, Collard HR, King Jr TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397-405.
23. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized