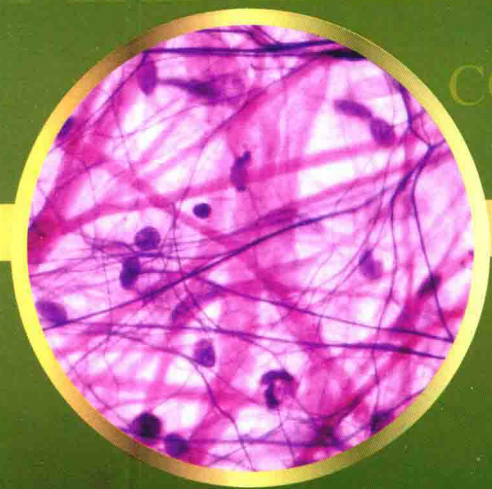


PULMONARY MANIFESTATIONS OF
THE CONNECTIVE TISSUE DISEASES

结缔组织疾病 肺部表现

■ 主编 蔡柏蔷

PULMONARY
MANIFESTATIONS



CONNECTIVE TISSUE
DISEASES

CONNECTIVE
TISSUE DISEASES

PULMONARY MANIFESTATIONS



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

结缔组织疾病 肺部表现

Pulmonary Manifestations of the Connective Tissue Diseases

主 编 蔡柏蔷

编 者 (按姓氏笔画排序)

冯瑞娥 中国医学科学院北京协和医院病理科

孙雪峰 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科

李永哲 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫内科

宋 伟 中国医学科学院北京协和医院放射科

柳 涛 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科

施举红 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科

徐 凌 上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院肺内科

彭 敏 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科

蔡柏蔷 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

结缔组织疾病肺部表现/蔡柏蔷主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19015-2

I. ①结… II. ①蔡… III. ①结缔组织疾病-诊疗②肺疾病-诊疗 IV. ①R593.2②R563

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 099207 号

人卫社官网	www. pmph. com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www. ipmph. com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

结缔组织疾病肺部表现

主 编: 蔡柏蔷

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph. com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22 插页: 4

字 数: 535 千字

版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19015-2/R · 19016

定 价: 68.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph. com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

出版说明

本书中介绍的各种诊断技术、治疗方案以及药物剂量是各位作者根据当前医学理论和临床经验,并参考相关文献慎重制订的,编校人员也尽了很大努力以保证书中所荐药物剂量的准确性。但现代医药学是一门不断发展的学科,新理论、新技术和新的治疗药物不断推出,随着今后临床实践经验的不断积累和认识的深化,诊断技术、治疗方法和药物剂量可能发生变化。因此我们主张,临床医师在决定治疗方案和药物剂量时,应该了解当今的最新相关知识,认真阅读和仔细核对药物说明书中所规定的应⽤指征、⽤药⽅法和剂量,特别是当医生采用不熟悉的药物或新药时尤有必要。编著者郑重说明,对因使用本书资料而引起的任何事故和医疗纠纷概不负责,也不能以本书中的内容作为法律依据。

人民卫生出版社

前言

呼吸系统疾病是危害人民健康的常见病和多发病,这与肺脏在全身脏器中的特殊地位密切相关。众所周知,肺脏一方面通过呼吸道与外界环境联通,吸入氧气,呼出二氧化碳,肺脏易受到外环境影响。另一方面肺脏又是全身血液的交汇区、气体交换的枢纽,是“无私奉献”的脏器。肺脏夜以继日地辛劳,使全身各脏器组织细胞和谐共处、协调活动,人体才能够正常生活、正常工作。故肺脏又受到内环境的影响,呼吸系统的许多疾病可影响全身各脏器的功能,而全身性疾病,尤其是结缔组织疾病,同样可累及肺脏,并在肺脏的窗口上有所表现。近年来关于结缔组织疾病在肺部表现的病例报道日益增多,肺部表现往往与全身疾病同时或先后出现。但也有部分患者首先出现肺部表现,其病因目前尚不清楚。临床上结缔组织疾病的肺部表现大部分发生在已经明确诊断的结缔组织疾病患者中,但是有时肺部病变可能比典型的系统性表现出现更早。例如,在类风湿关节炎和多发性肌炎-皮肌炎患者中,肺部间质性病变的出现也许会早于关节和肌肉的病变数月甚至数年。当这些患者出现呼吸困难、咳嗽或肺部阴影时,患者起病初就医不太可能立即去免疫内科就诊,往往首先在呼吸内科就诊。因而呼吸内科医师应该深入了解结缔组织疾病的肺部表现以及横跨呼吸内科和免疫内科两大专科的某些疾病特点,例如:肺血管炎一大类疾病。这类疾病实际上是呼吸系统疑难病的重要组成部分之一,因此,需要扩展和深化临床医师对这组疾病的认识。所谓疑难病,当然包括诊断困难和治疗困难两方面,但大多数疑难疾病属于前者。实际上,“疑难病”是相对的,多数疾病为难以认识的罕见疾病或常见疾病的不寻常表现,如果呼吸内科医师有这方面的渊博知识和医学造诣,或者诊治过某种疾病的临床经验,那么“疑难病”也可能“疑”而并不难。

当前,我国临床医学的诊断和治疗水平、科研和教学成果,有的已达到国际先进水平。但是,某些方面与国际一流标准还存在相当大的差距。21世纪呼吸内科医师既面临机遇,又面临挑战,任重道远。在北京协和医院这一医学殿堂内,我们呼吸内科和免疫内科在“同一屋檐下”,尤其是北京协和医院免疫内科在国内相关学科中多年来名列前茅,誉满天下,每日来自全国各地的就医患者“门庭若市”。这些结缔组织疾病肺部表现的患者往往在呼吸内科和免疫内科之间奔波,故近水楼台,北京协和医院呼吸内科在长期的临床实践中,对于结缔组织疾病的肺部表现的诊断和治疗,积累了大量宝贵的临床经验。为了适应呼吸内科诊疗水平的迅猛发展,总结经验,发扬光大,进一步提高从事本专业医师的诊疗技术水平,我们邀请了从事呼吸内科专业,特别是对诊疗技术具有丰富经验的临床医师和相关学科的专家,共同编写了这部《结缔组织疾病肺部表现》,试图将国内外有关呼吸内科和免疫内科在这方面的基础理论和临床进展融合在一起,进行跨学科地、全面地阐述,尽量做到理论结合实践,力求达到实用的目的,以供同道们在临床工作中参阅借鉴。

本书在编写过程中,力求创新,避免重复其他教科书的模式,努力以临床为重点,突出论

述当今呼吸内科和免疫内科的新进展、新理论和新学说,并且把临床新技术、新治疗方法作为介绍的重点。对于新发现的疾病,如“免疫球蛋白 G₄ 相关肺疾病”以及新近提出的临床概念“肺部优势结缔组织疾病”和“伴有自身免疫特征的间质性肺疾病”等,本书作为重点章节作了详尽描述。本书着重论述了结缔组织疾病的肺部表现的胸部影像学、病理学、支气管镜和肺功能临床应用,同时详细介绍了各种结缔组织疾病的呼吸系统表现和治疗原则。

由于参与本书编写的作者临床经验和实践有着一定的差异,写作文风也各异,参阅的文献资料可能千差万别,故各章的难易、繁简程度和字数均有较大差别。最令编者苦恼的是由于免疫内科学科方面的进展,新理论和新型治疗药物层出不穷,连相关医学名词也不断进行修改。例如:韦格纳肉芽肿病(WG)于2009年改名为坏死性肉芽肿血管炎(NGV),2年后又改名为肉芽肿多血管炎(GPA)。尤其是2012年Chapel Hill国际血管炎名词共识修订会议(2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, CHCC 2012)对血管炎命名、名词和定义进行了全面修订,并增加了新的血管炎分类。这些相关的新文献2013年刚刚发表,对于参与写作的呼吸内科医师是极大的挑战,因为国内免疫内科学术界还没有正式的中文翻译名词,这些新名词也没有出现在相关的中文免疫内科文献中。为此,本书文后附“医学名词中英文对照”,以供读者参考。此外,有的结缔组织疾病诊断标准并没有统一,甚至当前还无公认的诊断标准,也给写作带来困难。至于治疗方面的论述,由于参阅的文献不尽相同,治疗方案方面可能各抒己见,存在不完全统一之处,请读者注意。

各章节的分工主要结合编者的专业特长和经验而定,文中论点尽量尊重编者的意见,一般不予更动,但在编写格式方面力求做到统一。由于时间匆忙,本书有可能存在不周、错漏之处,希望本书出版之后,抛砖引玉,敬请各位专家、学者和广大读者批评指正。编者在百忙中辛勤撰著,使本书能顺利地完稿和出版。在此,谨致以诚挚的感谢。

蔡柏蔷

2014年6月

目 录

第一章 总论	1
第二章 结缔组织疾病的自身抗体测定	19
第三章 结缔组织疾病与血管炎的胸部影像学表现	34
第四章 结缔组织疾病肺部表现的组织病理学	56
第五章 支气管肺泡灌洗在结缔组织疾病中的应用	61
第六章 系统性红斑狼疮的肺部表现	71
第七章 类风湿关节炎的肺部表现	88
第八章 系统性硬化病的肺部表现	113
第九章 多发性肌炎和皮肌炎的肺部表现	128
第十章 抗 Jo-1 综合征的肺部表现	141
第十一章 混合性结缔组织疾病的肺部表现	147
第十二章 强直性脊柱炎的肺部表现	153
第十三章 肺部优势结缔组织疾病和伴有自身免疫特征的间质性肺疾病	159
第十四章 复发性多软骨炎的肺部表现	171
第十五章 干燥综合征的肺部表现	184
第十六章 贝赫切特病(白塞病)的肺部表现	198
第十七章 抗磷脂综合征的肺部表现	211
第十八章 结缔组织疾病合并肺动脉高压	218
第十九章 肺血管炎	230
第二十章 显微镜下多血管炎	259
第二十一章 嗜酸性肉芽肿病多血管炎(变应性肉芽肿血管炎)	272
第二十二章 肉芽肿病多血管炎(韦格纳肉芽肿病)	290
第二十三章 肺肾综合征	311
第二十四章 免疫球蛋白 G ₄ 相关肺疾病	319
第二十五章 结缔组织疾病肺部表现治疗中免疫抑制剂的应用、毒性和监护	325
附录 医学名词中英文对照	341

第一章

总 论

一、概 述

结缔组织疾病(connective tissue diseases,CTD)是一组临床上常见的自身免疫性疾病,为侵犯全身结缔组织的多系统疾病,也称为胶原血管疾病或风湿免疫病。这些疾病名称之间相互通用,可以认为是“同义词”。这类疾病泛指一系列系统性自身免疫性疾病,其特征为自身免疫现象(例如:循环自身抗体)和自身免疫介导的器官损伤现象。虽然这些疾病为成组出现,但需要认识到每一种特异的结缔组织疾病有其自身的显著特征。CTD 包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化病、原发性干燥综合征、多发性肌炎/皮肌炎、混合结缔组织疾病、未分化结缔组织疾病、复发性多软骨炎、强直性脊柱炎和显微镜下多血管炎等多种疾病(表 1-1)。

表 1-1 结缔组织疾病和其他伴随肺部表现的风湿免疫疾病

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis)
系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)
系统性硬化病[systemic sclerosis(scleroderma)]
原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome)
多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM, poly-/dermatomyositis), 或:抗合成酶综合征(anti-synthetase syndrome)
混合结缔组织疾病(mixed connective tissue disease)
未分化结缔组织疾病(undifferentiated connective tissue disease)
其他风湿性疾病(other "rheumatologic" disorders)
系统性血管炎(systemic vasculitis)
肉芽肿病多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA), 或:坏死性肉芽肿血管炎(necrotizing granulomatous vasculitis, NGV):旧称:韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis)
显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis)
嗜酸性肉芽肿病多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), 旧称:变应性肉芽肿性血管炎(allergic granulomatous angiitis, AGA), 也称为 Churg-Strauss 综合征(Churg-Strauss syndrome, CSS)
脊椎关节病(spondyloarthropathy)
复发性多软骨炎(relapsing polychondritis)
贝赫切特病(Behcet's disease, 白塞病)
抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome)

CTD 可累及多种脏器,使疏松结缔组织发生黏液性水肿、类纤维蛋白变性、小血管炎性坏死和(或)组织损伤。由于肺和胸膜由丰富的胶原、血管等结缔组织构成,且有调节免疫、代谢和内分泌等非呼吸功能,CTD 患者的肺脏常常是自身免疫调节的靶器官,故 CTD 大多可损伤肺和胸膜等呼吸系统各器官,累及呼吸肌群、胸膜、传导气道、小气道、肺实质、肺间质和肺血管等,诱发结缔组织疾病的肺部表现(表 1-2)。结缔组织引起肺和胸膜病变的病理基础是:间质炎症、肺泡间隔炎症、血管炎、肺泡渗出、肉芽肿形成、胸膜渗出等。CTD 引起肺、气管-支气管、肺血管、胸膜、咽喉和呼吸肌的病损时,实质上呼吸系统的各个组成部分均处于 CTD 损伤的危险部位,可出现多种临床表现,特异的 CTD 疾病常常伴随有一定的肺部表现。例如,某些 CTD 疾病易发生气道疾病,而有的则常伴发间质性肺疾病(ILD)。但是,几乎所有的 CTD 疾病患者都可以出现多部位的肺部病变,患者常以咳嗽、咳痰、气短等呼吸系统症状为首发症状。而且这些患者并发社区获得性肺炎以及与免疫抑制药物所致的肺部感染几率增加。抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)制剂增加了感染的风险,尤其是分枝杆菌感染,包括结核和非结核性分枝杆菌感染。细胞毒药物,特别是甲氨蝶呤和金制剂,也能够诱发肺间质各种各样的非感染性反应,这通常与原发性的结缔组织疾病的肺部表现很难鉴别。由此可见,由于类似的许多肺部表现也可能发生在其他许多疾病,故 CTD 及其肺部表现之间的关系十分复杂。此外,虽然大部分肺部表现发生在 CTD 诊断后的最初几年,但是也可能有隐性 CTD 的肺部特征。

表 1-2 结缔组织疾病原发性和继发性肺部表现

原发性肺部表现
胸膜病变:①胸腔炎;②胸腔积液/胸膜增厚
气道
上呼吸道:①环杓软骨病变;②气管疾病
下呼吸道:①支气管扩张;②细支气管炎
血管:①肺动脉高压;②血管炎
肺实质:①ILD;②弥漫性肺泡出血;③急性肺炎
风湿结节
继发性肺部表现:①感染;②药物中毒;③恶性疾病;④血栓栓塞

二、结缔组织疾病肺部表现的发生率

近年来关于结缔组织疾病在肺部表现的报道日益增多,肺部表现往往与全身疾病同时或先后出现。但也有部分患者首先出现肺部表现,其病因尚不清楚。临床上大部分结缔组织疾病的肺部表现发生在已经明确诊断的结缔组织疾病患者中,但是有时肺部病变可能比典型的系统性表现出现更早。例如,在类风湿关节炎和多发性肌炎/皮肌炎患者中,肺部间质性病变的出现也许会早于关节和肌肉的病变数月甚至数年。系统性硬化病病例也有类似报道。已有研究发现 19% 的患者最初诊断为特发性肺纤维化,而在其后的 1~11 年期间发展为结缔组织疾病,其中主要是类风湿关节炎或多发性肌炎/皮肌炎。这些患者以年轻患者居多,且大多数为女性。胸膜炎伴有或不伴有胸腔积液常常是类风湿关节炎或系统性红斑狼疮的先兆表现。已有报道急性免疫性肺炎或弥漫性肺泡出血可能是系统性红斑狼疮、多发性肌炎/皮肌炎和混合结缔组织疾病的信号。

实际上,结缔组织疾病合并肺部并发症和胸膜病变的发生频率变异较大(表 1-3)。高达 60% 的患者在疾病过程中可以发现间质性肺疾病(ILD),而系统性硬化病患者尸检病理发现 100% 有肺间质病变。但在强直性脊柱炎患者中间质性肺疾病并不多见。总之,目前间质性肺疾病在结缔组织疾病中的发生率正在增加,这与当今临床医师对疾病的认识水平不断提高相关,也与现有的诊断技术发展有关,例如 HRCT 的应用、支气管肺泡灌洗的开展,因而能够在临床症状不明显以及胸片正常的患者中,发现肺部异常改变。许多早期病例的发现依靠生理学检查,包括:肺功能检查、肺容积测定和弥散功能测定等。目前静息状态下和运动状态下的气体交换测定临床应用不多,实际上这是间质性肺疾病最敏感的生理指标。

表 1-3 结缔组织疾病肺部并发症的发生频率

临床表现	相对频率(0~4)						
	SLE	RA	SSc	PM/DM	MCTD	AS	SS
呼吸肌群功能障碍	2	1	0	2	1	0	0
吸入性肺炎	0	0	3	3	2	0	2
继发性肺动脉高压	2	1	4	1	2	0	0
血管炎	2	2	0	1	1	0	0
间质性肺疾病	2	3	4	3	2	1	3
毛细管炎+DAH	2	1	1	1	1	0	0
轻度 DAH	2	0	0	0	1	0	0
弥漫性肺泡损伤	2	0	0	2	1	0	0
非特异性间质肺炎	2	3	3	3	3	0	1
淋巴细胞性间质肺炎	1	2	1	0	0	0	3
普通型间质性肺炎	2	3	2	2	2	1	1
蜂窝肺	1	2	4	3	2	1	1
闭塞性细支气管炎伴 机化性肺炎	1	3	1	3	2	0	1
细支气管炎	1	2	1	0	1	0	1
闭塞性细支气管炎	0	2	0	0	0	0	1
胸膜渗出	2	3	1	0	2	0	1
肺实质结节	0	2	0	0	0	0	1

注: SLE: 系统性红斑狼疮; RA: 类风湿关节炎; SSc: 系统性硬化病(系统性硬化症); PM/DM: 多发性肌炎/皮肌炎; MCTD: 混合性结缔组织疾病; AS: 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis); SS: 干燥综合征; DAH: 弥漫性肺泡出血

结缔组织疾病是继发性间质性肺疾病(ILD)的首要原因,ILD 在 CTD 各疾病类型中的发生率有所不同,SSc 为 58%~80%、PM/DM 为 43%、RA 为 18%、SLE 为 18%、SS 为 13%、MCTD 为 30%~85%。ILD 是导致 CTD 死亡的重要原因之一,结缔组织疾病合并间质性肺疾病(CTD-ILD)的病死率是:SSc 为 9%~30%、PM/DM 为 30%、RA 为 5%、SLE 为

18%、SS 为 13%、MCTD 为 30%~85%。在美国 CTD-ILD 占全部 ILD 死亡的 25%。北京协和医院 1990-1997 年住院 CTD 病例统计结果显示,ILD 在结缔组织疾病中的发生率和死亡率分别为:SSc 为 49.4%和 12.5%、PM/DM 为 57.4%和 31.9%、SS 为 15.5%和 11.1%;而 ILD 的发生率:RA 中为 22.5%、SLE 为 3.2%、MCTD 为 14.5%。

因此为了认识和研究 CTD 肺部表现的临床与发病机制,必须熟悉和重视 CTD 在呼吸系统的临床表现、发病机制、组织病理学、诊断方法、诊断标准和治疗。CTD 的肺部表现临床诊断较困难。有时即使已经明确诊断为全身 CTD 的患者,如出现呼吸系统症状,仍须严格排除肺部感染、肺水肿等肺部其他各种常见并发症,才能诊断结缔组织疾病的肺部表现,必要时应该行肺、胸膜活检。支气管肺泡灌洗(BAL)、放射性核素扫描、胸部 HRCT 对 CTD 肺部表现有一定诊断意义。

三、结缔组织疾病肺部表现的临床特征

结缔组织疾病肺部表现的临床特征包括:活动后气短、呼吸困难、干咳、胸痛、咯血、吸气末爆裂音(Velcro 啰音)、杵状指、发热、胸膜病变和类风湿结节等(表 1-4)。

表 1-4 结缔组织病肺部表现的临床特征

CTD	RA	SLE	SSc	PM/DM	SS	MCTD	AS
胸膜病变							
胸膜炎	+	+	+	+	+	+	+
自发性气胸	+	-	-	+	-	-	+
间质病变							
DAD	+	+	+	+	-	+	-
UIP	+	+	+	+	+	+	-
OP	+	+	+	+	+	+	-
LIP	+	-	-	-	+	+	-
NSIP	+	+	+	+	+	+	-
淀粉样变	+	-	-	-	+	-	+
不典型纤维化疾病	+	-	+	-	-	+	+
类风湿结节	+	-	-	-	-	+	-
气道病变							
RB	+	-	-	-	-	+	-
支气管扩张症	+	+	-	-	-	+	-
肺泡损伤							
肺出血	+	+	+	+	-	+	-
嗜酸性肺炎	+	-	-	-	-	+	-
血管病变							

续表

CTD	RA	SLE	SSc	PM/DM	SS	MCTD	AS
血管炎	—	+	+	+	+	+	—
肺动脉高压	+	+	+	+	+	+	—
肺栓塞	—	+	—	—	—	—	—
间接作用							
膈肌功能障碍	—	—	+	—	—	+	—
肺萎缩综合征	—	+	—	—	—	—	—
胸廓固定	+	—	—	+	—	+	—
环杓软骨关节炎	+	+	—	—	—	—	+
气道干燥	—	—	—	—	+	—	—
盘状肺不张	—	+	—	—	—	—	—
肺癌	—	—	+	+	—	+	+
淋巴瘤	—	—	—	—	+	+	—

注：CTD：结缔组织疾病；RA：类风湿关节炎；SLE：系统性红斑狼疮；SSc：系统性硬化病（系统性硬化症）；PM/DM：多发性肌炎/皮肌炎；MCTD：混合性结缔组织疾病；SS：干燥综合征；AS：强直性脊柱炎；DAD：弥漫性肺泡损伤；UIP：普通型间质性肺炎；OP：机化性肺炎；LIP：淋巴细胞间质性肺炎；NSIP：非特异性间质性肺炎；RB：呼吸性细支气管炎；+：阳性；—：阴性

结缔组织疾病相关肺部病变的诊断应在基础疾病诊断的基础上结合呼吸系统的临床表现、胸部影像学、肺功能检查、支气管肺泡灌洗、临床运动试验、血清标记物测定及肺活检等手段进行综合判断，其中临床表现、胸部影像学 and 肺组织病理学三者最为重要。2002 年 ATS/ERS 联合委员会制定的特发性间质性肺炎（IIP）的新分类和诊断标准中，强调了 IIP 确诊的 CRP 模式，即临床-影像-病理（clinical-radiological-pathological；C-R-P）的诊断形式。同样也适用于 CTD-ILD，所不同的是当 CTD 基础疾病诊断明确，结合典型的胸部影像学表现常能做出正确诊断，而不一定必须依靠肺活检的病理结果。

四、结缔组织疾病肺部表现的实验室检查

结缔组织疾病是继发性间质性肺疾病的首要基础疾病，对患有结缔组织疾病的患者出现呼吸系统症状时应及时评价其肺部病变。尤其需注意的是，某些结缔组织疾病患者的肺部病变，可能在出现结缔组织疾病症状之前发生，有些甚至出现在其基础疾病若干年前，即肺部表现先行，结缔组织疾病症状出现在后。肺部病变的状态或病程与基础结缔组织疾病本身的程度无关，独立进展。因此，对患有 CTD 的患者进行针对 ILD 的常规检查，正越来越多地受到重视。尤其是那些与肺部病变高度相关的结缔组织疾病，如系统性硬化病（SSc）等。临床上通常需要根据影像学检查、肺功能试验、支气管肺泡灌洗（BAL）和肺活检的结果综合判定。某些血清标志物也可用于进展性肺纤维化的早期检测。

（一）胸部影像学

1. 胸片 在 CTD 肺间质受累的检测上价值有限，约有 4%~10% 的 CTD 患者合并肺

间质病变初期胸片表现为正常。

2. 胸部 HRCT CTD-ILD 的胸部 HRCT 主要表现:①线状阴影:小叶间隔肥厚;②网状阴影;③蜂窝:囊泡聚合,壁厚;④磨玻璃样阴影;⑤小结节;⑥支气管扩张等。其中磨玻璃样阴影是指病变部位的血管影可透视的淡片状阴影,为可逆性病变,具有重要的治疗学意义。

与胸片相比,胸部 HRCT 的优点为:①薄层 1~2mm,更能清楚的显示肺的微细结构和轮廓,能显示肺的次级小叶,可进一步明确胸片上易混淆的表现,对肺间质病变的有无、影像学特征及其分布检出敏感性较高,是肺间质病变的诊断所必不可少的。②可重建影像:如矢状、冠状像。③呼气相 HRCT 对评价肺部与气流受限相关病变时尤为实用,如 SS 患者的细支气管周围和(或)间质性淋巴细胞浸润病变的检出。④HRCT 为无创性,可反复检查,是 CTD-ILD 进行病程随访和评价治疗效果的最实用检查方法,能观察病变全貌。⑤有利于指导有创操作如肺活检的部位。⑥能识别出多种 ILD 病理亚型,尤其对鉴别 UIP 和非 UIP 病变的评价极有价值。HRCT 对非 UIP 的特异性仅为 40%,敏感性 88.8%。对 UIP 的特异性为 90%,敏感性 62%~78.5%。对 CTD 诊断明确且 HRCT 有典型表现的 ILD 患者的诊断无须开胸肺活检,这对于不能接受肺活检的患者 UIP 和 NSIP 的鉴别更为有用。⑦对一些组织病理学类型对预后及治疗影响不大、不须常规进行肺活检的 CTD-ILD 亦有意义。⑧HRCT 能识别大部分的 CTD-ILD,包括:SSc、SS、AS、SLE 和 RA 等。因此当 CTD 疑诊 ILD 时 HRCT 可作为一种筛查手段。⑨肺部受累是导致 CTD 患者的重要死亡原因,HRCT 的另一个潜在的用途可协助预测患者的预后(详见相关章节)。

当 HRCT 表现不是某种 CTD 的已知的典型 HRCT 表现时,而必须考虑其他的鉴别诊断,包括药物性肺损伤、感染(尤其是免疫系统受抑制的患者)、支气管肺泡细胞癌以及以血管为中心的和以支气管为中心的病变时,应当考虑进行肺活检。HRCT 和肺功能试验是检测、随访和评估 CTD-ILD 治疗反应的有效无创性方法。

(二) 肺功能检查

肺功能试验是系统性疾病中,临床评价肺实质病变的重要检查之一。肺功能参数包括肺总量(TLC)、肺活量(VC)、第一秒用力呼气容积(FEV₁)和一氧化碳弥散量(DL_{CO})。结缔组织疾病合并间质性肺病患者肺功能异常的主要表现为限制性通气功能障碍,肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、呼吸峰值(PEF)、肺总量(TLC)和弥散(DL_{CO}及 DL_{CO}/VA)均下降。其原因包括通气受限、弥散障碍、V/Q 不匹配和骨骼肌无力等。其中 DL_{CO}是肺纤维化病变严重度的重要指标和疾病预后可靠的预测因素。然而,肺功能试验在肺间质病变的评价方面也存在局限性。如 DL_{CO}减少可能反映进展性间质纤维化,也可能是肺血管疾病,如果不伴肺容量减少,则孤立性肺血管疾病可能性较大。

(三) 临床运动试验

心肺运动试验中可观察到的肺间质受累的典型反应:①有氧代谢能力(耗氧量)的下降;②异常的肺气体交换(血氧饱和度下降、动脉血氧分压降低、肺泡动脉血氧梯度增加和死腔通气增加);③异常的通气反应(高通气伴潮气量轻度增加);④异常的心血管反应(血氧饱和度降低、心率减慢或增快和心电图异常)。曾有报道对胸片、肺功能甚至 HRCT 表现正常的 ILD 患者,心肺运动试验能观察到早期异常的改变。肺间质病变早期即可出现运动性低氧血症和(或)肺泡-动脉氧压差的改变,对于不便或不能耐受运动试验检查的患者,可通过 6 分钟步行实验,用脉搏血氧饱和度仪监测动脉血氧饱和度、低氧血症及 6 分钟内行走距离进行评估。

(四) 支气管肺泡灌洗

支气管肺泡灌洗(BAL)在CTD-ILD的诊断和分期中的作用还没有得到证实,其临床价值在于除外感染、结核、肿瘤、肺泡蛋白沉积症、药物反应、肺泡出血、嗜酸细胞性肺炎、外源性过敏性肺泡炎等其他弥漫性肺实质疾病。尽管支气管肺泡灌洗液(BALF)的成分对CTD-ILD的诊断不具有特异性,但许多间质性肺疾病都有特征性的细胞学分类改变。UIP的BALF中以淋巴细胞不增加为特征,可与非UIP鉴别。COP和细胞性NSIP的BALF中淋巴细胞增加,而CD4/CD8比值降低。AIP的BALF以中性粒细胞增加为特征,部分病例有淋巴细胞增加;DIP中BALF有嗜酸性粒细胞增加,也有部分病例淋巴细胞增加;LIP病初BALF有淋巴细胞增加,末期为中性粒细胞增加。特发性间质性肺炎(IIP)-BALF鉴别要点亦基本适用于CTD-ILD(详见相关章节)。

(五) 肺活检/病理

多数病例根据临床、HRCT、肺功能均能确诊,对诊断困难者应行肺活检。目前肺组织病理学仍然是ILD诊断的金标准(详见相关章节)。

1. 经支气管镜肺活检(TBLB) TBLB作为活检手段已广泛应用于肺部疾病检查。约40%~85%的患者可根据TBLB明确诊断。但因TBLB为盲检且取材小,对于肺纤维化严重病例常因取材不理想不能提供可靠的诊断依据。在ILD诊断中的价值远不如HRCT大。但其有创伤小、易操作、可重复性强等优点,并可除外结核、肿瘤、肉芽肿等疾病,仍有重要作用。TBLB一般应多次多部位取材,选择至少2~4个部位进行活检。对诊断困难者,可选择外科肺活检。

2. 外科肺活检 外科肺活检包括开胸肺活检(OLB)和电视胸腔镜肺活检(VTLB),因后者损伤小,多被优先选择。对于病变均一的疾病,无须特定部位,1处取材即可。而对于CTD-ILD病变部位不同标本各异时,需慎重选择取材部位,应避开纤维化蜂窝部位。支气管周围病变建议选择病变进展部位楔状切除。肺尖、中叶、舌叶等非特异性纤维化病变多的部位不宜取材。

3. 病理 CTD-ILD病理类型为NSIP、UIP、COP、DAD和LIP,其他病理类型亦有报道。1项80例SSc患者的肺组织学研究中,NSIP占78%(62/80),UIP占8%(6/80)。PM/DM中以NSIP和COP为主,SS中LIP为特征性组织学改变,RA以UIP为主。一般认为CTD-ILD的UIP组织学类型的预后较IIP-IPF好,可能因为成纤维细胞灶较少,SSc-UIP和SSc-NSIP的预后无差别。

由于病理为一时所见,很少能观察整个病程的演变,且为局部所见,不能充分把握肺整体病变。CTD-ILD中不同疾病可能出现同一种肺病理类型,一种疾病也可能在不同阶段有不同的病理表现。因而,单纯靠肺病理不能确定其病因时,结合临床判断很重要。

五、结缔组织疾病合并间质性肺疾病的几种新概念

1. 未分化结缔组织疾病(UCTD) 除了几种具有特征性的CTD疾病之外,临床上经常遇到某些患者,只表现为CTD的部分临床特征,或者具备CTD的不完全临床表现,这些通常可以考虑为UCTD。UCTD目前定义为:患者的某些临床症状和体征提示CTD,并且ANA阳性,但是尚不能按照现有的风湿免疫疾病的分类标准作出特异性CTD的诊断。研究发现,大约60%的UCTD患者将仍然维持未分化的形式,如果获得CTD的明确诊断,往

往需要 5 年时间。UCTD 可以涉及 CTD 的任何疾病,但是通常累及 SLE 居多。UCTD 患者没有演变成为某一种特异性的 CTD,可以认为患者临床病变轻微,或者病情稳定—属于“稳定期”UCTD;患者表现为关节痛或关节炎、雷诺现象、白细胞减少、贫血和眼干或口干。UCTD 的一个显著临床特征是:无重要器官受累(例如:肺部疾病)。

但是,近来对 UCTD 回顾研究把“单一症状 UCTD”定义为:单一器官疾病(如:ILD)所构成,并不符合 CTD 的诊断标准;将其与稳定的、轻度“症状轻微”的 UCTD 区别开来。认为 UCTD 的概念包括广泛的疾病谱,从“器官优势”临床表现,到“稳定型 UCTD”,到早期 CTD 或者 CTD 的轻度表现。现在提出,只有持续存在的“症状轻微”的临床表现,而且没有“器官优势”疾病,才能归类于“UCTD”。UCTD 的基本分类标准为:①症状和体征提示某种 CTD,但是不符合 CTD 的诊断标准;②ANA 阳性;③疾病状态至少 3 年以上。

UCTD 的概念也引起研究 ILD 学者的关注。2007 年有学者应用 UCTD 的标准分析一组特发性间质性肺炎(IIP)患者,发现 28 例 IIP 患者符合 UCTD 的标准,并将这些病例与 47 例不符合 UCTD 标准的对照组 IIP 患者进行比较。这些符合 UCTD 标准的学生大部分为女性、年轻和不吸烟的患者,而且在 HRCT 上大多表现为磨玻璃样改变以及在外科肺活检病理为 NSIP 表现。总之,这些患者中,88%的特发性 NSIP 病例符合 UCTD 的标准,也许既往诊断为特发性 NSIP 的病例具备自身免疫疾病的临床、血清学、影像学和病理学的特征。因而特发性 NSIP 可能为 UCTD 的肺部表现。当然,也有人反对“特发性 NSIP 可能是 UCTD”这一说法。

2. “伴有自身免疫特征的间质性肺疾病(ILD)” 文献报道,回顾性研究一组 UIP 特征的 ILD 病例,部分病例可能属于 CTD-ILD(表 1-5)。200 例 ILD 病例中,如果具有某种 CTD 疾病的症状或体征,63 例考虑为“伴有自身免疫特征的间质性肺疾病(ILD)”。但是,并没有证据作出明确 CTD 的诊断,而血清学检查仅仅能够反映某种免疫过程。这些符合自身免疫特征的间质性肺疾病的病例具备 IPF 相似的临床特征:大部分为老年男性患者(年龄>66 岁)。大多数伴有自身免疫特征的间质性肺疾病患者患有非特异的临床症状:眼干或口干以及胃食管反流。与 CTD-ILD 相比较,75%的病例符合“伴有自身免疫特征的间质性肺疾病(ILD)”,发现有 UIP 形式的肺损伤,并且与 IPF 的生存期相似,ANA 滴度>1:1280 时生存期改善。

表 1-5 CTD-ILD 的建议分类标准

建议分类	临床特征	实验室或组织病理学发现
未分化结缔组织疾病(UCTD)- 精确定义(至少需要 1 项临床特 征和 1 项实验室发现)	下列 1 项或 1 项以上的症状: 眼干或口干,关节痛或肿胀 雷诺现象 近端肌肉衰竭 晨僵	以下抗体中的 1 种或多种: ANA(高滴度) RF(高滴度) 抗 Smith 抗体 抗核糖核蛋白抗体 抗双链 DNA 抗体 抗 Ro 抗体 抗 La 抗体 抗 Jo-1 抗体 抗拓扑异构酶抗体(抗 Scl-70) 抗着丝粒抗体

续表

建议分类	临床特征	实验室或组织病理学发现
未分化结缔组织疾病(UCTD)- 广义定义(至少需要 1 项临床特 征和 1 项实验室发现)	下列 1 项或 1 项以上的症状: 眼干或口干 胃食管反流性疾病 体重下降 反复不明原因发热 关节痛或肿胀 皮疹 光过敏 吞咽困难 非雄激素脱发 口腔溃疡 雷诺现象 近端肌肉衰竭 晨僵	1 种或多种实验室异常发现: ANA(任意滴度) RF 抗 Ro 抗体 抗 La 抗体 抗 Jo-1 抗体 抗拓扑异构酶抗体(抗 Scl-70) 血沉(正常值 2 倍) C-反应蛋白升高
肺部优势结缔组织疾病(需要全部 3 项临床特征和 4a 或 4b 中 1 项)	所有下列特征: 1. 经开胸肺活检证实或者 HRCT 提示为: NSIP、UIP、淋 巴细胞间质性肺炎、OP、DAD (或“如果无吸烟史脱屑性间 质性肺炎”)以及: 2. 胸外病变无明确的 CTD 的 特征, 以及: 3. 无间质性肺炎的其他原因	4a. 以下抗体中的任意一项阳性 ANA>1:320 RF>60IU/ml 抗核抗体(任意滴度) 抗着丝粒抗体 抗 CCP 抗 Ro 抗体 抗 La 抗体 抗双链 DNA 抗体 抗核糖核蛋白抗体 抗 Smith 抗体 抗拓扑异构酶抗体(抗 Scl-70) 抗转移 RNA 合成酶抗体 抗 PM-Scl 4b. 或者至少有 2 项以下组织病理 学发现 集合淋巴结伴生发中心 广泛胸膜炎 浆细胞浸润 血管周围胶原密度增加
伴有自身免疫特征的间质性肺 疾病, AIF-ILD(至少需要 1 项临 床特征和 1 项实验室发现)	下列 1 项或 1 项以上的症状: 眼干或口干 胃食管反流性疾病 体重下降 足部或下肢水肿	1 种或多种实验室异常发现: ANA 1:160 RF 抗 Ro 抗体 抗 La 抗体

续表

建议分类	临床特征	实验室或组织病理学发现
	关节痛或肿胀	抗 Smith 抗体
	皮疹	抗核糖核蛋白抗体
	光过敏	抗 dsDNA
	吞咽困难	抗拓扑异构酶抗体(抗 Scl-70)
	手溃疡	抗 CCP
	口溃疡	抗 Jo-1 抗体
	雷诺现象	醛缩酶(Aldolase)
	晨僵	肌酸磷酸激酶
	近端肌肉衰竭	

引自:Fischer A,du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet,2012,380(9842):689-698

由此可见,在 ILD 患者中发现和评估 CTD 的基础病因相当重要,因为这影响到疾病的进程和治疗。评估时可以发现一组 ILD 患者患有的症状、体征和血清学试验提示其基础疾病可能为某一种结缔组织疾病,但是也发现患者并不符合特定的某种 CTD 的诊断标准。提示患者可能伴有某种未分化的 CTD。然而,呼吸内科学和免疫内科学对于如何用一种医学术语来称呼这类患者,尚缺乏共识。

2013 年美国胸科杂志(*Chest*)提出伴有自身免疫特征的间质性肺疾病(autoimmune-featured interstitial lung disease,AIF-ILD)的新医学术语,以概括这组 ILD 患者。这组患者符合某些、但不是全部的某种 CTD 的全部诊断标准。研究发现,ILD 患者中约 32%符合 AIF-ILD 的标准。大部分 AIF-ILD 患者患有多种症状和多个异常的血清学试验结果。AIF-ILD 患者的临床特点和人口学资料均与 IPF 和 CTD-ILD 不相同。大多数 AIF-ILD 患者的影像学和组织病理学为 UIP;NSIP 也被注意到。AIF-ILD 患者的存活率与 IPF 患者类似,但是 ANA 滴度 $\geq 1:1280$ 的患者生存率改善。

3. 肺部优势结缔组织疾病(LD-CTD) 肺部优势结缔组织疾病(lung-dominant CTD, LD-CTD)是近年来提出的一个临床概念,LD-CTD 特指一类患者,其基础疾病是系统性自身免疫疾病,但临床上仅仅表现为某种间质性肺炎和具有某些“风湿免疫疾病色彩”,例如特异的抗体阳性或者组织病理学表现,这些患者的临床预后比特发性间质性肺炎(IIP)患者的预后要好。LD-CTD 因缺少适当的肺外表现而不符合特定的 CTD 的诊断标准,如果存在客观的肺外表现(例如:雷诺现象,炎症性关节炎等)则高度提示 CTD。这些患者可能属于隐性的 CTD 患者或者为不完全类型的 CTD 合并间质性肺炎患者,现把这些特殊类型的患者归类于“肺部优势结缔组织疾病”,以便提供一个平台进行多学科、多中心合作研究,包括前瞻性循证医学研究。

“肺部优势 CTD”标准的特点:①诊断标准具有客观性和可测定型;②未纳入非特异性症状(例如:眼干、肌痛、关节痛和胃食管反流等),非特异性炎症标志物(例如:血沉、C-反应蛋白)和低滴度 ANA、RA 等,因为这些表现在非 CTD 疾病中也常见;③“肺部优势 CTD”的表述方法表明其与 IIP 具有明显的区别;④由于肺部优势 CTD 的定义包括了可演变为 CTD 的患者,所以这些患者需要接受有关监测,随诊和评估;⑤肺部优势 CTD 的诊断可将这些患者从 IIP 的分类中排除,以明确诊断某一种类型的 CTD,并可为其治疗提供相应的方法;但