

类风湿关节炎肺间质病变特点及中西医治疗进展

周雯怡 杨雅竹 谢敏 田雨 苏励

摘要 类风湿关节炎是一种主要累及关节的慢性全身性自身免疫疾病,不仅导致软骨破坏和滑膜炎,还可累及关节外的诸多器官,因肺部富含丰富的血管及结缔组织,所以更易受累,其中尤以肺间质性病变最为常见,是类风湿关节炎预后不良和死亡的常见病因之一。对于类风湿关节炎相关肺间质病变的治疗,目前尚无有效的药物指南,在类风湿关节炎药物治疗的同时,可能会诱发或加重肺部间质病变的发生及进展。因此,本文就类风湿关节炎相关肺间质病变的发病特征及中西医治疗进展做一综述,为该疾病的临床治疗提供更多的思路。

关键词 类风湿关节炎 肺间质病变 中西医治疗

中图分类号 R593;R255.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.006

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性周围性多关节炎为主要表现的全身炎症性疾病,除了对关节有影响外,还可影响心脏、肺、肾脏及皮肤等,由于肺部富含丰富的结缔组织及充盈的血液,已成为类风湿关节炎最易受侵害的器官,其中间质性肺病变(interstitial lung disease, ILD)是最为常见的病变类型,也是导致类风湿关节炎预后不良和死亡的重要原因之一^[1]。随着病程的延长,20%~50%的RA患者将继发肺间质的改变^[2,3]。由于早期RA患者的肺部症状不明显,以及对于关节症状的治疗导向,极易对类风湿关节炎合并肺间质病变(rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease, RA-ILD)产生忽视,导致晚期出现严重呼吸衰竭,伴有不可逆的肺间质纤维化,严重影响患者的生活质量和生存。目前,尚无有效的药物治疗RA-ILD。

近年来,越来越多的生物制剂靶向精准地治疗疾病关节的病变,同时,一些研究者提出,免疫抑制剂的应用可能会诱发或加重RA-ILD,因此,需要在RA治疗与诱发ILD毒性之间做出一定的选择^[4]。由于目前没有确切的指南来指导相关的临床工作,中医药干预治疗在缓解RA-ILD患者的临床症状、预防感染、减少药物毒性等不良反应方面具有积极的作用^[5]。本文将围绕类风湿关节炎相关肺间质病变的特点及中西医治疗进行综述。

一、病理类型

1948年Ellman等报道了RA合并弥漫性肺纤维化的病例,随后相关研究逐渐增多。一般来说,排除其他潜在病因,RA同时合并有影像学(或)肺活检支持的肺间质病变,即可认为存在RA-ILD^[6]。根据研究报道,RA合并ILD的病理类型以普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)为主,其影像学改变主要为胸膜下和基底部的肺网状影和蜂窝状影,并伴有肺组织牵拉引起的支气管扩张;在肺泡灌洗液中,中性粒细胞增多更为常见。因此,这类病理类型易于急性加重,病死率较高^[7,8];第二种常见类型为非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP),预后相对较好,其影像学改变主要为两肺胸膜下对称的磨玻璃影,可见不规则网状影和牵拉引起的支气管扩张影,肺泡灌洗液中以淋巴细胞更常见^[8,9]。RA合并ILD的病理类型众多,同一个患者的肺部可同时存在多种病理类型,临床表现多样。

二、发病机制

肺间质病变是发生在肺间质的弥漫性病变,包括支气管、血管周围、小叶间隔和肺泡间隔。虽然RA并发ILD的发病机制尚不完全清楚,但大多数研究者认为,RA-ILD患者受易感基因、环境因素、药物因素、吸烟、免疫损伤等多种因素影响,诱导相关炎症细胞和细胞因子的产生,以及细胞外基质的异常代谢,导致相互作用,从而造成肺泡上皮细胞与毛细血管内皮细胞之间基膜的损伤、成纤维母细胞的异常增生,炎症和细胞外基质成分的沉积等,然后发展为肺间质纤维化,最终导致顽固性的低氧血症和呼吸衰

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(18401900900);龙华医院爱建捐赠基金资助项目(Y2036)

作者单位:200032 上海中医药大学附属龙华医院

通信作者:田雨,副主任医师,电子信箱:tyrain2000@sina.com;苏励,博士生导师,电子信箱:suli2002@vip.sina.com

竭^[10,11]。

虽然大多数 RA-ILD 患者在 ILD 出现之前都有关节的症状,但值得注意的是,大约有 14% 的 RA-ILD 患者其 ILD 的发病先于 RA 关节症状出现^[12]。Fischer 等^[13]研究发现,一些 ACPA 阳性的 ILD 患者可能没有 RA 关节症状的任何相关表现,但在一段时间的随访后,相应的关节症状可以逐渐出现,这也表明肺部的免疫反应可能先于关节组织。此外,一项全球多中心研究表明,MUC5B 基因启动子序列的突变可能与 RA-ILD 的发病机制有关^[14]。目前,RA-ILD 的发病机制尚不完全清楚。因此,仍然需要开展进一步研究来阐明类风湿关节炎患者 ILD 的病理机制。

三、西医治疗

尽管目前对于 RA-ILD 的治疗尚无明确的指南共识,但大多数指南仍侧重于 RA 关节病变的治疗,包括免疫抑制剂、ILD 的抗炎和抗纤维化的治疗^[3]。

1. 传统的病情改善药物:目前,传统的病情改善药物 (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs, cDMARDs) 作为 RA 患者控制病情的一线药物,也是临床应用最广泛的药物。根据文献报道,与 ILD 事件相关的药物依次为甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺胺吡啶、金制剂和硫唑嘌呤^[15]。目前还没有关于羟氯喹的相关报道,这与临床上治疗类风湿关节炎的药物使用频率基本一致。

甲氨蝶呤是 RA 治疗指南中推荐的首选药物,它可以单独使用,也是与其他药物联合治疗疾病的基础。它对缓解疾病、减少残疾和降低病死率具有积极的作用^[16]。然而,甲氨蝶呤是否直接导致了肺损伤仍存有争议。一项纳入 3463 例 RA 患者接受甲氨蝶呤单药治疗 2 年以上者,出现 ILD 的发生率为 0.43%^[17]。甲氨蝶呤相关 ILD 似乎更倾向于 NSIP,其 CT 影像学特点表现为:弥漫间质性渗出,磨玻璃样改变;支气管肺泡灌洗液中多有嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的增多,Ⅱ型肺泡细胞及成纤维细胞的增殖表现^[18]。此外,大多数由其他相关 cDMARDs 药物引起的 ILD 事件也仅为个案报道。因此,此类药物是否对 RA 患者的肺损害有影响,以及在 RA 治疗中疗效的优缺点仍需通过进一步大规模的临床研究来证明。

2. 改善病情的抗风湿生物制剂:抗风湿生物制剂 (biological DMARDs, bDMARDs) 是 RA 治疗中的二线治疗药物,可有效地改善 RA 患者的临床症状和关节

功能。既往研究结果显示,药物诱导的 ILD 为大多数传统的抗肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 药物,如英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗以及 IL-6 受体抑制剂 (IL-6Ri)^[19]。

肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitors, TNFi) 通过与 TNF- α 受体结合,发挥抗炎和免疫抑制的作用,是临床上应用最广泛的 bDMARDs。以英夫利昔单抗为例,在一项临床 Meta 分析中指出,在输注英夫利昔单抗约 2 周后,RA 患者 ILD 的发生率达到 48.6%。分析指出,TNFi 可能导致 RA 患者发生 ILD 的不良事件,但患者同时服用甲氨蝶呤等药物,因此不良事件的发生不能完全归因于该药物。TNFi 相关的 ILD 的大部分证据来自病例报告,其临床表现通常以急性发病,多伴有呼吸困难、发热、咳嗽,CT 检查通常表现为双侧弥漫间质浸润,有时为肺部磨玻璃影^[20]。

作为一种重组融合蛋白,阿巴西普 (abatacept, ABA) 可以通过阻止 T 淋巴细胞的活化来治疗 RA。一些研究表明,ABA 可能是治疗 RA-ILD 患者的更为有利的选择。一项回顾性队列研究表明,对于 RA-ILD 患者来说,ABA 比其他 bDMARDs 预后更好^[21]。Fernández-Díaz 等^[22]报道了一项关于 RA-ILD 患者 ABA 治疗的回顾性研究,63 例 RA-ILD 患者接受 ABA 治疗约 12 个月后,2/3 的患者病情稳定,其中 36.4% 好转,63 例患者中有 11 例因不良事件而停用。从这些研究来看,ABA 作为二线的治疗药物似乎有利于 RA-ILD 的治疗。

此外,利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 作为一种抗 CD20 单克隆抗体,靶向作用于 B 淋巴细胞表面的 CD20,最初用于淋巴瘤患者,后来发现其免疫调节作用对类风湿关节炎患者也是有益的。研究表明,RTX 似乎可以稳定 RA 患者 ILD 情况的发生^[23]。因此,前瞻性的观察研究对于 bDMARDs 在 RA-ILD 的进一步大样本采集也是非常必要的。

3. 改善病情的靶向合成抗风湿药物:RA 的发生发展与多种细胞因子有关。I/II 型细胞因子与受体结合后,依赖 Janus 络氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) 信号转导和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 途径,这是细胞生长、活化、分化、凋亡及其功能发挥过程中的重要细胞内信号转导通路。既往研究表明,JAK/STAT 信号通路在 RA 发病过程中处于被激活状态,这也是 JAK 抑制剂治疗 RA 的理论基础^[24]。目前,托法替布在实验小鼠中表

明,它可能对 RA-ILD 具有潜在的治疗作用,但其具体机制、临床疗效和安全性仍需进一步的研究^[25]。

4. 糖皮质激素和其他免疫抑制剂:目前,RA-ILD 的治疗是经验性的,糖皮质激素仍然是治疗该疾病的一线药物,每日剂量为 0.5~1.0mg/kg,随后根据病情逐渐减量,在 NSIP 模式的 RA-ILD 患者中已观察到较为理想的治疗反应^[26]。其他免疫抑制药物,如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)以及环磷酰胺(cyclophosphamide,CYC)已被用于维持治疗或皮质类固醇耐药的病例,但在 RA-ILD 患者中尚无 CYC 或 MMF 的大型随机对照试验。

5. 其他抗纤维化药物和肺移植:近年来,在特发性肺纤维化的指南中,吡非尼酮的推荐地位得到了进一步提高。据报道,抗纤维化药物吡非尼酮治疗特发性肺纤维化有效,特发性肺纤维化的发病机制与 RA-ILD 相似。因此,抗纤维化药物吡非尼酮可能是治疗 RA-ILD 的有效药物。在这方面,已经在动物模型上进行了一些研究^[27]。伊马替尼作为一种络氨酸激酶抑制剂,已被提升了药物推荐等级,其可阻断络氨酸激酶相关通路,抑制血小板生长因子受体的增殖,具有一定的抗组织纤维化的作用,但在 ILD 方面仍缺乏大样本研究。对于患有严重纤维化肺疾病的患者,尤其是没有明显共病的年轻患者,指南建议仍应考虑肺移植^[28]。

四、中医药治疗

大多数研究者认为 RA-ILD 更适合归类为“肺痹”、“肺痿”的范畴。《素问·痹论》曰:“皮痹不已,复感于邪,内舍于肺,是为肺痹。……凡痹之客五脏者,肺痹者,烦满喘而呕。……淫气喘息,痹聚在肺,……其入脏者死”。中医药治疗从整体出发,在辨证论治的理论指导下,在 RA-ILD 的治疗方面取得了积极的疗效。

1. 从“实”论治:朱良春教授将“痰瘀”认作为疾病主要的病理产物,痰浊恋肺,气机失调,瘀血阻络,肺络失和,因而在治疗上注重祛痰肃肺,活血通络^[29]。其他研究者认为,瘀血贯穿于 RA-ILD 的基本过程,血瘀导致气血运行不畅,脉络痹阻,肺津不布,故治疗中应注重活血化瘀之法。陈晓云等^[30]运用活血化瘀疗法治疗 RA-ILD 患者 80 例,对照组仅用西药治疗,治疗组在对照组的用药基础上加用活血化瘀复方制剂,治疗组有效率为 73.33%,优于对照组的 45.0%($P<0.01$)。

2. 从“虚”论治:也有医家从虚论治本病,认为本

病病机多以肺气虚为本,或兼有脾肾两虚,痰瘀互结为标,以《永类钦方》补肺汤的基础上进行化裁,临床研究发现,治疗组采用补肺汤加减治疗,可以改善 RA 患者的肺功能和运动耐力^[31]。王慧莲等^[32]同样自拟益气养阴通痹方,观察其对 RA-ILD 患者的疗效。结果表明,益气养阴通痹方可通过调节患者的基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶-1 等纤维化调节因子水平,减少肺间质病变的面积和程度,从而改善患者的肺功能。

3. 从“虚实夹杂”论治:有研究者从本虚标实论治本病,认为本虚为素体肾气亏虚,肺脏受邪日久,肺肾气虚,标实乃风、寒、湿、邪气久滞不去,邪气稽留化热^[33]。在治疗过程中应注意疾病的不同阶段,急性病变时,可予中西医结合治疗,以糖皮质激素及免疫抑制剂配合中医祛湿散寒,补肺益肾;待疾病趋于平稳后,应针对这一不足,注重本虚为主,予以调补肺肾,疏通肺络。RA-ILD 患者的中医药治疗主要基于中西医结合治疗为主,包括中药专方和中成药。近年来,对于中药单体的研究日渐成效。在对雷公藤甲素单体进行的研究结果表明,雷公藤甲素可以改善 AA 大鼠的关节和肺部症状,减少炎症反应和免疫复合物的沉积^[34]。

五、展望

类风湿关节炎相关的肺间质性病变是类风湿关节炎的严重并发症,是导致类风湿关节炎发生率和病死率高的主要原因之一。RA-ILD 主要的影像学和组织病理学表现为 UIP 或 NSIP。目前,RA-ILD 没有详细和标准化的循证管理方案。生物制剂的应用是否对 RA-ILD 的发展成因仍是把“双刃剑”,还有待于后续进一步的研究证实。目前,中医药干预治疗 RA-ILD 的临床疗效日渐显著。规范、精准、现代化的中医药研究也将为更多抗纤维化、高效减毒的中药或中药复方提供有利基础,为改善 RA-ILD 患者的临床症状,提高患者的生存质量,规范管理疾病的预后,做出更多的贡献。

参考文献

- 姜泉,王海隆,巩勋,等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800
- 张云松,白云辉. 两种方法检测 RA 患者血清抗 CCP 抗体的结果比对分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 355-357
- Elisabeth B, Janne M, Sissel K, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians[J]. J Clin Med, 2019, 8(12): 2038

- 4 Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by dmards and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review[J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2014, 43(5): 613–626
- 5 沈爱娟, 蔡宛如. 蔡宛如运用益气养阴化痰法治疗间质性肺病经验[J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(9): 632
- 6 Doyle Tracy J, Lee Joyce S, *et al.* A road – map to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis – associated interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2014, 145(3): 454–463
- 7 Ascherman Dana P. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12(5): 363–369
- 8 Hyun – Kyung Lee, Dong Soon Kim. Bin Yoo, *et al.* Histopathology pattern and clinical features of rheumatoid arthritis – associated interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2005, 127(6): 2019–2027
- 9 Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, *et al.* The differing patterns of sub – clinical pulmonary involvement in connective tissue diseases as shown by application of factor analysis[J]. *Cli Rheumatol*, 2000, 19(1): 35–41
- 10 Lorenzo C, Sara M, Vittorio G, *et al.* The multifaceted aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 759–760
- 11 程方月, 徐建华. 细胞因子在结缔组织病肺间质病变发病机制中的作用[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(12): 844–847
- 12 Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen Alma B, *et al.* A population – based cohort study of rheumatoid arthritis – associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10): 1700–1706
- 13 Aryeh F, Joshua JS, Roland Mdu B, *et al.* Lung disease with anti – CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease[J]. *Resp Med*, 2012, 106(7): 1040–1047
- 14 Juge P, Lee Joyce S, Ebstein E, *et al.* MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease[J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(23): 2209–2219
- 15 王春雨, 罗晓红. 改善病情抗风湿药与类风湿关节炎肺间质病变[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(6): 426–429
- 16 Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease – modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 492–509
- 17 Salliot C, van der Heijde D. Long – term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1100–1104
- 18 Camille, Roubille, Boulous, *et al.* Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review[J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2014, 43(5): 613–626
- 19 Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, *et al.* Non – infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(12): 2297–2305
- 20 Huang Y, Lin W, Chen Z, *et al.* Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2111–2125
- 21 Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, *et al.* Effect of biological disease – modifying anti – rheumatic drugs on airway and interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Intern Med*, 2019, 58(12): 1703–1712
- 22 Fernández – Díaz C, Loricera J, Castañeda S, *et al.* Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a national multicenter study of 63 patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(1): 22–27
- 23 MacIsaac J, Siddiqui R, Jamula E, *et al.* Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin[J]. *Transfusion*, 2018, 58(11): 2729–2735
- 24 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
- 25 Sendo S, Saegusa J, Yamada H, *et al.* Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid – derived suppressor cells and ameliorates interstitial lung disease in SKG mice[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 184
- 26 England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis – associated interstitial lung disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 255–263
- 27 Wu C, Lin H, Zhang X. Inhibitory effects of pirfenidone on fibroblast to myofibroblast transition in rheumatoid arthritis – associated interstitial lung disease via the downregulation of activating transcription factor 3 (ATF3)[J]. *Int immunopharmacol*, 2019, 74: 105700
- 28 Kelly C, Saravanan V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(18): 3221–3230
- 29 薛梅红. 朱良春治疗间质性肺炎经验[J]. *中医杂志*, 2006, 47(7): 493
- 30 陈晓云, 苏励, 顾军花, 等. 活血化痰法治疗类风湿性关节炎并肺间质病变[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(4): 629–631
- 31 郭振华, 吴丹, 王昱. 补肺汤加减方对类风湿关节炎合并肺间质病变患者肺功能及运动耐力的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(2): 52–54
- 32 王慧莲, 李松伟, 王济华, 等. 益气养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 185–190
- 33 孙雪松, 李国勤. 李国勤治疗类风湿性关节炎继发肺间质病经验[J]. *北京中医药*, 2019, 38(2): 118–120
- 34 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 雷公藤甲素对佐剂关节炎肺功能降低大鼠 Notch 通路受体和配体基因表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(10): 1390–1394

(收稿日期: 2022 – 02 – 22)

(修回日期: 2022 – 03 – 30)