

类风湿性关节炎及其合并间质性肺病的早期评估

吴玉寒 何援军 张华燕 汪兰

浙江省医疗健康集团衢州医院, 浙江 衢州 324004

摘要: 结缔组织病相关间质性肺病作为一种自身免疫性疾病, 发生率报道差异较大, 约在 19% ~ 34%, 其中类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)合并间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)较多见, 由于 RA 合并 ILD 提示预后不良。因此, 本文将结合国内外研究对 RA 及其合并 ILD 的早期评估作一阐述, 旨在为 RA、RA-ILD 的早期诊断、随访评估提供相关依据。

关键词: 类风湿性关节炎; 类风湿性关节炎; 间质性肺病

类风湿性关节炎随着疾病进展会出现关节肿痛, 严重者会引起关节畸形, RA 患者中约 6% ~ 30% 的患者发生间质性肺病, 多数 ILD 在诊断的同时或之后发病, 但是据统计约 20% ~ 30% 的患者在亚临床期即出现肺间质的异常^[1, 2]; 类风湿性关节炎-间质性肺病(RA-ILD)患者随着病程进展, 逐渐发展为呼吸衰竭, 其中约 10% 走向死亡。因此, 需要从症状体征、血清、影像等各个方面筛查患者是否存在 RA 或 RA-ILD。

1 类风湿性关节炎的早期评估

RA 的诊断主要依据美国风湿学会的分类标准^[3]。部分 RA 患者发病初期缺乏典型的临床症状, 可能会导致漏诊。同时关节肿痛数常受主观因素影响^[4], 因此需要更多客观因素, 如: 影像、血清学检查为 RA 的早期诊断提供依据。

1.1 实验室指标

1.1.1 类风湿因子(rheumatoid factor, RF)

RF 在部分健康人群中也会表达^[5]。研究发现^[6], RF 滴度与疾病严重程度具有相关性。在其他自身免疫病中也会出现 RF 升高, 同时部分 RA 患者的 RF 水平为阴性。因此单纯靠 RF 滴度来诊断容易造成漏诊和误诊。

1.1.2 超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, CRP)

CRP 是一种急性期反应物, 研究发现^[7]CRP 水平与 RA 患者关节肿痛数、畸形、放射学进展呈正相关。但由于 CRP 在感染、炎症或组织损伤的情况下均会升高, 因此缺乏特异性。

1.1.3 血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)

在 RA 患者中, 血沉高低可以反应风湿活动情况, 但在感染、妊娠、贫血、某些肿瘤等情况下, 由于血液中纤

维蛋白原浓度的增加会导致红细胞凝集^[8], 亦会导致血沉增快, 因此血沉影响因素多, 需综合判断。

1.1.4 抗环瓜氨酸蛋白抗体(Anti-cyclic citrullinated protein, ACCP)

抗瓜氨酸蛋白抗体是 RA 相关的自身抗体, 研究认为抗环瓜氨酸蛋白抗体在 RA 患者的诊断中具有更高的特异性, 对 RA 预后具有预测价值^[9]。研究发现^[10]在早期 RF 阴性以及在一些还未出现症状的 RA 患者中, 抗 CCP 抗体的浓度升高, 因此抗 CCP 抗体可作为早期 RA 诊断依据之一。

1.1.5 其他血清学指标

除上述指标外, 其他实验室指标对 RA 的诊断也有一定价值, 如: 抗角蛋白抗体可在 RA 患者没有出现临床症状前升高; 抗葡萄糖-6-磷酸异构酶抗体在 RA 患者的滑膜增生中发挥了重要作用, 均可作为 RA 的辅助诊断指标^[11, 12]。

1.2 影像学检查

1.2.1 X 线及 CT 检查

RA 患者初期表现为滑膜炎, 但随着病程进展会出现关节软骨破坏、关节畸形; 多项研究认为, X 线检查可发现 RA 中晚期关节侵蚀, 对于早期滑膜病变的诊断意义不大^[13]。CT 与 X 线相比较下, 可以显示更多层面的细节, 但对于早期的滑膜、软骨病变依然存在局限。

1.2.2 磁共振成像

早期 RA 的磁共振特征性表现为骨髓水肿、滑膜炎、滑膜增生、关节积液等; 相比较 CT 等其他影像学检查, 磁共振对滑膜病变具有较高的敏感性, 同时在关节、软骨、滑膜等软组织方面分辨率高, 可以直观显示滑膜、软骨等部位^[14]。李超等^[15]研究发现早期 RA 进行磁共振成像检查

的诊断准确率高于 CT 检查,认为磁共振成像对于早期 RA 具有较高的临床诊断率。但其成本高,一次检测中成像多个关节的能力有限。

1.2.3 超声检查

超声检测对早期软组织病变效果较为肯定,但由于本身穿透力有限,对骨质深层病变有局限。超声不仅可以评估滑膜增殖情况,还可观察血流,因此超声被广泛用于诊断 RA 和监测疾病状态^[16]。超声的优点是成本相对较低、实用范围广、无禁忌症和非侵入性。缺点是依赖于操作员的的技术。

2 类风湿性关节炎-间质性肺病的早期评估

RA 全身免疫炎症反应会导致肺泡壁、细支气管等发生炎症、纤维化,RA-ILD 早期症状不明显,仅为少许干咳,易被忽视。若早期积极治疗可以逆转,否则会逐渐发展为弥漫性肺纤维化,导致呼吸衰竭而死亡。Assayag 等^[17]研究表明,与未合并 ILD 的 RA 相比,RA-ILD 的死亡风险增加了 3 倍。肺活检作为 ILD 诊断的金标准,由于创伤性大,临床上无法常规进行;支气管肺泡灌洗对于鉴别感染、肿瘤意义较大,在 ILD 的诊断中不常规推荐。因此,本文将从危险因素、血清、影像、肺功能检查等多方面对 RA-ILD 的早期评估作阐述。

2.1 年龄

研究认为 RA 患者发生 ILD 的风险随着年龄增长逐渐增加,认为高龄是 RA-ILD 发生的独立危险因素^[18]。

2.2 吸烟、男性

研究发现^[19]RF 或抗 CCP 抗体阳性的患者如果吸烟,更有可能发生 ILD,研究发现^[20]RA-ILD 患者的男女比例约为 1~2:1,分析原因考虑是与男性普遍吸烟且吸烟数量多于女性,因此男性可能是 RA-ILD 的危险因素。

2.3 生物标记物

2.3.1 抗环瓜氨酸蛋白抗体

多项研究发现抗 CCP 抗体与 RA-ILD 肺部病变严重程度相关^[21]。Correia 等^[22]的队列研究发现与单纯 RA 相比,RA-ILD 具有更高水平的抗 CCP 抗体。因此对于抗 CCP 抗体阳性的 RA 患者应定期监测 ILD 发生情况。

2.3.2 涎液化糖链抗原 (Krebs von den lungen 6, KL-6)

当 II 型肺泡上皮细胞受损时 KL-6 则表达增多,可以反应肺组织的损伤。Avouac J 等^[23]研究发现 RA-ILD 患者组中 KL-6 > 655UI/ml 时,肺部损害程度会随着 KL-6 浓度的升高而加重,在随访期间,发现影像学进展与 KL-6 浓度呈正比。由此可见,高浓度的 KL-6 是 RA-ILD 疾病

进展的危险因素,同时有助于 RA-ILD 疾病风险分层^[24]。

2.3.3 基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase, MMPs)

研究报道^[25]表明,RA-ILD 患者无论是轻度还是重度,其血清中 MMP-7 均显著升高;杜妍等^[26]通过模拟百草枯诱导的大鼠纤维化,发现 MMP-7 表达与纤维化程度呈正相关,认为 MMP-7 可以反映肺部纤维化的程度。

2.3.4 肺表面活性蛋白 (Surfactant protein, SP)

肺表面活性蛋白包括 A 和 D 两种,ILD 会导致肺泡 II 型上皮细胞受损,SP 水平增高。杨金良等^[27]研究发现在 RA-ILD 患者中血清 SP-A 水平与疾病活动度呈正相关,与肺活量、一氧化碳弥散量呈负相关。高惠英等^[28]通过监测 RA-ILD 患者 12 个月内各个时间段 SP 的水平,发现 SP-D 水平越高,病情、预后越差。因此可将 SP 作为 ILD 的早期诊断、病情进展转归评估的指标。

2.3.5 其他生物标记物

一篇荟萃分析^[29]纳入 6 篇文献,发现 RF 阳性的 RA 患者 ILD 发病风险为 RF 阴性患者的 1.3 倍,因此认为 RF 可作为预测 RA 患者发生 ILD 的指标之一。竺红等^[30]发现高滴度抗氨基甲酰化蛋白抗体的 RA 患者更易合并 ILD。

2.4 放射学检查

胸部高分辨率 CT 作为 ILD 最重要筛查方法,可以清楚显示肺部形态,早期发现亚临床阶段症状轻微的异常肺间质,同时还全面了解病变的性质和范围^[31]。

2.5 肺功能检查

肺功能检查是 ILD 诊断及病情监测不可缺少的检查。研究显示^[32],33%早期 RA 患者的肺一氧化碳弥散量 < 80%,而其中只有 14%患者有症状。即一氧化碳弥散量可在 ILD 病变极早期就表现出异常,因此一氧化碳弥散量下降被认为是 RA-ILD 敏感的标志之一。

3 小结

RA 作为一种免疫炎症疾病,早期临床表现不典型,易漏诊,ILD 为 RA 患者常见的并发症,本文通过描述 RA、RA-ILD 早期评估的一些方法,来增加临床医生对 RA 及 RA-ILD 评估手段的了解,以定期随访监测,早诊早治。

参考文献:

- [1]Alunno, A., et al., Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis[J]. Biomed Res Int,2017.2017:p. 7915340.
- [2]Bongartz, T., et al., Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based

- study[J]. *Arthritis Rheum*,2010.62(6):p.1583-91.
- [3]Smolen, J.S., D. Aletaha and I.B. McInnes, Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*,2016.388(10055):p.2023-2038.
- [4]Mouterde, G., et al., Recommendations for the pragmatic use of ultrasound in rheumatoid arthritis by the GEISPER French group[J]. *Joint Bone Spine*,2021.88(4):p.105187.
- [5]Zavala-Cerna, M.G., et al., Serum IgG activity against cyclic citrullinated peptide in patients evaluated for rheumatoid factor correlates with the IgM isotype[J]. *Rheumatol Int*,2008.28(9):p.851-7.
- [6]Aletaha, D., F. Alasti and J.S. Smolen, Chronicity of rheumatoid arthritis affects the responsiveness of physical function, but not of disease activity measures in rheumatoid arthritis clinical trials[J]. *Ann Rheum Dis*,2015.74(3):p.532-7.
- [7]Matsuno, H., et al., Relationship between histological findings and clinical findings in rheumatoid arthritis[J]. *Pathol Int*,2002.52(8):p.527-33.
- [8]Ramsay, E.S. and M.A. Lerman, How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*,2015.100(1):p.30-6.
- [9]张佳琦等,抗瓜氨酸蛋白抗体与类风湿关节炎继发骨质疏松的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*,2022.28(08):1115-1120.
- [10]Swart, A., et al., Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chim Acta*,2012.414:p.266-72.
- [11]孙韬等.血清 GPI、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 AFA 联合检测在类风湿关节炎诊断中的临床分析[J]. *风湿病与关节炎*,2017,6(12):10-13+32.
- [12]朱宗林,张淑花.应用 ROC 曲线分析 RF、CCP 及 AKA 抗体对 RA 的诊断价值[J]. *检验医学与临床*,2011.8(15):1862-1864.
- [13]林斌等,影像学检查在类风湿关节炎诊断中的应用价值[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*,2015,9(14):2762-2766.
- [14]张宝国,磁共振成像和超声在类风湿性关节炎诊断中应用效果对比[J]. *中国医疗器械信息*,2022,28(08):102-104.
- [15]李超,屈小春.磁共振成像在早期类风湿性关节炎诊断中的价值分析[J]. *贵州医药*,2024,48(05):809-811.
- [16]Do, P.A., et al., Ultrasound and its clinical use in rheumatoid arthritis: where do we stand?[J]. *Adv Rheumatol*, 2018.58(1): p.19.
- [17]Assayag, D., J.S. Lee and T.J. King, Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review[J]. *Medicina (B Aires)*,2014.74(2):p.158-65.
- [18]赵颖等.类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2012,6(03):198-203.
- [19]Solomon, J.J. and K.K. Brown, Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Open Access Rheumatol*,2012.4: p.21-31.
- [20]Kelly, C.A., et al., Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2014. 53(9):p.1676-82.
- [21]Khan, T., et al., A Closer Look at the Role of Anti-CCP Antibodies in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Bronchiectasis[J]. *Rheumatol Ther*,2021.8(4):p.1463-1475.
- [22]Correia, C.S., et al., Elevated anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer is associated with increased risk for interstitial lung disease[J]. *Clin Rheumatol*,2019.38(4):p.1201-1206.
- [23]Avouac, J., et al., Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease[J]. *PLoS One*,2020.15(5):p.e0232978.
- [24]Tanaka, N., et al., Annual variation rate of KL-6 for predicting acute exacerbation in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2021.31(6):p.1100-1106.
- [25]Chen, J., et al., Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*,2015.67(1):p.28-38.
- [26]杜妍,张罡,肖莉.MMP7 蛋白在百草枯致肺纤维化大鼠肺组织中的表达及其意义[J]. *中国医科大学学报*,2015,44(06):557-561.
- [27]杨金良等.血清 KL-6、SP-A 在类风湿关节炎合并肺间质病变患者中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*,2020,49(09):1442-1445.
- [28]高惠英.血清表面活性蛋白 A 和 D 与类风湿关节炎及

其它结缔组织病合并间质性肺病的研究.山西省,山西医科大学第二医院,2016-04-07.

[29]向奕蓉.类风湿关节炎患者发生肺间质病变危险因素的茶萃分析及风险预测模型建立[D].北京协和医学院,2021.DOI:10.27648/d.cnki.gzxhu.2021.000440.

[30]竺红等.抗氨基甲酰化蛋白抗体在类风湿关节炎合并肺间质病变早期诊断中的价值[J].北京大学学报(医学版),2019,51(06): 1003-1007.

[31]Li, L., et al., A preliminary study of lung abnormalities on HRCT in patients of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with progressive fibrosis[J]. Clin

Rheumatol,2019.38(11):p.3169-3178.

[32]Gabbay, E., et al., Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis[J]. Am J Respir Crit Care Med,1997.156(2Pt1):p.528-35.

作者简介:吴玉寒(1994-),女,汉族,浙江省衢州市,硕士研究生,主治医师,风湿免疫病。通讯作者:何援军(1972-),男,汉族,浙江省衢州市人,本科,主任医师,风湿免疫病。

基金项目:2022年衢州市指导性科技计划项目:结缔组织病相关间质性肺病预后不良指标筛选及预测模型建立的研究,项目编号:2022082。