



扫码阅读电子版

## 炎性肌病相关间质性肺疾病的早期诊断

李静<sup>1</sup> 罗凤鸣<sup>2</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院全科医学科, 成都 610041; <sup>2</sup>四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 成都 610041

通信作者: 罗凤鸣, Email: luofengming@hotmail.com

**【摘要】** 炎性肌病相关间质性肺疾病发病率高, 病死率高, 为提高此病的诊断水平, 本文就其早期诊断作一综述, 以期及时早期发现及给予干预, 改善患者预后。

**【关键词】** 肌疾病; 肺疾病, 间质性; 诊断

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.10.016

### Early diagnosis of idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease

Li Jing<sup>1</sup>, Luo Fengming<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Practice, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Luo Fengming, Email: luofengming@hotmail.com

**【Abstract】** In recent years, the incidence and mortality of idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease is high. In order to improve the diagnosis of this disease, this paper reviews the early diagnosis to improve the prognosis of this disease.

**【Key words】** Muscular disease; Lung disease, interstitial; Diagnosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.10.016

炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 主要包括多发性肌炎 (polymyositis, PM)、皮肌炎 (dermatomyositis, DM)、免疫介导性坏死性肌病、包涵体肌炎、结缔组织病相关肌炎及其他原因 (感染、药物、恶性肿瘤) 等相关性肌炎, 是一组以全身骨骼肌炎症病变为特征的自身免疫性疾病, 其中 PM 和 DM 最常见, 表现为进行性、对称性肌无力。而在 DM 中, 无肌病性皮肌炎 (clinical amyopathic dermatomyositis, CADM) 是临床常见亚型。据报道, IIM 除了骨骼肌及皮肤受累以外, 也可累及肺、消化道、心脏、肾脏、关节等脏器, 其中以肺间质性病变 (interstitial lung disease, ILD) 最常见, 19.9%~78% 的 IIM 患者合并间质性肺病 (IIM associated interstitial lung disease, IIM-ILD)<sup>[1]</sup>, IIM-ILD 的病死率高, 5 年累计病死率高达 50%<sup>[2]</sup>, 早期诊断对提高治疗效果及改善预后十分关键。

### 1 IIM-ILD 的病因与发病机制

IIM-ILD 的病因、发病机制尚不清楚, 据报道可能与多种基因相关联, 并且存在遗传易感性, 也可能与免疫机制、细胞因子、环境因素、内质网应激系统、细胞凋亡、自噬作用等有关, 可能是患者体内免疫复合物、免疫球蛋白都在肺泡间隔部分有沉积, 造成组织损伤, 与疾病发生

和进展有关联。免疫复合物能增强肺巨噬细胞活性, 促进趋化因子的生成与释放, 促使大量淋巴细胞、中性粒细胞在肺部聚集并产生氧自由基、蛋白酶类物质, 对肺间质结构造成破坏和损伤; 病情进展过程中可发现成纤维细胞活性大大增加, 发生增殖异常, 破坏弹性蛋白、胶原蛋白代谢平衡, 从而发生弥漫性肺纤维化<sup>[3]</sup>; 文献报道<sup>[4-5]</sup>抗合成酶综合征 (anti-synthetase syndrome, ASS) 可能是引起肺间质纤维化的重要病因之一。多篇文献报道年龄是 IIM-ILD 发病的独立危险因素, 年龄越大, 病死率越高<sup>[6-7]</sup>, 同时也有研究发现低蛋白血症是 IIM 合并 ILD 的死亡预测因子<sup>[8]</sup>。

### 2 IIM-ILD 的临床特点

IIM-ILD 临床症状不明显或者无特异性, 活动后胸闷、咳嗽为呼吸系统受累的常见临床表现, 听诊闻及肺底爆裂音, 伴有细菌感染时出现高热, 晚期肺不可逆纤维化, 出现呼吸困难, 严重者可导致呼吸窘迫。IIM-ILD 根据临床病程可分为急性/亚急性肺间质病变 (acute/subacute interstitial lung disease, A/SIP), 也称快速进展性肺间质病变 (rapidly progressive interstitial lung disease, RPILD) 和慢性肺间质病变 (chronic interstitial lung disease, CIP), 不同的 IIM 患者合并 ILD 的临床表现差异很大, 其中 PM-

ILD 常表现为慢性病程, 其起病隐匿, 常表现为慢性肺进行性肺纤维化, 预后相对较好, 而 DM-ILD 常表现为进展性, 特别是 CADM 合并抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation associated gene 5, MDA5) 抗体阳性的患者, 常早期出现咳嗽、发热、进行加重的呼吸困难, 预后差<sup>[9]</sup>。临床上 ASS 主要临床表现: 肌炎、ILD、雷诺现象、发热、多关节炎、技工手<sup>[10]</sup>, 其中 ILD 是 ASS 发病的主要原因, 可以在没有肌炎的情况下发生<sup>[11]</sup>, 故患者合并雷诺现象、发热、多关节炎、技工手等临床症状, 应及时进一步行肺功能或者影像学等检查明确是否合并 ILD。

### 3 IIM-ILD 的辅助检查

**3.1 实验室检查** IIM 患者体内存在多种自身抗体, 主要包括肌炎相关性抗体 (myositis associated antibodies, MAA) 和肌炎特异性抗体 (myositis specificity antibodies, MSA), 肌炎相关抗体主要包括抗 PM-Scl 抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗 KU 抗体等, 对肌炎诊断无特异性, MAA 阳性更多提示患者可能重叠其他结缔组织疾病。而 MSA 是 IIM 特异性抗体, 在非 IIM 患者中罕见。MSA 抗体包括抗氨基-tRNA 合成酶 (anti hreonyl-tRNA synthetase, ARS)、抗信号识别颗粒 (抗 SRP 抗体) 和抗 Mi-2 抗体, 其中最常见的是抗 ARS 抗体, 其中临床中可以检测的抗 ARS 抗体包括: 抗 Jo-1、抗 PL-7、抗 PL-12、抗 EJ、抗 OJ、抗 ZO、抗 KS、抗 Ha 等<sup>[12]</sup>。25%~42% 肌炎患者中抗 ARS 抗体阳性, 抗 ARS 的自身抗体与 ILD 密切相关, ILD 几乎可见于各个抗 ARS 抗体阳性皮肌炎患者中, 抗 ARS 抗体阳性的 PM/DM 患者发生 ILD 的概率为 79%~95%<sup>[13]</sup>; 其中抗 Jo-1 的研究最多, 抗 Jo-1 抗体阳性的患者 ILD 的发生率达 90%<sup>[14]</sup>, 同时国外一项荟萃研究资料表明血清抗 Jo-1、抗 PL-7、抗 PL-12、抗 EJ、抗 KS 阳性的 PM/DM 患者合并 ILD 发生率分别为 84%、95%、84%、100%、100%<sup>[15]</sup>。对于抗 Mi-2 抗体, 张寅丽等<sup>[16]</sup>报道抗 Mi-2 抗体阳性的 IIM 患者 ILD 发生率较低, 为 8.3%~16%, 而王涛等<sup>[17]</sup>研究报道抗 Mi-2 抗体阳性者 ILD 的发生率并不低, 尤其对于抗 Mi-2 $\alpha$ -抗 Mi-2 $\beta$  者, 高达 57.14%, 并且差异有统计学意义。因此, 关注血清中上述指标, 能提高临床及亚临床 IIM-ILD 的检出率, 对 IIM-ILD 的早期发现具有重要意义。

此外, 抗 MDA-5 抗体是目前公认的新型 MSA, 与 DM 和 CADM 有关。据多项研究报道抗 MDA-5 阳性的患者 DM/CADM 容易并发 ILD, 特别是出现 RP-ILD, 起病呈急性或者亚急性, 发病率高, 病死率高<sup>[9,18-21]</sup>。因此, 关注抗 MDA-5 抗体能提高 DM/CADM-ILD 的检出率及早期判断预后。

据报道, 肌炎相关性抗体抗 PM-Scl 抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗 KU 抗体与 IIM-ILD 亦相关, 但目前国内外相关文献报道量少, 需要更多的样本前瞻性研究。其他血清标志物如血清表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SP-A)、血清表面活性蛋白 D (surfactant protein D, SP-D)、血清铁

蛋白、血清涎液化糖链抗原 6 (krebs von den lung-6, KL-6)、IL-18 等非抗体型血清标志物对 IIM-ILD 的早期诊断亦有一定价值<sup>[9,18-22]</sup>。

**3.2 肺功能检查** 肺功能是一项简单的检查, 可以判断有关呼吸的生理和病理状态, 肺功能检测用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒钟用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV<sub>1</sub>)、肺总量 (total lung capacity, TLC) 和一氧化碳弥散量 (Diffusing capacity of carbon monoxide, D<sub>L</sub>CO), IIM-ILD 患者肺功能检测中发现限制性通气功能障碍和弥散功能减低, FVC、D<sub>L</sub>CO 下降同时伴有 TLC 下降<sup>[23]</sup>, 对早期的 IIM-ILD 有一定的诊断价值。

**3.3 影像学检查** 高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 是目前临床上诊断 IIM-ILD 最常用的非侵入检查, 亦能早期发现没有临床症状或无血清学及肺功能改变的患者, 特异性高, 故患有 IIM 的患者应该常规推荐, 以便了解是否合并 ILD。据统计, 通过 HRCT 扫描和肺功能检查发现多达三分之二的 IIM 患者合并 ILD<sup>[24]</sup>。根据 HRCT 可将 IIM-ILD 分为 4 种类型: (1) 非特异性间质性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP), 主要分布在双下肺的斑片实变影及磨玻璃影改变; (2) 普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP), 主要分布外周和双肺底的网格状改变、牵拉支气管扩张以及蜂窝肺改变; (3) 机化性肺炎 (organizing pneumonia, OP), 不均匀实变, 磨玻璃密度影; (4) 弥漫性肺泡损伤 (diffuse alveolar damage, DAD), 弥漫性片状的磨玻璃密度影, 伴实变和小叶间隔增厚。其中最常见组织学亚型是 NSIP, 随后是 UIP、OP、DAD<sup>[23]</sup>。双下肺斑片影和磨玻璃影常提示病理类型为 NSIP, 是 IIM-ILD 常见病理类型, 并且分析发现 PM-ILD 更易出现磨玻璃影, 磨玻璃影通常反映 ILD 早期或活动期改变, 提示预后较好; 而 DM-ILD 患者容易出现蜂窝影, 推测 DM-ILD 患者治疗反应及预后比 PM-ILD 差<sup>[25]</sup>。

**3.4 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 检查** BALF 分析也是结缔组织疾病间质性肺疾病 (interstitial lung disease associated with connective tissue disease, CTD-ILD) 常用的诊断方法之一, 与高分辨 CT 和肺功能检查相比较, BALF 检查敏感度更高, 而与肺活量检查相比较, BALF 检查创伤小, 安全性更好。BALF 检查是获取下呼吸道炎症细胞及分泌物的最安全和有效的方法, 在 CTD-ILD 诊断中得到广泛应用, CTD-ILD 的肺损伤与炎症细胞、免疫细胞在下呼吸道聚集导致肺炎有关, 之后发展为肺泡间质结构不可逆的破坏, 出现临床 ILD 的表现, 所以肺炎是 ILD 始动的最早期的异常。据报道, 15% 的 PM/DM 患者 HRCT 尚无 ILD 表现, 但 BALF 中已经有中性粒细胞或淋巴细胞比例增加<sup>[26]</sup>, 50%~100% IIM-ILD 患者会出现 BALF 中性粒细胞和淋巴细胞升高, 同时还发现 BALF 中 CD8 淋巴细胞比例增加的 IIM-ILD 患者, 血清抗 Jo-1 抗体阳性的比例也明显增加。研究发现

BALF中性粒细胞增加与临床预后不佳有关,对治疗没有反应的患者较治疗后改善的患者BALF中性粒细胞比例明显更高<sup>[27]</sup>。因此,关注BALF的结果,能提高PM/DM-ILD患者的检出率,也可以在一定程度上判断预后,对临床诊疗有价值。IIM-ILD患者的BALF中有明显的CD8<sup>+</sup>淋巴细胞,说明细胞毒性T淋巴细胞可能是IIM-ILD中主要的肺部炎症细胞,也是其主要的治疗靶点<sup>[28]</sup>。

**3.5 肺超声 (lung ultrasound, LUS) 检查** 近几年,肺超声作为一项新的超声技术,被应用于在CTD-ILD的临床诊断和随访。Song等<sup>[29]</sup>检索Pubmed、Embase和Cochrane Library数据库,研究肺超声对CTD-ILD的诊断准确性的一项荟萃分析结果提示:肺超声对ILD的检测具有高精度,敏感度和特异度分别为89.5%和79.6%,同时还表明肺超声与HRCT评分有很好的相关性,在CTD-ILD诊断中起着重要作用。最近研究发现<sup>[30-32]</sup>,在系统性硬化症(systemic scleroderma, SSc)和类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)合并ILD的患者中,LUS与HRCT间质性病变评分有较好的一致性。最近一项研究通过对37例CTD-ILD(21例ASS,16例SSc)患者进行肺超声检测,也证实LUS检测对ILD有较高的诊断价值<sup>[33]</sup>,因此,肺超声检测可以成为常规筛查和监测的工具,值得临床推荐。

此外,虽然肺活检是诊断IIM-ILD的金标准,但由于活检具有侵入性,临床上不常规推荐。

#### 4 诊断标准

目前尚无确切的诊断标准用于IIM相关ILD的确诊,主要是风湿科、呼吸科、放射科等多学科医师分别对IIM和ILD进行诊断,通过询问病史、查体、结合血清标记物、影像、肺功能、支气管肺泡灌洗、肺超声等检查排除感染、肿瘤、心脏疾病、药物、过敏等引起的肺间质性病变,最终确诊IIM-ILD。

#### 5 小结

综述所述,IIM-ILD是一类预后差的疾病,可以通过询问病史、查体、实验室检查、影像学、肺功能等及时早期发现炎性肌病患者是否合并间质性肺病,早期筛查、早期诊断可以最终改善IIM-ILD患者的预后和生活质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35, (2): 239-248. DOI: 10.1055/s-0034-1371528.

[2] Lega JC, Reynaud Q, Belot A, et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(136): 216-238. DOI: 10.1183/16000617.00002015.

[3] 曲世平,高涵,多发性肌炎/皮肌炎合并肺间质病变病理临床特征探讨[J];中国实用医药,2015,9,10(26):3-5. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.26.002.

[4] Maturu VN, Lakshman A, Bal A, et al. Antisynthetase syndrome: an under-recognized cause of interstitial lung

disease[J]. *Lung India*, 2016, 33(1): 20-26. DOI: 10.4103/0970-2113.173055.

[5] Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9): 883-891. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.03.004.

[6] Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(12): 1595-1601. DOI: 10.1007/s10067-011-1840-0.

[7] Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R22. DOI: 10.1186/ar3704.

[8] Ji SY, Zeng FQ, Guo Q, et al. Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: a retrospective study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(5): 517-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.05.002.

[9] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis [J]. *Arthritis Carre Res(Hoboken)*, 2016, 68(5): 689-694. DOI: 10.1002/acr.22728.

[10] Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity[J]. *Auto-immun Rev*, 2012, 12(2): 210-217. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.006.

[11] Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60442. DOI: 10.1371/journal.pone.0060442.

[12] Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease [J]. *Lupus*, 2016, 25(8): 925-933. DOI: 10.1177/0961203316651748.

[13] Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(3): 264-274. DOI: 10.1007/s11926-012-0246-6.

[14] Miller SA, Glassberg MK, Ascherman DP. Pulmonary complications of inflammatory myopathy[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(2): 249-262. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.12.06.

[15] Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome [J]. *J Bras Pneumol*, 2011, 37(1): 100-109. DOI: 10.1590/S1806-

37132011000100015.

- [16] 张寅丽,杨嗣波,卢昕,等.抗 Mi-2 抗体阳性的皮炎患者的临床和肌组织病理特征[J].中日友好医院学报,2014,28(2):67-70,76,封2页.DOI:10.3969/j.issn.1001-0025.2014.02.001.
- [17] 王涛,石景丽,张亚妹,等.抗 Mi-2 抗体不同亚型的临床异质性研究[J].中日友好医院学报,2017,31(1):7-10. DOI:10.3969/j.issn.1001-0025.2017.01.002.
- [18] Yoshifuji H, Biomarkers and Autoantibodies of Interstitial Lung Disease with Idiopathic Inflammatory Myopathies [J]. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2016, 3 (9): 141-146. DOI:10.4137/CCRP.M.S36748.
- [19] Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al, Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis [J]. J Immunol Res, 2014, 2014:290797. DOI:10.1155/2014/290797.
- [20] So H, Ip RW, Wong VT, et al. Analysis of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody in Hong Kong Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic utility and clinical correlations [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21 (5), 1076-1081. DOI: 10.1111/1756-185X.13268.
- [21] Kurasawa K, Arai S. Optimal management of interstitial lung disease associated with dermatomyositis/polymyositis: lessons from the Japanese experience [J]. Orphan Drugs: Res Rev, 2014, 4:93-107. DOI:10.2147/ODRR.S5035.
- [22] 王秋慧,赵洪文,结缔组织病相关间质性肺病与自身抗体的相关性研究进展 [J], 国际呼吸杂志, 2017, 37 (4): 313-316. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.04.015.
- [23] Patrick DD, Chua F. Interstitial lung disease in inflammatory myopathies: Clinical phenotypes and prognosis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(9):359. DOI 10.1007/s11926-013-0359-6.
- [24] Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, et al. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis [J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(3):297-301. DOI:10.1136/ard.2003.006122.
- [25] Le Goff B, Cherin P, Cantagrel A, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61 (1): 108-118. DOI:10.1002/art.24372.
- [26] Marie I, Hatron PY, Hachulla E, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis [J]. J Rheumatol, 1998, 25(7):1336-1343.
- [27] 梁启刚 杨薇 沈宁. 支气管肺泡灌洗液在结缔组织病相关间质性肺疾病中的应用 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23 (4): 343-347. DOI:10.11768/nkjwzzz20170425.
- [28] Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis [J]. Clin Exp Immunol, 2002, 129(3):541-548.
- [29] Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases: a meta-analysis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(1):11-16.
- [30] Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32 (2): 199-203.
- [31] Spetandeo M, de Cata A, Molinaro F, et al. Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography [J]. Scand J Rheumatol, 2015, 44 (5): 389-398. DOI:10.3109/03009742.2015.1011228.
- [32] Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, et al. Standard and pocket-size hmg ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53 (8): 1497-1503. DOI: 10.1093/rheumatology/keu033.
- [33] Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33 (4Suppl 91):S136-141.

(收稿日期:2018-11-28)