

系统性硬化症相关间质性肺病的治疗

王海燕,唐小葵

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,重庆 400016)

摘要: 系统性硬化症是一种可累及全身多个系统的结缔组织病,预后较差,死亡率较高。肺部受累引起间质性肺病是系统性硬化症患者常见的死亡原因。国内外尚无系统性硬化症相关间质性肺病的诊疗指南,环磷酰胺是目前唯一治疗该病的一线药物,然而,环磷酰胺的毒副作用限制了其应用。近年来,该病的治疗受到国内外学者越来越多的关注,本文就系统性硬化症相关间质性肺病的治疗策略做一总结,并对新兴的治疗方案进行重点阐述。

关键词: 系统性硬化症;间质性肺病;免疫抑制剂;生物制剂;抗纤维化制剂

中图分类号:R593

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.19.020

文章编号:1006-1959(2018)19-0060-04

Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease

WANG Hai-yan,TANG Xiao-kui

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016,China)

Abstract: Systemic sclerosis is a connective tissue disease that affects multiple systems. It has a poor prognosis and a high mortality rate. Interstitial lung disease is a common cause of death in patients with systemic sclerosis. There is no guidance for the diagnosis and treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Cyclophosphamide is currently the only first-line treatment for this disease. However, the benefits of the cyclophosphamide are affected by its complex adverse events. In recent years, more and more researchers pay attention to the treatment of this disease,we made this review to summarize the treatment strategies for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, and focus on emerging treatment options.

Key words: Systemic sclerosis; Interstitial lung Disease;treatment.

系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)是一种以微血管病变、皮肤和多种内脏器官的纤维化,最终导致器官功能障碍为特点的自身免疫性疾病,常常引起多系统损害,疗效较差且死亡率高^[1,2],肺部受累是该病的主要原因。曾接受过胸部高分辨率CT检查的SSc患者,其中患有间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)的高达90%,大约80%的SSc患者表现出肺纤维化,25%~30%的患者发展为进行性ILD^[1]。近年来,系统性硬化症相关间质性肺病(systemic sclerosis related interstitial lung disease,SSc-ILD)的治疗受到越来越多的关注^[2,3],小剂量激素联合免疫抑制剂仍为主要的治疗方案,一些新兴的治疗方案如吗替麦考酚酯,利妥昔单抗,托珠单抗,吡非尼酮,尼达尼布,造血干细胞以及肺移植等也逐渐纳入了临床研究,现就其治疗方案做一综述如下。

1 免疫抑制剂

1.1 环磷酰胺 环磷酰胺(cyclophosphamide,CYC)是一种氮芥类烷化剂和强效免疫抑制剂,是目前唯一

一种在多个随机对照试验中,被证明对SSc-ILD有效的药物^[4,5],是治疗该病的一线用药,但缺点在于毒性反应较大、严重不良反应发生率较高、耐受性较差等。在SLS I这一研究中^[4],158例SSc-ILD患者每日接受CYC或安慰剂治疗,12个月后测得的用力呼气量(FVC%)平均改变量为2.53%,提示使用环磷酰胺治疗该病,患者的肺功能得到改善,但这项研究中有6例患者发生了严重不良事件,包括白细胞减少症伴肺炎、白细胞减少症伴胃肠炎、血尿、膀胱癌原位癌、鳞状细胞癌、血管肉瘤等。并且在2年后,环磷酰胺对于改善患者肺功能疗效甚微,而毒副作用仍然持续。可见,环磷酰胺作为SSc-ILD的治疗用药存在一定的局限性。

1.2 吗替麦考酚酯 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)是霉酚酸的前体药物,是一种肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂,作为一种淋巴细胞增殖抑制剂,具有靶向抗纤维化、抑制免疫、抗炎的作用,越来越多的研究证明MMF可能会是一种有效阻止SSc-ILD进展的治疗方案^[5-10],并且似乎具有良好的耐受性及安全性。多项研究证实使用MMF治疗SSc-ILD患者,肺功能保持稳定甚至有所改善。Koutroumpas^[6]等的研究中,使用MMF治疗12个月后患者FVC%

作者简介:王海燕(1993.9-),女,四川西昌人,硕士研究生,住院医师,研究方向:呼吸内科疾病诊治

通讯作者:唐小葵(1972.11-),女,重庆人,博士,教授,主任医师,研究方向:呼吸内科疾病诊治

得到了明显改善,一氧化碳弥散量(DLCO%)保持稳定。Gerbino 等^[7]人的研究中患者肺活量(VC%)及 DLCO%在治疗前 12 个月均有明显下降,但经过 MMF 治疗后,DLCO%趋于稳定,VC%有明显改善,其中 2 例 VC%甚至增加超过 10%。Vanthuyne 等^[8]的研究中,治疗前后 DLCO 得到显著改善。以上研究报道治疗前后患者肺功能均得到了改善,目前发表的研究中,尚无任何一项使用 MMF 治疗后使得肺功能恶化。总体来看,使用 MMF 治疗 SSc-ILD 使肺功能得到稳定,甚至改善。

目前主要有三项研究将 MMF 与 CYC 的疗效进行对比^[5,9,10],其中两项研究 MMF 组与 CYC 组治疗后 FVC%均有明显改善,另外 1 项 MMF 组与 CYC 组治疗后 FVC%均保持稳定,故认为 MMF 与 CYC 疗效相当,有利于肺功能的改善或稳定,阻止肺功能进一步恶化。其中 SLS II 这一大样本随机对照研究直接对比了 CYC 和 MMF 治疗 SSc-ILD 患者的疗效^[9],142 例患者随机分为口服 MMF24 个月或口服 CYC12 个月+安慰剂治疗 12 个月。两组患者治疗前后肺功能的改善、呼吸道症状的缓解、肺部影像学以及皮肤损害都得到改善,提示吗替麦考酚酯可以与环磷酰胺加安慰剂的治疗效果相当,并且 MMF 耐受性更好、毒性更小,所以他们也认为 MMF 作为一种控制疾病发展的相对更安全的治疗方案,有希望广泛应用于临床治疗 SSc-ILD。或者将 MMF 与 CYC 联合用药,或者将 MMF 作为维持阶段给药,这样可能克服长期使用 CYC 所致的毒副作用。

1.3 硫唑嘌呤 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)是一种非选择性免疫抑制剂,主要作用于淋巴细胞,阻断嘌呤合成和 DNA 复制。在 Poormoghim H 等^[11]人的研究中,15 例患者接受 AZA,21 例患者口服 CYC,治疗 12 个月后患者 FVC%及 DLCO%均得到改善。然而在另一项研究中,30 例患者接受 AZA 治疗,30 例患者接受 CYC 治疗^[12],治疗后 FVC%和 DLCO%在 CYC 组没有变化,但在 AZA 组中显著恶化。硫唑嘌呤治疗 SSc-ILD 疗效目前尚未肯定,暂不建议作为一线治疗用药。

2 生物制剂

2.1 利妥昔单抗 利妥昔单抗(rituximab, RTX)作为一种 CD20 靶向的单克隆抗体,可诱导 B 细胞快速凋亡发挥免疫抑制作用,越来越多的证据支持 B 淋巴细胞可能与 SSc-ILD 发病有关。一些研究或个案报道已经证实 RTX 可用于 SSc-ILD 患者的治疗。比

如, G.Lepri 的研究中包含了 23 例 SSc-ILD,经 RTX 治疗 1 年后, FVC%及 DLCO%保持稳定^[13]。在另一项随机对照研究中^[14],6 例患者仅接受标准治疗(激素联合免疫抑制剂比如 CYC, MMF 等)。另外 8 例患者接受标准治疗加每周 4 次输注 RTX,1 年后,加用 RTX 治疗的患者 FVC%和 DLCO%显著增加,而仅接受标准治疗的患者 FVC%和 DLCO%则下降。RECITAL 研究是英国的一个多中心前瞻性随机双盲对照试验^[15],该试验将对比 RTX 以及 CYC 对于结缔组织疾病相关间质性肺病(CTD-ILD)的疗效,其中包括系统性硬化症、特发性炎性肌炎、混合性结缔组织病等,期待该研究能证实利妥昔单抗的疗效。RTX 安全性较高,目前的研究尚未得出该药致 SSc-ILD 患者肺功能恶化,期待更多的研究评估其疗效及安全性。

2.2 托珠单抗 托珠单抗(tocilizumab, TCZ)是一种重组人源化抗人白介素 6(IL-6)受体单克隆抗体,在 SSc-ILD 中,血清 IL-6 水平似乎与轻度 ILD 患者的早期疾病进展有关,所以部分学者认为 TCZ 可用于该病的靶向治疗^[16]。在一项 II 期研究中 TCZ 与安慰剂相比,在第 48 周时患者 FVC%下降更少,差异有统计学意义^[17]。一项 III 期试验已经启动^[17],其结果将进一步提供托珠单抗预防 SSc-ILD 疾病进展的有效性。

3 抗纤维化制剂

3.1 尼达尼布 尼达尼布(nintedanib)是一种酪氨酸激酶抑制剂,它干扰成纤维细胞增殖、迁移和分化以及细胞外基质的分泌。被许可用于特发性肺纤维化(IPF),一项 III 期双盲 RCT 研究已经开始^[18],这一研究将会评估尼达尼布治疗 SSc-ILD 的有效性及安全性。

3.2 吡非尼酮 吡非尼酮(pirfenidone, PFD)鉴于 SSc-ILD 和 IPF 之间存在重叠的致病机制,部分研究者认为吡非尼酮可能会减缓 SSc-ILD 患者肺功能的恶化^[19,20]。一项病例研究显示,5 例患者在吡非尼酮治疗后肺总量不仅稳定而且增加,并且没有报告严重不良事件^[19]。此外,在 Dinesh Khanna 等人的研究中, FVC%及 DLCO%基本保持稳定^[20]。

4 其他治疗方案

4.1 造血干细胞移植 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)作为“重置”免疫系统的手段已经在 SSc-ILD 的治疗中初见成效,特别是那些肺纤维化和预后不良的进行性弥漫性 SSc 患

者, HSCT 具有强烈免疫抑制作用^[21]。早期试验证明在弥漫性 SSc 强化免疫抑制后自体 HSCT 的可行性, 并发现治疗后皮肤评分显著降低, 肺功能保持稳定^[22]。在自体干细胞移植国际硬皮病研究中, HSCT 被推荐用于治疗快速进展性的 SSc 患者^[23]。未来的研究需要评估潜在的 HSCT 相关并发症, 以确定 HSCT 适当的治疗时机并优化患者的选择标准以减少早期 HSCT 相关死亡。

4.2 肺移植 肺移植(lung transplantation) 作为对免疫抑制治疗无反应的患者或终末期肺病患者的最后一种干预措施。在 SSc-ILD 患者中, 肺移植受限于食管功能障碍的高患病率, 这可能增加同种异体移植物功能障碍的风险。在一项大型回顾性研究中, SSc-ILD 患者的 1 年、3 年和 5 年肺移植存活率分别为 94%、77% 和 70%^[24]。然而, 这方面的大多数研究都是回顾性分析, 而且样本量相对较小, 为了充分评估肺移植对于 SSc-ILD 患者的疗效, 需要进行更大规模的多中心研究。

综上所述, 现有的许多研究对 SSc-ILD 的治疗起到推动作用, 一些高质量随机对照试验也证实了 CYC 和 MMF 在 SSc-ILD 患者的治疗中有一定效果。一些早期的临床数据已经提出其他可能有效的治疗方案, 包括利妥昔单抗, 托珠单抗, 吡非尼酮, 尼达尼布, HSCT 和肺移植等。但是, 这些方案的疗效及安全性, 以及如何选择可能获得最大收益的患者, 如何在诱导治疗后管理患者, 如何确定维持阶段的治疗时间, 都需要更多高质量的大样本研究来评估。

参考文献:

- [1]Denton CP,Khanna D.Systemic sclerosis[J].The Lancet,2017,390(10103):1685-1699.
- [2]Khanna D,Tashkin DP,Denton CP,et al.Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J].Rheumatology,2018.
- [3]Adler S,Huscher D,Siebert E,et al.Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group[J].Arthritis research & therapy,2018,20(1):17.
- [4]Tashkin DP,Elashoff R,Clements PJ,et al.Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease [J].The New England journal of medicine.2006,354(25):2655-2666.
- [5]Tashkin DP,Roth MD,Clements PJ,et al.Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II):a randomised controlled,double-blind, parallel group trial [J].The Lancet Respiratory medicine,2016,4(9):708-719.
- [6]Koutroumpas A,Ziogas A,Alexiou I,et al.Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J].Clinical rheumatology,2010,29(10):1167-1168.
- [7]Gerbino AJ,Goss CH,Molitor JA.Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease[J].Chest,2008,133(2):455-460.
- [8]Vanhuyne M,Blockmans D,Westhovens R,et al.A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis[J].Clin Exp Rheumatol,2007,25(2):287-292.
- [9]Panopoulos ST,Bournia VK,Trakada G,et al.Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: A 2-year case control study[J].Lung,2013,191(5):483-489.
- [10]Shenoy PD,Bavaliya M,Sashidharan S,et al.Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy:A single-centre, retrospective analysis[J].Arthritis Research and Therapy,2016,18(1):123.
- [11]Poormoghimi H,Rezaei N,Sheidaie Z,et al.Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement-a retrospective study[J].Rheumatology international,2014,34(12):1691-1699.
- [12]Nadashkevich O,Davis P,Fritzier M,et al.A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis[J].Clinical Rheumatology,2006,25(2):205-212.
- [13]Lepri G,Avouac J,Airo P,et al.Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease[J].Clinical and experimental rheumatology,2016,34 Suppl 100(5):181-185.
- [14]Daoussis D,Liossis SN,Tsamandas AC,et al.Experience with rituximab in scleroderma:results from a 1-year,proof-of-principle study[J].Rheumatology,2010,49(2):271-280.
- [15]Saunders P,Tsipouri V,Keir GJ,et al.Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL):study protocol for a randomised controlled trial[J].Trials,2017,18(1):275.
- [16]De Laetis A,Sestini P,Pantelidis P,et al.Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis [J].The Journal of rheumatology,2013,40(4):435-446.
- [17]Khanna D,Denton CP,Jahreis A,et al.Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSS-cinate):a phase 2,randomized,controlled trial [J].Lancet,2016,387(10038):2630-2640.
- [18]Distler O,Brown KK,Distler JHW,et al.Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in pa-

tients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS)[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35 Suppl 10(4):75-81.

[19] Miura Y, Saito T, Fujita K, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease[J]. Sarcoidosis vasculitis & diffuse lung diseases official journal of Wasog, 2014, 31(3):235-238.

[20] Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LO-TUSS Trial [J]. The Journal of rheumatology, 2016, 43 (9):1672-1679.

[21] Del Papa N, Onida F, Zaccara E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic scler-

osis[J]. Bone Marrow Transplantation, 2016, 52(1):53-58.

[22] Van Laar JM, Naraghi K, Tyndall A. Haematopoietic stem cell transplantation for poor-prognosis systemic sclerosis [J]. Rheumatology, 2015, 54(12):2126-2133.

[23] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2017, 76(8):1327-1329.

[24] Miele CH, Schwab K, Saggar R, et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience[J]. Annals of the American Thoracic Society, 2016, 13(6):793-802.

收稿日期:2018-8-13;修回日期:2018-8-22

编辑/肖婷婷