

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.033

类风湿关节炎合并间质性肺病的血清标志物研究进展*

郑慕晗¹, 赖伟男¹, 朱世杰², 朱俊卿¹综述, 杨敏^{1△}审校

(南方医科大学南方医院:1. 风湿免疫科;2. 心血管内科, 广州 510000)

[摘要] 间质性肺病(ILD)是类风湿关节炎(RA)的常见并发症,预后极差,约占类风湿关节炎相关死亡的7%。目前,RA 相关间质性肺疾病(RA-ILD)的诊断方法非常有限,而血清标志物检测简单易行,对疾病的早期诊断、疗效和预后评价具有重要意义。目前,对 RA-ILD 血清标志物的研究主要集中在涎液化糖链抗原(KL-6)、抗环瓜氨酸化蛋白抗体、类风湿因子、白细胞介素家族、基质金属蛋白酶、肿瘤相关抗原、肺表面活性蛋白(SP)-A 和 SP-D 等方面。现拟对这些相关的血清标志物进行综述。

[关键词] 关节炎, 类风湿; 间质性肺病; 血清标志物

[中图分类号] R563;R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)10-1693-04

Research progress of serum markers in rheumatoid arthritis-combined with interstitial lung disease*

ZHENG Muhan¹, LAI Weinan¹, ZHU Shijie², ZHU Junqing¹, YANG Min^{1△}

(1. Department of Rheumatic Immunology; 2. Department of Cardiovascular,

Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

[Abstract] Interstitial lung disease (ILD) is a common complication of rheumatoid arthritis, with a poor prognosis, accounting for about 7% of rheumatoid arthritis-related deaths. At present, the diagnostic methods of RA related interstitial lung disease (RA-ILD) are very limited, but the detection of serum markers is simple and easy, which is of great significance for the early diagnosis, curative effect evaluation and prognosis. Currently, the research on serum markers of RA-ILD is mainly focused on Krebs Von den Lungen-6, anti-cyclic citrullinated peptide antibody, rheumatoid factor, interleukin, matrix metalloproteinases, tumor-associated antigens, Lung surfactant protein (SP)-A and SP-D and so on. This article reviews these related serum markers.

[Key words] arthritis, rheumatoid; lung diseases, interstitial; serum markers

类风湿关节炎(RA)是一种常见的慢性、全身性自身免疫性疾病,临床表现以滑膜炎和进行性关节破坏为特征。除关节表现外,RA 患者还经常伴有皮肤、眼睛、心脏、肺和肾等的关节外表现,胸部高分辨 CT(HRCT)显示超过 50% 的 RA 患者存在肺部异常,临床上约 10% 的患者存在显著的间质性肺病(ILD)^[1]。ILD 是一组主要累及肺间质、肺泡和(或)细支气管的肺部弥漫性疾病,预后不佳,严重者可发生呼吸衰竭危及生命,在 RA 相关死亡中约占 7%^[2]。目前 RA 相关间质性肺病(RA-ILD)的诊断主要依赖于 HRCT 及肺功能检查,肺活检由于创伤性大,在临床应用存在局限。早期 RA-ILD 患者因无明显临床症状和体征,且缺乏简单有效的检查方法,使得 RA-ILD 容易被漏诊。因此近年来,很多研究者们致力于发现 RA-ILD 相关的血清学标志物,期望在早期诊断、疗效评估及预后判定中起到一定作用。本文拟对 RA-ILD

的相关血清标志物进行综述。

1 涎液化糖链抗原(KL-6)

KL-6 于 1985 年被日本学者发现,属于上皮性黏蛋白^[1],主要表达于受损的 II 型肺泡上皮细胞,通过与细胞因子相互作用,促进成纤维细胞的增殖和迁移,导致肺泡内的纤维变性^[3],所以其水平能反映肺泡上皮和间质的损伤程度。KL-6 已被发现在不同类型的结缔组织病相关性间质性肺病(connective tissue disease interstitial lung disease,CTD-ILD)中均升高,且与胸部 CT 的间质化评分呈正相关,与 FVC、DLCO 呈负相关^[4]。OYAMA 等^[5]发现血清 KL-6 升高的 RA 患者大部分为活动性间质性肺炎,且 KL-6 水平随肺间质累及范围增加而升高,认为 KL-6 可反映 RA-ILD 的活动性。LEE 等^[6]报道外周血 KL-6 可以作为 RA-ILD 患者病情短期进展和病死率的预测指标。目前 KL-6 作为间质性肺炎的血清标志物已被临

* 基金项目:广东省科技发展专项项目(2017A030313508)。 作者简介:郑慕晗(1994-),在读博士研究生,主要从事类风湿关节炎的研究。 △ 通信作者,E-mail:yangmin@fimmu.com。

床广泛应用,它在各种原因导致的间质性肺炎中均有升高,但 KL-6 不能区分特发性肺纤维化(IPF)和 CTD-ILD,也不能区分ILD的不同病理分型^[7]。肺部感染在RA患者中十分常见,血清KL-6水平在非ILD肺部良性疾病(如肺泡肺炎、慢性阻塞性肺疾病等)中没有明显升高,这提示KL-6在鉴别RA-ILD与感染性肺炎时可能起到一定作用。

2 RA 相关自身抗体

2.1 抗环瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)

ACPA是由RA患者的B淋巴细胞分泌的一种高特异度自身抗体,在其他疾病及健康人群中很少出现,目前在RA诊断、病情评估及预后判定中起着重要作用。多项研究表明,ACPA滴度与RA-ILD患者肺部病变严重性相关,提示ACPA或可作为评价RA-ILD疾病活动度的指标^[8-9]。REYNISDOTTIR等^[10]收集了105例早期、未经治疗的RA患者,其中70例ACPA阳性,35例为ACPA阴性,发现63%的ACPA阳性患者存在肺部异常,而只有37%的ACPA阴性患者存在肺部异常表现,并观察到在ACPA阳性RA患者的支气管活检组织中瓜氨酸化蛋白的染色增加,提示ACPA与肺损伤相关。

2.2 类风湿因子(RF)

RF在RA患者中检出率很高,但也可见于其他结缔组织病、慢性活动性肝炎和老年人群中。研究发现高滴度RF是RA-ILD的危险因素^[11]。TURESON等^[12]发现抗ACPA和RF与关节外表现相关,特别是在伴有严重的关节外表现的患者中常见高水平的RF。一项多种族、多中心的研究纳入了6736例研究对象,发现在一般人群中,血清RF水平升高也会增加肺损伤及ILD风险,推测血清RF和(或)抗CCP升高,导致一系列自身免疫反应,从而发生肺损伤;同时也提示了肺损伤可作为RA的首发症状出现^[13]。

3 白细胞介素(IL)

IL在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥着重要作用。研究证明IL在RA-ILD中也有着重要作用,下面对其中的几个重要因子进行介绍。

IL-4也称B细胞刺激因子,主要由活化T细胞产生,主要功能是促进T细胞的增殖并诱导B细胞产生抗体,它还可以刺激几种其他类型细胞的增殖、分化和活化,包括成纤维细胞,内皮细胞和上皮细胞,并增加炎症细胞的募集。SHEN等^[14]发现和单纯RA组相比,RA-ILD组患者的血清样本和肺泡灌洗液样本中的IL-4均明显升高。动物实验也发现,博来霉素给药后Nrf2^{-/-}小鼠肺组织中IL-4水平升高^[15],提示IL-4或许在RA-ILD的发病中发挥作用,并推测它可能是通过增加成纤维细胞增殖和胶原蛋白产生来启动和(或)增强纤维化过程。

IL-22是IL-10家族中的一员,又被称为IL-10辅

助细胞诱导因子,主要由Th22、Th1、Th17等细胞产生,通过酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导因子和转录活化因子(STATs)通路等发挥作用^[16]。有研究发现RA-ILD患者血清的IL-22水平显著高于单纯RA患者,且二者均高于健康对照者,说明IL-22不仅在RA中发挥作用,在RA-ILD中也扮演了重要角色^[17]。但又有动物实验发现,在肺纤维化小鼠模型中抑制IL-22的表达,会加剧肺纤维化;这说明在肺纤维化中,IL-22或许起保护性作用^[18]。

IL-33是IL-1家族成员,主要表达于成纤维细胞和内皮细胞,可激活肺成纤维细胞增生,并分泌细胞外胶原基质成分于肺间质,诱发新生血管的形成,最终形成肺纤维化。RA-ILD患者血清的IL-33水平显著升高,且治疗后水平降低^[17],提示IL-33可能也参与了RA-ILD的发生发展。

此外,IL-6也被发现与RA-ILD存在关联,并且可作为RA-ILD患者的短期预后指标^[6]。MATSUO等^[19]发现IL-18在RA-ILD诊断中的灵敏度和特异度分别为65.3%和76.3%。

4 基质金属蛋白酶(MMPs)

MMPs是一组依赖锌离子的蛋白水解酶,由结缔组织分泌,是细胞外基质降解、组织重建的重要介质,目前研究已分离出来26种亚型,其中多种亚型均被发现与RA-ILD存在联系。MMP-7首先被发现在IPF及亚临床ILD患者的血清中均有升高^[20]。后有学者在RA-ILD患者中进行测定,发现对比单纯RA患者,MMP-7在轻度和急性加重的RA-ILD患者中均升高明显,并推测RA-ILD的致病机制或许与IPF类似,也存在肺实质炎症和失调的组织重塑^[21]。动物实验发现,在百草枯诱导的大鼠肺纤维化模型中,MMP-7的表达随着纤维化加重而升高,提示血清MMP-7的水平可能与纤维化的程度相关^[22]。

在RA合并急性起病弥漫性ILD(AoDILD)患者中,血清MMP-1表达水平显著增加,而MMP-3水平降低^[23],提示MMP-1可能在RA-ILD中发挥作用,具体机制有待进一步研究。MMP-3被发现有有助于早期RA的诊断,并且其血清水平与关节损害、炎症反应密切相关^[24]。MMPs可溶解破坏肺内细胞外基质(ECM)及基底膜,使肺损伤加重,促使炎性介质激活、释放,这些因子又进一步促进MMPs的活化与合成,导致肺纤维化的进展^[25]。

5 肿瘤相关抗原(TAAs)

肿瘤标记物主要指由癌细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质,或是宿主对体内新生物产生反应而分泌的物质,在临床中诊断相关肿瘤时可起到一定作用。这些物质在炎症损伤时也能产生。癌胚抗原(CEA)是一种广谱肿瘤标记物,可见于大肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌及部分良性病变,具有分子黏附作用。糖类抗原(CA)15-3、CA19-9和CA125与许多癌症类型有关。TOTANI等^[26]报道1例矽肺患者的血

清 CA19-9 水平随着病情进展而逐渐升高,并通过免疫组织化学方法发现 CA19-9 是由被覆于纤维化囊腔内增生的上皮细胞分泌,由此认为 CA19-9 可作为反映肺纤维化程度的指标。YAMAMOTO 等^[27]发现在 RA、肌炎/皮肌炎、系统性硬化症患者中,合并间质性肺病的患者 CA19-9 的阳性率明显高于没有间质性肺病的患者,并且经激素和(或)免疫抑制剂治疗后 CA19-9 水平下降。WANG 等^[28]发现 RA-ILD 患者组中血清肿瘤标志物 CA15-3、CA125、CA19-9 的水平明显升高。一项回顾性研究发现,RA-ILD 组患者血 CEA、CA19-9、CA125 水平均比单纯 RA 组高,且 CEA、CA125 升高为 RA-ILD 显著的独立危险因素^[29]。作者推测在 RA 患者中肿瘤标志物水平升高可能与恶性肿瘤无关,当存在高水平的血清肿瘤相关抗原时应考虑肺部受累。

6 其他血清标志物

CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)属于趋化因子 CXCL 家族,又称为干扰素 γ 诱导蛋白 10(IP10),由 Th1 淋巴细胞分泌,对单核细胞、T 淋巴细胞等有较强的趋化作用,参与弥漫性结缔组织病患者受损肺组织的修复和重构过程。CHEN 等^[21]发现 IP-10/CXCL10 表达水平在轻度和急性加重的 RA-ILD 患者中均有升高。

赖氨酰氧化酶样蛋白 2(LOX2)为赖氨酰氧化酶家族中的一员,其通过促进病理基质中的胶原交联在肺纤维化中发挥作用。有研究发现,ILD 疾病持续时间小于 3 个月的 RA 患者血清 LOXL2 水平显著升高,提示血清 LOXL2 可能有助于 RA-ILD 的早期诊断^[30]。

肺表面活性蛋白(SP)-A 及 SP-D 由 II 型肺泡上皮细胞和 Clara 细胞分泌,在 ILD 疾病进展时,由于 II 型肺泡上皮细胞增生而分泌增加,在血清中亦可检测到其水平升高。SP-A、SP-D 已被证实对 IPF 的诊断和预后有着重要作用,并在 CTD-ILD 中也有同样的发现^[31]。

另外,有研究发现转化生长因子 β 1、血小板衍生因子(PDGF)-AB、PDGF-BB 等在 RA-ILD 中升高,并且与病情活动度相关^[2]。

目前,KL-6、SP-A、SP-D 等因其较高的灵敏度和特异性已被逐步应用于临床,但大多数生物标记物仍处于实验室研究阶段,需要多中心、大样本的研究及长期的随访。其中多种因子被发现在肺纤维化的发生起着一定作用,针对其作用机制进行研究,或许不仅能发现 RA-ILD 的发病机制,还能找到新的治疗靶点。期望未来血清标志物能给 RA-ILD 的早期诊断和治疗带来新的进展。

参考文献

[1] OLSON A L, SWIGRIS J J, SPRUNGER D B,

et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3): 372-378.

[2] DOYLE T J, LEE J S, DELLARIPA P F, et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2014, 145(3): 454-463.

[3] 徐晓萍, 徐磊, 秦慧, 等. 间质性肺病相关特异度血清标志物的分析[J]. *检验医学*, 2018, 33(9): 819-822.

[4] LEE J S, LEE E Y, HA Y J, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 58.

[5] OYAMA T, KOHNO N, YOKOYAMA A, et al. Detection of interstitial pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis by measuring circulating levels of KL-6, a human MUC1 mucin[J]. *Lung*, 1997, 175(6): 379-385.

[6] LEE Y S, KIM H C, LEE B Y, et al. The value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 33(3): 216-223.

[7] 郭利利, 曹孟淑, 王鑫, 等. 特发性与结缔组织病继发性间质性肺炎患者外周血浆 KL-6 表达及意义[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18(2): 128-133.

[8] GILES J T, DANOFF S K, SOKOLOVE J, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1487-1494.

[9] ROCHA-MUÑOZ A D, PONCE-GUARNEROS M, GAMEZ-NAVA J I, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and severity of interstitial lung disease in women with rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2015: 151626.

[10] REYNISDOTTIR G, KARIMI R, JOSHUA V, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 31-39.

[11] SEBASTIANI M, MANFREDI A, CERRI S, et al. Radiologic classification of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-related in-

- terstitial lung disease; correlations with clinical, serological and demographic features of disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(3): 564-565.
- [12] TURESSON C, JACOBSSON L, STURFELT G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(1): 59-64.
- [13] BERNSTEIN E J, BARR R G, AUSTIN J H, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Thorax*, 2016, 71(12): 1082-1090.
- [14] SHEN H, XIA LP, LU J. Interleukin-4 in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: a pilot study[J]. *In J Med Res*, 2013, 138(6): 919-921.
- [15] KIKUCHI N, ISHII Y, MORISHIMA Y, et al. Nrf2 protects against pulmonary fibrosis by regulating the lung oxidant level and Th1/Th2 balance[J]. *Respir Res*, 2010, 11: 31.
- [16] ROELEVELD D M, KOENDERS M I. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in rheumatoid arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy [J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 101-107.
- [17] 黄玲玲, 袁跃兴, 肖垚, 等. 血清 IL-22 与 IL-33 在类风湿性关节炎合并间质性肺病中的表达及临床意义[J]. *现代免疫学*, 2015, 35(5): 405-409.
- [18] LIANG M R, WANG J C, CHU H Y, et al. Interleukin-22 inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2013: 209179.
- [19] MATSUO T, HASHIMOTO M, ITO I, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(2): 87-94.
- [20] ROSAS I O, RICHARDS T J, KONISHI K, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(4): e93.
- [21] CHEN J, DOYLE T J, LIU Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 28-38.
- [22] 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(6): 557-561.
- [23] OKA S, FURUKAWA H, SHIMADA K, et al. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease[J]. *BMC Immunol*, 2013, 14: 9.
- [24] 刘楚珂, 王露辰, 胡凡磊. 血清基质金属蛋白酶 3 水平与早期类风湿关节炎病情评估[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(6): 981-985.
- [25] MARGULIS A, NOCKA K H, WOOD N L, et al. MMP dependence of fibroblast contraction and collagen production induced by human mast cell activation in a three-dimensional collagen lattice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(2): L236-L247.
- [26] TOTANI Y, DEMUR Y, AMESHIMA S, et al. Silicosis characterized by increasing serum CA 19-9 in parallel with progression of lung fibrosis[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2000, 38(2): 137-142.
- [27] YAMAMOTO S, KOBAYASHI S, TANAKA M, et al. Serum CA 19-9 levels in rheumatic diseases with interstitial pneumonia[J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 1996, 19(2): 128-135.
- [28] WANG T, ZHENG X J, JI Y L, et al. Tumour markers in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(4): 587-591.
- [29] 张金涛, 戴冰冰, 刘畅, 等. 类风湿性关节炎合并间质性肺病中肿瘤标志物的意义[J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(5): 22-25.
- [30] FU Q, BAI Y, LIU Y, et al. The serum level and significance of lysyl oxidase-like 2 in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 193-198.
- [31] WANG K, JU Q, CAO J, et al. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(23): e7083.