

以呼吸系统症状为主的复发性多软骨炎患者的影像学、 纤支镜及肺功能特点

刘智慧, 杨 嫒, 刘 毅[△]

四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041)

【摘要】 目的 研究以呼吸系统症状为主的复发性多软骨炎(relapsing polychondritis, RP)患者临床表现、影像学、纤支镜、肺功能等特点。**方法** 回顾性分析四川大学华西医院2007年5月至2017年5月住院患者中明确诊断为RP患者33例的临床资料,收集患者临床表现、实验室检查、影像学(CT检查)、纤支镜及肺功能等检查资料。根据是否以呼吸系统症状为主将患者分为呼吸组(21例)和非呼吸组(12例),并对两组患者数据进行统计学分析。**结果** 33例患者中,呼吸系统受累最常见,占63.6%,其余依次为耳部(48.5%)、关节(30.3%)、皮肤(15.2%)、鼻部(12.1%)、眼部(12.1%)受累。呼吸组患者主要临床表现为咳嗽、咳痰、气促、发热,非呼吸组主要以耳、鼻、关节受累为主,表现为受累部位肿胀、疼痛。CT显示,呼吸组中有13例患者(61.9%)气管及主支气管壁增厚、钙化,管腔变窄,非呼吸组患者中仅3例患者(25.0%)有支气管管壁增厚,但无气道狭窄;纤支镜结果显示,呼吸组患者86.7%(13/15)有异常发现(包括气管软骨环结构消失、黏膜肿胀、肥厚、气管管腔狭窄、塌陷),非呼吸组患者中5例检查者均无气道管腔异常。肺功能检查结果中,呼吸组患者一秒用力呼气容积(FEV1)、[FEV1/用力肺活量(FVC)]和峰值呼气流速(PEF)低于非呼吸组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 以呼吸系统症状为主的RP缺乏特异性的确诊手段,但结合CT、纤支镜、肺功能等检查手段可提供呼吸系统早期受累的证据。

【关键词】 复发性多软骨炎 呼吸系统受累 早期诊断

The Characteristics of Imaging, Fiber-bronchoscope and Pulmonary Function Testing of Relapsing Polychondritis Patients with Respiratory Symptoms LIU Zhi-hui, YANG Yuan, LIU Yi[△]. *Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: yi2006liu@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the characteristics of clinical manifestation, imaging, fiber-bronchoscope finding and pulmonary function testing in the patients of relapsing polychondritis with respiratory symptoms. **Methods** The clinical data of 33 patients with RP in West China Hospital of Sichuan University from May 2007 to May 2017 were analyzed retrospectively. The patients were divided into respiratory group (21 cases) and non-respiratory group (12 cases) based on whether the respiratory symptoms were main involvement, and the data of the two groups were statistically analyzed. **Results** Among the 33 patients, the most vulnerable system was respiratory system, accounting for 63.6%. The other involvement areas were as follows: ears 48.5%, joints 30.3%, skin 15.2%, noses and eyes 12.1% respectively. The chief complaints in the respiratory group were cough, polypnea, and fever. The major manifestations of the non-respiratory group were pain and swelling of ears and nose, joints. CT showed that the wall of trachea and main bronchus were thickened, calcified, and narrowed in 13 cases (61.9%) of the respiratory group. while 3 patients (25.0%) found thickened bronchus wall without bronchostenosis in non-respiratory group. Bronchoscopy showed that 86.7% (13/15) of the patients were found airway abnormal in the respiratory group, and none of the patients in the non-respiratory group had. In the test of pulmonary function, the respiratory group had lower one second forced expiratory volume (FEV1), [FEV1/ forced vital capacity (FVC)] and peak expiratory flow (PEF), and all the differences were significant ($P<0.05$). **Conclusion** CT, bronchoscopy, and pulmonary function tests could provide early evidence to diagnosis of relapsing polychondritis, which is lack of specificity of diagnosis, especially respiratory system symptom onset.

【Key words】 Relapsing polychondritis Respiratory system involvement Diagnosis

复发性多软骨炎(relapsing polychondritis, RP)是一种少见的自身免疫性疾病,可累及富含软骨组织的多个系统^[1-2],如耳、鼻、眼、气管等部位常常受累及。呼吸系统受

累是导致不良预后的主要因素^[2-3],疾病反复迁延可造成气管塌陷、呼吸困难、呼吸衰竭,严重影响患者生活质量,甚至造成死亡。但呼吸系统受累患者起病常常较隐匿,常见的临床表现为咳嗽、咳痰、干咳、气促等,缺乏特异性,容易与呼吸系统疾病混淆,如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、支气管

[△] 通信作者, E-mail: yi2006liu@163.com

哮喘等,经常确诊时已至疾病晚期阶段,往往已对患者造成了严重的器质性损害。因此,本研究通过分析 RP 患者中以呼吸系统症状为主要表现的患者的临床表现、影像学、纤支镜及肺功能特点,以此提高对疾病的进一步认识,达到早期诊断、治疗及预后判断的目的。

1 对象及方法

1.1 研究对象

纳入四川大学华西医院 2007 年 5 月至 2017 年 5 月期间确诊为 RP 的 33 例患者为研究对象。纳入标准:①患者诊断符合 MCADAM 等^[2]及之后的 RP 的诊断修订标准^[3-5];②经由主治及以上有临床经验的医生诊治。③呼吸系统受累指:有呼吸系统受累临床表现,如咳嗽、咳痰、气促,伴或不伴明显气道受累证据,同时排除发病前已患有慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、支气管扩张及其他呼吸系统疾病等。

1.2 方法

对 33 例患者的临床资料进行回顾性分析,包括患者年龄、性别、临床表现、首诊科室、实验室检查、辅助检查、治疗等情况。

本研究已获得纳入患者知情同意,并获得四川大学华西医院伦理委员会批准。

1.3 统计学方法

计数资料采用率(%)进行描述,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 33 例 RP 患者(住院 64 人次),女性 14 例,男性 19 例,发病年龄(46 ± 14.12)岁($21\sim 75$ 岁),首诊科室:风湿科 17 例,呼吸科 13 例,感染科 2 例,内分泌科 1 例。住院频次分布:风湿科 37 人次,呼吸科 20 人次,感染科 4 人次,内分泌科、眼科、耳鼻喉科各 1 人次。所有患者在我院就诊前至少有 1 次以上其他三甲医院就诊经历,平均病程(从首发症状出现至确诊时间)为(26 ± 10.5)月($10\text{ d}\sim 10$ 年);平均住院次数(1.9 ± 2.2)次($1\sim 11$ 次);平均住院时间(29 ± 42.3)d($5\text{ d}\sim 8$ 月)。累及身体多个器官系统,其中呼吸系统受累最常见,占 63.6%(21 例),其余依次为耳部 48.5%(16 例)、关节 30.3%(10 例)、皮肤 15.2%(5 例)、鼻部 15.2%(5 例),眼部受累 12.1%(4 例)、听力前庭系统受累 6%(2 例)。

2.2 两组患者临床特点比较

根据患者主要临床症状不同,将其分为呼吸组(以呼吸系统症状为主的患者)和非呼吸组。33 例患者中,呼吸组占 63.6%(21 例),以呼吸道症状为首发症状起病的占 42.4%(14/33)。呼吸组患者最常见的临床表现为反复咳嗽、咳痰伴气促、发热,喉部受累者(2 例)表现为咳嗽、声音嘶哑,并发肺部感染者(16 例)有呼吸困难表现(3 例);而非呼吸系

统症状组患者(12 例,36.4%)主要以耳、鼻、关节受累为主,以受累部位肿胀、疼痛为显著临床表现,可伴有软骨结构萎缩、塌陷、关节肿痛变形。

2.3 两组患者并发症比较

呼吸组患者并发症主要为肺部感染(76.2%,16/21),且这 16 例患者均反复出现感染并多次住院治疗,非呼吸组 3 例肺部感染(25.0%,3/12),两组肺部感染率差异有统计学意义($P=0.04$);呼吸组患者合并糖尿病 1 例,合并高血压 4 例,合并干燥综合征 1 例;非呼吸组患者合并糖尿病 1 例,合并高血压 3 例,血管炎 2 例,白塞氏病 1 例。

2.4 两组患者实验室检测结果比较

见表 1。两组患者白细胞(WBC)、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)升高比例及抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)与抗核抗体(ANA)阳性率差异无统计学意义。

表 1 实验室指标/(例数)
Table 1 Laboratory index/(case)

Index	Respiratory group (n=21)	Non-respiratory group (n=12)
ANCA positive	10.0 (2/20)	8.3 (1/12)
ANA positive	10.0 (2/20)	16.7 (2/12)
ESR increased	75.0 (15/20)	100.0 (12/12)
CRP increased	66.7 (12/18)	66.7 (6/9)
WBC increased	19.0 (4/21)	50.0 (6/12)

The actual number of check cases and the number of exceptions for the index in brackets; ESR: Erythrocyte sedimentation rate, Normal $<21\text{ mm/h}$; CRP: C reactive protein, Normal $<5\text{ mg/L}$; WBC: White blood cell, Normal range $(3.5\sim 9.5)\times 10^9\text{ L}^{-1}$; ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody; ANA: Antinuclear antibody

2.5 特殊检查

2.5.1 RP 患者影像学表现 33 例患者均做了 CT 检查,呼吸组 21 例患者中 13 例(61.9%)有气道受累,主要表现为气管及主支气管壁增厚、钙化,管腔变窄,见图 1。16 例患者出现肺部炎症,表现为肺纹理增粗、纤维条索影、斑块影等特点,其中 2 例伴有肺间质纤维。5 例患者伴有肩胛骨或肋骨骨密度欠均匀、骨质增生等。而非呼吸组患者中仅 3 例患者(25.0%)提示支气管管壁增厚伴轻度肺部炎症表现,但无气道狭窄、塌陷、软骨环消失等改变。3 例呼吸道受累患者(呼吸组)进行了全身骨显像检查,结果提示双耳、鼻中隔、喉、气管支气管及双侧肋软骨代谢增高灶,倾向考虑 RP 可能。

2.5.2 纤支镜表现 呼吸组患者中有 15 例行纤维支气管镜或喉镜检查,其中 86.7%(13/15)的患者检查结果异常,其中显示气管软骨环结构消失 12 例,黏膜肿胀、肥厚 11 例,气管管腔不同程度变窄 9 例,各级支气管狭窄、塌陷 12 例,声带麻痹 1 例,气道脓性分泌物 3 例,无异常 2 例。见图 2。非呼吸组患者中 5 例接受纤支镜检查,均无气道管腔异常。两组均有 1 例行气管软骨活检,结果均提示纤维、软骨组织慢性炎症,炎性细胞浸润。

2.5.3 肺功能 33 例患者中有 7 例行肺功能检查,呼吸组 4 例,非呼吸组 3 例,结果显示,呼吸组患者一秒用力呼气容积(FEV1)、[FEV1/用力肺活量(FVC)]%和峰值呼气流速

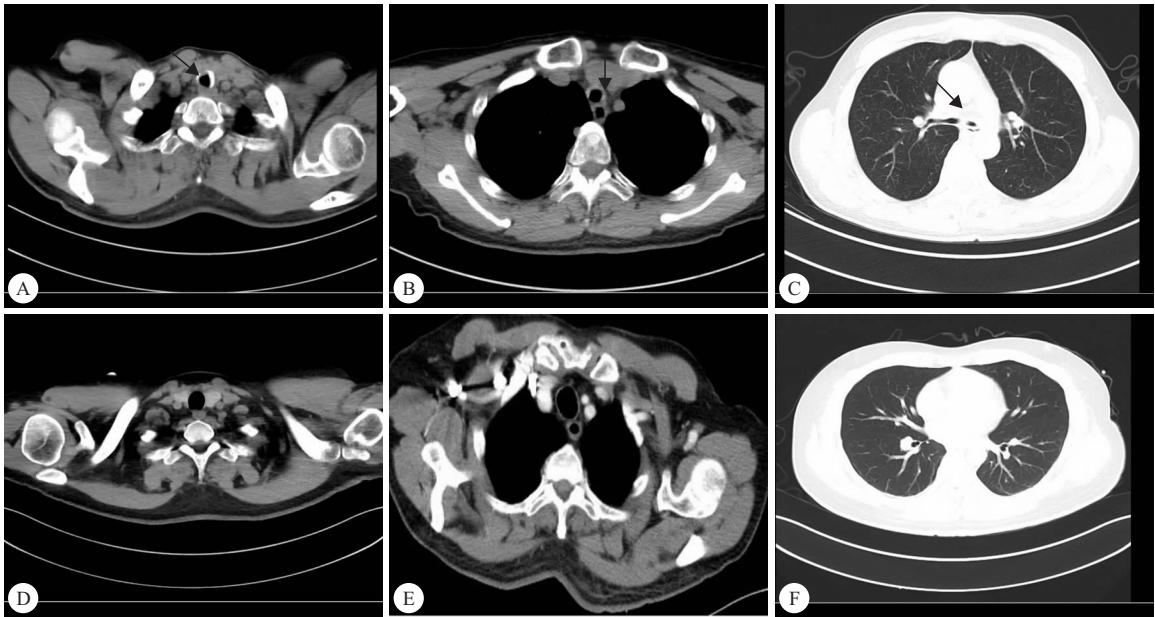


图 1 RP 患者呼吸道受累及未受累者 CT 图像

Fig 1 CT images of RP patients with respiratory tract involvement and unaffected

A, B and C were the CT images of the patients with respiratory tract involvement, showing the stenosis (↑) of the cervical and thoracic parts of trachea, the thickening and stenosis of the tracheal wall and the left and right main bronchus; D, E, and F pictures are normal airway images

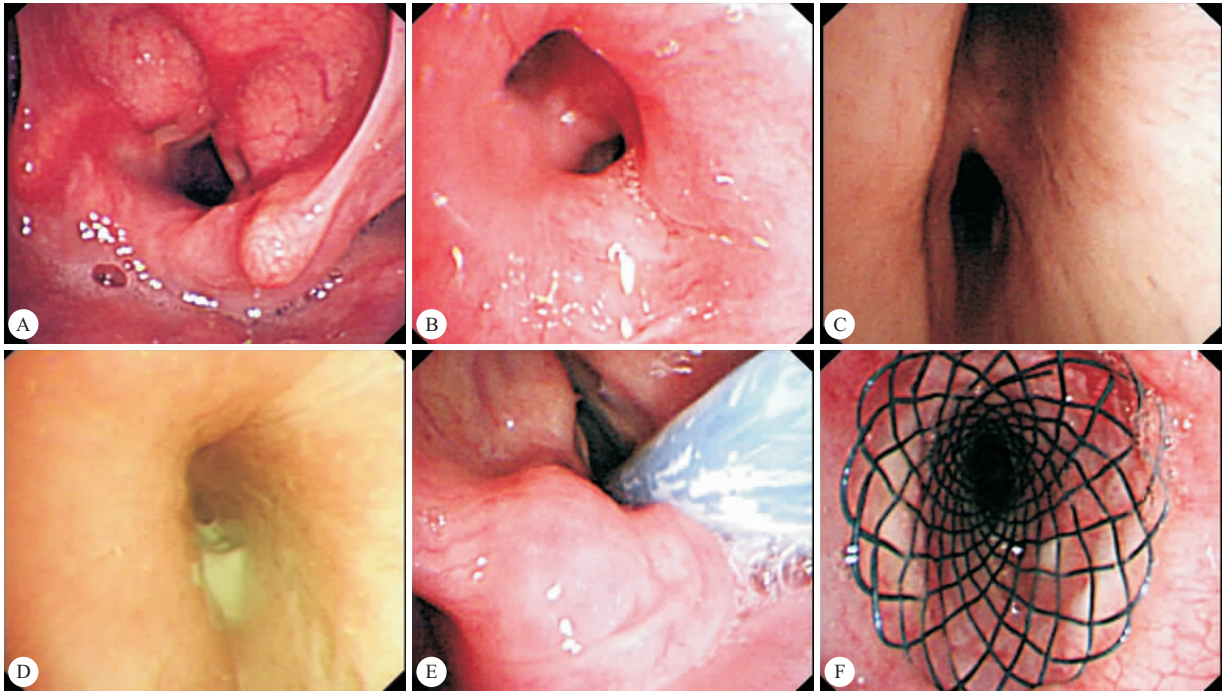


图 2 RP 患者呼吸道受累纤支镜表现

Fig 2 Performance of bronchoscopy in RP patients with respiratory tract involvement

A, B and C showed swelling and thickening of trachea and bronchial mucosa at various levels, and trachea and cartilage rings were blurred and disappeared; D showed that the cartilage ring disappeared, and the bronchial lumen was narrow with a large number of purulent secretions; E and F showed the placement of bronchoscopy in patients with tracheal collapse

(PEF) 低于非呼吸组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。最大呼气至 25%、50%、75% 时呼气的流量值(MEF25、MEF50、MEF75)、FVC、一氧化碳弥散量(DLCO)两组患者差异无统计学意义。7 例患者肺弥散功能均正常。见表 2。

表 2 呼吸组与非呼吸组患者肺功能结果比较
Table 2 Comparison of pulmonary function results between the respiratory group and the non-respiratory group

Index	Respiratory group (n=4)	Non-respiratory group (n=3)
FVC/L	2.50±0.58	3.33±0.58
FEV1/L	1.06±0.56*	2.25±0.66
(FEV1/FVC) / %	41.20±12.89*	74.42±8.57
PEF/(L/s)	1.47±0.56*	6.32±2.38
MEF75/(L/s)	0.99±0.62	4.10±2.34
MEF25/(L/s)	0.41±0.46	0.99±0.59
MEF50/(L/s)	0.74±0.60	2.26±1.21
(MEF75/25)/(L/s)	0.65±0.60	1.89±1.08
DLCO/[mL/(mmHg·min ⁻¹)]	17.88±4.91	21.53±6.86

FVC: Forced vital capacity; FEV1: Forced expiratory volume in one second; PEF: Peak expiratory flow; MEF75: Forced expiratory vital capacity 75% of the moment bit of gas flow; MEF25: Forced expiratory vital capacity 25% of the moment bit of gas flow; MEF50: Forced expiratory vital capacity 50% of the moment bit of gas flow; DLCO: Diffusion capacity for carbon monoxide of the lung; * $P<0.05$, vs. non-respiratory group

2.6 其他检查

2 例呼吸组患者行耳鼻软骨活检,结果显示纤维组织内较多淋巴细胞浸润、纤维及软骨组织慢性炎症;4 例呼吸组患者心脏超声提示异常,主要表现为:升主动脉增宽、室间隔增厚、卵圆孔未闭、三尖瓣及肺动脉瓣反流(轻度)。

2.7 治疗及预后

33 例患者中,31 例均接受糖皮质激素治疗,21 例使用免疫抑制剂,2 例使用生物制剂。呼吸组患者中有 2 例拒绝使用激素,1 例因呼吸困难进行了气管切开术,联合激素及免疫抑制剂治疗后病情好转,1 例因气管塌陷使用有创呼吸机辅助治疗并安置人工支架,3 例进行了环磷酰胺冲击治疗(0.8 g/次~1 g/次),16 例患者联合使用抗生素,19 例患者经治疗后病情好转,2 例因拒绝接受激素及免疫抑制剂治疗自动出院。

而非呼吸组患者均接受了糖皮质激素的治疗,其中 1 例因合并白塞氏病,进行了 500 mg 甲强龙联合 800 mg 环磷酰胺冲击治疗,并联用了环孢素及阿达木单抗。糖皮质激素、免疫抑制剂的选择及用量与呼吸组患者无明显差别,12 例患者预后均良好。

3 讨论

目前多数学者认为 RP 是一累及全身多系统的自身免疫性疾病,发病率低,约 $0.71/10^6 \sim 3.5/10^6$,有报道显示在高加索人群中发病率较高^[6],发病机制尚不清楚^[1,5]。LONGO 等^[3]认为,它的发病与血管炎的发生及人类白细胞抗原 DR4 聚体(HLA-DR4)密切相关。发病年龄可分布在

各个年龄阶段,但高峰年龄集中于 40~50 岁阶段。本组患者中,发病平均年龄为 46.9 岁,总体男女发病比例为 0.7:1,与先前研究报道一致^[1-3,5,7],但也有部分报道显示男女发病比例可达到 1:3^[3,6,8-10]。

本病较常受累的部位依次为呼吸系统、耳鼻、关节、眼、皮肤等,而心血管系统、肾脏、神经系统则比较少见^[2,5,7,11-15]。本研究显示,受累分布最多的是呼吸系统(63.6%),最常见的表现为咳嗽、咳痰、气促、呼吸困难等,并且有 14 例患者以呼吸系统症状为首发症状。但由于复发性多软骨炎缺乏特异性的确诊手段,虽然实验室指标中白细胞计数、血沉、C-反应蛋白等炎性指标及免疫抗体如 ANCA、ANA 均有一定程度升高,提示有炎症反应发生,但不具有特异性($P>0.05$),容易与呼吸系统疾病混淆,需与支气管哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、感染、肿瘤及类风湿关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮等其他免疫相关疾病鉴别。这部分患者,常常是在常规抗感染治疗效果不佳的情况下或合并耳鼻等部位软骨受累时才被确诊,此时疾病往往已进展到后期,预后不良。故 MARCHIOR 等^[16]提出应把 CT 作为 RP 主要的诊断手段。本研究中,呼吸组患者气道明显受累(CT 异常 61.9%、纤支镜异常 86.7%),在 CT 结果中,气道受累可表现为气管、主支气管及各级支气管管腔狭窄、管壁增厚、钙化,而纤支镜则可以出现为各级支气管软骨环结构消失、黏膜增厚肿胀、管腔狭窄或塌陷等典型临床表现,同时伴有大量黏液对气道的阻塞。此外,与非呼吸组患者比较,呼吸组患者的肺功能受损更明显,FEV1、FEV1/FVC、PEF 等可判断是否有阻塞性呼吸功能障碍及受损程度指标下降明显,常常为中重度及以上、以阻塞性为主的混合性通气功能障碍。通过两组患者比较分析得出结论,在反复发生的肺部感染,且抗生素联合治疗效果不佳,并同时伴有肺功能中度以上下降的时候,我们应该高度考虑诊断 RP 并及时开始治疗。

本研究中,治疗方案在糖皮质激素及免疫抑制剂的选择上两组无明显差别,一线用药首选均为糖皮质激素,单用或可联用其他免疫抑制剂(如甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素、羟氯喹、硫唑嘌呤等),但呼吸组患者往往需要常规使用二三线抗生素进行抗感染治疗,当气道受累严重时,还可进行气管切开、支气管支架安置等对症治疗,这与文献报道^[1,5,8,11-12]一致,同时,激素及免疫抑制剂应答不佳时还可选用生物制剂进行治疗^[12,17-18]。

总之,RP 作为一种少见的自身免疫性疾病,可累及全身多个系统,尤其是累及呼吸系统时,缺乏直观的、典型的临床表现,以及没有特异敏感的实验室指标,往往容易导致误诊,导致患者病情加重,预后不良。除提高临床医生的诊疗意识以外,CT 及纤支镜可早期、及时、直观的提供疾病累及的证据,通过纤支镜,还可以进一步提取气管软骨内膜进行病理活检,全身骨显像检查,病变部位可有异常核素浓聚灶,对诊断均具有提示意义,但费用较昂贵,因此,从经济、安全、接受度等方面考虑,CT 及纤支镜检查已经成为 RP 患者目前的

主要诊断手段。尤其是症状轻微或不明显的患者,CT 已被作为首选的非侵入性检查^[3,6-8,12,16]。

关于 RP 目前尚缺乏大规模随机对照试验,本研究作为回顾性的临床分析研究由于样本量及部分病历资料不够全面,尚存在许多局限性,但仍希望通过此回顾性分析提高临床医生的诊治意识,改善 RP 患者的不良预后。

参 考 文 献

[1] LAHMER T, TREIBER M, VON WERDER A, *et al.* Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev*,2010,9(8):540-546.

[2] MCADAM LP, O’HANLAN MA, BLUESTONE R, *et al.* Relapsing poly-chondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*,1976,55(3):193-215.

[3] LONGO L, GRECO A, REA A, *et al.* Relapsing polychondritis: a clinical update. *Autoimmun Rev*,2016,15(6):539-543.

[4] DAMIAM JM, LEVINE HL. Relapsing polychondritis: report of ten cases. *Laryngoscope*,1979,89 (6 Pt 1):929-946.

[5] SMYLIE A, MALHOTRA N, BRASSARD A. Relapsing polychondritis: a review and guide for the dermatologist. *Am J Clin Dermatol*,2017,18(1):77-86.

[6] CANTARINI L, VITALE A, BRIZI MG, *et al.* Diagnosis and classification of relapsing po-lychondritis. *J Autoimmun*, 2014,48-49:53-59[2017-08-20]. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.026>.

[7] LIN DF, YANG WQ, ZHANG PP, *et al.* Clinical and prognostic characteristic of 158 cases of Relapsing polychondritis and review of the literatur. *Rheumato Int*, 2016,36(7):1003-1009.

[8] KENT PD, MICHET CJ, Jr, LUTHRA HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*,2004,16(1):56-61.

[9] GLEICHER N, BARAD DH. Gender as risk factor for

autoimmune diseases. *J Autoimmun*,2007,28(1):1-6.

[10] HEWAGAMA A, RICHARDSON B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun*,2009,33(1):3-11.

[11] CHANG SJ, LU CC, CHUNG YM, *et al.* Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis. *J Chin Med Assoc*,2005,68(6):279-282.

[12] MATHIAN A, MIYARA M, COHEN-AUBART F, *et al.* Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2016,30(2):316-333.

[13] JEON CH. Relapsing polychondritis with central nervous system involvement: experience of three different cases in a single center. *J Korean Med Sci*,2016,31(11):1846-1850.

[14] GARCIA-EGIDO A, GUTIERREZ C, DE LA FUENTE C, *et al.* Relapsing polychondritis-associated meningitis and encephalitis: response to infliximab. *Rheumatology (Oxford)*,2011,50(9):1721-1723.

[15] ARNAUD L, DEVILLIERS H, PENG SL, *et al.* The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev*,2012,12(2):204-209.

[16] MARCHIORI E, PENHA D, ZANETTI G. The role of computed tomography in the diagnosis of relapsing polychondritis. *Arch Bronconeumol*,2017,53(11):654[2017-08-20]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.014>.

[17] LIU L, LIU S, GUAN W, *et al.* Efficacy of tocilizumab for psychiatric symptoms associated with relapsing polychondritis: the first case report and review of the literature. *Rheumatol Int*,2016,36(8):1185-1189.

[18] SHIMIZU H, NISHIOKA H. Successful treatment with tocilizumab for refractory scleritis associated with relapsing polychondritis. *Scand J Rheumatol*,2017,46(5):418-419.

(2018-05-09 收稿,2018-08-17 修回)
编辑 沈 进