

早期一线联合托法替布治疗重症抗黑色素瘤分化相关基因 -5 抗体阳性皮炎相关快速进展型间质性肺炎 1 例并文献复习

谢姿 罗群

作者单位: 516621 广东汕尾, 中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院呼吸内科(谢姿)
510120 广东广州, 广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科间质性肺病组(罗群)
通信作者: 谢姿, Email: xiezi1124@163.com
DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.024

【摘要】 目的 报告 1 例联合托法替布治疗有效的重症抗黑色素瘤分化相关基因 -5 抗体阳性皮炎相关快速进展型间质性肺炎(抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD)病例, 并进行文献复习, 了解联合托法替布对重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 的有效性。**方法** 采用自身前后对照研究方法, 介绍 2020 年 1 月 23 日广州医科大学附属第一医院收治的 1 例重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者的诊治经过及随访资料。以“快速进展型间质性肺炎、MDA5、皮炎、托法替布”为主题检索 Medline 数据库, 评估联合托法替布治疗抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 以及重症亚组患者的应用价值。**结果** 患者为 49 岁男性, 因“皮疹、乏力 1 月余, 呼吸困难 1 d”入院, 特征性体征为 Gottron 征、Gottron 疹, 高分辨率计算机断层扫描(HRCT)提示双肺多发磨玻璃影和实变。患者入院 2 d 接受小潮气量肺保护机械通气治疗, 给予甲泼尼龙(2.22 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗后间质性肺炎缓解, 因并发消化道大出血停药, 半个月后间质性肺炎急性加重, 予甲泼尼龙(0.56 mg·kg⁻¹·d⁻¹)联合托法替布(10 mg/d)综合治疗, 间质性肺炎逐渐缓解, 成功脱机拔管, 4 个月后患者间质性肺炎明显缓解。分析 9 例联合托法替布治疗抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 病例, 间质性肺炎的缓解率为 55.6%, 病死率为 37.5%, 对照组病死率为 84.6%; 重症亚组的间质性肺炎缓解率为 33.3%, 病死率为 50.0%。**结论** 联合托法替布治疗抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD, 患者病死率明显下降, 但对重症患者的治疗有效率明显下降, 早期一线联合托法替布以及早期肺保护策略可能有助于改善预后。

【关键词】 快速进展型间质性肺炎; 皮炎; 人黑色素瘤分化相关基因 -5; 托法替布; 机械通气

Early first line combination of Tofacitinib for severe anti-melanoma differentiation associated gene-5 positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease: a case report and literature review

Xie Zi, Luo Qun. Department of Respiratory Medicine, Shenshan Medical Center, Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Shanwei 516621, Guangdong, China (Xie Z); Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Interstitial Pulmonary Disease Group, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China (Luo Q)

Corresponding author: Xie Zi, Email: xiezi1124@163.com

【Abstract】 Objective To report a case of severe anti-melanoma differentiation associated gene-5 antibody positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease (anti-MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD), treated effectively with combination therapy of Tofacitinib, and review the literature to understand the effectiveness of combination therapy of Tofacitinib on severe anti-MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD. **Methods** Using self controlled study method, the diagnosis, treatment and follow-up data of a patient with severe anti-MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD admitted to the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University on January 23, 2020 were introduced. The Medline database was searched with the keywords or medical subject headings of "rapidly progressive interstitial lung disease, melanoma differentiation-associated gene 5, dermatomyositis and Tofacitinib" to evaluate the application value of combination therapy of Tofacitinib in the treatment of anti-MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD and severe subgroups. **Results** The patient was a 49-year-old male admitted in hospital due to "rash, fatigue for over a month, dyspnea on exertion for 1 day". The characteristic signs were Gottron's sign and Gottron's papules. High resolution computed tomography (HRCT) showed multiple ground glass opacity and consolidation in bilateral lungs, with middle and lower lung predominance. The patient was intubated and low tidal volume mechanical ventilation was performed 2 days after admission, and interstitial pneumonia was relieved after receiving methylprednisolone (2.22 mg·kg⁻¹·d⁻¹)

prescription. Due to concurrent gastrointestinal bleeding, medication was stopped. As a result, the interstitial pneumonia worsened half a month later. Methylprednisolone ($0.56 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) combined with Tofacitinib (10 mg/d) was prescribed and the interstitial pneumonia gradually relieved. The patient was successfully weaning, after 4 months, interstitial pneumonia significantly improved. Analysis of 9 cases of anti-MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD with combination therapy of Tofacitinib showed a interstitial pneumonia remission rate of 55.6% and a mortality rate of 37.5%, while the mortality in control group was 84.6%. The interstitial pneumonia remission rate of severe subgroup was 33.3%, and the mortality rate was 50.0%. **Conclusion** Combination therapy of Tofacitinib might have the potential to improve prognosis in patients with anti-MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD, but the efficacy is lower in severe cases.

【Key words】 Rapidly progressive interstitial lung disease; Dermatomyositis; Melanoma differentiation associated gene-5; Tofacitinib; Mechanical ventilation

抗黑色素瘤分化相关基因-5 抗体阳性皮肌炎相关快速进展型间质性肺炎(anti-melanoma differentiation associated gene-5 antibody positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease, 抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD) 发病急, 病情进展迅速, 主要的病理类型为弥漫性肺泡损伤, 通常对大剂量糖皮质激素及传统的免疫抑制剂治疗反应较差, 尽管早期诊断并给予强化免疫抑制治疗, 病死率仍高达 80%^[1], 接受机械通气患者重症监护病房(intensive care unit, ICU)病死率较高^[2]。已有文献报道, 早期一线给予托法替布(每日 10 mg)联合糖皮质激素治疗临床无肌病性皮肌炎(clinically amyopathic dermatomyositis, CADM)相关间质性肺炎, 预后明显改善: 联合托法替布治疗组 6 个月存活率为 100%, 对照组存活率为 78%^[3]。与此类似, 二线联合托法替布也可明显降低难治性抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 的病死率^[4]。然而, 对接受机械通气的重症患者, 联合托法替布治疗能否改善预后尚不清楚。本研究介绍 1 例联合托法替布治疗有效的重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 病例并进行文献复习, 了解联合托法替布治疗重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 的价值, 现报告如下。

1 病例资料

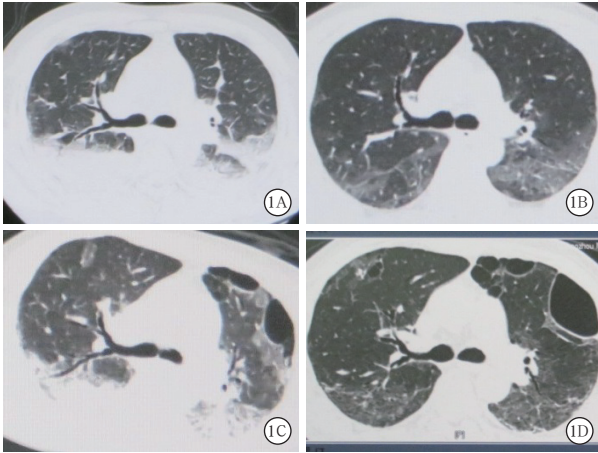
患者男性, 49 岁, 身高 176 cm, 体质量 72 kg, 因“皮疹、乏力 1 月余, 呼吸困难 1 d”于 2020 年 1 月 23 日在广州医科大学附属第一医院急诊科就诊。入院前 1 月余患者发现双侧指间关节伸面、眶周紫红色皮疹及双下肢乏力, 随后出现平地快步行走或上楼梯时气促; 无发热、咯血、胸痛、雷诺现象以及关节和肌肉疼痛。给予中药治疗和抗感染治疗均无效, 入院前 1 d 呼吸困难, 面罩吸氧 8~10 L/min, 脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)为 92%。患者既往体健, 吸烟 2 年, 每日 10 支, 戒烟 7 年。

查体: 体温 36.8 °C, 脉搏 111 次/min, 呼吸频率 22 次/min, 血压 140/90 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa),

SpO₂ 90%。可见向阳疹、Gottron 征、Gottron 疹、技工手; 意识清楚; 双瞳孔等大等圆, 结膜无苍白、黄染、水肿; 唇发绀; 气管居中, 颈静脉无怒张; 无桶状胸, 双下肺闻及湿啰音; 心界不大, 心率 111 次/min, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音; 腹软, 无压痛, 肝脾不大; 双下肢无水肿。

辅助检查: C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 61.1 mg/L。血气分析: pH 值 7.446, 动脉血氧分压(arterial oxygen pressure, PaO₂) 65.4 mmHg, 动脉血二氧化碳分压(arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂) 30.3 mmHg, 碳酸氢根(HCO₃⁻) 20.5 mmol/L。血常规: 白细胞计数(white blood cell count, WBC) $6.7 \times 10^9/\text{L}$, 淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM) $0.5 \times 10^9/\text{L}$, 单核细胞计数(monocyte count, MON) $1.1 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) 111 g/L, 血小板计数(platelet count, PLT) $179 \times 10^9/\text{L}$ 。肝功能指标: 丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT) 54 U/L, 白蛋白(albumin, Alb) 29.1 g/L。心肌酶谱: 肌酸激酶(creatine kinase, CK) 325.7 U/L, 肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB) 31.0 U/L, 乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH) 425.6 U/L, 心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI) 0.07 μg/L, 肌红蛋白 81.0 μg/L。降钙素原(procalcitonin, PCT) 0.25 μg/L。肾功能指标、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) 正常。呼吸道病原体免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM) 九项阴性。新型冠状病毒核酸检测阴性。胸部 CT: 双肺多发斑片状影, 右中肺、双下肺实变, 其内见支气管气相。见图 1A。

诊治经过(图 2): 考虑社区获得性肺炎, 给予序贯面罩高流量吸氧、无创呼吸机辅助通气, 头孢哌酮舒巴坦、奥司他韦抗感染治疗。1 月 24 日夜间患者呼吸困难加重, SpO₂ 为 88%, 排除新型冠状病毒感染后, 行气管插管并收入呼吸与危重症医学科重症医学部。气管插管后氧合指数为 181.64 mmHg, 呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) 为



注：抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 为抗黑色素瘤分化相关基因 -5 抗体阳性皮肌炎相关快速进展型间质性肺炎；1A 为 1 月 23 日双肺实变；1B 为 2 月 6 日甲泼尼龙治疗后双肺病灶明显吸收；1C 为 3 月 17 日间质性肺炎急性加重，双肺多发实变、磨玻璃影，左上肺出现肺大泡；1D 为 5 月 22 日甲泼尼龙联合托法替布治疗后间质性肺炎明显吸收

图 1 1 例抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者胸部 CT 变化

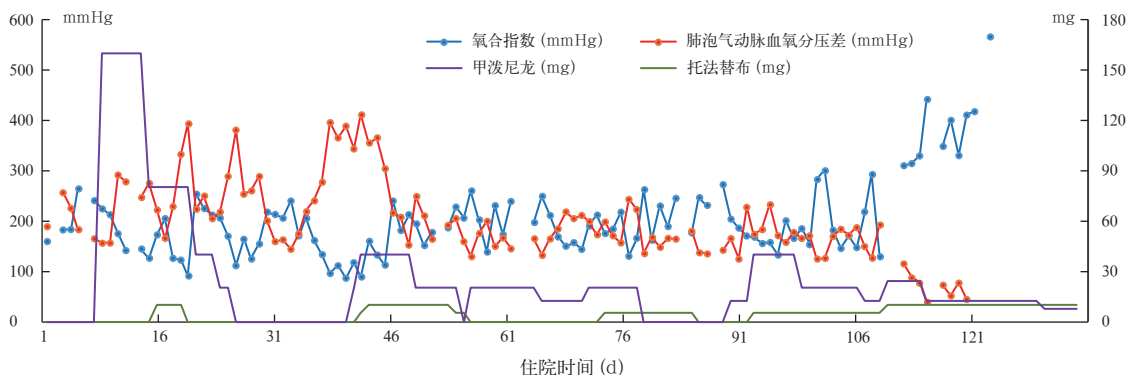
8 cmH₂O (1 cmH₂O ≈ 0.098 kPa), 吸入氧浓度 (fraction of inspired oxygen, FiO₂) 55%。不能排除感染, 给予美罗培南联合奥司他韦抗感染治疗, 给予有创正压机械通气 (实施肺保护通气策略)、镇痛、镇静等治疗。1 月 29 日抗核抗体谱: 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 39.64 kU/L, 抗 SS-A 抗体可疑阳性, 抗 Jo-1 抗体可疑阳性, 抗 Ro52 抗体强阳性 (+++)。抗中性粒细胞胞质抗体 (anti-antineutrophilic cytoplasmic antibody, cANCA) 阴性, 抗中性粒细胞核周抗体 (anti-antineutrophilic perinuclear antibody, pANCA) 阴性。血管炎三项阴性; 免疫八项正常; 血清铁蛋白 > 2 000 μg/L。考虑结缔组织病相关间质性肺炎, 1 月 30 日静脉给予甲泼尼龙 160 mg/d、Ig 10 g/d。2 月 6 日肌炎自身抗体谱报告提示抗 MDA5 抗体 IgG 阳性 (+), 修正诊断: 抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD。2 月 6 日胸部 CT 显示双肺实变影明显吸收 (图 1B)。

2 月 7 日患者氧合指数一度升高到 205 mmHg (PEEP 6 cmH₂O, FiO₂ 40%)。抗 Ro52 抗体下降到 2+, CK 下降到 134.9 U/L, 血清糖化糖链抗原 -6 (Krebs von den Lungen-6, KL-6) 733 U/L。甲泼尼龙逐渐减量维持治疗 (图 2)。期间患者体温逐渐升高, 气道内黄色脓性分泌物逐渐增多, 氧合指数一度下降, 2 月 10 日 PCT 开始升高到 1.26 μg/L, 多次血常规提示三系减少 (表 1), 系列气道分泌物病原学检测结果依次为

表 1 抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者两阶段治疗前后临床资料比较

指标和项目	第一阶段 (甲泼尼龙)		第二阶段 (联合托法替布)	
	治疗前	治疗后 (d)	治疗前	治疗后 (d)
WBC (× 10 ⁹ /L)	6.7	3.9 (d23)	9.8	3.1 (d15)
NEU (× 10 ⁹ /L)	5.0	3.2 (d23)	8.20	2.9 (d15)
LYM (× 10 ⁹ /L)	0.5	0.3 (d23)	0.8	0.1 (d15)
Hb (g/L)	111	64 (d23)	72	87 (d15)
PLT (× 10 ⁹ /L)	179	56 (d23)	228	58 (d15)
PCT (ng/mL)	0.25	2.43 (d15)	0.16	0.5 (d11)
氧合指数 (mmHg)	181.64	205 (d9)	85.57	211.25 (d6)
PEEP (mmHg)	8	6 (d9)	10	5 (d6)
FiO ₂ (%)	55	40 (d9)	70	40 (d6)
CK (U/L)	325.7	134.9 (d14)	34.1	22.1 (d32)
LDH (U/L)	425.6	704.7 (d14)	538.9	490.1 (d32)
铁蛋白 (μg/L)		> 2 000	> 2 000	> 2 000
KL-6 (kU/L)		733 (d9)	1 656	1 030 (d22)
IL-6 (ng/L)	14.66	81.18 (d12)	295.81	18.07 (d15)
ANA (kU/L)	39.64	61.34 (d14)		29.78 (d13)
其他治疗	免疫球蛋白、因急性肾损伤及心力衰竭给予 CRRT、输血		免疫球蛋白、治疗期间同时给予 CRRT、输血	
继发感染	肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌、曲霉菌、巨细胞病毒		巨细胞病毒、鲍曼不动杆菌	
其他并发症	三系减少、消化道大出血 (回盲部出血)、休克、急性肾损伤、心力衰竭		三系减少、消化道出血 (回盲部出血)、心力衰竭、纵膈气肿、左上肺大泡	

注：抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 为抗黑色素瘤分化相关基因 -5 抗体阳性皮肌炎相关快速进展型间质性肺炎, WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, PCT 为降钙素原, PEEP 为呼气末正压, FiO₂ 为吸入氧浓度, CK 为肌酸激酶, LDH 为乳酸脱氢酶, KL-6 为涎液化糖链抗原 -6, IL-6 为白细胞介素 -6, ANA 为抗核抗体, CRRT 为连续性肾脏替代治疗; 1 mmHg ≈ 0.133kPa; 空白代表无此项



注：抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 为抗黑色素瘤分化相关基因 -5 抗体阳性皮肌炎相关快速进展型间质性肺炎; 1 mmHg ≈ 0.133kPa

图 2 1 例抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者治疗过程及氧合指数、肺泡气动脉血氧分压差变化

延长耐瑟球菌〔支气管肺泡灌洗液病原体宏基因组高通量测序 (bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing, BALF mNGS)〕、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌。肺泡灌洗液半乳甘露聚糖抗原 (galactomannan test, GM 试验) 增高 (0.914 μg/L)、血巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)-DNA 增高 (2 月 24 日 7.49×10^3 拷贝 /mL)。考虑合并肺炎, 结合病原学药敏结果, 调整抗菌药物 (美罗培南、万古霉素、伏立康唑、更昔洛韦) 治疗。2 月 14 日患者出现消化道大出血、休克, 考虑与激素有关, 停止激素半个月, 期间因急性肾损伤、心力衰竭给予连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)。停药后患者氧合指数进行性下降 (图 2), 3 月 1 日氧合指数为 85.57 mmHg (PEEP 10 cmH₂O, FiO₂ 70%), 床旁胸片提示双肺渗出增多, 血清 IL-6 (295.81 ng/L)、KL-6 (1 656 kU/L) 增高, 考虑间质性肺炎进展。于 3 月 4 日启动第二阶段 RP-ILD 强化治疗 (图 2): 口服托法替布 5 mg, 每日 2 次; 甲泼尼龙 40 mg/d 静脉滴注; 静脉注射丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 20 g/d 等。3 月 9 日氧合指数升高到 211.25 mmHg (PEEP 5 cmH₂O, FiO₂ 40%)。第二次强化治疗后, 患者再次反复出现下消化道出血, 短期内暂停治疗 (图 2)。内镜下治疗及介入栓塞治疗无效, 4 月 8 日行“腹腔镜辅助回盲部切除术 + 升结肠及回肠远端双腔造口术”。围术期停药后间质性肺炎再次加重, 给予托法替布 10 mg/d 联合甲泼尼龙 40 mg/d 强化间质性肺炎治疗 (图 2), 间质性肺炎缓解, 氧合指数逐渐恢复正常。有创正压机械通气 92 d 后患者成功脱机拔管, 治疗 103 d 后转出

ICU。治疗 4 个月后双肺病变逐渐吸收 (图 1D), 患者出院, 给予托法替布 10 mg/d 以及甲泼尼龙 8 mg/d 维持治疗。

2 文献复习

2.1 文献检索 采用“快速进展型间质性肺炎、皮肌炎、MDA5、托法替布”为主题检索 Medline 数据库, 排除青少年型皮肌炎相关间质性肺炎后, 包括本例患者在内, 共纳入 9 例抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 病例进行分析, 其中亚洲 8 例, 欧洲 1 例; 男性 4 例, 女性 5 例; 明确报告机械通气 3 例。8 例患者影像学表现为弥漫性肺泡损伤可能, 1 例为机化性肺炎; 7 例初始治疗均为三联免疫抑制剂治疗。托法替布使用时机为二线治疗, 本例使用时机为一线治疗。见表 2。纳入 13 例重症病例作为对照组进行分析。

2.2 联合托法替布治疗抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 的疗效分析及临床特征 9 例联合托法替布治疗的患者间质性肺炎缓解率为 55.6% (5/9), 病死率为 33.3% (3/9), 排除 1 例因双肺移植治疗而存活的病例, 联合托法替布治疗组病死率为 37.5% (3/8), 而未联合托法替布治疗组病死率为 84.6% (11/13)。

2.3 联合托法替布对重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 的治疗价值 包括本例在内共纳入 9 例接受机械通气治疗的重症病例进行分析, 其中 3 例联合托法替布治疗, 6 例未联合托法替布治疗。联合托法替布治疗重症组的间质性肺炎缓解率为 33.3% (1/3), 排除 1 例获益于双肺移植的病例, 联合托法替布重症组的病死率为 50.0% (1/2)。未联合托法替布重症组间质性肺炎缓解率为 33.3% (2/6), 病死率为 66.7% (4/6)。见表 3。

表 2 9 例联合托法替布治疗抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者文献汇总

病例	性别	年龄 (岁)	机械通气 (氧合指数)	间质性肺炎 CT 分型	初始治疗	托法替布使用时机	疗效
日本 5 例 ^[4]	2 例男性 3 例女性	男性: 43、60 女性: 60、66、74	未报告 (-)	弥漫性肺泡损伤可能	三联免疫抑制剂	二线托法替布 10 mg/d 联合三联免疫抑制	间质性肺炎缓解且存活 3 例; 联合托法替布组病死率 40%, 对照组病死率 100%
法国 1 例 ^[5]	女性	44	是 (-)	弥漫性肺泡损伤可能	甲泼尼龙、环磷酰胺、他克莫司、血浆置换	二线托法替布 10mg/d 联合免疫抑制剂、ECMO	间质性肺炎未缓解, 双肺移植后存活
中国 1 例 ^[6]	女性	58	是 (47.3 mmHg)	弥漫性肺泡损伤可能	甲泼尼龙	VV-ECMO+CRRT+ 甲泼尼龙 1 g 冲击 + 他克莫司 + 托法替布 + 尼达尼布 + IVIG	间质性肺炎无显著缓解, 死亡
本例	男性	49	是 (181.64 mmHg)	弥漫性肺泡损伤可能	甲泼尼龙 2.2 mg/kg、免疫球蛋白、托法替布 5 ~ 10 mg/d	一线托法替布 10 mg/d 联合糖皮质激素	间质性肺炎缓解, 存活
中国 1 例 ^[7]	女性	45	否 (-)	机化性肺炎	泼尼松龙 0.4 mg/(kg.d) 利妥昔单抗 1 000 mg 他克莫司 0.5 mg/d	二线托法替布 10 mg/d 联合免疫抑制剂、吡非尼酮	间质性肺炎缓解, FVC 及 DLCO 明显升高

注: 抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 为抗黑色素瘤分化相关基因 -5 抗体阳性皮肌炎相关快速进展型间质性肺炎, CRRT 为持续肾脏替代治疗, VV-ECMO 为静脉-静脉体外膜肺氧合, IVIG 为静脉注射丙种球蛋白, FVC 为用力肺活量, DLCO 为一氧化碳弥散量; 1 mmHg ≈ 0.133kPa; - 为未报告

表 3 13 例抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 未联合托法替布治疗文献汇总

病例	性别	年龄 (岁)	呼吸支持	初始治疗	调整治疗	疗效
DM-RPILD ^[8]	男性	40	IMV+ECMO	甲泼尼龙 60 mg+ 免疫球蛋白 + 利妥昔单抗 1 g	利妥昔单抗 1 g+ 血浆置换 + 环磷酰胺 750 mg, 2~3 周 1 次 + 马替麦考酚酯 1 g, 每日 2 次	间质性肺炎缓解, 存活, 1 年后 FEV1 3.06 L (78%), FVC 3.5 L (69%), DLCO (52%)
OP ^[9]	女性	63	IMV		甲泼尼龙 160 mg+ 免疫球蛋白 + 托珠单抗 + 环磷酰胺 0.2 g, 每日 1 次	间质性肺炎缓解, 机械通气 14 d, 住院 54 d
难治性 RPILD 6 例 ^[4]			未报告	三联免疫抑制剂		死亡 6 例
DM-RPILD ^[10]	女性	37	IMV	甲泼尼龙 60 mg	甲泼尼龙 + 环磷酰胺 2 mg/kg+ 免疫球蛋白	15 d 死亡
RPILD ^[10]	女性	42	IMV		甲泼尼龙 1 g+ 利妥昔单抗 500 mg	23 d 死亡
RPILD ^[11]	女性	27	IMV+VV-ECMO		甲泼尼龙 1 g+ 免疫球蛋白 + 利妥昔单抗	死亡
RPILD 2 例 ^[12]			1 例 IMV, 1 例未报告			死亡 2 例

注: 抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 为抗黑色素瘤分化相关基因-5 抗体阳性皮炎相关快速进展型间质性肺炎, IMV 为有创机械通气, DM-RPILD 为皮炎相关快速进展型间质性肺炎, VV-ECMO 为静脉-静脉体外膜肺氧合, OP 为病理提示机化性肺炎, FEV1 为 1 秒用力呼气容积, FVC 为用力肺活量, DLCO 为一氧化碳弥散量; 空白代表未提及

2.4 联合托法替布治疗的不良反应 文献及本例患者联合托法替布治疗期间的不良反应为继发三系减少 (WBC 减少、PLT 减少以及贫血), 本例三系减少是可逆的, 停药或减少药量后恢复正常; 继发巨细胞病毒感染、细菌感染、真菌感染。其他不良反应为肠穿孔等。

3 讨论

在皮炎患者的病变组织和血清样本中已经发现了 I 型干扰素及其转录产物的过表达。I 型干扰素与受体结合激活 Janus 激酶 / 信号转导和转录激活因子 (Janus kinase / signal transduction and activation of transcription, JAK/STAT) 信号通路, 使炎症因子和 MDA5 表达增加^[13]。而 MDA5 抗体滴度与病情严重程度及病死率呈正相关, 且可能与疾病的发生发展有关。早期阻断上述通路有可能使病情缓解。JAK 抑制剂通过阻断 I 型干扰素介导的 JAK/STAT 信号通路的激活下调炎症水平。托法替布是第一代广谱 JAK 抑制剂, 可阻断 IL-6 等多种细胞因子的表达。因此, 早期使用托法替布可能有助于缓解病情, 改善患者预后。然而, 对于接受机械通气的重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 病例, 其有效性尚未完全清楚, 本例是第 1 例联合托法替布治疗能够使重症病例间质性肺炎缓解且存活的病例。

本例患者通过自身前后对照研究证实联合托法替布治疗可以改善接受机械通气治疗的重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者预后, 缓解间质性肺炎症状, 并减少糖皮质激素剂量。结合文献分析可知, 联合托法替布治疗抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者, 间质性肺炎的缓解率为 55.6%, 病死率为 37.5%, 明

显低于未联合托法替布治疗组 (84.6%); 但接受机械通气的重症组, 联合托法替布治疗后, 间质性肺炎缓解率明显下降, 病死率低于未联合组。本组数据显示托法替布对重症病例的有效性低于文献报道的早期轻症病例^[3]。

重症组联合托法替布治疗的有效性明显下降, 仅本例早期气管插管、接受小潮气量肺保护机械通气策略以及一线小剂量糖皮质激素联合托法替布治疗的病例间质性肺炎缓解, 而气管插管时氧合指数明显下降的重症病例以及接受大剂量免疫抑制剂的病例则无法从中获益。

分析联合托法替布对重症病例有效性下降的原因可能如下: ① 托法替布治疗的有效性有剂量依赖性, 日本的 1 例一线托法替布联合免疫抑制剂治疗难治性皮炎相关慢性进展性间质性肺炎的资料显示, 5 mg/d 托法替布不能阻止 RP-ILD 发生, 剂量为 10 mg/d 时患者肺功能不再进一步恶化, 但影像学显示 ILD 仍缓慢进展, 加量到 20 mg/d 时 ILD 逐渐缓解^[14]。因此, 增加剂量是否能使重症病例间质性肺炎缓解仍需要进一步研究证实。② 既往文献报道, 与不良预后相关的危险因素之一为弥漫性肺泡损伤, 对文献中多例临床无肌病性皮炎相关快速进展型间质性肺炎病例进行汇总分析, 结果表明经多重免疫抑制剂治疗后, 弥漫性肺泡损伤组的病死率为 87.5% (7/8), 非特异性间质性肺炎组的病死率为 50.0% (3/6)^[15-20]。IL-8 在弥漫性肺泡损伤中具有重要作用。托法替布治疗不能抑制 IL-8 等炎症介质的信号通路, 因而不能阻止其导致的肺泡损伤。③ 可能与继发感染有关^[21], 托法替布可能更适用

于早期且氧合指数无明显下降的病例,而早期气管插管是否能改善此类病例的预后,仍需设计更加严谨的前瞻性多中心随机对照研究以进一步证实,并进一步探讨其他的发病机制及治疗方法。有文献表明,抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 的影像学特征为肺外带小叶周围密度增高影且在短期内快速进展以及出现肺泡实变,这与肺组织病理学弥漫性肺泡损伤急性期吻合^[16, 18]。识别这一影像学征象有助于预测抗 MDA5 阳性皮炎患者发生 RP-ILD,以帮助临床快速决策,早期启动联合免疫抑制剂强化治疗。

综上所述,早期联合托法替布治疗可降低重症抗 MDA5-Ab⁺-DM-RP-ILD 患者的病死率以及糖皮质激素剂量,但其有效性明显低于早期轻症病例。早期气管插管、实施肺保护通气策略可能有助于改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- ROMERO-BUENO F, DIAZ DEL CAMPO P, TRALLERO-ARAGUAS E, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50 (4): 776-790. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.007.
- PENG J M, DU B, WANG Q, et al. Dermatomyositis and polymyositis in the intensive care unit: a single-center retrospective cohort study of 102 patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0154441. DOI: 10.1371/journal.pone.0154441.
- CHEN Z, WANG X, YE S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (3): 291-293. DOI: 10.1056/NEJMc1900045.
- KURASAWA K, ARAI S, NAMIKI Y, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (12): 2114-2119. DOI: 10.1093/rheumatology/key188.
- MARCHISET A, NEUVILLE M, VOIRIOT G, et al. High-emergency lung transplantation for interstitial lung disease associated with anti-MDA5 dermatomyositis: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2021, 53 (8): 2613-2615. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.08.012.
- 王坚, 毕晶, 蒋进军. MDA5 抗体阳性皮炎伴快速进展型间质性肺病一例 [J/CD]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 4 (1): E01092-E01092. DOI: 10.3760/cma.j.cmc.2022.e01092.
- YEN T H, TSENG C W, WANG K L, et al. Combination therapy with Rituximab, Tofacitinib and Pirfenidone in a patient with rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD) due to MDA5 antibody-associated dermatomyositis: a case report [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57 (12): DOI: 10.3390/medicina57121358.
- WITKOWSKA A B, COWLEY S, DEMPSEY P, et al. Multidisciplinary approach to anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis associated with rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15 (3): DOI: 10.1136/ber-2021-246192.
- TENG F, PENG J M, WANG Q, et al. Successful treatment with tocilizumab in a patient with rapidly progressive interstitial lung disease with positive anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134 (8): 999-1000. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001235.
- MEHTA A A, PAUL T, CB M, et al. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease: report of two cases [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14 (4): e240046. DOI: 10.1136/ber-2020-240046.
- LI Z Y, GILL E, MO F, et al. Double anti-PL-7 and anti-MDA-5 positive amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease in a hispanic patient [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20 (1): 220. DOI: 10.1186/s12890-020-01256-x.
- TOKUNAGA K, HAGINO N. Dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease treated with Rituximab: a report of 3 cases in Japan [J]. *Intern Med*, 2017, 56 (11): 1399-1403. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7956.
- CROW Y J, STETSON D B. The type I interferonopathies: 10 years on [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22 (8): 471-483. DOI: 10.1038/s41577-021-00633-9.
- OHMURA S I, YAMABE T, NANIWA T. Successful dose escalation of tofacitinib for refractory dermatomyositis and interstitial lung disease with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies [J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2021, 5 (1): 76-81. DOI: 10.1080/24725625.2020.1816674.
- SUZUKI A, KONDOH Y, TANIGUCHI H, et al. Lung histopathological pattern in a survivor with rapidly progressive interstitial lung disease and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis [J]. *Respir Med Case Rep*, 2016, 19: 5-8. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.05.008.
- CHINO H, SEKINE A, BABA T, et al. Radiological and pathological correlation in anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease: rapidly progressive peribronchovascular opacities and diffuse alveolar damage [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (16): 2241-2246. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5774.
- YOSHIDA N, KAIEDA S, TOMOZOE K, et al. An autopsy case of anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive clinical amyopathic dermatomyositis complicated by rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (12): 1653-1659. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6055.
- CHINO H, SEKINE A, BABA T, et al. Interstitial lung disease with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody: rapidly progressive peribronchovascular opacity [J]. *Intern Med*, 2019, 58 (18): 2605-2613. DOI: 10.2169/internalmedicine.2328-18.
- YAMADA K, ASAI K, OKAMOTO A, et al. Correlation between disease activity and serum ferritin in clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly-progressive interstitial lung disease: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11 (1): 34. DOI: 10.1186/s13104-018-3146-7.
- MIYAZAKI E, ANDO M, MURAMATSU T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26 (3): 436-439. DOI: 10.1007/s10067-005-0147-4.
- TSENG C W, WANG K L, FU P K, et al. GAP score and CA-153 associated with one-year mortality in anti-MDA-5 antibody-positive patients: a real-world experience [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (22): 5241. DOI: 10.3390/jcm10225241.

(收稿日期: 2023-02-19)

(本文编辑: 郇文)