

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221234

· 综述 ·

以气道受累为主的复发性多软骨炎临床诊治进展

翟宋玉¹, 温树信², 王斌全³, 皇甫辉³, 郭茹燕¹, 王文静¹, 李梦露¹, 张晨³

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西白求恩医院 山西医科大学第三医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030001; 3. 山西医科大学第一医院 耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室, 山西 太原 030001)

摘要: 复发性多软骨炎(RP)是一种以软骨及富含蛋白多糖的组织受累为主的免疫性多系统疾病,该病十分罕见,临床表现因受累部位不同而差异较大,目前仍无特异性辅助检查作为有效确诊手段,临床诊断较困难,以气道受累为主的患者,可隐匿起病,症状不典型,易误诊和漏诊,但气道受累时病情进展较快,晚期出现喉气管狭窄时治疗相当棘手且预后不佳,给气道管理带来了更大的挑战,因此针对气道受累的RP患者,临床医生应尽可能鉴别并提高早期诊断率,治疗上不仅要采取全身治疗,还要辅以局部治疗管理气道,本文就气道受累的复发性多软骨炎的诊治进展作一综述,为临床医师提供参考。

关键词: 气道;复发性多软骨炎;诊断;治疗
中图分类号:R767.3

Advance in the clinical diagnosis and treatment of relapsing polychondritis with airway involvement

ZHAI Songyu¹, WEN Shuxin², WANG Binquan³, HUANGFU Hui³, GUO Ruyan¹, WANG Wenjing¹, LI Menglu¹, ZHANG Chen³
(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030001, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Cancer, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Relapsing Polychondritis (RP) is a rare immune multisystem disease mainly involve cartilage and protein-polysaccharide-rich tissues. Clinical manifestations of RP are greatly different due to the different involved tissues. There is still no specific auxiliary examination to be used as a means of effective diagnosis, which makes clinical diagnosis difficult. Patients with airway involvement can be hidden onset, who are easy to misdiagnosis and missed diagnosis due to atypical symptoms. However, the disease progresses quickly when the airway is involved. The treatment of late laryngotracheal stenosis is quite difficult and the prognosis is poor, which brings greater challenges to airway management. Therefore, clinicians should identify and improve the early diagnosis rate of RP patients with airway involvement as much as possible, and take not only systemic treatment, but also local treatment to manage the airway. This article reviews the progress of diagnosis and treatment of Relapsing Polychondritis with airway involvement to provide reference for clinicians.

Keywords: Airway; Relapsing polychondritis; Diagnosis; Treatment

复发性多软骨炎(relapsing polychondritis, RP)是一种以软骨及富含蛋白多糖的组织受累为主的免疫性多系统疾病,临床可累及耳廓、内耳、鼻、喉、气管、支气管、眼部、关节和心血管等处的软骨及结缔组织,以受累部位软骨炎症反复发作和退化为特征。

RP病年发病率为0.71~3.5/100万^[1],好发于40~55岁的中年人,无明显性别差异^[2],其病因及发病机制尚未明确,临床缺乏特异性实验室诊断,目前诊断主要依据其临床表现,以气道受累为主的患者易被误诊、漏诊,晚期常出现气道狭窄、软化,严重

第一作者简介:翟宋玉,女,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:温树信,Email:wensxsx@163.com

时会造成气道塌陷阻塞,甚至引起呼吸衰竭。文献报告,18%~26%的RP患者以呼吸道受累为首发症状^[3];RP病程进展中约50%的患者可出现不同程度的呼吸道病变^[4]。因此早期诊断并采取积极措施,对于气道管理具有重要意义。

1 以气道受累为主的 RP 的临床表现

RP全身症状可表现为发热、乏力、体重下降、食欲减退。局部症状因受累软骨不同而表现不同^[5],以气道受累为主的RP往往有喉、气管、支气管软骨受累。喉部受累时可表现为喉痛、发音困难、声嘶,喉软化狭窄的患者可出现吸气性呼吸困难、憋气、打鼾;气管支气管受累可出现管壁炎症水肿,软骨破坏可导致气管和支气管软化、塌陷、狭窄,从而表现为咳嗽、咳痰、进行性吸气性呼吸困难、喘鸣,气管支气管受累患者下呼吸道感染的频率也较高^[6],晚期气道塌陷导致呼吸衰竭,治疗极为棘手且预后不佳。一组国内数据分析发现气管软骨塌陷所致的呼吸衰竭是死亡的主要原因^[7],随着介入手术及内窥镜技术的发展^[8],这种情况已经非常少见,但临床医生仍应提高警惕,以防万一。早期及时发现和确诊气道受累的RP患者并进行积极干预仍然非常重要。

2 以气道受累为主的 RP 的影像学改变

2.1 CT

RP主要侵犯大气道^[3],上下气道软骨均可累及^[9],在CT图像上,气道受累表现为^[9-11]:①喉腔软组织增厚,喉气管软骨吸收,喉气管管腔塌陷狭窄;②气管管壁增厚、气道软骨变形、狭窄或塌陷,气管软骨钙化,气管后壁常不受累^[4];③空气潴留,肺气肿,肺大泡;④肺部渗出病变,胸腔积液,肺不张,结节病变和炎性病变等。需要与支气管结核、急性支气管炎、气管支气管淀粉样变相鉴别^[12]。

2.2 MRI

MRI对软组织显影较好,可用于对气管纤维化和炎症区分,TI和T2加权图像中,气管支气管组织纤维化表现为低信号影,而炎症表现为T2加权图像的高信号影和造影剂显示增强影。但是与CT相比,MRI的空间分辨率有限,对肺部检查不如CT。

2.3 PET-CT

RP在18F-FDG-PET/CT的影像中表现为受累部位软骨高代谢活性^[13-14],基于其较低的空间限制

率,PET/CT可以显示RP的任何阶段,可用于评价患者疾病活动性,对监测疗效有指导意义,部分临床症状不典型患者,通过PET/CT检查确诊^[14]。国内陈烨颖等^[15]回顾分析28例有气道受累的RP患者,所有患者均行PET/CT检查,24例PET/CT显示气管及支气管出现不同程度的密度增高,可见管壁水肿、增厚、钙化、局限性狭窄,4例患者有喉软骨密度增高、管壁增厚水肿。此外,因其受累部位呈现高代谢的特点,PET/CT对于指导活检有重要意义,国外学者研究发现在PET/CT上呈现高代谢的部位进行活检,其阳性率可达93.3%,有利于RP的确诊^[16]。

3 累及气道时 RP 的内镜表现

气道受累患者主要异常见于会厌、声门区、声门下区、主气管、左右支气管、气管隆突以及支气管开口处^[17],纤维内镜可以直观地看到黏膜炎症水肿程度、是否有气道软化塌陷及狭窄程度、是否有声带麻痹,从而评估患者病情,指导活检。同时,内镜检查在气管支气管狭窄方面与动态CT具有良好的相关性,一项对22例气管支气管受累患者CT及内镜相关性研究中^[8],17例患者纤维支气管镜与动态CT检查病变部位相同。但由于内镜属于侵入性检查,可引发气道痉挛等并发症,因此应充分评估患者病情后进行此检查。

4 以气道受累为主的 RP 的病理改变

不同时期RP的病理表现不同,早期主要表现为受累部位炎症水肿,软骨活检可见软骨基质嗜碱性丧失,受侵软骨周围不同比例和不同分化程度的淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞,浆细胞;中期软骨不同程度的溶解破坏,软骨陷窝崩解;末期受累气道软骨被纤维组织代替,导致狭窄畸形^[2,18-19]。

5 以气道受累为主的 RP 的肺功能改变

RP累及气道时常有肺功能的改变,气道软骨受累软化、塌陷狭窄可导致吸气性呼吸困难,出现第一秒内用力呼气量和第一秒内用力呼气量占肺活量的比值降低;用力呼气呼出50%肺活量时最大呼气流量、用力吸气吸入肺活量50%时流速的降低提示呼气性和吸气性梗阻同时存在^[20-21],用力呼气中期流速的下降可以反映小气道的功能异常;呼吸流速容

量环表现为呼气峰值流速下降、有呼气相平台的形成,肺总量降低但残气量正常^[8]。肺功能常可以敏感地检测出早期气道受累情况,评估气道受累患者病情进展。

此外,体外高频超声^[22]及床旁 X 线检查可以为病情不稳定患者的疾病状态评估和监测提供帮助。

6 RP 的诊断及鉴别诊断

RP 目前诊断主要依据其临床表现,具体见表 1^[24-27]。由于 RP 的临床表现多样,部分患者可隐匿起病,给早期诊断带来了困难,且临床易误诊、漏诊,Rose 等^[27]分析 McAdam 标准、Damiani 标准和 Michet 标准得出 3 种诊断标准的敏感度分别为 50%、88.9% 和 66.7%,修正后的 Michet 标准(Rose 标准)敏感度为 88.9%,RP 诊断标准有待更新,如将影像学(CT、MRI、18F-FDG-PET/CT 及内镜)表现和不典型临床表现纳入诊断标准以期提高早期诊断率^[23]。

RP 的鉴别诊断^[5]:RP 累及气道时,应尽可能早期与其他具有相似临床表现的疾病进行鉴别,以免误诊误治,RP 累及喉部时,应与结核、先天性梅毒、麻风、淋巴瘤等相鉴别;累及气管支气管时,应与炎症、哮喘、结节病、尘肺、淀粉样变性、肿瘤等相鉴别。病原学检查、血清学检查及病理活检可用于上述疾病的鉴别诊断。

7 以气道受累为主的 RP 的治疗及预后

因气道受累为主的 RP 早期诊断困难、病情进展快、自然病程不可预测,且喉气管塌陷堵塞引起肺部反复感染、呼吸衰竭是导致患者死亡的重要原因,因此,临床医师需依据患者病情进展结合经验进行个体化治疗,警惕早期气道受累患者,做到早发现,早干预。

7.1 一般治疗及全身治疗

气道受累患者的一般治疗同其他部位受累患者一般治疗相同,急性起病患者需要卧床休息,根据病情予以流质或半流质饮食。糖皮质激素是控制病情的常用药物,症状轻微者可使用小剂量糖皮质激素,病情严重者使用大剂量激素,甚至静脉滴注甲泼尼龙 1g/d 冲击治疗以控制急性气道塌陷,降低其严重程度、持续时间和发作频率^[28]。单用糖皮质激素,症状控制不佳时常加用免疫抑制剂(甲氨蝶呤、环磷酰胺)。此外,生物制剂的临床使用为难治性喉气管受累患者开辟了新的方向,目前临床较常用的是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)拮抗剂及白介素 6)受体拮抗剂^[29]。2019 年一篇综述^[30]分析了 28 例 RP 患者,气道受累者 23 例,所有患者均使用了 TNF- α 拮抗剂,19 例患者全身症状得到改善,14 例患者呼吸道症状得到改善。TNF- α 拮抗剂中英夫利西单抗和阿达木单抗效果较好^[31]。有学者认为英夫利西单抗可以改善气道受侵的 RP 的预后和治疗效果^[32]。但目前尚无大样本随机研究证明其真实有效性。

7.2 气道管理治疗

病情处于稳定期,且无全身并发症的 RP 患者,积极及时的外科干预对于改善患者生活质量及预后具有重要的意义^[33]。气管切开和气道内支架置入术可用于短期迅速缓解患者呼吸困难症状,支架置入以金属覆膜和硅酮支架为主,但支架置入并发症多,容易造成肉芽组织增生堵塞气道,还可能因支架移位、断裂破损导致气胸、纵隔气肿等并发症,不宜长期使用,支架置入术后患者应定期复查支气管镜,因并发症主要在术后 4~6 周发生,故初期复查时间建议为 2~4 周 1 次,之后 3 个月 1 次^[34],患者急性症状得到控制后应及时取出支架^[35]。对于长期治疗,可以选择以下术式^[33,36-37]:①气管支气管外固定术:适用于广泛气道软化塌陷患者,将塌陷的气管缝合悬吊在自体组织或移植植物上,使气道开放;②喉

表 1 RP 现有诊断标准

时间/作者	患者症状	诊断要求
1976 年/McAdam 等 ^[24]	双侧耳廓软骨炎;眼部炎症;鼻软骨炎;非侵蚀性多关节炎;喉和/或气管软骨炎;耳蜗和/或前庭受损	具备 3 个或 3 个以上症状时即可确诊为 RP
1979 年/Damiani 等 ^[25]	①满足 McAdam 标准中的 3 条或以上标准的患者;②满足 1 条以上,加上病变部位病理证实;③病变累及 2 个或 2 个以上解剖部位,激素或氨苯砞治疗有效	满足任意 1 条即可确诊
1989 年/Michet 等 ^[26]	主要表现为:双侧耳廓反复软骨炎症;鼻软骨炎;喉和/或气管支气管软骨炎。次要表现:眼部炎症;听力受损;前庭功能受累;血清阴性关节炎	2 项主要表现或出现 1 项主要表现 + 2 项次要表现时即可诊断
2018 年/Rose 等 ^[27]	主要表现为:双侧耳廓反复软骨炎症;鼻软骨炎;眼部炎症;喉和/或气管支气管软骨炎。次要表现:听力受损;前庭功能受累;血清阴性关节炎	2 项主要表现或出现 1 项主要表现 + 2 项次要表现时即可诊断

气管重建:适用于气管或声门下局限狭窄,可应用胸骨舌骨肌皮瓣或肋软骨加宽行喉气管重建术;③气管袖状切除术:适于局限气道狭窄,术后仍需长期药物治疗和置入 T 型管;④球囊扩张术:适用于 RP 导致的喉气管狭窄。一项回顾性研究针对 11 例因 RP 导致不同程度气道狭窄施行不同术式后疗效的分析中,9 例应用胸骨舌骨肌皮瓣或肋软骨加宽行喉气管重建术,1 例行 T 型管长期置入,1 例行球囊扩张术,术后随访 2~7 年,患者呼吸及吞咽功能均恢复较好^[33]。侵犯喉气管支气道的 RP,弥漫性气道狭窄尤其是胸内段气道弥漫性病变时,可以选择经鼻持续正压通气改善症状^[35]。需急行手术的患者应在治疗前安抚患者情绪,做好麻醉,充分吸痰、排痰,可于手术前后辅以激素治疗。

7.3 维持期治疗

RP 呼吸道受累患者维持期通常口服小剂量糖皮质激素几个月甚至几年^[4],在可耐受范围内,可逐渐减少用量,若激素减量困难,可辅以小剂量免疫抑制剂。对于气管术后的患者,应依具体术式严格掌握复查时间,查看有无痰痂及增生的肉芽组织,谨防气道堵塞,对于痰液黏稠不易咳出的患者,可辅雾化。肺炎球菌和流感疫苗接种、细菌定植性质的监测,以及对有症状的患者使用低剂量阿奇霉素等给予预防^[6]。此外,加强营养,适当的体育锻炼在患者的疾病控制中也起着极为重要的作用。

8 小结

以气道受累为主的 RP,临床表现往往不典型,早期诊断较为困难,影像、肺功能及病理检查可作为辅助诊断手段纳入诊断标准以期提高早期诊断的敏感性;在治疗方面,对于气道受累的 RP 患者,糖皮质激素是在其发生发展及转归过程中都起着极为重要的作用,此外,还应依据患者病情,严格掌握手术适应证及手术方式,进行个体化治疗,提高患者生存和生活质量。

参考文献:

[1] Smylie A, Malhotra N, Brassard A. Relapsing Polychondritis: A Review and Guide for the Dermatologist[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(1): 77-86.

[2] Arnaud L, Mathian A, Haroche J, et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(2): 90-95.

[3] Eng J, Sabanathan S. Airway complications in relapsing polychondritis[J]. *Ann Thorac Surg*, 1991, 51(4): 686-692.

[4] de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(9): 102353.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 复发性多软骨炎诊断和治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(7): 481-483.

[6] Suyama Y, Ishimoto S, Hagiwara K, et al. Clinical images: arytenoid chondritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1193.

[7] Lin DF, Yang WQ, Zhang PP, et al. Clinical and prognostic characteristics of 158 cases of relapsing polychondritis in China and review of the literature [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(7): 1003-1009.

[8] Rafeq S, Trentham D, Ernst A. Pulmonary manifestations of relapsing polychondritis[J]. *Clin Chest Med*, 2010, 31(3): 513-518.

[9] Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement[J]. *Chest*, 2009, 135(4): 1024-1030.

[10] 王振刚, 陈楠, 崔莉, 等. 复发性多软骨炎的隐匿性气道受累临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(7): 452-458.

[11] 陈楠, 王振刚, 崔莉, 等. 复发性多软骨炎气道受累的临床特征及其早期诊断[J]. *中国医刊*, 2016, 51(11): 27-31.

[12] Behar JV, Choi YW, Hartman TA, et al. Relapsing polychondritis affecting the lower respiratory tract [J]. *Am J Roentgenol*, 2002, 178(1), 173-177.

[13] Kubota K, Yamashita H, Mimori A. Clinical Value of FDG-PET/CT for the Evaluation of Rheumatic Diseases: Rheumatoid Arthritis, Polymyalgia Rheumatica, and Relapsing Polychondritis [J]. *Semin Nucl Med*, 2017, 47(4): 408-424.

[14] Kamada H, Takamami K, Toyama Y, et al. 18F-FDG PET/CT Imaging of Vasculitis complicated with relapsing polychondritis [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(7): e327-e328.

[15] 陈焯颖, 潘小环, 关玉宝, 等. (18)F-FDG PET/CT 诊断复发性多软骨炎[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(1): 138-142.

[16] Lei W, Zeng H, Zeng DX, et al. (18)F-FDG PET-CT: a powerful tool for the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis [J]. *Br J Radiol*, 2016, 89(1057): 20150695.

[17] 高冠民, 江东彬, 蒋莉, 等. 复发性多软骨炎 54 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(8): 556-559.

[18] Puéchal X, Terrier B, Mouthon L, et al. Relapsing polychondritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(2): 118-124.

[19] Li YT, Wang ZX, He XX. One case of relapsing polychondritis misdiagnosed as rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Clinical Allergy and Immunology*, 2018, 12(1): 34-36.

[20] Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1973, 108(3): 475-481.

[21] 史旭华, 佟胜全, 苏金梅, 等. 复发性多软骨炎呼吸道受累的特点[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(15): 1048-1051.

[22] 何玮华, 汤佳馨, 汤庆, 等. 体外高频超声对颈段气管软骨骨良性病变的研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2017, 23(6): 492-495.

- [23] 段姣姣,高晋芳,张莉芸. 复发性多软骨炎的诊治进展[J]. 中华风湿病学杂志,2019,23(5):356-360.
- [24] McAdam LP, O' Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1976, 55(3): 193-215.
- [25] Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis-report of ten cases[J]. *Laryngoscope*, 1979, 89(6 Pt 1):929-946.
- [26] Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations [J]. *Ann Intern Med*, 1986, 104(1): 74-78.
- [27] Rose T, Schneider U, Bertolo M, et al. Observational study and brief analysis of diagnostic criteria in relapsing polychondritis[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(11): 2095-2101.
- [28] Lahmer T, Treiber M, von Werder A, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(8): 540-546.
- [29] Lekpa FK, Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: challenges and solutions[J]. *Open Access Rheumatol*, 2018, 10(9): 1-11.
- [30] Biya J, Dury S, Perotin JM, et al. Assessment of TNF- α inhibitors in airway involvement of relapsing polychondritis: A systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(44): e17768.
- [31] Moulis G, Pugno G, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1172-1178.
- [32] Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, et al. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(9): 1525-1532.
- [33] 郭志华,赵大庆,邢园,等. 复发性多软骨炎并发喉气管狭窄的诊断和治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(6):524-527.
- [34] 王洪武. 严格掌握气管支架适应证,及时处理并发症[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(3):221-222.
- [35] Yu C, Joosten SA. Relapsing polychondritis with large airway involvement[J]. *Respirol Case Rep*, 2020, 8(1): e00501.
- [36] 李五一,何林,张连山,等. 侵犯喉气管支气管的复发性多软骨炎[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1999,34(5):57-59.
- [37] Xie C, Shah N, Shah P L, et al. Laryngotracheal reconstruction for relapsing polychondritis: case report and review of the literature [J]. *J Laryngol Otol*, 2013, 127(9): 932-935.
- (收稿日期:2021-07-08;网络首发:2022-02-24)

本文引用格式:翟宋玉,温树信,王斌全,等. 以气道受累为主的复发性多软骨炎临床诊治进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022,28(3): 116-120. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221234

Cite this article as:ZHAI Songyu, WEN Shuxin, WANG Binquan, et al. Advance in the clinical diagnosis and treatment of relapsing polychondritis with airway involvement[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(3): 116-120. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221234