

综述

快速进展性间质性肺疾病的预测因素及治疗研究进展

寇萍, 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 400010

[中图分类号] R563 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0108

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 寇萍, 唐小葵. 快速进展性间质性肺疾病的预测因素及治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 795-802.

[收稿日期] 2025-08-14 [录用日期] 2025-11-05 [上线日期] 2026-01-08

[摘要] 快速进展性间质性肺疾病(RPILD)是一类预后不良的高致死性肺部疾病。作为皮肌炎及抗合成酶综合征患者的致命并发症, RPILD早期识别困难, 病情进展迅猛, 可迅速导致呼吸衰竭甚至死亡。目前, RPILD尚缺乏基于高质量循证医学证据的治疗策略, 因此, 早期预测疾病进展、识别高危人群并制定个体化治疗方案是改善预后的关键。本文综述RPILD的预测指标包括临床特征、血清学标志物、影像学表现等方面的研究进展, 分析相关预测模型的临床应用价值, 并整合现有治疗策略, 以期对RPILD风险分层和临床管理提供参考。

[关键词] 快速进展性间质性肺疾病; 皮肌炎; 抗合成酶综合征; 预测因素; 治疗

Research progress on predictive factors and therapeutic strategies for rapidly progressive interstitial lung disease

Kou Ping, Tang Xiao-Kui*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

*Corresponding author, E-mail: txk1200@126.com

This work was supported by the Chongqing Municipal Science and Health Joint Medical Research Project (2020MSXM033)

[Abstract] Rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD) is a highly fatal pulmonary disorder associated with a poor prognosis. As a life-threatening complication in patients with dermatomyositis and antisynthetase syndrome, RPILD features challenging early recognition and rapid disease progression, and may rapidly progress to respiratory failure and even death. At present, there is a lack of therapeutic strategies for RPILD based on high-quality evidence-based medical evidence. Therefore, early prediction of disease progression, identification of high-risk patients, and formulation of individualized treatment regimens are the key to improving prognosis. This review systematically outlines the research progress on predictive indicators for RPILD, including clinical characteristics, serological markers, and imaging findings. It further evaluates the clinical application value of relevant predictive models and integrates existing therapeutic strategies, aiming to provide a reference for risk stratification and clinical management of RPILD.

[Key words] rapidly progressive interstitial lung disease; dermatomyositis; antisynthetase syndrome; predictive factors; therapeutic strategies

快速进展性间质性肺疾病(rapidly progressive interstitial lung disease, RPILD)预后差、病死率高, 尤其是抗黑色素瘤分化相关基因5抗体阳性皮肌炎(anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody positive dermatomyositis, MDA5⁺DM)合并RPILD的患者, 其3个月病死率高达59.5%^[1]。目前, RPILD尚

无统一的诊断标准, 临床实践及科研常采用的定义有以下两种: (1)呼吸道症状开始1个月内出现胸部影像学表现明显加重, 伴进行性呼吸困难和低氧血症, 并出现急性呼吸衰竭^[2-3]; (2)根据2023年美国风湿病医学会(American College of Rheumatology, ACR)/美国胸科医师协会(American College of Chest

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM033)

[作者简介] 寇萍, 硕士研究生, 主要从事间质性肺疾病方面的研究

[通信作者] 唐小葵, E-mail: txk1200@126.com

Physicians, CHEST)指南中所提出:没有感染、心力衰竭等已知病因的间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)的相关指南,患者在几天到几周内从吸入室内空气或基线氧气需求迅速发展至高流量氧需求或需要气管插管状态^[4]。上述两种定义从不同角度刻画了RPILD的特征,前一个定义侧重于影像学的客观动态变化,即1个月内出现胸部影像学表现明显加重,在此基础上,部分研究采用的时间范围存在一定差异,多为1~3个月。另外,部分研究增加了功能学指标以构建更全面的评估标准,如用力肺活量下降>10%或动脉血氧分压下降>10 mmHg^[5-6]。该定义在临床研究中应用广泛。而2023年ACR/CHEST指南重点关注从基线状态快速进展至高流量氧疗或气管插管的临床过程,其在危急重症场景中更具可操作性。临床实践中常将两种标准结合使用。然而,定义标准不统一直接导致不同研究间存在入组人群异质性,且目前仍缺乏整合生物标志物与病理生理机制的精准诊断体系^[7]。未来需建立统一、实用的诊断标准,以指导临床实践。

RPILD多见于特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)患者,主要与MDA5⁺DM

及抗合成酶综合征(antisynthetase syndrome, ASS)相关。研究发现,MDA5⁺DM确诊后3个月内是发生RPILD的高危期^[8]。此外,RPILD在其他结缔组织疾病(如原发性干燥综合征)中亦有报道^[9]。近年来,国内外学者围绕RPILD的预测因子、预测模型及治疗策略等开展了多项研究,但其高病死率尚未得到明显改变,临床治疗仍面临严峻挑战。

1 RPILD的预测因子及预测模型

RPILD的预测需基于原发疾病的异质性进行分层。现有研究聚焦于临床特征、血清学标志物及影像学表现的多维度整合,并逐步形成预测模型,以提高临床实用性。

1.1 MDA5⁺DM-RPILD的预测因子及预测模型

1.1.1 预测因子 当前研究中的MDA5⁺DM-RPILD相关预测因子涵盖临床表现、血清学标志物、影像学表现及评分系统等维度(表1)^[5,10-35]。临床特征方面,研究显示,高龄、男性、病程短、呼吸困难、皮肤溃疡、Gottron疹及发热等与RPILD发生及不良预后明显相关^[5,10-14];而甲周红斑、关节痛等表现则提示保护作用^[10,13]。

表1 MDA5⁺DM-RPILD的预测因子
Tab.1 Predictors of MDA5⁺DM-RPILD

指标	预测因子	临床意义/关联性	参考文献
临床表现			
危险因素	高龄、男性、病程短、呼吸困难、皮肤溃疡、Gottron疹、发热	与RPILD发生及不良预后相关;发热提示全身免疫激活,驱动肺泡损伤	[5,10-14]
保护性因素	甲周红斑、关节痛	可能与疾病进展延缓或预后改善相关	[10,13]
血清学标志物			
抗体特征	抗MDA5抗体滴度及亚型、抗Ro52抗体	与RPILD发生及不良预后有关	[15-19]
细胞因子	IL-6、IL-18、IL-34及B细胞活化因子等	与疾病的发生相关;IL-34可作为RPILD治疗反应的评估指标;IL-6水平升高提示预后不良;B细胞活化因子反映疾病的活动度	[20-23]
免疫细胞	淋巴细胞计数、中性淋巴细胞比	反映免疫失调,与RPILD发生及不良预后相关	[1,10]
肺泡上皮细胞损伤相关标志物	涎液化糖链抗原-6	反映肺损伤,与RPILD发生及不良预后有关	[24]
巨噬细胞标志物	几丁质酶3样蛋白1、半乳糖凝集素-9、铁蛋白	与RPILD的严重程度有关;其中铁蛋白是RPILD的独立预测因子,且可用于评估疾病严重程度及治疗反应	[10,25-28]
酶类物质	乳酸脱氢酶、丙氨酸氨基转移酶	肝脏受累患者的RPILD发生率增高	[10,29-30]
肿瘤标志物	癌胚抗原、糖类抗原153、细胞角蛋白19	RPILD发生的独立危险因素	[10,31]
影像学表现			
CT特征	下肺区实变、纵隔气肿、GGO评分	可预测RPILD的发生;结合临床特征构建的预测模型效能更高	[25,32-35]

MDA5⁺DM. 抗黑色素瘤分化相关基因5抗体阳性皮肌炎; RPILD. 快速进展性间质性肺疾病; IL. 白细胞介素; GGO. 磨玻璃影

血清学标志物对RPILD的诊断及预后评估具有重要价值。抗MDA5抗体的滴度、亚型均与RPILD的预后密切相关。Sakamoto等^[15]发现,抗MDA5抗体滴度≥1×10⁵ U/L的患者预后较差,更容易发生病情的快速恶化,甚至死亡。抗MDA5 IgG抗体包括

4种亚型,研究显示,抗MDA5 IgG1阳性皮肌炎(DM)患者的RPILD发生率及病死率更高,且IgG1与IgG4共存时预后更差^[16]。抗Ro52抗体在MDA5⁺DM患者中普遍存在。抗Ro52抗体阳性是MDA5⁺DM患者发生RPILD的独立危险因素,且与较高的病死率

相关^[17-18]。Lv等^[19]发现,与抗Ro52抗体阴性的患者相比,抗MDA5抗体及抗Ro52抗体阳性的患者RPILD发生率高4倍,病死率高约2倍。总之,动态随访肌炎抗体谱对RPILD患者的预后评估具有重要的临床意义。

多种白细胞介素(interleukin, IL)与RPILD的发生密切相关,如IL-6、IL-18及IL-34等;其中IL-34水平与抗MDA5抗体水平呈正相关,可作为评估RPILD治疗反应的指标^[20-22]。Niu等^[20]发现,血清IL-6 ≥ 13.41 ng/L是MDA5⁺DM患者发生RPILD及其6个月全因死亡率的独立预测因子。此外,研究显示,B细胞活化因子 >2971.5 ng/L是MDA5⁺DM患者发生RPILD的独立危险因素,其表达水平与疾病活动度呈正相关^[23]。除细胞因子外,淋巴细胞计数降低是发生RPILD的独立危险因素^[10];且中性粒细胞与淋巴细胞的比值 >7 时,发生RPILD的风险增加^[1]。

涎液化糖链抗原-6(krebs von den lungen-6, KL-6)是一种在II型肺泡上皮细胞中表达的高分子量糖蛋白,与ILD的严重程度及转归有关。Zhu等^[24]发现,RPILD患者血清KL-6水平高于非RPILD患者,KL-6 >500.9 ng/L是RPILD的独立危险因素,较高的KL-6浓度也是全因死亡的独立危险因素。巨噬细胞被证实参与RPILD的发病^[25]。研究显示,几丁质酶3样蛋白1、半乳糖凝集素-9、血清铁蛋白等巨噬细胞活化标志物水平与RPILD严重程度呈正相关^[10,26-27]。其中血清铁蛋白 ≥ 1.5 mg/L是MDA5⁺DM患者发生RPILD的独立预测因子;当血清铁蛋白 >2.2 mg/L时,RPILD患者的6个月病死率明显增高^[10,28]。这表明动态监测血清铁蛋白水平有助于评估疾病严重程度及治疗反应。Yang等^[29]发现,肝脏受累患者的RPILD发生率明显增高。多项研究显示,乳酸脱氢酶及谷丙转氨酶水平升高是MDA5⁺DM患者发生RPILD的独立危险因素,且与MDA5⁺DM患者的高病死率有关^[10,30]。研究还显示,RPILD患者的部分肿瘤标志物明显升高,其中血清癌胚抗原、糖类抗原153水平升高是MDA5⁺DM患者发生RPILD的独立危险因素^[10]。细胞角蛋白19片段是一种非小细胞肺癌的特异性标志物,在MDA5⁺DM-RPILD患者中明显更高,且其浓度 >7.73 μ g/L时患者死亡风险更高^[31]。

肺部影像学表现及相关评分系统在预测MDA5⁺DM-RPILD发生及预后方面具有重要价值。研究显示,下肺区实变是RPILD的有力预测因子^[25];纵隔气肿的存在与RPILD死亡风险升高有关^[32]。磨玻璃影(ground glass opacity, GGO)区域百分比可反映患者的肺部病变特征,RPILD患者的GGO评分明显高于慢性ILD患者,且其动态下降与治疗反应有关^[33]。目前,高分辨率计算机断层扫描(HRCT)综合评分(包括

GGO评分等)已被纳入多个RPILD预测模型^[34-35]。

1.1.2 预测模型 当前研究已识别多种RPILD发生及预后的独立预测因子,整合多参数构建的风险预测模型可明显提升预测效能。So等^[1]基于发热、乳酸脱氢酶、年龄和白细胞计数等参数构建了FLAW预测模型,可对MDA5⁺DM发生RPILD的风险进行分层;当评分为4分时,RPILD发生率达100%。该模型简便易用,但该研究为回顾性、观察性研究且未纳入影像学等指标,加之内部验证样本量有限($n=16$),其普适性及稳定性尚待更大规模的研究验证。华中科技大学团队开发的CRAFT模型以C反应蛋白与白蛋白比值、红细胞分布宽度变异系数、发热和CD3⁺T细胞计数为参数,在MDA5⁺DM队列中表现出良好的预测能力[受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)=0.930],但该研究样本量较小($n=53$)且模型缺乏外部验证,这可能降低该模型的可信度^[6]。Wang等^[5]构建的CROSS模型依据C反应蛋白水平、抗Ro52抗体阳性、病程短和男性进行风险分层,采用积分评分系统将抗MDA5⁺DM患者分为RPILD的中度、高度和极高度风险组;随访1年后,极高风险组RPILD发生率明显高于中度风险组(71.3% vs. 9.5%)。CROSS模型简单实用,在疾病管理中显示出良好的应用前景,该研究为多中心,样本量较大($n=255$),且进行了外部验证,但未纳入肺功能及影像学特征等指标,尚待前瞻性研究验证其风险预测的准确性。此外,Xu等^[36]采用无监督分层聚类分析方法,基于年龄 >50 岁、病程 <3 个月、肌无力、关节炎、C反应蛋白水平、肌酸激酶水平、抗Ro52抗体滴度及抗MDA5抗体滴度等8项指标,将265例MDA5⁺DM患者划分为3个具有不同预后特征的亚组,该分型有助于临床医师更准确地进行风险分层与治疗决策;研究结果显示,第3亚组患者发生RPILD的风险较高,且该亚组常伴有抗Ro52抗体阳性及高滴度的抗MDA5抗体。该研究为大样本多中心研究且进行了外部验证,但对变量的选择可能存在一定的主观性。

结合影像学与临床特征构建的预测模型亦展现出重要价值。Li等^[11]结合临床特征(病程、呼吸困难)和CT影像组学特征构建预测MDA5⁺DM患者RPILD发生风险的列线图模型;该模型展现了良好的预测价值(AUC=0.994);但该研究样本量较小($n=72$)且未进行外部验证,其临床应用价值仍需进一步检验。华西医院团队整合了风险评分、巩固评分、乳酸脱氢酶(LDH)及感染等预测因子,构建了一种用于预测RPILD发生的列线图模型($n=119$);该模型预测效能较高(AUC=0.920),且在内部与外部验证中均表现出良好的预测效能^[35];但该研究属于单

中心研究，未来仍需通过更大样本、多中心的研究来增强该模型的可靠性及外推效能。然而，影像组学特征的提取和分析需要专业技术支持，限制了其在基层医疗机构的应用。

在预后预测模型方面，Wu等^[37]基于用力肺活量(FVC)构建的分层预测模型显示，在MDA5⁺DM-ILD患者中，FVC占预计值百分比(FVC% pred)<50%的患

者6个月病死率为46.8%，而无法完成FVC检测者病死率为97.0%；该模型样本量较大($n=184$)且进行了外部验证，有助于对该类患者进行风险分层，以进一步优化治疗策略。然而，该模型及目前多数相关研究主要针对广义的ILD，而非特指RPILD。未来亟需开展更多针对RPILD人群的研究，以构建更具特异性的预测模型。各预测模型的具体特征见表2。

表2 MDA5⁺DM-RPILD的预测模型

Tab.2 The prediction models of MDA5⁺DM-RPILD

分类	模型名称(预测指标)	临床意义及局限性	参考文献
临床模型	FLAW模型(发热、乳酸脱氢酶、年龄、白细胞计数)	评分=4分时RPILD发生率为100%；该研究为多中心回顾性研究，内部验证样本量有限($n=16$)且缺乏外部验证	[1]
	CRAFT模型(C反应蛋白与白蛋白比值、红细胞分布宽度、发热、CD3 ⁺ T细胞)	预测能力较好(AUC=0.930)；该研究为单中心回顾性研究，样本量较小($n=53$)且缺乏外部验证	[6]
	CROSS模型(C反应蛋白、抗Ro52抗体、病程、性别)	极高风险组RPILD发生率为71.3%；该研究为大样本($n=255$)多中心研究且进行了外部验证，但未纳入肺功能及影像学特征等指标	[5]
	无监督分层聚类分析方法(年龄>50岁、病程<3个月、肌无力、关节炎、C反应蛋白水平、肌酸激酶水平、抗Ro52抗体滴度及抗MDA5抗体滴度)	将MDA5 ⁺ DM患者划分为具有不同预后特征的亚组；该研究为大样本($n=265$)多中心研究且进行了外部验证，但对变量的选择可能存在一定的主观性	[36]
影像组学模型	CT影像特征联合临床参数(病程、呼吸困难)构建的列线图	预测效能好(AUC=0.994)，该研究样本量较小($n=72$)且缺乏外部验证，需专业影像技术支持	[11]
	列线图(风险评分、巩固评分、LDH和感染)	预测效能好(AUC=0.920)，该研究样本量相对较大($n=119$)且有外部验证，但需专业影像技术支持	[35]
预后模型	FVC分层模型	该模型适用于ILD病程≤3个月且需要住院治疗的MDA5 ⁺ DM-ILD患者；FVC% pred<50%时6个月病死率为46.8%，无法检测者病死率为97%；该研究样本量较大($n=184$)且进行了外部验证	[37]

MDA5⁺DM. 抗黑色素瘤分化相关基因5抗体阳性皮肌炎；RPILD. 快速进展性间质性肺疾病；FVC. 用力肺活量；FVC% pred. FVC占预计值百分比；LDH. 乳酸脱氢酶；ILD. 间质性肺疾病

综上所述，多种技术的综合应用为临床提供了更全面的MDA5⁺DM-RPILD预测工具，但现有模型仍存在明显局限。样本量较小与验证不足是普遍问题，如CRAFT模型^[6]和Li等^[11]的影像组学模型样本量均较小($n<100$)，且多数模型缺乏外部验证，严重影响其普适性。此外，多数模型依赖基线静态数据，未纳入抗体滴度、KL-6等指标的动态变化趋势。未来研究应致力于开展大规模、多中心、前瞻性的队列研究，构建和验证新一代模型；开发融合动态指标的预测模型；探索新生物标志物并融入模型，以进一步提升RPILD的早期识别与预后预测精度。

1.2 ASS相关RPILD的预测因子及预测模型

1.2.1 预测因子 在ASS相关RPILD的预测方面，现有研究识别出若干具有一定提示意义的临床、血清学及影像学指标。关节痛被视为保护性因素，与较低的RPILD发生风险相关^[10]。在血清学标志物方面，抗苏氨酰-tRNA合成酶(PL-7)抗体或抗丙氨酰-tRNA合成酶(PL-12)抗体阳性患者发生RPILD的风险明显高于抗组氨酰-tRNA合成酶(Jo-1)抗体阳性者，

且生存率更低。其中抗PL-12抗体阳性的ASS患者RPILD发生率最高(36.4%)，且当抗Ro52抗体与抗PL-7抗体或抗PL-12抗体共存时，RPILD发生风险进一步升高^[38-39]；这与抗MDA5⁺DM患者的表现一致。然而亦有研究指出，不同抗氨酰-tRNA合成酶抗体(anti-tRNA synthetase, ARS)类型与ASS患者的生存率无明显相关性^[40-41]。除抗体特征外，癌胚抗原、糖类抗原125及神经元特异性烯醇化酶等肿瘤标志物，以及C反应蛋白与白蛋白比值升高也被认为是ASS患者发生RPILD的独立危险因素^[10,42]。在影像学层面，HRCT上的GGO或实变范围扩大及机化性肺炎模式均提示ASS-ILD可能向快速进展阶段演变^[42-43]。

1.2.2 预测模型 Wu等^[41]采用无监督机器学习方法，对不依赖抗ARS抗体的临床特征及实验室数据进行分层聚类分析，将ASS患者划分为3种预后特征迥异的亚型：RPILD主导型(亚型1)、皮肤炎主导型(亚型2)和关节主导型(亚型3)；不同亚型在转录组特征和生物学通路激活模式上存在明显差异，为该

疾病的异质性提供了新见解。该研究样本量较大($n=701$)且进行了内部验证;由于是单中心回顾性设计,其结论的普适性仍需通过多中心前瞻性研究进一步验证。除上述专门针对ASS的模型外,一些基于更广泛的IIM人群开发的预测模型同样适用于ASS患者。Qiang等^[34]整合了IIM亚型(包括ASS和MDA5+DM)、性别、一秒用力呼气量、一氧化碳扩散能力、氧合指数及定量CT特征(包括肺血管、GGO、实变和支气管体积)等变量,构建了预测IIM-ILD患者发生快速进展的机器学习模型;该模型适用于ASS及MDA5+DM患者,其风险评分与发生RPILD的概率呈正相关。该研究样本量较大($n=189$)且经过内部验证,但同为单中心回顾性研究。

总体而言,相较于MDA5+DM领域,ASS相关RPILD的预测模型研究仍处于初步发展阶段,尚缺乏经过严格验证的专用预测工具。究其原因,主要与ASS独特的疾病特征有关:多呈慢性进展过程,需长期随访监测方能明确疾病转归,这为前瞻性研究数据的系统收集带来较大挑战。同时,ASS作为临床相对少见的疾病类型,发病率低且病例分散,单一医疗中心难以在合理时间内积累足够规模的研究队列。此外,ASS包含多个抗体亚型,各亚型间的临床表现和疾病进展模式存在明显异质性,增加了构建统一预测模型的复杂性。上述因素构成了ASS相关RPILD预测模型发展的主要障碍。未来应通过多中心协作建立前瞻性队列,系统整合临床、影像学及血清学等多维度指标,开发具有临床应用价值的预测模型,以提升对ASS相关RPILD的早期识别和干预能力。

2 RPILD治疗进展

2.1 药物治疗

RPILD的治疗策略强调早期、联合及个体化的免疫抑制治疗。甲泼尼龙静脉冲击具有强大的抗炎作用且起效迅速,是RPILD的一线治疗药物,但单药疗效有限,常需联合其他免疫抑制剂以增强疗效及减少相关的不良反应。利妥昔单抗、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)和Janus激酶(JAK)抑制剂等被ACR/CHEST专家组推荐为RPILD的一线治疗选择^[4]。

在诸多免疫抑制剂中,利妥昔单抗呈现出重要的治疗价值,其疗效与CTX相当,但安全性更好;ACR/CHEST指南有条件地推荐其优于MMF、硫唑嘌呤、CNIs和JAK抑制剂等药物^[4]。Wang等^[44]的RPILD治疗荟萃分析显示,含生物制剂方案的6个月

缓解率及生存率均优于传统治疗方案;有多项研究报道在传统治疗失败后,利妥昔单抗治疗仍能有效改善患者的预后^[45-46]。CTX作为一种经典的强效免疫抑制剂,静脉给药方式优于口服,其推荐强度高于MMF、硫唑嘌呤,是多数RPILD患者治疗的核心选择;但在MDA5+DM-RPILD患者中,利妥昔单抗更具优势。IVIG适用于合并感染或机械通气的危重患者,但由于供应有限且成本高昂,不适合长期使用^[4]。一项回顾性研究显示,在RPILD患者中,IVIG组6个月病死率明显低于非IVIG组,并且在治疗的3个月内,抗MDA5自身抗体滴度、血清铁蛋白水平和磨玻璃混浊GGO评分逐渐降低^[33]。MMF因其在结缔组织病相关ILD中表现出良好的耐受性和广泛的临床应用,被建议用于RPILD治疗,但其证据强度仍低于CTX与利妥昔单抗^[4]。值得注意的是, Ling等^[47]报道的1例MDA5+DM-RPILD患者,初始强化免疫抑制方案疗效不佳,将他克莫司更换为MMF后,患者病情趋于稳定;提示MMF在难治性病例中可能具有价值。CNIs目前广泛用于IIM-ILD患者的治疗,近年多项研究显示, CNIs联合糖皮质激素(GC)的二联或三联疗法(加入CTX)在RPILD中疗效显著^[48-49]。至于JAK抑制剂, Chen等^[50]报道在MDA5+DM合并早期ILD患者中,托法替布的6个月生存率高于传统方案;多项研究报道称在难治性RPILD病例中将托法替布添加到其他疗法中可能有益^[51-52];但目前证据尚不充分,ACR/CHEST专家组有条件地推荐利妥昔单抗、CTX、MMF等优于JAK抑制剂^[4]。

2023年ACR/CHEST指南推荐糖皮质激素联合上述一种或两种免疫抑制剂的联合疗法作为RPILD患者的一线治疗方案^[4]。MDA5+DM-RPILD宜首选GC联合CNIs的二联疗法,或在此基础上加用CTX的三联疗法;其他类型RPILD可选择含GC的二联或三联疗法;对于系统性硬化症相关的RPILD患者,尽管GC存在诱发硬皮病肾危象的潜在风险,但鉴于RPILD本身的高病死率,仍需权衡利弊,采取个体化的治疗方案^[2,4]。日本一项多中心前瞻性研究显示,MDA5+DM-RPILD患者接受GC、他克莫司和CTX同步强化治疗6个月的生存率明显高于序贯治疗组(89% vs. 33%, $P<0.0001$)^[48];该结论在另一项研究中亦得到验证^[49]。近年来, JAK抑制剂在RPILD治疗中也展现了潜力。Fan等^[53]回顾性比较了托法替布与他克莫司在MDA5+DM-RPILD患者中的疗效,结果显示,托法替布组6、12个月的生存率均高于他克莫司组,且两组不良事件发生率及停药率相当。目前,RPILD仍缺乏高质量循证治疗策略,治疗药物的选择需综合考量疾病严重程度、抗MDA5抗体

状态、感染风险及临床经验等因素。尽管联合治疗可提高疗效,但亦伴随感染及骨髓抑制等风险,在治疗过程中需要密切监测并及时调整治疗方案;对于感染风险高的患者,可短期应用IVIG以降低风险。当前RPILD的治疗证据主要基于回顾性研究及少数小样本前瞻性研究,未来仍需开展更多大样本、多中心前瞻性研究,以优化治疗策略并提升证据等级。

2.2 其他抢救措施 对于初始治疗反应不佳的患者,可在现有方案基础上联合另一种免疫抑制剂或替换为不同机制的免疫抑制药物。若联合免疫抑制治疗效果仍不理想,可考虑应用血浆置换(plasma exchange, PE)或多黏菌素B血液灌流等体外治疗方案。Yang等^[54]的一项荟萃分析纳入11项研究,共114例接受PE治疗的患者,结果显示,PE组6个月的生存率显著提高。对于难治性RPILD患者,肺移植可作为最终治疗选择。移植前可通过强化免疫治疗或血浆置换等措施控制全身炎症、降低抗体滴度,在等待供体期间,可应用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)维持生命体征^[55]。中国的一项研究报道了2例接受肺移植的MDA5⁺DM-RPILD患者,其中1例抗MDA5抗体持续高滴度者术后出现肌炎复发并死亡,而另1例抗体转阴者成功康复,提示移植前有效清除抗体可能对预后具有重要意义^[56]。需要注意的是,ECMO支持及肺移植均依赖专业的医疗团队及设备,且面临并发症多、费用高昂及供体短缺等问题,目前其在RPILD临床实践中的应用仍受到较大限制。

3 总结与展望

RPILD作为一种具有高度侵袭性的ILD亚型,其病情进展迅猛、病死率高,已成为呼吸危重症领域的重要挑战。本文系统综述了RPILD预测因素与治疗策略的研究现状与进展。在预测体系方面,已确立包括临床特征、血清学标志物和影像学表现的多维预测指标,基于此开发的FLAW、CRAFT等预测模型展现出良好应用潜力,其中融合影像组学与临床特征的复合模型可显著提升预测效能。然而,现有预测体系仍存在重要局限:多数模型基于单中心回顾性数据构建,样本量有限且缺乏充分外部验证;预测指标多停留于基线水平,未能充分反映疾病的动态演变过程。在治疗策略方面,以GC为基础的联合免疫抑制方案仍是核心治疗手段;对于初始治疗反应不佳者可调整或联合应用利妥昔单抗等免疫抑制剂,或辅以血浆置换、IVIG等辅助治疗;难治性患者可考虑肺移植及ECMO支持。但现有治疗证据主要来源于回顾性研究和少数小样本前瞻性研究,

缺乏高质量随机对照研究支持。

基于当前研究现状,未来研究应一方面致力于建立大规模多中心前瞻性队列,开发整合动态监测指标的新型预测工具;另一方面需深入开展高质量临床试验,探索基于生物标志物的精准治疗路径,加强基础研究与临床实践的转化衔接,通过多学科协作推动RPILD诊疗体系向精准医学全面升级,最终改善患者的临床预后。

【参考文献】

- [1] So J, So H, Wong VT, *et al*. Predictors of rapidly progressive interstitial lung disease and mortality in patients with autoantibodies against melanoma differentiation-associated protein 5 dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(11): 4437-4444.
- [2] Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Aragu SE, *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.
- [3] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会. 特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(7): 635-650.
- [4] Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, *et al*. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(8): 1182-1200.
- [5] Wang L, Lv C, You H, *et al*. Rapidly progressive interstitial lung disease risk prediction in anti-MDA5 positive dermatomyositis: the CROSS model[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1286973.
- [6] Guo J, Mei C, Yu Q, *et al*. Risk Prediction for rapidly progressive interstitial lung disease in anti-MDA5-positive dermatomyositis: the CRAFT model[J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e940251.
- [7] 沈澜英, 张彦, 胡越. 间质性肺病合并肺癌43例临床特点及生存分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(6): 508-514, 521.
- [8] 吕成银, 王佳佳, 王磊, 等. 抗黑色素瘤分化相关基因5抗体阳性皮肌炎患者272例临床特征分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2024, 28(1): 31-36.
- [9] Lin Y, Yi Q, Cheng D. Rapid progressive interstitial lung disease as initial manifestation of primary Sjögren's syndrome: a case report [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5904-5908.
- [10] Zuo Y, Ye L, Chen F, *et al*. Different multivariable risk factors for rapid progressive interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis and anti-synthetase syndrome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845988.
- [11] Li Y, Deng W, Zhou Y, *et al*. A nomogram based on clinical factors and CT radiomics for predicting anti-MDA5⁺ DM complicated by RP-ILD[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(3): 809-816.
- [12] Ramos-Martinez E, Rodr Guez-Vega EA, Rivera-Matias PA, *et al*. Clinical risk factors in patients with interstitial lung disease associated with anti-MDA5 autoantibodies[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 161(12): 515-522.
- [13] Li Y, Li Y, Wu J, *et al*. Predictors of poor outcome of anti-MDA5-associated rapidly progressive interstitial lung disease in a chinese

- cohort with dermatomyositis[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2024869.
- [14] Liu L, Zhang Y, Shu X, *et al.* Predictors of mortality for dermatomyositis patients positive with anti-melanoma differentiation-related gene 5 and optimal treatment[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2024, 42(2): 246-252.
 - [15] Sakamoto S, Okamoto M, Kaieda S, *et al.* Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis[J]. *Respir Investig*, 2018, 56(6): 464-472.
 - [16] Chen M, Zhao Q, Diao L, *et al.* Distribution of anti-melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) IgG subclasses in MDA5⁺ dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(1): 430-439.
 - [17] Xu A, Ye Y, Fu Q, *et al.* Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(7): 3343-3351.
 - [18] You H, Wang L, Wang J, *et al.* Time-dependent changes in RPILD and mortality risk in anti-MDA5⁺ DM patients: a cohort study of 272 cases in China[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(3): 1216-1226.
 - [19] Lv C, You H, Xu L, *et al.* Coexistence of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis is highly associated with rapidly progressive interstitial lung disease and mortality risk [J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(2): 219-226.
 - [20] Niu Y, Liu S, Qiu Q, *et al.* Increased serum level of IL-6 predicts poor prognosis in anti-MDA5-positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 184.
 - [21] Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, *et al.* Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(5): 784-791.
 - [22] Kuzumi A, Fukasawa T, Yamashita T, *et al.* Serum interleukin-34 levels in dermatomyositis: a potential biomarker for anti-MDA5-antibody-associated interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(SI): SI97-SI104.
 - [23] Shi Y, You H, Liu C, *et al.* Elevated serum B-cell activator factor levels predict rapid progressive interstitial lung disease in anti-melanoma differentiation associated protein 5 antibody positive dermatomyositis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 170.
 - [24] Zhu Y, Wang L, Sun Y, *et al.* Serum Krebs von den Lungen-6 concentrations reflect severity of anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody positive dermatomyositis associated interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(2): 292-297.
 - [25] Zuo Y, Ye L, Liu M, *et al.* Clinical significance of radiological patterns of HRCT and their association with macrophage activation in dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10): 2829-2837.
 - [26] Liang L, Zhang YM, Shen YW, *et al.* Aberrantly expressed galectin-9 is involved in the immunopathogenesis of anti-MDA5-positive dermatomyositis-associated interstitial lung disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 628128.
 - [27] Jiang L, Wang Y, Peng Q, *et al.* Serum YKL-40 level is associated with severity of interstitial lung disease and poor prognosis in dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(6): 1655-1663.
 - [28] Yang Q, Li T, Zhang X, *et al.* Initial predictors for short-term prognosis in anti-melanoma differentiation-associated protein-5 positive patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 58.
 - [29] Yang X, Cui X, Yang X, *et al.* Liver involvement is associated with higher risk of rapidly progressive interstitial lung disease and mortality in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody- positive dermatomyositis[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 3101-3113.
 - [30] Li M, Zhao X, Liu B, *et al.* Predictors of rapidly progressive interstitial lung disease and prognosis in Chinese patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1209282.
 - [31] Gui X, Ma M, Ding J, *et al.* Cytokeratin 19 fragment is associated with severity and poor prognosis of interstitial lung disease in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(8): 3913-3922.
 - [32] Yamaguchi K, Yamaguchi A, Itai M, *et al.* Clinical features of patients with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive dermatomyositis complicated by spontaneous pneumomediastinum[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12): 3443-3450.
 - [33] Wang LM, Yang QH, Zhang L, *et al.* Intravenous immunoglobulin for interstitial lung diseases of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3704-3710.
 - [34] Qiang Y, Wang H, Ni Y, *et al.* Development of a machine learning model in prediction of the rapid progression of interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2024, 14(12): 9258-9275.
 - [35] He W, Cui B, Chu Z, *et al.* Radiomics based on HRCT can predict RP-ILD and mortality in anti-MDA5⁺ dermatomyositis patients: a multi-center retrospective study[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 252.
 - [36] Xu L, You H, Wang L, *et al.* Identification of three different phenotypes in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis patients: implications for prediction of rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(4): 609-619.
 - [37] Wu W, Xu W, Sun W, *et al.* Forced vital capacity predicts the survival of interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis: a multi-centre cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(1): 230-239.
 - [38] Shi J, Li S, Yang H, *et al.* Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7): 1051-1057.
 - [39] Zhang D, Wang H, Zhou X, *et al.* Clinical characteristics and prognostic analysis of idiopathic inflammatory myopathy with positive anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: a single center experience[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(11): e1085.
 - [40] Cavagna L, Trallero-Aragu SE, Meloni F, *et al.* Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 2013.
 - [41] Wu S, Xiao X, Zhang Y, *et al.* Novel endotypes of antisynthetase syndrome identified independent of anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibody specificity that improve prognostic stratification

- [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(6): 775-786.
- [42] Zhang Y, Ge Y, Yang H, *et al*. Clinical features and outcomes of the patients with anti-glycyl tRNA synthetase syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(8): 2417-2424.
- [43] Wang H, Qiang Y, Wang J, *et al*. Quantitative imaging markers on HRCT predict rapid progression and adverse events of patients with idiopathic inflammatory myopathies-related interstitial lung disease[J]. *Int J Gen Med*, 2025, 18: 4571-4585.
- [44] Wang H, Lv J, He J, *et al*. The prevalence and effects of treatments of rapidly progressive interstitial lung disease of dermatomyositis/polymyositis adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(8): 103335.
- [45] Nishi K, Ogura M, Tamai N, *et al*. Successful rituximab treatment for severe rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive juvenile dermatomyositis: a case report and literature review[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1): 60.
- [46] So H, Wong VTL, Lao VWN, *et al*. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(7): 1983-1989.
- [47] Ling GC, Su C, Guo YA, *et al*. Mycophenolate mofetil after tacrolimus for refractory clinically amyopathic dermatomyositis: a case report[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1472667.
- [48] Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, *et al*. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(3): 488-498.
- [49] Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, *et al*. Combined immunosuppressive therapy provides favorable prognosis and increased risk of cytomegalovirus reactivation in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(5): 483-489.
- [50] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 291-293.
- [51] Yamazoe M, Takeda K, Nagano Y, *et al*. Anti-MDA5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressing interstitial lung disease successfully treated by initiation of combined immunosuppressive therapy plus plasma exchange and subsequently switching tacrolimus to tofacitinib[J]. *Intern Med*, 2024, 63(18): 2571-2578.
- [52] Yamane T, Kitayama M. Successful treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease complicated by bilateral breast cancer following the additional tofacitinib: a case report[J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2025, 9(1): 93-99.
- [53] Fan L, Lyu W, Liu H, *et al*. A retrospective analysis of outcome in melanoma differentiation-associated gene 5-related interstitial lung disease treated with tofacitinib or tacrolimus[J]. *J Rheumatol*, 2022, 49(12): 1356-1364.
- [54] Yang Y, Yang YT, Huo RX, *et al*. Short-term efficiency of plasma exchange in combination with immunosuppressants and/or biologics in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy with rapidly progressive interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2411605.
- [55] Jablonski R, Bhorade S, Strek ME, *et al*. Recognition and management of myositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 252-263.
- [56] Lian QY, Chen A, Zhang JH, *et al*. Lung transplantation for anti-MDA5-positive dermatomyositis-associated rapid progressive interstitial lung disease: report of two cases and review of the literature[J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(3): 941-947.

(责任编辑: 蒋铭敏)