

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.024

综述

结缔组织病相关肺间质病进展倾向的监察研究现状

鲁萍萍, 李嘉祺综述 刁鑫审校



基金项目: 陕西省科技厅社会发展项目(2022SF-554)

作者单位: 710077 西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 刁鑫, E-mail: yuheng_922@163.com

【摘要】 结缔组织病(CTD)是一组累及全身结缔组织的自身免疫性疾病。间质性肺病(ILD)是 CTD 常见的肺部并发症。结缔组织病相关肺间质病的预后不一,部分患者通过治疗,ILD 的影像学改变逆转;部分患者 ILD 病变无法逆转,但可长期维持稳定;还有部分患者虽经积极治疗,ILD 仍持续进展,最终发展为呼吸衰竭。因此全面了解结缔组织病相关肺间质病(CTD-ILD)的进展倾向对于制定个体治疗方案及改善患者的预后具有重大的意义。文章就关于结缔组织病相关肺间质病进展倾向的研究现状进行综述。

【关键词】 结缔组织病相关肺间质病;严重程度;预后因素

【中图分类号】 R593.2;R563.9 【文献标识码】 A

Status of monitoring the tendency of connective tissue disease related interstitial lung disease Lu Pingping, Li Jiaqi, Diao Xin. Department of Respiratory and Critical Care, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Shaanxi Province, Xi'an 710077, China

Funding program: Social Development Project of Shaanxi Science and Technology Department (2022SF-554)

Corresponding author: Diao Xin, E-mail: yuheng_922@163.com

【Abstract】 Connective tissue disease (CTD) is a group of autoimmune diseases that involve connective tissue throughout the body. Interstitial lung disease (ILD) is a common complication of CTD. The prognosis of connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD) is variable, imaging changes of CTD-ILD can be reversed in some patients after treatment, ILD lesions in some patients could not be reversed, but could remain stable for a long time; in some patients, despite active treatment, ILD continues to progress and eventually develops respiratory failure. Therefore, a comprehensive understanding of the progression tendency of connective tissue disease related interstitial lung disease is of great significance for developing individual treatment plans and improving the prognosis of patients. This article reviews the current status of research on the progression tendency of lung interstitial disease associated with connective tissue disease.

【Key words】 Connective tissue disease related interstitial lung disease; Severity; Prognosis factors

结缔组织病相关肺间质病(connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD)是一类导致肺间质异常或进一步发展为肺纤维化的系统性自身免疫性疾病,其主要异常特征是炎性细胞和间充质细胞的病理性积聚,使得细胞外基质过度生成和异常沉积,导致间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的发生^[1]。结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是 ILD 发生的常见病因。CTD 包含如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、多发性肌炎-皮肌炎(polymyositis/dermatomyositis, PM-DM)和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等^[2]。ILD 病程可能从稳定或轻度进展到更严重,同时伴有肺功能迅速丧失,极不利于患者的预后^[3],而目前临床应用中缺乏可监测 CTD-ILD 严重程度及进展倾向的预测因素,因此本文主要从生物标志物、肺功能检测、影像学检查、支气管镜检查及药物的使用对于

预后的影响入手,着重总结 CTD-ILD 进展倾向的相关因素的研究进展,以此来提高对于 CTD-ILD 严重程度的认识,尽可能地改善患者的预后和生存。

1 生物标志物

1.1 炎性指标 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性期蛋白,具有急性促炎反应的生理功能,被认为是炎性反应的非特异性诊断标志物^[4]。通常 CRP 与癌症和心血管疾病的不良预后相关,但其对 ILD 预后的影响证据有限。因此有研究开始测试基线血清 CRP 水平是否与 ILD 的病死率相关,结果显示较高的 CRP 水平与类风湿性关节炎相关肺间质病(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)和系统性硬化症相关肺间质疾病(systemic sclerosis related interstitial lung disease, SSc-ILD)的 5 年生存率降低独立相关^[5]。同时 CRP 还有助于 RA-ILD 的风险评估和预防^[6],但 CRP 特异性较低,易

受感染、应激等因素影响,所以预测 CTD-ILD 的总体能力仍然有限。在 RA-ILD 患者中 ESR 指标升高是 RA-ILD 的相关因素^[7],但与 ILD 严重程度的相关性还有待探究,且 ESR 也是非特异性指标,其在炎症疾病、自身免疫性疾病活动期的患者血液中均有所表达。

1.2 自身抗体 CTD 患者血清中存在多种自身抗体,其中许多抗体与间质性肺损伤密切相关^[8]。如抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-CCP antibody, 抗 CCP)通常是 RA 的高度特异性生物标志物,即抗 CCP 高滴度阳性是 RA-ILD 进展的独立危险因素^[9]。但有研究指出抗 CCP 阳性与 SSc 和 SLE 患者的 ILD 之间存在关联,其与 SSc 中较高的 ILD 发生率有关,可能有助于预测 SSc-ILD 的预后,所以抗 CCP 不仅在 RA 中起作用,可能在 CTD-ILD 中也起一定的作用^[10]。最近有研究证实了一部分 RA 患者血清中肽基精氨酸脱亚胺酶 4(抗 PAD4 自身抗体)的存在与更好的肺功能、更少的纤维化和更低的病死率显著相关,表现出抗 PAD4 抗体作为 RA-ILD 预后生物标志物的临床应用价值^[11]。SSc-ILD 的特异性标志物抗 Ro-52 抗体与抗 Scl-70 抗体,新发患者肺中存在丰富的抗 Ro-52 抗体,提示抗 Ro-52 抗体可能作为进行性 SSc-ILD 的潜在生物标志物^[12],抗 Scl-70 抗体是预测 SSc-ILD 患者 FVC% 下降更快的指标,支持了抗 Scl-70 抗体作为 SSc-ILD 预后生物标志物的作用^[13]。对于皮肌炎相关肺间质病(dermatomyositis related interstitial lung disease, DM-ILD)的患者来说,抗 mda5 IgG1 和 IgG3 与 DM-ILD 患者预后不良显著相关,抗 mda5 IgG1 作为 DM-ILD 患者预后的生物标志物更有效^[14]。自身抗体对于评估患者的预后有很大的临床应用价值,但多为潜在的生物标志物甚至或与其他结缔组织病有一定的重叠效应,仍然需要大量的实验研究数据和资料支撑。

1.3 细胞因子 细胞因子是可溶性介质,在免疫反应中起着至关重要的作用,稳态细胞因子水平的失调与自身免疫性疾病的病因有关^[15]。一般情况下认为促炎因子升高,则提示自身免疫疾病进展,在 CTD-ILD 中是否有同样效果也已经被有关研究支持。血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高与 CTD 患者 ILD 合并并发症及急性加重(AE)的发生有关,其中 IL-6 可能成为 CTD-ILD 患者 AE 严重程度和发生程度的一种有前景的血清生物标志物^[16]。在 RA-ILD 患者中 IL-11、IL-13、IL-18 均参与 RA-ILD 的发生发展,其血清水平与 RA-ILD 更明显的肺部进展相关^[17-19]。IL-15 在多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)中参与肺局部免疫反应,并发快速进行性间质性肺疾病(rapidly progressive interstitial lung disease, RPILD)时还可预测 RPILD 发展和反映 ILD 的严重程度^[20]。

1.4 肿瘤标志物 肿瘤标志物通常用于肿瘤的诊断和筛查,在很多癌症的早期阶段,血清肿瘤标志物水平可能升高,但随着对肿瘤标志物的深入了解,其效用不再局限于肿瘤疾病的检测与监测,而在 ILD 患者中的实用性已被报道^[21]。有研究指出在其所测的血清肿瘤标志物中,血清细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)、糖类抗原 125(CA125)及糖类抗原 153(CA153)在 CTD-ILD 患者的疾病预测和评估病情严重程度方面具有较高的临床实用价值^[22]。人附睾蛋白 4(HE4)通常被认为是上皮

性卵巢癌、肺癌和子宫内膜癌的肿瘤标志物,但最新研究发现 RA-ILD 与 SSc-ILD 患者血清和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 HE4 水平均升高,认为 HE4 可能参与肺纤维化的发病机制,表明其与 ILD 的病情严重程度密切相关^[23-24]。肿瘤标志物一般应联检,或者同其他的检查以及检验结合后才能更好地评估 CTD-ILD 的严重程度。

2 肺功能检测

CTD-ILD 患者的肺功能检测主要表现为限制性通气功能障碍和弥散功能减低,即用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)下降,伴有肺总量(total lung capacity, TLC)下降等,肺功能检查时应关注 FVC、DLCO、TLC 的水平和变化趋势。如 DLCO 和 FVC 的基线较低增加了 RA-ILD 患者进展的风险,前 6 个月的较高变化率随着时间的推移增加了严重肺损伤的风险^[25]。传统的肺功能检测依赖于患者的主观意愿,且易受其他肺部病变的干扰,导致结果经常不尽人意。近年来新的肺功能检测手段脉冲振荡技术(impulse oscillometry, IOS)对患者配合度要求较低,检测迅速方便,有研究指出评估 RA 患者的肺部受累情况时,使用 IOS 进行肺活量测定比单独使用肺活量测定更有益^[26]。

3 影像学检查

3.1 胸部 CT 目前高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)是诊断 ILD 的标准化方法,主要特征分为纤维化特征包括网状和蜂窝状特征,或炎症反应性特征包括磨玻璃样混浊和实变^[27]。肺内蜂窝样是肺间质纤维化最具代表性的影像学征象,是 ILD 患者肺组织终末期变化,提示预后不良,是 ILD 死亡的独立预测指标^[28],但该评估带有一定的主观倾向,需要经验丰富的放射科医生评估。双能量计算机断层扫描(DECT)是一种新型定量分析技术,其参数能够在结构和功能上区分重度 CTD-ILD 患者和轻度 CTD-ILD 患者,支持 DECT 可以作为评估 CTD-ILD 的准确和方便的定量工具^[29]。同时使用三维 CT(3D-CT)评估肺容量(LV),该技术能准确地评估每个肺叶的标准化体积,研究指出使用标准化 3D-CT 评估肺容量的生理变化可能有助于评估 AE-RA-ILD(RA-ILD 急性加重)患者的疾病严重程度和死亡风险^[30]。支气管内偏振敏感光学相干断层扫描(EB-PS-OCT)是一种分辨率超过 HRCT50 倍的支气管镜成像技术,能够量化肺纤维化,有潜力检测 ILD(早期)纤维化^[31]。

3.2 肺超声 肺超声(lung ultrasound, LUS)是一种新兴的评估工具,与胸部 X 线相比,LUS 在识别胸腔积液、肺实变、间质综合征和气胸方面具有更高的准确性^[32],与 HRCT 相比 LUS 有费用低、无辐射、可床旁应用的优势。LUS 将 B 线(定义为起源于胸膜线的垂直高回声线)确定为 ILD 的关键特征,如 LUS 是识别 SSc-ILD 的有用工具,ILD 程度越高的患者 B 线数量越多,所以其可以评估 ILD 的严重程度^[33]。但 B 线数量的计算主要取决于操作者的主观判断,有研究人员开发了一种改进的 LUS 评分方法,主要包括 3 种超声表现:肺的典型 B 线表现、异常胸膜线和并发症。结果显示,改良超声评分随 CTD-ILD 的加重而

升高,表明它能较好地预测 CTD-ILD 的严重程度,对判断 CTD-ILD 患者的预后具有一定的价值^[34]。

4 支气管镜检查

使用支气管镜从肺中提取支气管肺泡灌洗液(BALF)。BALF 中的一些生化成分主要反映了患者的病理生理状态,它被认为是生物标志物的丰富来源,其中一些生物标志物已被确定有一定的临床价值,理想的情况下还可以预测 CTD-ILD 预后^[35]。如 PM/DM-RPILD 的 BALF 中 CCL7 (C-C motif chemokine 7) 和 IL-15 水平升高,所以 IL-15 以及其他细胞因子和趋化因子水平的升高,不仅在血清中,在肺部时也在 PM/DM-RPILD 的发病过程中发挥了重要作用,但关于 BALF 中细胞因子和趋化因子是否能够预测 ILD 的严重程度还需要更多的研究数据支持^[20]。DM-ILD 和 RA-ILD 患者 BALF 中的骨膜蛋白水平显著升高,并且与肺部病变相关,说明骨膜蛋白有可能成为预测 CTD-ILD 肺部病变的生物标志物之一^[36]。有研究确定 HE4 在 SSc-ILD 和 RA-ILD 患者的 BALF 中均有所表达,并且 BALF 中 HE4 水平的升高与 ILD 的严重程度相关^[23-24]。可溶性 B7H3 (sB7H3) 除了在活化的 T 淋巴细胞上表达外,还在单核细胞、上皮细胞、成骨细胞以及各种人和小鼠肿瘤细胞中表达^[37],其可在各种类别的 ILD 患者的血清和 BALF 中检测到,BALF 中 sB7H3 水平较高的患者的生存期明显短于水平较低的患者,表明 BALF 中 sB7H3 可能是一种新型的预后生物标志物,可适用于广泛的纤维化 ILD 患者^[38]。

5 药物的影响

CTD-ILD 的治疗目标是 CTD 和 ILD 双达标,控制患者的疾病进展,尽可能地延缓病情恶化^[3],药物治疗分为针对 CTD 的免疫抑制治疗和针对进入纤维化阶段的 ILD 的抗纤维化治疗。以研究较为全面的 RA 来说,通常认为免疫抑制剂甲氨蝶呤(MTX)具有肺毒性,有研究表明,在可接受的剂量内给予 MTX 治疗不会增加 RA 患者 ILD 进展的风险,来氟米特(LEF)治疗中 RA-ILD 进展风险虽然增加,但一般局限于肺功能差的患者,他克莫司的使用倾向于延缓 RA-ILD 的进展^[39]。此外在一项研究中发现阿巴西普(ABA)治疗与 RA-ILD 稳定或改善有关,考虑到其已被证明的安全性和对肺损伤的可能疗效,使用 ABA 治疗 RA-ILD 患者可以被认为为首选^[40]。还有研究指出雷公藤多苷片能够缓解类风湿关节炎合并间质性肺病患者的肺部炎症反应,从而改善肺通气功能及弥散功能,进一步提高患者生活质量^[41]。其次抗纤维化药物尼达尼布被证实减缓了进行性纤维化 RA-ILD 患者 FVC 的下降^[42],吡非尼酮(PFD)的应用使 SSc 和炎性肌病(IIM)患者 FVC% 明显改善,同时 RA 患者在 PFD 的治疗中也得以获益,证明 PFD 是 SSc、IIM 和 RA 患者的合适治疗选择^[43]。近来对于利妥昔单抗的研究较多,一项试验对比了利妥昔单抗和环磷酰胺,发现二者均可改善 CTD-ILD 患者的 FVC 和生活质量,且利妥昔单抗治疗与更少的不良事件相关,因此利妥昔单抗可被视为加重期或快速进展的 CTD-ILD 患者的治疗选择^[44]。综上,免疫抑制剂、抗纤维化药物甚至生物制剂的适当使用对于 CTD-ILD 的肺部病变管理以及长期预后具有重大意义。

6 小结与展望

CTD-ILD 的肺部病理表现常为间质性反应与纤维化、血管炎、微血管栓塞、肺泡渗出、肺泡出血和肉芽肿形成,ILD 是 CTD 常见和潜在严重的并发症之一,然而 ILD 却是一种常见但未被充分认识的并发症,有着较高的发病率以及病死率,因此早期诊断和有效评估疾病的进展倾向对于改善临床结局至关重要。ILD 预后不良与临床表现有关,但临床变化一部分依靠主观感受,对预测 ILD 的预后并不客观。近年来,越来越多的文献表明,一些生物标志物、CT 及超声影像等均可以预测 ILD 的严重程度和进展,与临床表现相比较为客观和准确。虽然对于 CTD-ILD 进展倾向方面的研究日渐丰富起来,但一部分预测因素仍未广泛的应用于临床实践之中,还有一部分仅存在于研究层面只有一定的、潜在的临床应用价值,有待开展进一步研究。

参考文献

- [1] Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding interstitial lung diseases associated with connective tissue disease(CTD-ILD): Genetics, cellular pathophysiology, and biologic drivers[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 2405. DOI: 10.3390/ijms24032405.
- [2] Tseng CC, Sung YW, Chen KY, et al. The role of macrophages in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Focusing on molecular mechanisms and potential treatment strategies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(15): 11995. DOI: 10.3390/ijms241511995.
- [3] 邹庆华, 路跃武, 周京国, 等. 结缔组织病相关间质性肺病诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(11): 1217-1223. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220525-00406.
- [4] Olson ME, Hornick MG, Stefanski A, et al. A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1264383. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1264383.
- [5] Stock CJW, Bray WG, Kouranos V, et al. Serum C-reactive protein is associated with earlier mortality across different interstitial lung diseases[J]. Respiratory, 2024, 29(3): 228-234. DOI: 10.1111/resp.14609.
- [6] Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, et al. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. The Journal of Rheumatology, 2021, 48(5): 656-663. DOI: 10.3899/jrheum.200863.
- [7] Zhang M, Yin J, Zhang X, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. PLOS ONE, 2023, 18(6): e0286191. DOI: 10.1371/journal.pone.0286191.
- [8] Shao T, Shi X, Yang S, et al. Interstitial lung disease in connective tissue disease: A common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 684699. DOI: 10.3389/fimmu.2021.684699.
- [9] Fu Q, Wang L, Li L, et al. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Single cen-

- ter study with a large sample of Chinese population [J]. *Clinical Rheumatology*, 2019, 38 (4) : 1109-1116. DOI: 10. 1007/s10067-018-4382-x.
- [10] Ha JW, Hong YJ, Cha HJ, et al. A retrospective analysis of the relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12 (1) : 19253. DOI: 10. 1038/s41598-022-23180-2.
- [11] Wilson TM, Solomon JJ, Humphries SM, et al. Serum antibodies to peptidylarginine deiminase-4 in rheumatoid arthritis associated-interstitial lung disease are associated with decreased lung fibrosis and improved survival [J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2023, 365 (6) : 480-487. DOI: 10. 1016/j. amjms. 2023. 03. 03.
- [12] Hamberg V, Sohrabian A, Volkman ER, et al. Anti-Ro52 positivity is associated with progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis: an exploratory study [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2023, 25 (1) : 162. DOI: 10. 1186/s13075-023-03141-4.
- [13] Jandali B, Salazar GA, Hudson M, et al. The effect of Anti-Scl-70 antibody determination method on its predictive significance for interstitial lung disease progression in systemic sclerosis [J]. *ACR Open Rheumatology*, 2022, 4 (4) : 345-351. DOI: 10. 1002/acr2. 11398.
- [14] Xu YT, Zhang YM, Yang HX, et al. Evaluation and validation of the prognostic value of anti-MDA5 IgG subclasses in dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology*, 2022, 62 (1) : 397-406. DOI: 10. 1093/rheumatology/keac229.
- [15] Richter P, Macovei LA, Mihai IR, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: focus on TNF- α and IL-17 [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24 (19) : 14413. DOI: 10. 3390/ijms241914413.
- [16] Ma C, Meng K, Shi S, et al. Clinical significance of interleukin-6, total bilirubin, CD3⁺ CD4⁺ T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A cross-sectional study [J]. *European Journal of Medical Research*, 2023, 28 (1) : 393. DOI: 10. 1186/s40001-023-01384-0.
- [17] Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Lisbona-Montanez JM, et al. Inflammatory biomarkers in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24 (7) : 6800. DOI: 10. 3390/ijms24076800.
- [18] Wang X, Zhu G, Ren Q, et al. Increased interleukin-11 associated with disease activity and development of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2022, 40 (1) : 135-141. DOI: 10. 55563/clinexprheumatol/mccyj0.
- [19] Hussein MS, El-Barbary AM, Nada DW, et al. Identification of serum interleukin-13 and interleukin-13 receptor subunit expressions: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2021, 24 (4) : 591-598. DOI: 10. 1111/1756-185X. 14084.
- [20] Shimizu T, Koga T, Furukawa K, et al. IL-15 is a biomarker involved in the development of rapidly progressive interstitial lung disease complicated with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2021, 289 (2) : 206-220. DOI: 10. 1111/joim. 13154.
- [21] Wei F, Zhang X, Yang S, et al. Evaluation of the clinical value of KL-6 and tumor markers in primary Sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12 (15) : 4926. DOI: 10. 3390/jcm12154926.
- [22] 杨刘敏. 肿瘤标志物与 CTD-ILD 严重程度相关性 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [23] Zhang M, Zhang L, E LN, et al. Increased levels of HE4 (WFDC2) in systemic sclerosis: A novel biomarker reflecting interstitial lung disease severity [J]. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2020, 11 : 204062232095642. DOI: 10. 1177/2040622320956420.
- [24] Lin T, Xu S, Wang Y, et al. Human epididymis protein 4 as a new diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2022, 40 (11) : 2167-2174. DOI: 10. 55563/clinexprheumatol/zy6hbf.
- [25] Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69 (3) : 542-549. DOI: 10. 1002/art. 39971.
- [26] Cheng WC, Chang SH, Chen WC, et al. Application of impulse oscillometry to detect interstitial lung disease and airway disease in adults with rheumatoid arthritis [J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2023, 23 (1) : 331. DOI: 10. 1186/s12890-023-02615-0.
- [27] Chiu YH, Koops MFM, Voortman M, et al. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A cohort study [J]. *Frontiers in Medicine*, 2023, 10 : 1106560. DOI: 10. 3389/fmed. 2023. 1106560.
- [28] Su N, Hou F, Zheng W, et al. Computed tomography-based deep learning model for assessing the severity of patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2023, 47 (5) : 738-745. DOI: 10. 1097/RCT. 0000000000001484.
- [29] Chen L, Zhu M, Lu H, et al. Quantitative evaluation of disease severity in connective tissue disease-associated interstitial lung disease by dual-energy computed tomography [J]. *Respiratory Research*, 2022, 23 (1) : 47. DOI: 10. 1186/s12931-022-01972-4.
- [30] Tanaka Y, Suzuki Y, Saku A, et al. Standardized 3D-CT lung volumes for patients with acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology*, 2024, 63 (4) : 1162-1171. DOI: 10. 1093/rheumatology/kead363.
- [31] Vaselli M, Kalverda-Mooij K, Thunnissen E, et al. In vivo polarisation sensitive optical coherence tomography for fibrosis assessment in interstitial lung disease: A prospective, exploratory, observational study [J]. *BMJ Open Respiratory Research*, 2023, 10 (1) : e001628. DOI: 10. 1136/bmjresp-2023-001628.
- [32] Lau YH, Hayward S, Ntoumenopoulos G. An international survey exploring the adoption and utility of diagnostic lung ultrasound by physiotherapists and respiratory therapists in intensive care [J]. *Journal of the Intensive Care Society*, 2023, 24 (4) : 364-371. DOI: 10. 1177/17511437221148920.
- [33] Bruni C, Mattolini L, Tofani L, et al. Lung ultrasound B-Lines in the evaluation of the extent of interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *Diagnostics*, 2022, 12 (7) : 1696. DOI: 10. 3390/diagnos-

- tics12071696.
- [34] Zhang Y, Lian X, Huang S, et al. A study of the diagnostic value of a modified transthoracic lung ultrasound scoring method in interstitial lung disease [J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2023, 13 (2) :946-956. DOI:10. 21037/qims-22-153.
- [35] Ye J, Liu P, Li R, et al. Biomarkers of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in bronchoalveolar lavage fluid: A label-free mass spectrometry-based relative quantification study [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36 (5) :e24367. DOI: 10. 1002/jcla. 24367.
- [36] 贺新伟, 骆琼珍, 尚颖, 等. 骨膜蛋白在皮肌炎和类风湿性关节炎伴间质性肺疾病患者支气管肺泡灌洗液中的检测及临床意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17 (5) :465-469. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201802025.
- [37] Fang C, Rinke AE, Wang J, et al. B7H3 expression and significance in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *The Journal of Pathology*, 2022, 256 (3) :310-320. DOI:10. 1002/path. 5838.
- [38] Nakashima T, Omori K, Namba M, et al. Serum and bronchoalveolar lavage fluid levels of soluble B7H3 in patients with interstitial lung diseases [J]. *Respiratory Medicine*, 2023, 212 : 107224. DOI: 10. 1016/j. rmed. 2023. 107224.
- [39] Kim JW, Chung SW, Pyo JY, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62 (7) : 2377-2385. DOI:10. 1093/rheumatology/keac651.
- [40] Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression [J]. *Clinical Rheumatology*, 2021, 40 (12) : 4861-4867. DOI:10. 1007/s10067-021-05854-w.
- [41] 李舒, 万磊, 刘健, 等. 雷公藤多苷片对类风湿关节炎合并间质性肺病患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2023, 45 (9) :2896-2901. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 09. 015.
- [42] Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, et al. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: Data from the INBUILD trial [J]. *Clinical Rheumatology*, 2023, 42 (9) :2311-2319. DOI:10. 1007/s10067-023-06623-7.
- [43] Wang J, Wang X, Qi X, et al. The efficacy and safety of pirfenidone combined with immunosuppressant therapy in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A 24-week prospective controlled cohort study [J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9 : 871861. DOI:10. 3389/fmed. 2022. 871861.
- [44] Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): A double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2023, 11 (1) : 45-54. DOI: 10. 1016/S2213-2600(22)00359-9.

(收稿日期:2024-01-08)

(上接 620 页)

- [31] Ramdas NVK, Satheesh P, Shenoy MT, et al. Triglyceride glucose (TyG) index: A surrogate biomarker of insulin resistance [J]. *JPMA*, 2022, 72 (5) :986-988. DOI:10. 47391/JPMA. 22-63.
- [32] Kuwabara M, Hisatome I. The relationship between fasting blood glucose and hypertension [J]. *American Journal of Hypertension*, 2019, 32 (12) :1143-1145. DOI:10. 1093/ajh/hpz147.
- [33] 王小凤, 张红斌, 赵明, 等. 替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗单纯空腹血糖受损高血压患者的疗效比较 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (9) : 877-881. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 09. 004.
- [34] Pedrianes MPB, Perez VM, Morales AD, et al. Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: Potential mechanisms [J]. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2021, 31 (7) :1461-1470. DOI:10. 1111/sms. 13955.
- [35] Da SAA, Do CJM, Li X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited [J]. *The Canadian Journal of Cardiology*, 2020, 36 (5) : 671-682. DOI: 10. 1016/j. cjea. 2020. 02. 066.
- [36] 曲歌乐, 张仲迎, 李耘, 等. 中老年高血压合并 2 型糖尿病患者空腹血糖对血压昼夜节律的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (6) : 560-564. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 005.
- [37] Hall JE, Do CJM, Da SAA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: Mechanistic links [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2019, 15 (6) :367-385. DOI:10. 1038/s41581-019-0145-4.
- [38] 包秋红, 贾海玉, 曹中朝, 等. H 型高血压患者血清 ADMA、Hcy、IL-6 水平与脂质代谢及颈动脉内膜中层厚度的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (11) :1094-1098. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 11. 004.
- [39] Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, et al. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling [J]. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2020, 319 (3) : E629-E646. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00247. 2020.
- [40] Hill MA, Jaisser F, Sowers JR. Role of the vascular endothelial sodium channel activation in the genesis of pathologically increased cardiovascular stiffness [J]. *Cardiovascular Research*, 2022, 118 (1) : 130-140. DOI:10. 1093/cvr/evaa326.

(收稿日期:2024-01-02)