

抗核抗体谱与结缔组织疾病相关间质性肺病的研究进展

王娟^{1*}, 刘晖^{2#}

¹新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院呼吸三科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月24日

摘要

本文主要介绍了抗核抗体谱与CTD-ILD的研究现状和未来展望。近年来, CTD-ILD在人群中的患病率较以往有所上升, 严重影响了CTD患者的生活质量, 往往预后不良, 甚至危及生命。本文就患者抗核抗体谱与CTD-ILD之间的联系做一探讨及总结, 包括各种CTD与抗核抗体谱以及抗核抗体谱与结缔组织疾病相关间质性肺病的关系进行梳理, 整理出危险因素, 进而肺间质损害进行早期筛查和干预, 极大可能可以改善SLE-ILD患者的预后。

关键词

抗体, 结缔组织疾病相关间质性肺病, 肺间质损害

Research Progress of Antinuclear Antibody Profile and Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease

Juan Wang^{1*}, Hui Liu^{2#}

¹First Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Respiratory Department 3, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 25th, 2023; accepted: Oct. 19th, 2023; published: Oct. 24th, 2023

Abstract

This article mainly introduces the research status and future prospects of antinuclear antibody

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王娟, 刘晖. 抗核抗体谱与结缔组织疾病相关间质性肺病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16779-16785. DOI: 10.12677/acm.2023.13102349

profile and CTD-ILD. In recent years, the prevalence of CTD-ILD in the population has increased compared with the past, which has seriously affected the quality of life of CTD patients, often with poor prognosis and even life-threatening. This article discusses and summarizes the relationship between antinuclear antibody profile and CTD-ILD in patients, including the relationship between various CTDs and antinuclear antibody profile, and antinuclear antibody profile and connective tissue disease-related interstitial lung disease, and sorts out the risk factors, and then conducts early screening and intervention of lung interstitial damage, which is likely to improve the prognosis of patients with SLE-ILD.

Keywords

Antinuclear Antibody Profile, Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease, Interstitial Lung Damage

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是由自身免疫所致机体损伤而产生的一类异质性的自身免疫性疾病。主要包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(RA)、系统性硬化病(SSc)、干燥综合征(SS)、多发性肌炎(DM)等疾病[1]。结缔组织病主要以慢性炎性细胞浸润为病理基础,进而机体可因炎性细胞浸润致使多个系统出现进行性损害。因人体肺部富含血管、胶原等多种结缔组织,故肺部成为结缔组织病最常累及的器官,其侵及结缔组织时,往往导致 15.4%~41.2% 的患者出现肺间质发生改变,从而导致机体肺泡以及肺毛细血管单位功能的丧失,进而引起肺通气障碍,故此病称结缔组织病相关肺间质性疾病(connective tissue disease-related interstitial lung disease, CTD-ILD) [2]。在临幊上,间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)最常见的疾病类型包括特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、过敏性肺泡炎(chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP)和结缔组织间质性肺病(connective tissue disease-related interstitial lung disease, CTD-ILD),其中由结缔组织疾病导致患者肺部发生间质性肺病最为常见。据研究显示,近几年来,CTD-ILD 在人群中的患病率较以往有所上升,有研究表示,人群中 CTD-ILD 的患病率达 34%。CTD 患者中,合并 ILD 患者占 1/3,其中 5 年生存率仅为 54%。故而,目前对 CTD-ILD 的早期干预及预防成为了重中之重[3][4]。近些年,抗核抗体谱成为了 CTD-ILD 的另一个突破点,我们需要在其中探索、研究,为 CTD-ILD 患者的疾病改善预后以及预防进一步做出贡献[5]。

2. 系统性红斑狼疮相关肺间质疾病(SLE-ILD)

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)主要以多器官和多系统受累为特征,常好发于 40 岁以上女性的自身免疫性疾病。SLE 常常累及肺部,引起 SLE-ILD。据相关资料显示,系统性红斑狼疮患者约有 3%~9% 可出现肺间质性改变[6]。而在所有系统性红斑狼疮患者中,约有 13.1% 的患者死于肺间质性疾病[7]。

SLE 合并 ILD (SLE-ILD)是 SLE 的严重并发症之一,但其发病率较其他 CTD 低,因文献报道不同而存在差异,大多在 1%~17.5% 之间[8][9],但在日本的一项研究中其发病率高达 29% [10],可近几年来,有关 SLE 患者自身抗体与间质性肺病的相关性研究仍具有争议性。在 SLE 患者机体血清中,可检测出多

种不同的抗体, 其中主要以抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)为主, ANA 阳性率可达 97.3%, 灵敏度与特异度分别为 97% 和 43.17%, 其中, ANA 抗体的灵敏度是 SLE 患者的所有血清抗体中最高的[11]。2019 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿学会 SLE 分类标准中将抗 dsDNA 抗体和抗 Sm 抗体列为诊断 SLE 的特异性抗体。抗 dsDNA 抗体主要常见于 SLE 患者血清, 经研究发现, SLE 患者的看临床表现以及病情进展均与其相关, 抗 dsDNA 抗体滴度的高低与患者病情活动呈正相关。临幊上, 常用抗 dsDNA 抗体滴度的高低来评估患者病情进展、治疗效果以及预后等。抗 Sm 抗体是酸性糖蛋白, 几乎仅存在于 SLE 患者机体血清中, 对 SLE 患者的诊断特异度明显高于抗 dsDNA 抗体, 在 SLE 患者血清中, 可以持续出现阳性, 可以作为 SLE 患者的回顾性诊断。有研究表示, 抗 Sm 抗体的滴度可能与 SLE 患者病情进展以及活动度相关, 可评估患者病情活动状况, 抗 Sm 抗体滴度升高可能表示着患者 SLE 的复发。当 ANA 滴度的增高时, 抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体在 SLE 患者机体血清中检测并出现的频率也会随之进一步升高。在有关 SLE-ILD 和抗体的相关研究中发现, SLE 患者合并 ILD 时抗体出现的频率明显高于不合并 ILD 患者, 且 NLR、FAR、抗 SSA 抗体阳性、抗 RNP 抗体阳性是 SLE 患者出现肺部损害的高危因素[12], 尤其是抗 SSA 抗体阳性和抗 RNP 抗体阳性, 当 SLE 患者机体检测出抗 SSA 抗体阳性、抗 RNP 抗体阳性时, SLE 患者合并 ILD 的概率大大增加。故我们应从根源出发, 早期诊断 SLE 患者, 及早干预并预防 SLE 患者抗体阳性, 进而延缓疾病进展, 预防 SLE 患者对肺间质产生损害。

3. 类风湿性关节炎相关间质性肺病(RA-ILD)

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性关节滑膜炎为主要特征的自身免疫性疾病, 其典型病理表现为关节滑膜炎和血管炎, 常好发于手、腕、足等小关节。在该病晚期, 因自身免疫激活, 导致炎症侵及软骨时, 患者的关节可发生变形, 影响患者正常生活以及劳动, 严重时可致残。RA 累及肺脏时, 可表现为肺间质性病变、结节样变、卡普兰(Kaplan)综合征、胸膜病变以及肺动脉高压等。其中最主要、最常见的是肺间质性病变, 也是 RA 患者死亡的主要原因之一。根据美国的数据库显示, RA-ILD 患病率为 3.2~6.0/10 万。一旦确诊后, 5 年死亡率占总死亡率的 10%~20%, 而其中位生存期仅为 3~7 年[13]。

有研究指出[12], RF 与 Ig 结合形成的免疫复合物不仅会沉积于关节部位, 也沉积于肺间质而引发 ILD, 这提示 RF 可能与 RA-ILD 的发生发展有关, 近年来, 约 10%~50% 的类风湿性关节炎患者科在肺间质找到此类免疫复合物存在。

抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)是多年来 RA 最热门的研究方向, 在 RA 患者中, 其诊断意义巨大。2010 年美国风湿病协会提出的 RA 分类标准, 把抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)列入血清学检测指标, RA 患者在临幊上自身抗体经典检测项目是 ACPA 家族中 RF 和抗 CCP 抗体[14]。RF 是第 1 个被发现的 RA 自身抗体, 于 1940 年被 Waaler 描述其特异性在 RA 患者中并不占据优势, 在部分正常人以及老龄人群中均有发现。抗 CCP 抗体出现在 RA 早期, 与 RA 患者的关节影像学改变密切相关, 对 RA 患者的早期诊断意义较大[15], 吴少麟[16]等指出, 患者 RF 一般可与 Ig 结合, 从而形成免疫复合物, 而这种免疫复合物沉积在肺部, 进而引发肺间质纤维化, 表示 RF 的多少可能与患者 RA-ILD 的发展有关。在类风湿性关节炎患者中, 常常有抗 CCP 抗体的表达, 其与 RA 患者疾病的活动度严重相关。近年来的研究发现, 抗 CCP 抗体阳性患者关节损害更加严重, 与患者肺间质损害严重相关, 因此我们可以将抗 CCP 抗体作为 RA 出现间质性肺病的预测因子[17]。根据相关研究, 热激蛋白 90 亚型(HSP90 α/β)也参与了 RA 患者肺间质损害, 我们也可以将热激蛋白 90 亚型作为 RA 出现间质性肺病的预测因子, 男性、年龄在 50~60 岁之间、RA 病程长以及抗风湿药物的使用等也是 RA 患者出现间质性 ILD 的高危因素。就目前相关文献来说, 抗 CCP 抗体、HSP90 α/β 以及相关类风湿药物的使用, 可增加患者合并间质性肺疾病的可能性, 故对于类风湿性关节炎患者找到合理的阻碍其影响肺部的治疗极为重要。

4. 系统性硬化病相关间质性肺病(SSc-ILD)

系统性硬化症(SSc)是一种以局限性或弥漫性皮肤变硬、增厚以及其他内脏器损伤为主要特征的一类自身免疫性疾病。其主要病理机制微血管损伤、免疫功能紊乱以及细胞外基质沉积导致皮肤及内脏出现纤维化。有研究发现,女性更容易患病,其患病率约为男性的6倍,该病的患病率为7~489/百万,发病年龄多在30~50岁。根据国外报道,与亚洲人群相比,欧洲人群患病率更高。累及肺部时,主要引起肺间质性病变。有关报道称,约42%的患者10年内因SSc-ILD死亡[18]。

SSc患者体内常会表达多种自身抗体,与患者的病情有一定的相关性,检测这些抗体有助于明确患者诊断、评估病情以及判断其预后。90%以上SSc患者可出现ANA阳性,目前SSc患者的经典抗体包括抗DNA拓扑异构酶I抗体(Scl-70)、抗着丝点抗体(anti-centromere antibody, ACA)以及较常见的抗U1核糖核蛋白(U1 ribonucleoprotein, U1RNP)抗体、抗RNA多聚酶抗体家族、抗PM-Scl和抗Ku。有研究发现,抗Scl-70抗体的阳性率为50.00%,特异性为97.53%,抗Scl-70是SSc的血清标记性抗体[19]。SSc患者体内抗Scl-70抗体显著增高,提示累及到微血管,有研究指出,雷诺现象的病程与抗Scl-70抗体的水平呈正相关,且抗Scl-70抗体阳性的SSc患者,更容易继发肺间质性疾病。ACA在SSc患者中,其阳性率为50%~70%,主要出现在系统性硬化症的变异型(CREST综合征)中,ACA阳性是SSc患者发生ILD的保护性因素。有研究发现,ACA阳性患者的ILD发生率显著低于ACA阴性患者。目前我国缺乏SSc患者的前瞻性大样本资料,很多研究建立在SSc患者的临床资料数据库的基础上,有研报道称中国SSc患者抗U1RNP抗体阳性率高于国外,抗U1RNP抗体的出现可能与种族差异有关[20]。有研究结果亦显示抗U1RNP抗体阳性肺动脉高压的发生率ILD高,ILD的发生主要与抗Scl-70抗体有关。有研究显示,Ro52/TRIM21自身抗体是SSA/Ro抗体的一种亚型,是发生ILD的独立危险因素,SSc患者中存在此抗体提示预后不良。血清中Scl-70抗体阳性的SSc患者易发生ILD,并且此抗体阳性是SSc病情进展的危险因素,具有此抗体患者疾病进展快且预后不良。ILD的发生也与SSc患者高水平磷酸肌酸激酶、甲状腺功能减退及心脏受累呈正相关这提示中国患者与自身抗体相关的临床研究亦可能不同国外的报道,目前尚需要更大的样本来证实。

5. 干燥综合征相关间质性肺病(SS-ILD)

干燥综合征是一种以累及外分泌腺为主要特征的慢性炎症性疾病。常常好发于中老年女性,是除类风湿性关节炎外最常见的结缔组织病之一。在临幊上,常根据其是否继发于其他结缔组织疾病分为原发性干燥综合征(pSS)和继发性干燥综合征(sSS),可累及肺间质,引起ILD。根据相关国内外文献报道,年龄大、病程长的SS患者更容易继发肺间质性病变[21]。SS-ILD发生病因并不明确,有研究指出可能是机体的自身免疫反应激发了机体的炎症反应,导致巨噬细胞活化,引起淋巴细胞、中性粒细胞等聚集于肺间质疾肺泡,从而引起肺泡上皮细胞的损伤。据有关资料显示,SS-ILD患者的5年死亡率高达16%,所以SS-ILD的早期诊断成为了至关重要。

SS患者体内可检测出多种自身抗体,临幊应用最多的为抗Ro/SSA抗体和抗La/SSB抗体。1975年,有学者在pSS患者血清中发现SSA抗原和SSB抗原,经过研究后发现SSA抗体与抗Ro抗体,SSB抗体与抗La抗体都是与SS相关的同一抗原产生的抗体,称之为抗Ro/SSA抗体与抗La/SSB抗体。经多年研究后发现,抗Ro/SSA抗体和抗La/SSB抗体阳性有助于SS的诊断,其SS的特异性分别为83.8%和97.7%,但其敏感性不高,仅为45.5%和30.9%,并且两者在诊断SS中的阳性检出率不高,分别为77%~90%和23%~52%[22]。近几年,有研究表明SS诊断中SSA、SSB均阳性对SS具有诊断意义,仅SSA阳性诊断作用下降,而SSB阳性无诊断意义。这一观点与2016年美国风湿病学会(American College of Rheumatology,

ACR)/欧洲抗风湿联盟(European League Against Rheumatism, EULAR) SS 的分类诊断标准: 只有抗 SSA 抗体阳性对诊断有意义的相符, 而与传统观点“抗 SSA 抗体和(或)抗 SSB 抗体阳性具有诊断意义”理论相悖 [23]。有研究表明, 抗 Ro/SSA 阳性的 pSS 患者腺外表现发生率更高, 而抗 La/SSB 抗体阳性则与肺动脉高压有关, 且成为肺动脉高压的独立危险因素[24]。pSS 患者体内可检出多种自身抗体, 包括 ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、RF、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体等; 抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体是诊断 pSS 的重要血清学标志物。其中, 抗 SSA 抗体阳性者易发生 ILD; 另外, 年龄大、病程长及疾病反复活动的患者也易合并 ILD [25]。ZHAO 等研究发现, SS 患者血清中的 IL-33 升高与并发 ILD 有关, 这一研究提示我们可以通过对细胞因子以及自身抗体的研究来预测 SS 的并发 ILD 的预测、早期诊断以及治疗靶点。

6. 炎症性肌病相关间质性肺病(IM-ILD)

炎症性肌病(inflammatory myopathies, IM)是一组后天获得的具有高度异质性的可以累积全身系统的自身免疫性疾病, 分为多发性肌炎(polymyositis, PM)、皮肌炎(dermatomyositis, DM)、免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)以及包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM), 可发生在任何年龄, 女性患者稍多于男性患者。最常见的亚型为 PM 和 DM。临幊上, 常累及皮肤、骨骼等, 除此之外, 还可累及心脏、肺部、肾脏等其他系统及脏器。累及肺部时, 常表现为肺间质性纤维化。一般来说, 50~70 岁的 PM/DM 患者易合并 ILD, 常表现为呼吸困难, 严重时可因呼吸衰竭而致死亡。根据有关报道, PM/DM-ILD 患者在 10 年内的生存率为 81%, 相比较单纯性 PM/DM 患者而言, ILD 的出现加速了患者病情, 降低了患者生存率, 使其预后变差[26]。

近年来, 已有学者发现 PM/DM 患者的血清中的自身抗体可评估病情及预后, 故自身抗体的研究对于 ICD-ILD 来说成为一大热点。目前应用最广的是肌炎相关抗体(myositis associated antibodies, MAAs)及肌炎特异性抗体(myositis specific antibodies, MSAs)。抗 Ro-52 抗体是 MAAs 中的一员, 特异性较低, 也可出现在其他结缔组织病中, 但其在肌炎患者中检出率最高, 抗 Ro-52 抗体阳性时肌炎患者合并 ILD 的发生率升高[26], 目前抗 Ro-52 抗体在诊断 IM-ILD 方面具有较高的灵敏度, 是肌炎患者最常见的抗体, 常常与炎性肌病患者肺部累及有关[8]。而 MSAs 仅出现在 IM 中, MSAs 中以抗组氨酰 tRNA 合成酶(Jo-1)最为常见, 抗 Jo-1 抗体与 ILD 的相关性目前已得到国际公认, 相关文献报道称抗 Jo-1 抗体与肌炎患者发生间质性肺病密切相关[10]。因此, 在临幊工作中, 如果遇到抗 Ro-52 抗体和抗 Jo-1 抗体同是阳性的肌炎患者, 应高度警惕 ILD 的发生。抗 MDA5 抗体是近年来发现的新型 MSAs, 作为目前国内最为关注的 MSAs 之一, 有研究表明该抗体阳性患者更容易合并 ILD, 有学者利用 Logistics 回归分析证明了抗 MDA5 抗体是 ILD 的独立危险因素[9]。在一项研究中, 发现抗 MDA5 抗体与快速进展型肺间质病变(Rapidly-progressive interstitial lung disease, RPILD)有关, 是预后不良的标记, 此类患者可在数月至半年内可急速进展为不可逆的呼吸衰竭, 死亡率较高。抗 MDA5 抗体阳性的 DM 患者易发生进行性 ILD。抗氨基酰-tRNA 合成酶抗体包括抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体和抗 KS 抗体, 其中抗 Jo-1 抗体最常见, 阳性患者占 DM/PM 的 20%, 更易并发 ILD。目前关于 IM 患者的部分抗体与 IIM-ILD 之间的关系尚未研究清楚, 仍需进一步探索研究。

7. 结束与展望

在过去的几年里, 人们增加了自身抗体的认识, 发现自身抗体的检测有助于临幊医师对结缔组织病进行早期诊断的同时, 能够评估以及判断其预后。目前已有不少抗体对结缔组织病的诊断有高度特异性, 已成为诊断某一疾病的血清标记物。不同的抗体在各种结缔组织病患者中的阳性率有明显差异, 有些自身抗体属某些疾病的标记性抗体或特异性抗体, 对自身免疫性疾病的诊断与鉴别诊断有极为重要的意义。

ILD 作为结缔组织病最常见的并发症, 我们有必要进一步探索, 发现导致 CTD 患者合并 ILD 的危险因素以及预测因子, 帮助临床医师对 CTD-ILD 的发生以及发展能够早期干预以及预防。因此, 针对这一想法, 我们利用相应的临床数据进行统计以及概述, 以期对 CTD 患者的早期诊断以及预后有所帮助。故目前以抗核抗体谱为主要研究方向, 了解 SLE-ILD 患者的危险因素, 关注并发 ILD 的高风险 CTD 患者, 及早进行干预, 指导临床医师工作。还可使这些危险抗体成为治疗靶点, 让我们进一步探索 ICD-ILD 患者的发病机制以及新型治疗。

参考文献

- [1] Hernandez-Gonzalez, F., Prieto-González, S., Brito-Zeron, P., Cuerpo, S., Sanchez, M., Ramirez, J., et al. (2020) Impact of a Systematic Evaluation of Connective Tissue Disease on Diagnosis Approach in Patients with Interstitial Lung Diseases. *Medicine*, **99**, e18589. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018589>
- [2] Jee Adelle, S. and Corte Tamera, J. (2019) Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Drugs*, **79**, 1511-1528. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01178-x>
- [3] 庞宇洁, 张莉芸, 许珂. 血清 KL-6 在结缔组织病相关间质性肺疾病中的临床应用价值研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(S1): 16-18.
- [4] Tezcan, D., Sivrikava, A., Ergun, D., et al. (2021) Evaluation of Serum Interleukin-6 (IL-6), IL-13, and IL-17 Levels and Computed Tomography Finding in Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease Patients. *Clinical Rheumatology*, **40**, 4713-4724. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05773-w>
- [5] 王宏伟. 抗核抗体谱检测对弥漫性结缔组织病的临床诊断价值分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(7): 1313.
- [6] Toyoda, Y., Koyama, K., Kawano, H., et al. (2019) Clinical Features of Interstitial Pneumonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Respiratory Investigation*, **57**, 435-443. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.04.005>
- [7] 崔晓蕊. 系统性红斑狼疮合并间质性肺炎的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [8] 黄卫东, 虞丽诗, 张春宏. 结缔组织病相关间质性肺病患者肌炎自身抗体阳性的临床特征及其与特发性炎性肌病的关系研究[J]. 现代实用医学, 2022, 34(11): 1421-1423.
- [9] 王楠, 刘红菊. 抗 MDA5-DM 合并快速进展性间质性肺病的预后预测因素研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(16): 50-53+79.
- [10] Chen, F., et al. (2023) Clinical Characteristics of Dermatomyositis Patients with Isolated Anti-Ro-52 Antibody Associated Rapid Progressive Interstitial Lung Disease: Data from the Largest Single Chinese Center. *Respiratory Medicine*, **155**, 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.020>
- [11] 徐紫荆, 周冬梅, 殷松楼, 殷寒秋. NLR、FAR 及自身抗体检测在系统性红斑狼疮合并间质性肺病中的预测价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(7): 153-157.
- [12] Adelle, S.J., Stephen, A., Jane, B., et al. (2017) Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 51. <https://doi.org/10.3390/jcm6050051>
- [13] Hyldgaard, C., Hilberg, O., Pedersen, A.B., et al. (2017) A Population-Based Cohort Study of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Comorbidity and Mortality. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1700-1706. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211138>
- [14] 梁金, 殷寒秋, 殷松楼. 抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体联合检测在类风湿关节炎合并间质性肺病中的意义[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(1): 120-124.
- [15] 张利军. 血清抗 CCP 抗体、GPI、HLA-DR4 联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6): 814-816.
- [16] 吴少麟, 廖燕飞, 夏汝年, 等. RF、抗 CCP 抗体对类风湿关节炎患者并发心血管疾病的影响分析[J]. 系统医学, 2022, 7(4): 21-25.
- [17] Roos, L.K., Joshua, V., Skogh, T., Eklund, A., et al. (2020) Secretory Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Serum Associate with Lung Involvement in Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, **59**, 852-859. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez377>
- [18] 王琼. 系统性硬化症合并间质性肺病的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [19] Nihtyanova, S.I., Schreiber, B.E., Ong, V.H., et al. (2014) Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term

- Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 1625-1635. <https://doi.org/10.1002/art.38390>
- [20] 王迁, 徐东, 李梦涛, 侯勇, 白伊娜, 胡朝军, 宋宁, 赵久良, 张奉春, 赵岩, 曾小峰. 硬皮病相关自身抗体谱与中国系统性硬化患者临床相关性分析[J]. 北京医学, 2010, 32(7): 499-503.
<https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2010.07.010>
- [21] Heus, A., Arends, S., Van Nimwegen, J.F., et al. (2020) Pulmonary Involvement in Primary Sjögren's Syndrome, as Measured by the ESSDAI. *The Scandinavian Journal of Rheumatology*, **49**, 38-46.
<https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1634221>
- [22] Zhang, T., Yuan, F., Xu, L., et al. (2020) Characteristics of Patients with Primary Sjögren's Syndrome Associated Interstitial Lung Disease and Relevant Features of Disease Progression. *Rheumatology*, **39**, 1561-1568.
<https://doi.org/10.1007/s10067-019-04906-6>
- [23] 陈嘉琪, 张丽宁, 杨建英, 黄子玮, 胡琪, 罗静, 陶庆文. 原发性干燥综合征不同抗体阳性患者免疫炎症与疾病活动度特点[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1379-1382.
- [24] Mofors, J., Bjork, A., Smedby, K.E., et al. (2020) Increased Risk of Multiple Myeloma in Primary Sjögren's Syndrome Is Limited to Individuals with Ro/SSA and La/SSB Autoantibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 307-308.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216287>
- [25] 冯秀南, 陈露, 龙钰, 姜振宇, 赵令. 干燥综合征并发间质性肺病患者临床特征及其危险因素分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023: 1-6.
- [26] Temmoku, J., Sato, S., Fujita, Y., et al. (2019) Clinical Significance of Myositis-Specific Autoantibody Profiles in Japanese Patients with Polymyositis/Dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15578.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015578>