

系统性硬化症相关间质性肺病的纤维化机制新进展及靶向治疗策略

雷玉倩¹, 奚甘露¹, 张利¹, 白智远^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院老年呼吸科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月15日

摘要

系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)是系统性硬化症患者发病和死亡的主要原因,其特征是复杂的免疫病理机制和进行性纤维化。近期研究进展揭示了关键细胞参与者,包括T细胞、巨噬细胞、树突状细胞,以及TGF- β 、PDGF、CTGF等促纤维化介质,并强调表观遗传重编程在维持成纤维细胞活化中的新兴作用。同时表观遗传重编程在维持成纤维细胞活化方面也发挥着重要作用。本综述总结了目前对免疫-纤维化相互作用的理解,并对现有疗法(例如吗替麦考酚酯、尼达尼布、托珠单抗和利妥昔单抗)和新型靶向疗法进行了批判性评估。特别关注新兴的免疫调节、抗纤维化和细胞疗法,包括CAR-T细胞疗法和间充质干细胞疗法,以及从肿瘤学领域重新开发的表观遗传调节剂的潜在应用。通过连接基础科学和临床实践,本综述概述了SSc-ILD不断变化的治疗格局,并重点介绍了未来研究和个性化干预的机会。

关键词

纤维化, 免疫发病机制, 间质性肺病, 系统性硬化症, 靶向治疗

Recent Advances in the Fibrotic Mechanisms of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease and Its Targeted Therapeutic Strategies

Yuqian Lei¹, Ganlu Xi¹, Li Zhang¹, Zhiyuan Bai^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Geriatric Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 15, 2025

*通讯作者。

文章引用: 雷玉倩, 奚甘露, 张利, 白智远. 系统性硬化症相关间质性肺病的纤维化机制新进展及靶向治疗策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1892-1904. DOI: 10.12677/acm.2025.15123607

Abstract

Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is a leading cause of morbidity and mortality in patients with systemic sclerosis and is characterized by complex immunopathological mechanisms and progressive fibrosis. Recent research has identified key cellular participants, including T cells, macrophages, and dendritic cells, as well as profibrotic mediators such as TGF- β , PDGF, and CTGF. These studies also highlight the emerging role of epigenetic reprogramming in sustaining fibroblast activation. Epigenetic reprogramming has also been recognized as an important contributor to sustaining fibroblast activation. This review summarizes current understanding of immune-fibrotic interactions and provides a critical assessment of existing therapeutic approaches, such as mycophenolate mofetil, nintedanib, tocilizumab, and rituximab, along with emerging targeted therapies. Particular attention is given to novel immunomodulatory, antifibrotic, and cell-based interventions, including CAR-T cell therapy, mesenchymal stem cell therapy, and the potential application of epigenetic modulators repurposed from oncology. By bridging basic science with clinical practice, this review outlines the evolving therapeutic landscape of SSc-ILD and highlights opportunities for future research and personalized treatment strategies.

Keywords

Fibrosis, Immunopathogenesis, Interstitial Lung Disease, Systemic Sclerosis, Targeted Therapy

Copyright © 2025 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

系统性硬化症(SSc)是最复杂的自身免疫性风湿病之一,其特征是进行性纤维化累及皮肤和内脏器官,并伴有显著的微血管功能障碍和免疫系统失调[1]。在其多种临床表现中,间质性肺病(ILD)是导致发病率和死亡率的主要原因,约60%~80%的患者会发生ILD,并显著缩短预期寿命[2]。除了肺部纤维化外,肺动脉高压(PH),包括继发于SSc相关ILD(SSc-ILD)的肺动脉高压,也是该人群的主要并发症和主要死亡原因,进一步加重了临床负担。现有治疗方法主要为非特异性免疫抑制,对逆转已形成的纤维化疗效有限[3]。

近年来,对纤维化免疫病理机制的深入研究重塑了我们对系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)的理解,使其从一个定义模糊的现象转变为一个复杂但日益清晰的病理过程[4]。已有研究证实,活化的成纤维细胞、肌成纤维细胞和巨噬细胞等多种细胞在其中发挥重要作用,其活性受到转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)及结缔组织生长因子(CTGF)等促纤维化因子的调控[5]。临床前模型也有助于阐明SSc中微血管改变、免疫激活和纤维化之间的相互作用[6]。重要的是,这些新兴的分子通路为干预提供了极具吸引力的靶点,为旨在调节特定病理过程而非广泛抑制免疫反应的精准治疗铺平了道路。

然而,这些发现的转化潜力尚未完全发挥,靶向治疗策略仍处于不同的研发和验证阶段。评估生物制剂、激酶抑制剂和其他新型分子靶向疗法的临床试验已显示出前景,但它们的临床影响以及如何将其整合到多学科诊疗中仍是目前积极探索的领域[7]。与此同时,人们正致力于寻找能够预测疾病进展、治疗反应和预后的可靠生物标志物,从而提供个性化和及时的干预措施[8]。

本综述系统总结了系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)在免疫发病机制及纤维化分子机制方面

的最新进展,并对新兴靶向治疗策略进行了综合性与批判性分析。同时,强调了多学科协作管理在疾病诊治中的重要意义。通过整合基础与临床研究证据,本文为临床与科研工作者提供了对 SSc-ILD 现状及未来研究方向的全面认识。

2. SSc-ILD 的发病机制

2.1. 免疫细胞的作用

在 SSc-ILD 中, T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞之间复杂的相互作用驱动成纤维细胞活化和肺部细胞外基质的持续沉积[9]。CD4⁺ T 细胞偏向 Th2/Th17 表型,其中 Th2 衍生的细胞因子(IL-4, IL-13)和 Th17 衍生的 IL-17 共同调控促纤维化效应,例如肌成纤维细胞分化和胶原合成[10]。IL-17 在早期 SSc 中通常升高,可直接刺激成纤维细胞增殖并进一步加剧炎症[11]。同时,通常通过 IL-10 和 TGF- β 抑制自身免疫的调节性 T 细胞(Tregs)在数量和功能上均受损。SSc 患者的 Tregs 抑制能力降低,甚至可能转分化为分泌 IL-4/IL-13 的细胞,从而加剧而非抑制纤维化。先天免疫系统也存在类似的偏倚。M2 极化的巨噬细胞浸润系统性硬化症(SSc)患者的肺部和皮肤,释放强效的促纤维化介质,包括 TGF- β 、PDGF 和 CCL18,这些介质可直接诱导成纤维细胞活化和胶原蛋白过度生成[12]。Th2 型细胞因子(如 IL-4 和 IL-13)可进一步诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,从而形成促进纤维化进展的正反馈循环。SSc 患者支气管肺泡灌洗液中胰岛素样生长因子(IGF-1 和 IGF-2)水平升高也会促进成纤维细胞增殖和基质沉积[13]。树突状细胞通过呈递自身抗原和分泌细胞因子(例如 IL-6、TNF- α 、I 型干扰素)连接先天免疫和适应性免疫,这些细胞因子可 T 细胞向促纤维化表型分化[14]。同时,内源性危险相关配体持续激活 Toll 样受体,维持慢性炎症环境[15]。系统性硬化症(SSc)病变中持续存在的 NLRP3 炎症小体活性导致 IL-1 β 和 IL-18 的持续释放,从而促进免疫细胞募集并激活产生胶原蛋白的肌成纤维细胞[16]。

2.2. 成纤维细胞激活与 ECM (细胞外基质)沉积

在系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)中,成纤维细胞活化和随后的纤维化过程涉及关键分子介质和信号通路之间的多方面相互作用。其中, TGF- β 是这些介质的核心,它被认为是纤维化的主要调节因子,能够调控成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,并通过自分泌信号环路维持纤维化表型[17]。迁移进一步增强这一过程,显著增加能够沉积细胞外基质(ECM)的成纤维细胞数量[18]。异常激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路可持续支持成纤维细胞的存活与分化,形成自我强化的正反馈环路,从而驱动纤维化的持续进展。

3. 已确立的治疗药物和临床疗效

欧洲抗风湿病联盟(EULAR) [19]和美国风湿病学会(ACR)等指南强调了系统性硬化症(SSc)治疗的分层方法,强调根据器官受累情况和疾病进展进行早期干预。这些指南推荐使用免疫抑制剂,例如吗替麦考酚酯(MMF),同时也认可在特定临床情况下使用靶向治疗药物,例如尼达尼布、托珠单抗和利妥昔单抗的作用。

3.1. 吗替麦考酚酯

目前, MMF 被认为是 SSc-ILD 的一线免疫抑制疗法,并有充分的临床证据支持[19]。其作用机制基于抑制淋巴细胞增殖,靶向 SSc-ILD 发病机制中的关键免疫通路[20]。一项荟萃分析支持 MMF 的疗效,结果显示,虽然 MMF 与环磷酰胺在用力肺活量(FVC)变化方面的加权平均差(WMD)无统计学意义(WMD: -1.17; 95% CI: -2.713 至 0.373; $p = 0.137$),但 MMF 与一氧化碳弥散量(DLCO)的显著改善相关(WMD: 2.245; 95% CI: 0.258 至 4.232; $p = 0.027$),表明其在维持气体交换能力方面具有潜在优势。

在硬皮病肺研究 II 中, MMF 组(2.17%; 95% CI: 0.53~3.84)和环磷酰胺组(2.86%; 95% CI: 1.19~4.58)的调整后 FVC%预计值在 24 个月内均有轻微改善, 两组间无显著差异($p = 0.24$)。定量高分辨率 CT (HRCT) 评分显示纤维化负荷变化甚微, 两组的全肺 QILD 评分均略有下降(MMF 组下降 2.51, CYC 组下降 2.78) [21]。然而, MMF 在 24 个月内耐受性更好, 不良事件发生率更低, 包括白细胞减少症和治疗中断。根据美国胸科协会近期发布的临床实践指南, MMF 被强烈推荐用于 SSc-ILD 的治疗, 特别是在存在疾病进展风险因素的患者群体中, 其疗效与安全性均得到充分证实。此外, 对于免疫抑制治疗无效的进展性肺纤维化患者, MMF 可作为联合治疗方案的基础疗法[22]。总之, MMF 为常规临床实践中系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)的治疗提供了一种临床可行且有循证医学支持的策略。

3.2. 托珠单抗

已有研究证实, 托珠单抗在系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)患者中可显著抑制肺功能的持续下降。在 III 期 focuSSced 试验中, 与安慰剂组相比, 托珠单抗组患者的肺功能下降幅度显著降低, 预计用力肺活量百分比(FVC)变化极小(0.07% vs -6.4%), 绝对 FVC 下降幅度也显著更小[23]。基于这些发现, 托珠单抗获得了 FDA 批准用于治疗 SSc-ILD 然而, 由于其潜在的不良反应, 包括感染风险增加(例如肺炎和非典型病原体感染)以及肝酶升高和血细胞减少等实验室异常[24]。因此, 适当的监测和预防措施的实施对于确保长期治疗的安全性和有效性至关重要。

3.3. 利妥昔单抗

系统性硬化症中的致病性 B 细胞通过自身抗体的产生和细胞因子的释放, 促进自身免疫和纤维化。利妥昔单抗是一种具有 B 细胞清除作用的单克隆抗体, 作为系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)潜在的超适应症治疗药物, 已受到广泛关注, 且相关队列研究及荟萃分析的证据正不断增加。

这些研究表明, 利妥昔单抗可能有助于稳定甚至轻微改善受累患者的肺功能(以用力肺活量(FVC)衡量)。Jang 等人[25]的荟萃分析表明, 与常规治疗相比, 利妥昔单抗显著减缓了 FVC 的下降(标准化均数差(SMD): 0.65; 95% CI: 0.08~1.22; $p = 0.03$), 但未观察到肺弥散能力的显著改善。近期一项系统评价进一步表明, 利妥昔单抗可延缓 ILD 进展并可能提高 FVC, 但大多数数据来自总体确定性较低的非对照研究[26]。尽管如此, 目前尚未完成大规模安慰剂对照试验来证实其疗效。利妥昔单抗通常耐受性良好, 严重不良事件并不常见; 大多数患者仅出现轻微的输注反应和感染风险增加[27]。然而, 重复给药可能导致低丙种球蛋白血症和机会性感染, 这凸显了持续感染监测和预防策略的重要性[28]。

3.4. 尼达尼布

尼达尼布通过抑制 PDGF、VEGF 和 FGF 受体来靶向关键的促纤维化通路, 这些受体参与成纤维细胞活化。试验证实[29], 尼达尼布是首个能显著减缓该人群肺功能下降的药物, 与安慰剂组相比, 尼达尼布组的年用力肺活量(FVC)下降幅度为-93.3 mL/年, 降低幅度约为 44%。值得注意的是, 近一半的试验参与者同时接受了霉酚酸酯治疗, 但尼达尼布的疗效不受伴随免疫抑制的影响。虽然该药物能延缓纤维化进展, 但并不能改善症状或皮肤硬化, 这凸显了其作为疾病修饰剂而非症状缓解剂的作用[30]。尼达尼布在系统性硬化症中的不良反应谱与特发性肺纤维化患者中观察到的情况非常相似, 高达 75% 的患者报告出现胃肠道紊乱, 尤其是腹泻[29]。因此, 积极的辅助治疗, 包括使用止泻药、调整剂量以及定期监测体重和肝酶, 对于优化患者依从性和治疗效果至关重要[31]。

3.5. 吡非尼酮

吡非尼酮是一种以其抗纤维化特性而闻名的治疗药物, 在系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)的

治疗中显示出潜在疗效。初步临床研究表明,吡非尼酮在 SSc-ILD 患者中具有良好的耐受性,尤其是在剂量滴定控制得当的情况下[32]。值得注意的是,LOTUSS 试验报告称,尽管吡非尼酮常引起恶心、疲乏和皮疹等轻微不良反应,但总体而言,患者能够耐受该药物,且不会因同时服用吗替麦考酚酯而产生显著干扰[32]。尽管这些发现鼓励人们考虑将吡非尼酮纳入 SSc-ILD 的治疗方案,但由于未观察到肺功能或其他探索性指标的显著改善,因此对其疗效仍需保持谨慎乐观的态度。

在一项随机安慰剂对照的初步试验中,吡非尼酮相较安慰剂未表现出在肺功能、体能、呼吸困难及皮肤症状方面的显著改善[33]。此外,临床前研究的证据引发了人们对系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)中潜在血管和炎症病理可能加重的担忧。一项小鼠模型研究表明,尽管吡非尼酮可以减轻纤维化,但它会加重肺部炎症、嗜酸性粒细胞增多和血管损伤,尤其是在以 Th2 型辅助性 T 细胞介导的炎症反应占主导的情况下[34]。这些不良反应与内皮通透性增加和促炎细胞因子释放有关,强调在特定病理条件下,不良的炎症相互作用可能会掩盖其有益的抗纤维化作用。因此,尽管吡非尼酮因其抗纤维化特性而仍是一种有前景的候选药物,但谨慎选择患者和个体化治疗方案至关重要。

4. 新兴及靶向治疗方向

SSc-ILD 的治疗格局已取得显著进展,但仍存在大量未满足的需求。目前的治疗方法——无论是免疫抑制剂还是抗纤维化药物——通常只能延缓疾病进程,而无法逆转疾病[35]。尽管接受治疗,进行性肺纤维化仍然会导致许多系统性硬化症患者发病和过早死亡[36]。未来的主要目标是逆转或缓解疾病,不仅要实现病情稳定,还要真正改善肺功能和结构。这可能需要联合多种针对不同致病通路的序贯疗法[37]。

4.1. 间充质干细胞(MSC)疗法

间充质干细胞(MSCs)具有免疫调节和抗纤维化特性,可分泌抑制 T 细胞活性并促进组织修复的因子[38]。早期结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)研究表明,静脉输注异体 MSCs 是安全的,并且可能稳定肺功能。在一项 I 期临床试验中,10 例难治性 CTD-ILD 患者(其中 3 例合并系统性硬化症)接受了 MSCs 输注,未出现输注反应或急性毒性;6 个月后,大多数患者的肺功能和高分辨率 CT (HRCT)结果稳定,部分患者略有改善[39]。MSCs 疗法的潜在挑战包括确保细胞产品质量的稳定性、疗效的持久性以及监管方面的障碍[40]。尽管如此,基于 MSCs 的疗法仍是一条充满希望的途径,旨在以个体化的方式重塑系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)中的免疫-纤维化平衡,从而更好地适应患者的疾病状态。

展望未来,再生医学或许能在真正治愈系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)方面发挥作用。尽管肺移植是终末期 SSc-ILD 的最后手段,但一些新兴方法,例如生物工程肺组织或基于诱导多能干细胞(iPSCs)的疗法,正在研究中,并可能具有未来潜力。然而,它们的临床应用价值和应用时间表仍不确定。此外,自体造血干细胞移植(HSCT)已证实,重置免疫系统可以延长 SSc 缓解期,甚至在重症患者中改善肺功能。ASTIS、SCOT 和 ASSIST 试验表明,与环磷酰胺相比,HSCT 显著提高了无事件生存期,尽管也存在相当大的治疗相关风险。挑战在于如何在最大限度降低风险的同时,充分发挥 HSCT 的益处——或许可以通过更优化的患者选择、更温和的预处理方案或辅助保护性疗法来实现。

4.2. 基因编辑和表观遗传学方法

基因编辑技术的进步为在分子水平上治疗肺纤维化疾病开辟了新的探索途径。例如,CRISPR/Cas9 技术正在临床前模型中进行研究,以改变或沉默促纤维化基因和通路[41]。在肺纤维化模型中,CRISPR 已被用于靶向上皮-间质转化和病理性成纤维细胞活化的介质[42]。虽然这些方法距离在系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)的临床应用仍有很长的路要走,但它们为精确纠正或抑制患者细胞中异常的免疫纤维化驱动因素提供了可能。与细胞疗法不同,基因编辑可以更持久地改变疾病机制。然而,仍然存在

诸多挑战,包括如何将基因编辑器递送到肺组织、脱靶效应以及伦理方面的考量[43]。未来的研究可能会侧重于体外基因编辑——例如,在回输患者自身造血干细胞或 T 细胞之前,对其进行编辑以降低其致纤维化潜能。这是一个新兴领域,但它凸显了人们对高精度、机制驱动纤维化干预措施日益增长的兴趣。

此外,鉴于系统性硬化症(SSc)和肿瘤的病理机制存在重叠,一些最初为肿瘤治疗开发的表观遗传药物或许可以作为潜在的抗纤维化和免疫调节疗法进行探索[44]。DNMT 抑制剂,例如 5-氮杂胞苷和地西他滨,可以逆转 SSc 成纤维细胞中 DKK1 和 SFRP1 等抗纤维化基因的过度甲基化,并在临床前研究中显示出降低胶原合成和恢复 Wnt 信号通路拮抗作用的疗效[45]。

研究表明,HDAC 抑制剂(包括曲古抑菌素 A 和伏立诺他)可通过抑制 SMAD3 信号传导并激活 p21 的表达,从而实现其抗纤维化功能[45]。其中吉维诺他已被批准用于治疗其他慢性纤维化疾病,例如杜氏肌营养不良症。在小鼠博来霉素系统性硬化症模型中,TSA 可预防真皮纤维化,显著减少体内细胞外基质的积累[46]。这些结果表明,HDAC 抑制剂可以逆转促纤维化基因的表达程序。此外,选择性敲低 HDAC7 可复制抗纤维化作用(减少 I/III 型胶原蛋白),且不会脱靶上调其他促纤维化介质[47]。这提示靶向某些 HDAC 可以更精确地调节免疫/纤维化基因。值得注意的是,HDAC 抑制剂还具有免疫调节作用:在自身免疫性疾病模型(例如狼疮)中,HDAC 阻断可降低炎症细胞因子水平并改善疾病标志物。HDAC 抑制剂对炎症和纤维化途径的双重影响,使其与 SSc 的免疫纤维化病理学尤为相关。

BET 抑制剂,例如 JQ1 和 BRD4 选择性化合物,可下调系统性硬化症(SSc)模型中的纤维化和炎症通路,并可能同时靶向免疫失调和成纤维细胞活化[48]。EZH2 和 LSD1 抑制剂具有潜在疗效,但靶点选择性仍存在不确定性,亟需进一步优化。来自肿瘤治疗的安全性数据,特别是低剂量或亚型选择性药物的数据表明,如果能够谨慎控制免疫效应,表观遗传药物可以用于非恶性适应症[44]。然而,免疫调节仍然是一把双刃剑:虽然一些表观遗传药物可以恢复免疫平衡,但另一些药物可能会引发过度的干扰素反应或自身免疫反应[44]。

虽然目前尚无任何药物获批用于治疗系统性硬化症(SSc),但一些药物易于获取,可能适用于学术试验,尤其是在病情严重、难治性病例中[49]。鉴于 SSc 的难治性以及缺乏疾病修饰疗法,这些药物有望成为未来研究的候选药物。

4.3. 自泌素抑制剂

溶血磷脂酸(LPA)信号通路与系统性硬化症(SSc)的发病机制密切相关,它将纤维化和炎症联系起来,而自泌素是一种生成 LPA 的酶。在 SSc 患者中,已发现“自泌素-LPA-IL-6”放大环路,其中 LPA 刺激 IL-6 释放并促进纤维化[50]。齐瑞他司他(GLPG1690)是一种小分子自泌素抑制剂,早期研究显示其具有抗纤维化作用,并已在特发性肺纤维化和弥漫性皮肤型 SSc 的临床试验中进行测试[51]。在 IIa 期 SSc 试验(NOVESA)中,齐瑞他司他显示出良好的安全性和耐受性,但由于疗效不佳和安全性问题,在 IPF III 期试验(ISABELA1 和 2)终止后,该药物的研发项目也随之停止[52]。中期数据显示疗效不佳,且风险获益比不理想[52]。这一挫折凸显了将新型通路抑制剂转化为临床成功的挑战,但 LPA 轴仍然是一个有吸引力的靶点。研究人员目前正在探索其他自泌素/LPA 抑制剂和 LPA 受体阻滞剂,并寻找可能受益于调节该通路的患者亚群。

4.4. 抗纤维化单克隆抗体

鉴于转化生长因子- β (TGF- β)和其他纤维化介质在系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)中的核心作用,目前正在研究多种靶向新通路生物制剂。其中一个例子是整合素 α V β 6,它在受损的肺上皮细胞上表达并激活潜伏的 TGF- β [53]。临床前模型显示,阻断 α V β 6 可以预防肺纤维化[54]。然而,一种人源化

抗 $\alpha V\beta 6$ 抗体(BG00011)最近在特发性肺纤维化(IPF)的治疗中失败:一项 II 期临床试验因治疗组出现过多的急性呼吸恶化和死亡而提前终止[54]。这一意外结果提示存在靶向毒性(可能是由于破坏了上皮-间质细胞间的稳态相互作用),并降低了人们对全身性整合素阻断疗法的热情。

其他正在研究的单克隆抗体包括靶向 CTGF 和 IL-13/IL-4 信号通路的抗体,这些通路在系统性硬化症(SSc)纤维化中发挥着重要作用。IL-17 和 IL-23 轴抑制剂目前正在研究中,旨在减轻 Th17 介导的炎症,而 TGF- β 拮抗剂则旨在阻断核心促纤维化信号级联[55]。此外,诸如低剂量 IL-2 疗法等新型免疫调节策略旨在通过增强调节性 T 细胞功能来恢复免疫耐受[56]。这些药物正处于早期临床试验阶段;如果成功,它们可以通过特异性地减弱关键的促纤维化信号来补充现有疗法。

新兴生物制剂的共同目标是追求抗纤维化精准性——干预驱动基质沉积的下游通路,同时理想情况下不影响整体免疫功能。如何在不产生过度副作用的情况下实现这种选择性是主要挑战,整合素试验的经验便印证了这一点。

4.5. 免疫细胞工程: CAR-T

近期研究表明,嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞疗法在 B 细胞恶性肿瘤中已取得广泛成功,可能为难治性系统性硬化症(SSc)提供一种强有力的新疗法,尤其适用于 SSc-ILD 患者。其理论依据在于 B 细胞在 SSc 发病机制中的重要作用,包括自身抗体的产生和异常的 B 细胞活化,后者会导致纤维化[57]。经基因工程改造靶向 CD19 的 CAR-T 细胞可以实现完全且持久的 B 细胞清除,包括清除逃脱利妥昔单抗治疗的 CD20 阴性浆细胞[57]。受抗 CD19 CAR-T 疗法在重症狼疮中取得显著缓解的启发,研究人员已开始将这一策略应用于 SSc 的治疗[58]。

尽管早期临床报告数量有限,但已证实重症系统性硬化症(SSc)患者取得了显著疗效,甚至可以逆转先前被认为不可逆的器官损伤。在一个病例中,一名患有弥漫性皮肤型 SSc 并累及多个器官(心脏、肺和关节)的患者在接受 CD19 CAR-T 细胞输注后,皮肤增厚、关节炎和心脏功能迅速改善,自身抗体(抗核抗体和抗 RNA 聚合酶 III 抗体)从血清中消失[58]。值得注意的是, CAR-T 治疗后,该患者的肺纤维化在 3~6 个月内趋于稳定——高分辨率 CT 和肺功能检查均未发现间质性肺病(ILD)的进一步进展。另一份报告描述了一名年轻的 SSc 患者,尽管接受了标准免疫抑制治疗,但 ILD 仍快速进展(非特异性间质性肺炎模式),该患者接受了第三代 CD19 CAR-T 细胞疗法。6 个月内,肺功能显著改善,影像学检查显示肺部纤维化病灶消退[59]。这种程度的肺部逆转在系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)中前所未有,凸显了 CAR-T 细胞疗法能够诱导的深度缓解。事实上,在迄今为止报道的少数接受治疗的 SSc 患者中,改良 Rodnan 皮肤评分显著下降(通常在 6 个月内下降 50%或更多),整体疾病活动度指标也同步改善[60]。同样重要的是,患者在接受 CAR-T 治疗后能够停用常规免疫抑制疗法,并在随访期间维持无药物控制的疾病状态[59]。至关重要的是,这些临床获益并未伴随短期内严重的毒性反应——CAR-T 细胞疗法的输注通常安全耐受,主要不良事件为轻度细胞因子释放综合征,而器官相关不良事件尚未被报道[57]。

5. 治疗路径与个体化选择

5.1. 基于临床表型与疾病活动度的初始分层

治疗路径的制定需充分考虑系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)的显著异质性,尤其是炎症活跃程度、影像学表现、疾病进展速度以及自身抗体谱所反映的潜在病理机制。基于这些特征构建个体化的分层与序贯治疗策略,有助于提高治疗反应率并降低不可逆纤维化的风险。一般认为,患者可大致分为炎症主导型与纤维化主导型两类表型。

炎症主导型:多见于病程早期,表现为磨玻璃影增多、肺功能短期内下降、炎症指标升高,并可伴

随 IL-6 或 IL-17 等细胞因子水平增加。此类患者对免疫抑制治疗反应更佳,通常以霉酚酸酯(MMF)作为基础方案[61],并可根据炎症活动性联合托珠单抗以抑制 IL-6 通路,或在自身抗体滴度高、外周 B 细胞活化明显时选择利妥昔单抗[62]。

纤维化主导型:此类患者在影像上多呈网格样改变、牵拉性支气管扩张及早期蜂窝变化,往往提示疾病稳定进入以纤维化为主的阶段,对抗纤维化干预更为敏感。尼达尼布是此类患者的关键治疗药物,可显著减缓 FVC 年度下降[62];而对于既往接受免疫抑制但仍持续进展的病例,MMF 与尼达尼布联合应用更能兼顾免疫调节与纤维化抑制[63]。此外,自身抗体谱亦具有一定预测与分层价值,如抗 Scl-70 阳性提示更高的 ILD 风险及纤维化倾向,可在早期便考虑加入抗纤维化药物,而抗 RNApol III 阳性患者通常炎症更为活跃,应优先采用免疫抑制策略[24]。

5.2. 序贯与联合治疗策略

在临床实践中,治疗决策应遵循“基础治疗-再评估-序贯加药”的动态路径。MMF 是多数患者的一线基石治疗[64],若在 6~12 个月内仍表现出 FVC 年降 $\geq 5\%\sim 10\%$ 或 HRCT 显示纤维化进展,可根据表型特征选择加用尼达尼布以控制持续恶化[65];若炎症主导特征突出,则可将 MMF 进一步与托珠单抗或利妥昔单抗联合。对于同时存在显著炎症与纤维化进展的混合型患者,双通路联合(如 MMF 联合托珠单抗并配合尼达尼布)具有生物学合理性,并已在真实世界数据中显示出改善肺功能下降速度的潜力。经过初始干预后的 3~6 个月再评估尤为关键,若进展仍未得到控制,治疗可进一步升级为多通路联合,甚至在重度或快速进行性病例中考虑造血干细胞移植(HSCT)、间充质干细胞(MSC)治疗或新兴的免疫重塑策略(如 B 细胞或成纤维细胞靶向疗法)[66]。总体而言,基于表型分层的序贯与联合治疗模式已逐渐成为 SSc-ILD 管理的重要趋势,其核心在于通过精准识别炎症与纤维化在个体患者中的主导机制,进而在适当时机采用最合理的药物组合,以最大限度保留肺功能与延缓疾病进展。

6. SSc-ILD 的监测和随访

鉴于系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)的异质性和潜在进展性,对其进行有效的监测和随访是临床管理的关键组成部分。定期进行 PFT,主要关注 FVC 和 DLco,仍然是临床上评估 SSc-ILD 疾病进展和严重程度的关键手段[67]。6~12 个月内 FVC 下降 $\geq 10\%$ 预计值,或 FVC ($5\%\sim 9\%$)和 DLco ($\geq 15\%$)联合下降,提示临床上显著的疾病进展,需要仔细重新评估治疗策略。然而,临床医生应密切关注肺功能即使是较小的下降,因为这些累积性变化与死亡风险增加相关。

高分辨率 CT (HRCT)是评估系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)基线范围和进展的重要影像学检查手段。基线 HRCT 表现,例如纤维化累及范围较大(肺实质 $> 20\%\sim 30\%$)、牵拉性支气管扩张和蜂窝状改变,均与预后不良和疾病进展风险增加相关[68]。虽然 HRCT 能够提供重要的预后信息,但由于辐射暴露的风险,其重复使用受到限制。因此,建议根据临床症状、肺功能检查结果的显著变化或其他疾病进展的临床指标,选择性地进行 HRCT 监测。低剂量 HRCT 方案和先进的图像重建技术(例如迭代重建)可以在保持诊断价值的同时降低辐射风险,这在连续评估中尤为重要[68]。

其他检查方式,例如肺部超声,虽然对检测间质性肺病(ILD)较为敏感,但特异性低于高分辨率 CT (HRCT),目前主要作为辅助手段而非独立的监测工具。MRI 与 PET-CT 等新兴影像学方法在 SSc-ILD 的评估中展现出潜在价值,但其临床可行性和效用尚需进一步验证[67]。

多学科诊疗模式已成为优化系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)患者管理和改善其预后的关键策略[69]。大量证据持续强调风湿病学家、肺科医生、放射科医生及其他相关医疗专业人员之间的协作互动对于全面应对肺部和全身表现的重要性。肺康复计划能够有效提高运动耐量并减轻呼吸困难,从而显

著改善患者的身体机能和生活质量[70]。心理支持能够缓解慢性疾病带来的心理健康负担,减轻焦虑和抑郁,进而提高患者的总体依从性和满意度。以患者为中心的诊疗模式,充分考虑个体疾病特征和疾病进展风险因素,确保提供个性化且有效的随访护理,最终旨在改善 SSc-ILD 患者的预后和生活质量。

7. 结论与讨论

尽管近年 SSc-ILD 的治疗格局因免疫靶向与抗纤维化药物的相继出现而显著扩展,但现行策略仍受制于疾病表型差异巨大、反应性异质性显著以及可操作的预测性工具匮乏等核心瓶颈。现有免疫抑制与抗纤维化干预虽能在部分患者中减缓肺功能衰退,但其疗效强烈依赖个体的免疫微环境、纤维化动力学与自身抗体谱,提示精准分层在临床实践中仍难以真正落地。由于缺乏经验证、具可重复性的生物标志物,目前治疗决策仍主要依赖 FVC、DLCO、HRCT 定量指标等传统终点,而这些指标在早期病变检测、药物敏感性预测及长期风险分级方面的灵敏度有限。此外,既往关键试验多基于高选择性人群,其合并症负担、疾病谱系及医疗资源与真实世界并不完全一致,使得疗效外推性与安全性评价仍存在明显证据空缺。尽管 IL-6/B 细胞靶向生物制剂、双通路抗纤维化策略、MSC 及基因/细胞重塑疗法在机制上具备潜在优势,但其长期免疫安全性、最佳受益人群界定、药代动力学特征、制造一致性以及成本-效果比均需通过前瞻性研究进一步阐明。

未来研究亟需依托多中心前瞻性队列与系统化生物样本库,结合多组学整合分析、空间转录组与 AI-驱动影像组学,建立可用于治疗反应预测与进展风险量化的稳健生物标志物体系。同时,应推动平台型与适应性临床试验,以系统优化不同药物之间的序贯、联合及剂量-反应关系,并在真实世界资料的支持下完善远期安全性与患者报告结局。只有在明确优势亚群、构建可验证的精准治疗框架并确保其在不同医疗体系中的可及性后,新兴治疗策略的生物学潜力才能真正转化为临床获益,使 SSc-ILD 的管理从经验性干预迈向机制驱动、可预测且长期可控的精准医学阶段。

参考文献

- [1] Jimenez, S.A., Mendoza, F.A. and Piera-Velazquez, S. (2025) A Review of Recent Studies on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis: Focus on Fibrosis Pathways. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1551911. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1551911>
- [2] Khanna, D., Tashkin, D.P., Denton, C.P., Renzoni, E.A., Desai, S.R. and Varga, J. (2020) Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 650-660. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0563ci>
- [3] Nihtyanova, S.I. and Denton, C.P. (2020) Pathogenesis of Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, **5**, 6-16. <https://doi.org/10.1177/2397198320903867>
- [4] Doskaliuk, B., Kreminska, I., Fedorchenko, Y., Zaiats, L. and Yatsyshyn, R. (2024) Systemic Sclerosis Associated Respiratory Involvement: Scopus-Based Analysis of Articles in 2013-2022. *Rheumatology International*, **44**, 693-702. <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05535-2>
- [5] Hu, M., Yao, Z., Xu, L., Peng, M., Deng, G., Liu, L., et al. (2023) M2 Macrophage Polarization in Systemic Sclerosis Fibrosis: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Effects. *Heliyon*, **9**, e16206. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16206>
- [6] Nagy, L., Nagy, G., Juhász, T., Fillér, C., Szűcs, G., Szekanecz, Z., et al. (2025) Comparative Evaluation of Bleomycin- and Collagen-V-Induced Models of Systemic Sclerosis: Insights into Fibrosis and Autoimmunity for Translational Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 2618. <https://doi.org/10.3390/ijms26062618>
- [7] Campochiaro, C. and Allanore, Y. (2021) An Update on Targeted Therapies in Systemic Sclerosis Based on a Systematic Review from the Last 3 Years. *Arthritis Research & Therapy*, **23**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02536-5>
- [8] Colina, M. and Campana, G. (2025) Precision Medicine in Rheumatology: The Role of Biomarkers in Diagnosis and Treatment Optimization. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article No. 1735. <https://doi.org/10.3390/jcm14051735>
- [9] Masoumi, M., Bodaghi, A.B., Khorramdelazad, H., Ebadi, E., Houshmandfar, S., Saeedi-Boroujeni, A., et al. (2024)

- Unraveling the Immunometabolism Puzzle: Deciphering Systemic Sclerosis Pathogenesis. *Heliyon*, **10**, e35445. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35445>
- [10] Tezcan, D., Sivrikaya, A., Ergün, D., Özer, H., Eryavuz Onmaz, D., Körez, M.K., *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>
 - [11] Yang, X., Yang, J., Xing, X., Wan, L. and Li, M. (2014) Increased Frequency of Th17 Cells in Systemic Sclerosis Is Related to Disease Activity and Collagen Overproduction. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, R4. <https://doi.org/10.1186/ar4430>
 - [12] Dai, B., Ding, L., Zhao, L., Zhu, H. and Luo, H. (2022) Contributions of Immune Cells and Stromal Cells to the Pathogenesis of Systemic Sclerosis: Recent Insights. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 826839. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.826839>
 - [13] Mouawad, J.E. and Feghali-Bostwick, C. (2023) The Molecular Mechanisms of Systemic Sclerosis-Associated Lung Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 2963. <https://doi.org/10.3390/ijms24032963>
 - [14] Carvalheiro, T., Zimmermann, M., Radstake, T.R.D.J. and Marut, W. (2020) Novel Insights into Dendritic Cells in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, **201**, 25-33. <https://doi.org/10.1111/cei.13417>
 - [15] Frasca, L. and Lande, R. (2020) Toll-Like Receptors in Mediating Pathogenesis in Systemic Sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, **201**, 14-24. <https://doi.org/10.1111/cei.13426>
 - [16] Woo, S., Gandhi, S., Ghincea, A., Saber, T., Lee, C.J. and Ryu, C. (2023) Targeting the NLRP3 Inflammasome and Associated Cytokines in Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article ID: 1254904. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1254904>
 - [17] Massagué, J. and Sheppard, D. (2023) TGF- β Signaling in Health and Disease. *Cell*, **186**, 4007-4037. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036>
 - [18] De Pieri, A., Korman, B.D., Jüngel, A. and Wuertz-Kozak, K. (2021) Engineering Advanced *In Vitro* Models of Systemic Sclerosis for Drug Discovery and Development. *Advanced Biology*, **5**, Article ID: 2000168. <https://doi.org/10.1002/adbi.202000168>
 - [19] Del Galdo, F., Lescoat, A., Conaghan, P.G., Bertoldo, E., Čolić, J., Santiago, T., *et al.* (2025) EULAR Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis: 2023 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **84**, 29-40. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-226430>
 - [20] Takada, T., Aoki, A., Shima, K. and Kikuchi, T. (2024) Advancements in the Treatment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis with the Approval of Mycophenolate Mofetil. *Respiratory Investigation*, **62**, 1242-1246. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.11.003>
 - [21] Tashkin, D.P., Roth, M.D., Clements, P.J., Furst, D.E., Khanna, D., Kleerup, E.C., *et al.* (2016) Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease (SLS II): A Randomised Controlled, Double-Blind, Parallel Group Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 708-719. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30152-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30152-7)
 - [22] Volkmann, E.R. (2023) Combining Rituximab with Mycophenolate for the Treatment of Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2300614. <https://doi.org/10.1183/13993003.00614-2023>
 - [23] Roofeh, D., Lin, C.J.F., Goldin, J., Kim, G.H., Furst, D.E., Denton, C.P., *et al.* (2021) Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 1301-1310. <https://doi.org/10.1002/art.41668>
 - [24] Fragoulis, G.E., Nikiphorou, E., Dey, M., Zhao, S.S., Courvoisier, D.S., Arnaud, L., *et al.* (2023) 2022 EULAR Recommendations for Screening and Prophylaxis of Chronic and Opportunistic Infections in Adults with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 742-753. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223335>
 - [25] Jang, J.H., Her, M., Oh, J.H., Park, J.H., Jung, S.Y., Ko, J., *et al.* (2025) Rituximab in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Science Progress*, **108**. <https://doi.org/10.1177/00368504251333912>
 - [26] Macrea, M., Ghazipura, M., Herman, D., Barnes, H., Knight, S.L., Silver, R.M., *et al.* (2024) Rituximab in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, **21**, 317-327. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202301-055oc>
 - [27] Xu, L., Wang, F. and Luo, F. (2022) Rituximab for the Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1019915. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1019915>
 - [28] Nie, Y., Zhang, N., Li, J., Wu, D., Yang, Y., Zhang, L., *et al.* (2024) Hypogammaglobulinemia and Infection Events in

- Patients with Autoimmune Diseases Treated with Rituximab: 10 Years Real-Life Experience. *Journal of Clinical Immunology*, **44**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01773-y>
- [29] Distler, O., Highland, K.B., Gahlemann, M., Azuma, A., Fischer, A., Mayes, M.D., *et al.* (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, **380**, 2518-2528. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903076>
- [30] Allanore, Y., Vonk, M.C., Distler, O., Azuma, A., Mayes, M.D., James, A., *et al.* (2025) Continued Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: 3-Year Data from SENSIS-ON. *RMD Open*, **11**, e005086. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2024-005086>
- [31] Viswanathan, V.K., Ghoshal, A.G., Mohan, A., Patil, K., Bhargave, C., Choudhari, S., *et al.* (2024) Patient Profile-Based Management with Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Therapy*, **10**, 377-409. <https://doi.org/10.1007/s41030-024-00271-1>
- [32] Khanna, D., Albera, C., Fischer, A., Khalidi, N., Raghu, G., Chung, L., *et al.* (2016) An Open-Label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease: The LO-TUSS Trial. *The Journal of Rheumatology*, **43**, 1672-1679. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151322>
- [33] Acharya, N., Sharma, S.K., Mishra, D., Dhooria, S., Dhir, V. and Jain, S. (2020) Efficacy and Safety of Pirfenidone in Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease—A Randomised Controlled Trial. *Rheumatology International*, **40**, 703-710. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04565-w>
- [34] Birnhuber, A., Jandl, K., Biasin, V., Fließer, E., Valzano, F., Marsh, L.M., *et al.* (2022) Pirfenidone Exacerbates Th2-Driven Vasculopathy in a Mouse Model of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **60**, Article ID: 2102347. <https://doi.org/10.1183/13993003.02347-2021>
- [35] Fuster-Martínez, I. and Calatayud, S. (2024) The Current Landscape of Antifibrotic Therapy across Different Organs: A Systematic Approach. *Pharmacological Research*, **205**, Article ID: 107245. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107245>
- [36] Martín-López, M. and Carreira, P.E. (2023) The Impact of Progressive Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 6680. <https://doi.org/10.3390/jcm12206680>
- [37] Panopoulos, S., Tzilas, V., Bournia, V., Tektonidou, M.G. and Sfikakis, P.P. (2024) Tocilizumab plus Nintedanib for Progressive Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A One-Year Observational Study. *Rheumatology International*, **44**, 1959-1966. <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05695-1>
- [38] Peltzer, J., Aletti, M., Frescaline, N., Busson, E., Lataillade, J. and Martinaud, C. (2018) Mesenchymal Stromal Cells Based Therapy in Systemic Sclerosis: Rational and Challenges. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2013. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02013>
- [39] Abril, A., Mira-Avendano, I., Durand, N., Baig, H., Lee, A., Baer, M. and Zubair, A. (2023) Phase I Study to Evaluate the Safety of Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for Interstitial Lung Disease in Patients with Connective Tissue Disorders. *Arthritis & Rheumatology*, **75**, 2987-2989.
- [40] da Silva, M.M.A., Rocco, P.R.M. and Cruz, F.F. (2025) Challenges and Limitations of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Lung Diseases in Clinical Trials. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **30**, 83-86. <https://doi.org/10.1080/14728214.2025.2489700>
- [41] Shaikh, S.B. and Bhandary, Y.P. (2020) Crispr/Cas9 Genome Editing Tool: A Promising Tool for Therapeutic Applications on Respiratory Diseases. *Current Gene Therapy*, **20**, 333-346. <https://doi.org/10.2174/1566523220666201012145731>
- [42] Tan, C., Wang, J., Ye, X., Kasimu, K., Li, Y., Luo, F., *et al.* (2025) Genome-Wide CRISPR/Cas9 Screening Identifies Key Profibrotic Regulators of TGF- β 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transformation and Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **12**, Article ID: 1507163. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1507163>
- [43] Aljabali, A.A.A., El-Tanani, M. and Tambuwala, M.M. (2024) Principles of CRISPR-Cas9 Technology: Advancements in Genome Editing and Emerging Trends in Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **92**, Article ID: 105338. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105338>
- [44] Dai, W., Qiao, X., Fang, Y., Guo, R., Bai, P., Liu, S., *et al.* (2024) Epigenetics-Targeted Drugs: Current Paradigms and Future Challenges. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 332. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02039-0>
- [45] Dees, C., Schlottmann, I., Funke, R., Distler, A., Palumbo-Zerr, K., Zerr, P., *et al.* (2014) The Wnt Antagonists DKK1 and SFRP1 Are Downregulated by Promoter Hypermethylation in Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 1232-1239. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203194>
- [46] Huber, L.C., Distler, J.H.W., Moritz, F., Hemmatazad, H., Hauser, T., Michel, B.A., *et al.* (2007) Trichostatin a Prevents the Accumulation of Extracellular Matrix in a Mouse Model of Bleomycin-Induced Skin Fibrosis. *Arthritis & Rheumatism*, **56**, 2755-2764. <https://doi.org/10.1002/art.22759>

- [47] Hemmatazad, H., Rodrigues, H.M., Maurer, B., Brentano, F., Pileckyte, M., Distler, J.H.W., *et al.* (2009) Histone Deacetylase 7, a Potential Target for the Antifibrotic Treatment of Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, **60**, 1519-1529. <https://doi.org/10.1002/art.24494>
- [48] Vichaikul, S., Gurrea-Rubio, M., Amin, M.A., Campbell, P.L., Wu, Q., Mattichak, M.N., *et al.* (2022) Inhibition of Bromodomain Extraterminal Histone Readers Alleviates Skin Fibrosis in Experimental Models of Scleroderma. *JCI Insight*, **7**, e150871. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150871>
- [49] Tsou, P., Campbell, P., Amin, M.A., Coit, P., Miller, S., Fox, D.A., *et al.* (2019) Inhibition of EZH2 Prevents Fibrosis and Restores Normal Angiogenesis in Scleroderma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 3695-3702. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813006116>
- [50] Castelino, F.V., Bain, G., Pace, V.A., Black, K.E., George, L., Probst, C.K., *et al.* (2016) An Autotaxin/Lysophosphatidic Acid/Interleukin-6 Amplification Loop Drives Scleroderma Fibrosis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2964-2974. <https://doi.org/10.1002/art.39797>
- [51] Khanna, D., Denton, C.P., Furst, D.E., Mayes, M.D., Matucci-Cerinic, M., Smith, V., *et al.* (2023) A 24-Week, Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ziritaxestat in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, **75**, 1434-1444. <https://doi.org/10.1002/art.42477>
- [52] Doskaliuk, B., Zaiats, L., Sahan, N., Fedorchenko, Y., Antymys, O. and Yatsyshyn, R. (2025) The Fibrosis Puzzle of Systemic Sclerosis-Associated ILD and the Quest for Targeted Interventions. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **19**. <https://doi.org/10.1177/17534666251366023>
- [53] Katsumoto, T.R., Violette, S.M. and Sheppard, D. (2011) Blocking TGF β via Inhibition of the $\alpha_v\beta_6$ Integrin: A Possible Therapy for Systemic Sclerosis Interstitial Lung Disease. *International Journal of Rheumatology*, **2011**, Article ID: 208219. <https://doi.org/10.1155/2011/208219>
- [54] Sime, P. and Jenkins, G. (2022) Goldilocks and the Three Trials: Clinical Trials Targeting the $\alpha_v\beta_6$ Integrin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 1062-1063. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1579ed>
- [55] Long, Y., Chen, W., Du, Q., Zuo, X. and Zhu, H. (2018) Ubiquitination in Scleroderma Fibrosis and Its Treatment. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02383>
- [56] Barde, F., Lorenzon, R., Vicaut, E., Rivi re, S., Cacoub, P., Cacciato, C., *et al.* (2024) Induction of Regulatory T Cells and Efficacy of Low-Dose Interleukin-2 in Systemic Sclerosis: Interventional Open-Label Phase 1-Phase 2a Study. *RMD Open*, **10**, e003500. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003500>
- [57] Bergmann, C., M ller, F., Distler, J.H.W., Gy rfi, A., V lkl, S., Aigner, M., *et al.* (2023) Treatment of a Patient with Severe Systemic Sclerosis (SSc) Using CD19-Targeted CAR T Cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 1117-1120. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-223952>
- [58] Mougiakakos, D., Kr nke, G., V lkl, S., Kretschmann, S., Aigner, M., Kharboutli, S., *et al.* (2021) Cd19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, **385**, 567-569. <https://doi.org/10.1056/nejmc2107725>
- [59] Merkt, W., Freitag, M., Claus, M., Kolb, P., Falcone, V., R hrich, M., *et al.* (2024) Third-Generation CD19.CAR-T Cell-Containing Combination Therapy in Scl70+ Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, 543-546. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225174>
- [60] Claus, M., Freitag, M., Ewald, M., Rodon, L., Deicher, F., Watzl, C., *et al.* (2024) Immunological Effects of CD19.CAR-T Cell Therapy in Systemic Sclerosis: An Extended Case Study. *Arthritis Research & Therapy*, **26**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03451-1>
- [61] Khanna, D., Lescoat, A., Roofeh, D., Bernstein, E.J., Kazerooni, E.A., Roth, M.D., *et al.* (2021) Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration-Approved Therapies in Clinical Practice. *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 13-27. <https://doi.org/10.1002/art.41933>
- [62] Campochiaro, C., De Luca, G., Lazzaroni, M., Armentaro, G., Spinella, A., Vigone, B., *et al.* (2023) Real-Life Efficacy and Safety of Nintedanib in Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Data from an Italian Multicentre Study. *RMD Open*, **9**, e002850. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002850>
- [63] Benfaremo, D., Campochiaro, C., Kum novics, G., Bergmann, C., Zanatta, E., Launay, D., *et al.* (2025) OP0085 Outcomes of Upfront Combination vs Monotherapy with Rituximab or Mycophenolate Mofetil for Systemic Sclerosis Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Results from an EUSTAR Cohort Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **84**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.05.107>
- [64] Miquel, C., Faz-Lopez, B. and Gu ry, J. (2023) Influence of X Chromosome in Sex-Biased Autoimmune Diseases. *Journal of Autoimmunity*, **137**, Article ID: 102992. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.102992>
- [65] Amin, R., Maiya, G.A., Mohapatra, A.K., Acharya, V., Alison, J.A., Dale, M., *et al.* (2022) Effect of a Home-Based Pulmonary Rehabilitation Program on Functional Capacity and Health-Related Quality of Life in People with Interstitial

- Lung Disease—A Randomized Controlled Trial Protocol. *Respiratory Medicine*, **201**, Article ID: 106927. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106927>
- [66] Wei, X. and Niu, X. (2023) T Follicular Helper Cells in Autoimmune Diseases. *Journal of Autoimmunity*, **134**, Article ID: 102976. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102976>
- [67] Khanna, S.A., Nance, J.W. and Suliman, S.A. (2022) Correction to: Detection and Monitoring of Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. *Current Rheumatology Reports*, **24**, 321-321. <https://doi.org/10.1007/s11926-022-01085-3>
- [68] Hata, A., Yanagawa, M., Honda, O., Miyata, T. and Tomiyama, N. (2019) Ultra-Low-Dose Chest Computed Tomography for Interstitial Lung Disease Using Model-Based Iterative Reconstruction with or without the Lung Setting. *Medicine*, **98**, e15936. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015936>
- [69] Sanduzzi Zamparelli, S., Sanduzzi Zamparelli, A. and Bocchino, M. (2023) The Evolving Concept of the Multidisciplinary Approach in the Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases. *Diagnostics*, **13**, Article No. 2437. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142437>
- [70] Gazzar, M.A.E.T.E., Shimy, W.S.E., Elsaadany, H.M., Hantera, M.S. and Elshafey, B.I. (2025) Effect of Pulmonary Rehabilitation Program in Patients with Interstitial Lung Disease with or without Pulmonary Hypertension. *The Egyptian Journal of Bronchology*, **19**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s43168-025-00405-2>