

# 系统性硬化症 - 重叠综合征患者的临床特点及影响因素分析

黄木<sup>1\*</sup>, 谭玉梅<sup>2\*</sup>, 王旭<sup>1</sup>, 覃芳<sup>1</sup>, 雷玲<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>广西医科大学第一附属医院风湿免疫科, 广西 南宁

<sup>2</sup>北海市人民医院风湿免疫科, 广西 北海

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月3日

## 摘要

目的: 探讨系统性硬化症(SSc)合并重叠综合征(SSc-OS)的临床特征及相关影响因素, 为临床诊治提供参考依据。方法: 收集2019年1月1日至2023年12月31日广西医科大学第一附属医院风湿免疫科住院SSc患者的临床资料, 按是否合并OS分为OS组与非OS组。比较两组在人口学特征、临床表现及实验室检查方面的差异, 采用二元Logistic回归分析SSc-OS的独立影响因素, 进一步将OS组分为SSc-IIM组、SSc-SS组及其它组进行亚组分析, 最后通过Kaplan-Meier曲线比较两组患者的生存差异。结果: 共纳入298例SSc患者, 平均发病年龄为(51.8 ± 11.9)岁, 男女比例为1:1.9; 其中弥漫型202例(67.8%)、局限型92例(30.9%)、无皮肤型4例(1.3%)。SSc-OS患者66例(22.1%), 其中重叠特发性炎性肌病(IIM)28例(42.4%)、干燥综合征(SS) 20例(30.3%)、系统性红斑狼疮(SLE) 7例(10.6%)、类风湿关节炎(RA)5例(7.6%), 另有6例(9.1%)同时重叠了3种结缔组织病。与非OS组相比, OS组中口眼干燥、消化道症状、肌肉受累、肾功能不全及抗Ro-52抗体阳性比例更高, 而血红蛋白、白蛋白及补体C3水平较低, 抗Scl-70抗体阳性率较低(均 $P < 0.05$ )。OS组糖皮质激素(GC)使用剂量及羟氯喹、沙利度胺应用率显著增加(均 $P < 0.05$ )。Logistic回归分析显示, 口眼干燥及肌肉受累为SSc-OS的危险因素, 抗Scl-70抗体阳性为保护因素。亚组分析显示, SSc-SS组中男性患者比例、MRSS评分及喝酒人数比例均低于SSc-IIM组, 而抗Ro-52抗体阳性的比例高于SSc-IIM组, 口眼干燥的比例明显高于另两组, 此外, SSc-IIM组肌肉受累的比例高于另两组(均 $P < 0.05$ )。平均随访2.5 (1.4, 4.0)年, 两组在生存时间与死亡率方面无统计学差异(均 $P > 0.05$ )。OS组死亡的主要原因为间质性肺病合并感染, 占50%。结论: SSc-OS的发生率为22.1%, 以重叠IIM及SS最为常见。此类患者更易出现口眼干燥、消化道症状、肌肉受累、肾功能不全及抗Ro-52抗体阳性, 糖皮质激素使用剂量相对较高。口眼干燥与肌肉受累是SSc-OS发生的危险因素, 抗Scl-70抗体阳性具有潜在保护作用。

## 关键词

系统性硬化症, 重叠综合征, 临床特点, 影响因素

\*共一作者。

#通讯作者。

# Analysis of Clinical Characteristics and Influencing Factors of Systemic Sclerosis Overlap Syndrome

Mu Huang<sup>1\*</sup>, Yumei Tan<sup>2\*</sup>, Xu Wang<sup>1</sup>, Fang Qin<sup>1</sup>, Ling Lei<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Beihai People's Hospital, Beihai Guangxi

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 3, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate the clinical characteristics and influencing factors of systemic sclerosis-overlap syndrome (SSc-OS) and provide a reference for clinical diagnosis and management. **Methods:** Clinical data of SSc patients hospitalized in the Department of Rheumatology and Immunology at the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 1, 2019, to December 31, 2023, were retrospectively analyzed. Patients were classified into an OS group and a non-OS group according to the presence of overlap syndrome. Demographic data, clinical manifestations, and laboratory findings were compared between the two groups. Binary logistic regression analysis was used to identify independent influencing factors. The OS group was further stratified into SSc-IIM, SSc-SS, and other subgroups for subgroup analysis. Finally, Kaplan-Meier survival analysis was performed to compare survival outcomes. **Results:** A total of 298 SSc patients were included, with a mean age of onset of  $51.8 \pm 11.9$  years and a male-to-female ratio of 1:1.9. Diffuse cutaneous SSc accounted for 202 cases (67.8%), limited cutaneous SSc for 92 cases (30.9%), and sine scleroderma for 4 cases (1.3%). Among the 66 patients (22.1%) with SSc-OS, the most common overlap was with idiopathic inflammatory myopathy (IIM) in 28 cases (42.4%), followed by Sjögren's syndrome (SS) in 20 cases (30.3%), systemic lupus erythematosus (SLE) in 7 cases (10.6%), and rheumatoid arthritis (RA) in 5 cases (7.6%). Additionally, 6 patients (9.1%) had overlap with three types of connective tissue diseases simultaneously. Compared with the non-OS group, the OS group had significantly higher frequencies of sicca symptoms, gastrointestinal involvement, muscle involvement, renal insufficiency, and anti-Ro-52 antibody positivity, and lower levels of hemoglobin, albumin, and complement C3, as well as a lower prevalence of anti-Scl-70 antibody positivity (all  $P < 0.05$ ). The OS group received higher doses of glucocorticoids and had higher rates of hydroxychloroquine and thalidomide use (all  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis identified sicca symptoms and muscle involvement as risk factors for OS, while anti-Scl-70 antibody positivity was a protective factor. The subgroup analysis showed that in the SSc-SS group, the proportion of male patients, the MRSS score, and the proportion of alcohol drinkers were all lower than those in the SSc-IIM group. The proportion of positive anti-Ro-52 antibodies was higher than that in the SSc-IIM group, the proportion of sicca symptoms was significantly higher than that in the other two groups, and the proportion of muscle involvement in the SSc-IIM group was higher than that in the other two groups (all  $P < 0.05$ ). During a median follow-up of 2.5 (1.4, 4.0) years, no significant differences in survival rate or survival time were observed between the two groups (both  $P > 0.05$ ). Interstitial lung disease with infection was the leading cause of death in the OS group, accounting for 50% of cases. **Conclusion:** The incidence of SSc-OS was 22.1%, with IIM and SS as the most common overlaps. SSc-OS patients were more likely to present with sicca symptoms, gastrointestinal manifestations, muscle involvement, renal insufficiency, and anti-Ro-52 antibody positivity, and required higher glucocorticoid doses. Sicca symptoms and muscle involvement were independent risk factors for OS, whereas anti-Scl-70 antibody positivity was a protective factor.

## Keywords

### Systemic Sclerosis, Overlap Syndrome, Clinical Characteristics, Influencing Factors

Copyright © 2026 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(Systemic Sclerosis, SSc)是一类以免疫失调、血管病变及多器官纤维化为主要特征的罕见结缔组织病。本病发病机制复杂,具有较高的内脏损害风险,严重威胁患者生活质量和生存,当其与其他结缔组织疾病(Connective Tissue Diseases, CTD)共存时,称为重叠综合征(Overlap Syndrome, OS) [1]-[3]。与单纯 SSc 相比,SSc-OS 患者具有更加多样的临床表现,其疾病进程和器官受累模式也存在差异[4]。本研究通过回顾性收集广西医科大学第一附属医院风湿免疫科住院的 SSc 患者临床资料,分析其临床特征及影响因素,旨在为进一步推动对 SSc-OS 的临床认识和管理提供新的见解。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

本研究回顾性收集 2019 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日期间,在广西医科大学第一附属医院风湿免疫科住院的 SSc 患者临床资料。所有患者均需符合 2013 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/欧洲类风湿病学会(European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR)发布的 SSc 诊断标准[5], OS 患者需同时满足 SSc 及其他特定 CTD 的诊断标准,包括特发性炎症性肌病(Idiopathic Inflammatory Myopathy, IIM) [6],干燥综合征(Sjögren's Syndrome, SS) [7],系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE) [8]和类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA) [9]。此外,参考既往研究,我们将满足 SSc-OS 诊断且抗 RNP 抗体阳性的患者归入混合性结缔组织病(Mixed Connective Tissue Disease, MCTD)并排除[10] [11]。本研究经广西医科大学第一附属医学伦理委员会批准(伦理批号: 2025-E1014),并免除签署知情同意书。

### 2.2. 方法

#### 2.2.1. 收集资料

从广西医科大学第一附属医院电子病历系统中提取患者一般资料,包括性别、首次于我科就诊年龄、起病年龄(出现第一个非雷诺现象的时间)、确诊年龄、身高、体重、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、疾病分型、改良 Rodnan 皮肤评分(Modified Rodnan Skin Score, mRSS)、肿瘤病史(包括发病前及病程中)、药物使用史、临床表现及合并其他 CTD 情况。

#### 2.2.2. 实验室指标

收集患者白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、血红蛋白测定(HGB)、血小板计数(PLT)、白蛋白、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白 IgG、免疫球蛋白 IgA、免疫球蛋白 IgM、抗核抗体(ANA)、抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体(ACA)、抗 Ro-52 抗体。

### 2.2.3. 疾病分型

根据皮肤累及范围可将 SSc 分为弥漫型(dcSSc)、局限型(lcSSc)、无皮肤硬化型。dcSSc: 皮肤增厚变硬超过肘、膝并达到其近端, 甚至累及躯干, 伴或不伴有颜面受累; lcSSc: 皮肤增厚变硬通常由肢体末端向近心端发展, 如局限在肘、膝以远时, 伴或不伴有颜面受累; 无皮肤硬化型: 缺乏典型皮肤病变, 但有雷诺现象、SSc 特征性的内脏表现和血清学异常[1] [3]。

### 2.2.4. 临床症状

呼吸系统症状: 患者出现咳嗽、咳痰、喘气等至少一种呼吸系统症状, 持续时间超过 1 月。消化道症状: 患者出现吞咽困难、恶心反酸、腹痛腹胀等至少一种消化系统症状, 持续时间超过 1 月。

### 2.2.5. 器官受累

心脏受累: 通过心电图、超声、计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像和冠脉造影术, 发现患者出现心律失常、心包炎、心肌病、心肌梗死、心内膜-心肌纤维化、血栓形成、瓣膜功能不全和/或狭窄等。肌肉受累: 患者出现近端肌肉无力或萎缩, 且血清肌酶水平升高[12]。间质性肺病(Interstitial Lung Disease, ILD): 胸部 CT 显示任何纤维化或磨玻璃样改变, 或用力肺活量低于 70% [11]。肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH): 右心导管检查发现平均肺动脉压 > 20 mmHg, 或彩超提示肺动脉收缩压  $\geq$  40 mmHg。硬皮病肾危象(Scleroderma Renal Crisis, SRC): 定义为伴有快速进展性肾功能衰竭且无任何其他原因的恶性高血压[11]。

### 2.2.6. 治疗方案

糖皮质激素(GC)、免疫抑制剂(包括羟氯喹、沙利度胺、环磷酰胺、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司)、生物制剂, 以及是否使用扩张血管、抗纤维化及降肺动脉压药物治疗。

### 2.2.7. 分组及预后随访

根据患者有无 OS 分入 OS 组或非 OS 组, 比较两组患者人口统计学、临床特点及实验室检查等。将 OS 组进一步分为 SSc-IIM 组、SSc-SS 组及其它组, 比较三组患者人口统计学、临床特点及实验室检查。截至 2024 年 12 月 31 日, 收集患者在我院门诊就诊数据, 对近期未在我院就诊的患者采用电话随访补充。若患者近期未在我院就诊且无法联系患者及家属进行确认, 则定为失访人群。

## 2.3. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 计量资料符合正态分布, 用均数  $\pm$  标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验分析或方差分析; 不满足正态分布, 则用中位数 + 四分位数间距表示, 组间比较采用秩和检验分析。分类变量用例数和百分比来表示, 组间比较采用卡方检验分析。采用二元 Logistic 回归分析筛选独立影响因素。此外, 考虑到失访对分析结果的影响, 对失访人群分别进行最差(OS 组失访人群全部死亡, 非 OS 组存活)和最佳情况分析(非 OS 组失访人群全部死亡, OS 组存活)。生存时间采用 Kaplan-Meier 法绘制曲线, 差异以 Log Rank 检验评估。P < 0.05 时认为有统计学差异。

## 3. 结果

### 3.1. 两组患者人口统计学、临床表现的比较

本研究共收集 309 例 SSc 患者, 其中有 11 例患者在本研究中被考虑为 MCTD 排除。纳入的 298 例患者平均发病年龄为  $51.8 \pm 11.9$  岁, 男女比例为 1:1.9, 中位病程为 13.0 (5.8, 48.0) 个月, 其中 OS 组有 66 (22.1%) 例患者, 非 OS 组有 232 例 (77.9%)。与非 OS 组相比, OS 组的患者出现口眼干燥、肾功能不全、

消化道症状、肌肉受累的比例增高。2组在发病年龄、诊断年龄、首次我科就诊年龄、性别、吸烟、喝酒、体重指数(BMI)、高血压、糖尿病、mRSS、疾病分型、雷诺现象、肢端溃疡、指端坏疽、关节受累、心脏受累、ILD、PAH、SRC、罹患肿瘤等指标上无统计学差异, 见表1。

**Table 1.** Comparison of demographic data and clinical manifestations between the two groups of patients  
**表 1.** 两组患者人口统计学、临床表现的比较

	非 OS 组(n = 232)	OS 组(n = 66)	t/ $\chi^2$ /Z	P
发病年龄(岁)	52.1 ± 11.5	50.6 ± 13.5	0.74	0.460
诊断年龄(岁)	53.7 ± 10.9	52.6 ± 11.7	0.66	0.510
首次我科就诊年龄(岁)	55.4 ± 10.5	54.0 ± 11.2	0.918	0.359
性别(%)			0.219	0.640
男	81 (34.9%)	21 (31.8%)		
女	151 (65.1%)	45 (68.2%)		
吸烟(%)	60 (25.8%)	13 (23.2%)	0.154	0.695
喝酒(%)	53 (22.8%)	14 (25.0%)	0.117	0.732
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.1 ± 3.1	20.6 ± 3.9	1.137	0.256
高血压(%)	27 (11.6%)	7 (10.6%)	0.054	0.816
糖尿病(%)	4 (1.7%)	1 (1.5%)		1
mRSS 评分(分)	11 (6, 19)	8 (4.8, 15.3)	-1.736	0.083
疾病分型(%)			1.11	0.568
dcSSc	159 (68.5%)	43 (65.2%)		
lcSSc	69 (29.7%)	23 (34.8%)		
无皮肤型	4 (1.7%)	0		
雷诺现象(%)	185 (79.7%)	55 (83.3%)	0.423	0.515
肢端溃疡(%)	63 (27.2%)	14 (21.2%)	0.947	0.330
指端坏疽(%)	32 (13.8%)	6 (9.1%)	1.021	0.312
口眼干燥(%)	17 (7.3%)	27 (40.9%)	42.79	<0.001
呼吸系统症状(%)	80 (34.9%)	22 (33.3%)	0.057	0.812
消化道症状(%)	37 (15.9%)	18 (27.3%)	4.378	0.036
心脏受累(%)	50 (21.6%)	11 (16.7%)	0.753	0.385
关节受累(%)	90 (38.8%)	30 (45.5%)	0.948	0.330
肌肉受累(%)	29 (12.5%)	38 (57.6%)	59.903	< 0.001
ILD (%)	194 (83.6%)	52 (78.8%)	0.833	0.361
PAH (%)	62 (26.7%)	20 (30.3%)	0.33	0.566
SRC (%)	5 (2.2%)	4 (6.1%)	1.508	0.219
肾功能不全(%)	24 (10.3%)	13 (19.7%)	4.133	0.042
肿瘤(%)	9 (3.9%)	3 (4.5%)		1

### 3.2. 两组患者实验室检查结果的比较

与非 OS 组相比, OS 组出现抗 Ro-52 抗体阳性的比例增高, 而 HGB、白蛋白、补体 C3 降低, 抗 Scl-70 抗体阳性的比例降低。两组在 WBC、N%、PLT、CRP > 10 mg/L、ESR > 20 mm/h、补体 C4、免疫球蛋白 IgG、免疫球蛋白 IgA、免疫球蛋白 IgM、ANA、ACA 等指标上无统计学差异, 见表 2。

**Table 2.** Comparison of laboratory tests between the two groups of patients

**表 2.** 两组患者实验室检查的比较

	非 OS 组(n = 232)	OS 组(n = 66)	t/ $\chi^2$ /Z	P
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	7.4 ± 2.5	7.4 ± 2.6	-0.219	0.827
N% (%)	66.7 ± 14.1	70.2 ± 13.8	-1.875	0.062
HGB (g/L)	117.1 (104.9, 128.2)	103.7 (95.3, 124.3)	-3.045	0.002
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	290.3 ± 101.1	296.6 ± 136.0	-0.349	0.728
白蛋白 (g/L)	33.8 ± 4.7	31.7 ± 5.1	3.101	0.002
TC (mmol/L)	4.5 ± 1.1	4.3 ± 1.1	1.207	0.229
TG (mmol/L)	1.5 (1.0, 1.8)	1.5 (1.1, 2.2)	-1.301	0.193
CRP > 10 mg/L (%)	81 (34.9%)	27 (40.9%)	0.799	0.371
ESR > 20 mm/h (%)	146 (62.9%)	40 (60.9%)	0.118	0.731
补体 C3 (g/L)	1.2 (1.0, 1.3)	1.1 (0.9, 1.3)	-2.388	0.017
补体 C4 (g/L)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	1.562	0.119
免疫球蛋白 IgG (g/L)	16.0 ± 6.5	17.0 ± 6.9	-1.079	0.281
免疫球蛋白 IgA (g/L)	2.7 ± 1.2	2.9 ± 1.2	-1.554	0.121
免疫球蛋白 IgM (g/L)	1.2 (0.8, 1.8)	1.3 (0.9, 1.9)	-0.696	0.486
ANA (%)	224 (96.6%)	62 (93.9%)	0.357	0.55
抗 Scl-70 抗体(%)	189 (80.5%)	40 (60.6%)	12.565	<0.001
ACA (%)	20 (8.6%)	5 (7.6%)	0.073	0.787
抗 Ro-52 抗体(%)	44 (19.0%)	29 (43.9%)	17.327	<0.001

### 3.3. SSc-OS 的分类占比

66 例 OS 患者中有 28 (42.4%) 例患者为 IIM, 20 (30.3%) 例患者为 SS, 7 (10.6%) 例患者为 SLE, 5 (7.6%) 例患者为 RA, 剩余 6 (9.1%) 例患者重叠了 3 种 CTDs。在 IIM 中有 24 例患者为皮肌炎(Dermatomyositis, DM), 3 例为多发性肌炎(Polymyositis, PM), 1 例为抗合成酶综合征, 见表 3。

### 3.4. SSc-OS 的治疗

治疗方面, 与非 OS 组相比, OS 组患者在 GC 使用剂量[20 (10, 25) mg vs. 25 (15, 30) mg,  $P < 0.05$ ]及接受羟氯喹[16 (6.9%) vs. 10 (15.2%),  $P < 0.05$ ]、沙利度胺[72 (31.0%) vs. 30 (45.5%),  $P < 0.05$ ]的治疗比例上更高。两组在接受 GC、环磷酰胺、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司以及生物制剂等药物治疗比例上无差异, 同时在接受扩张血管、抗纤维化及降肺动脉压药物治疗比例上也无差异。

**Table 3.** The situation of SSc-OS patients with overlapping different disease types  
**表 3.** SSc-OS 患者重叠不同疾病类型情况

不同类型	例数	比例
IIM	28	42.4%
SS	20	30.3%
SLE	7	10.6%
RA	5	7.6%
IIM + SS	3	4.5%
IIM + RA	1	1.5%
SLE + RA	1	1.5%
SS + RA	1	1.5%

### 3.5. Logistic 回归分析 SSc-OS 的独立影响因素

纳入两组人口统计学、临床表现和实验室检查比较有差异的结果,进行二元 Logistic 回归分析,结果表明口眼干燥、肌肉受累、抗 Scl-70 抗体阳性是独立影响因素。口眼干燥及肌肉受累将分别增加 11.476 和 11.188 倍风险,而抗 Scl-70 抗体阳性则会降低 0.278 倍,见表 4。

**Table 4.** Analysis of independent influencing factors of SSc-OS  
**表 4.** SSc-OS 独立影响因素分析

	B	sr	Wald	OR (95%CI)	P
口眼干燥	2.44	0.453	29.02	11.476 (4.723, 27.884)	<0.001
消化道症状	0.122	0.51	0.057	1.129 (0.416, 3.066)	0.811
肾功能不全	0.488	0.441	1.223	1.629 (0.686, 3.865)	0.269
肌肉受累	2.415	0.395	37.382	11.188 (5.159, 24.264)	<0.001
HGB	0.012	0.01	1.38	1.012 (0.992, 1.032)	0.240
白蛋白	0.078	0.044	3.092	1.081 (0.991, 1.179)	0.079
补体 C3	-0.57	0.843	0.458	0.565 (0.108, 2.948)	0.499
抗 Scl-70 抗体	-1.281	0.429	8.901	0.278 (0.120, 0.644)	0.003
抗 Ro-52 抗体	0.522	0.409	1.632	1.686 (0.757, 3.757)	0.201

### 3.6. SSc-OS 亚组分析

将 OS 组分为 SSc-IIM 组、SSc-SS 组及其它组进行亚组分析,结果显示,SSc-SS 组中男性患者比例、MRSS 评分及喝酒人数比例均低于 SSc-IIM 组( $P < 0.05$ ); SSc-SS 组中口眼干燥的比例明显高于另两组( $P < 0.05$ ); SSc-IIM 组中肌肉受累的比例高于另两组,其它组中肌肉受累的比例高于 SSc-SS 组( $P < 0.05$ ); SSc-SS 组中抗 Ro-52 抗体阳性的比例高于 SSc-IIM 组( $P < 0.05$ )。三组在其它的指标比较中无统计学差异,见表 5。

**Table 5.** Subgroup analysis of SSc-OS  
**表 5.** SSc-OS 亚组分析

	SSc-IIM 组(n = 28)	SSc-SS 组(n = 20)	其它组 (n = 18)	<i>P</i>
发病年龄(岁)	53.5 (49.3, 65.5)	50.5 (38.5, 55.5)	46.5 (35.0, 55.5)	0.068
诊断年龄(岁)	54.0 (49.3, 65.8)	51.0 (41.5, 56.0)	49.5 (38.0, 61.0)	0.167
首次我科就诊年龄(岁)	54.0 (51.0, 66.0)	51.5 (44.3, 57.8)	52.0 (45.0, 65.0)	0.262
性别(%)				0.012*
男	14 (50.0%)	2 (10.0%)	5 (27.8%)	
女	14 (50.0%)	18 (90.0%)	13 (72.2%)	
吸烟(%)	9 (32.1%)	1 (5.0%)	3 (16.7%)	0.054
喝酒(%)	10 (35.7%)	1 (5.0%)	3 (16.7%)	0.033*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.7 (18.3, 21.2)	20.8 (19.6, 22.1)	20.4 (17.5, 22.4)	0.277
高血压(%)	3 (10.7%)	2 (10.0%)	2 (11.1%)	1
糖尿病(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0.276
mRSS 评分(分)	13.0 (6.0, 22.8)	6.0 (4.0, 11.5)	8.0 (4.0, 12.5)	0.050*
疾病分型(%)				0.350
dcSSc	21 (75.0%)	13 (65.0%)	11 (55.0%)	
lcSSc	7 (25.0%)	7 (35.0%)	9 (45.0%)	
雷诺现象(%)	24 (85.7%)	19 (95.0%)	12 (66.7%)	0.059
肢端溃疡(%)	7 (25.0%)	5 (25.0%)	2 (11.1%)	0.517
指端坏疽(%)	3 (10.7%)	2 (10.0%)	1 (5.6%)	1
口眼干燥(%)	2 (7.1%)	20 (100.0%)	5 (27.8%)	< 0.001**
呼吸系统症状(%)	11 (39.3%)	7 (35.0%)	4 (22.2%)	0.479
消化道症状(%)	9 (32.1%)	5 (25.0%)	4 (22.2%)	0.734
心脏受累(%)	5 (17.9%)	4 (20.0%)	2 (11.1%)	0.745
关节受累(%)	12 (42.9%)	7 (35.0%)	11 (61.1%)	0.254
肌肉受累(%)	28 (100.0%)	2 (10.0%)	8 (44.4%)	< 0.001***
ILD (%)	22 (78.6%)	17 (85.0%)	13 (72.2%)	0.629
PAH (%)	7 (25.0%)	8 (40.0%)	5 (27.8%)	0.517
SRC (%)	2 (7.1%)	1 (5.0%)	1 (5.6%)	1
肾功能不全(%)	6 (21.4%)	2 (10.0%)	5 (27.8%)	0.392
肿瘤(%)	1 (3.6%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0.467
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	7.7 ± 2.9	7.2 ± 2.2	7.3 ± 2.6	0.752
N (%)	72.4 (65.4, 80.0)	71.6 (60.0, 78.9)	65.6 (58.1, 85.2)	0.641
HGB (g/L)	110.5 (97.6, 124.6)	116.2 (95.8, 128.7)	97.5 (76.7, 105.8)	0.062

续表

PLT (10 <sup>9</sup> /L)	291.9 (206.9, 403.6)	288.9 (187.2, 331.9)	308.2 (187.4, 439.9)	0.721
白蛋白(g/L)	32.3 (28.1, 34.6)	34.4 (30.7, 35.9)	30.6 (26.9, 35.1)	0.122
TC (mmol/L)	4.3 ± 1.1	4.2 ± 0.8	4.5 ± 1.3	0.615
TG (mmol/L)	1.7 (1.3, 2.3)	1.2 (0.8, 1.9)	1.6 (1.1, 2.1)	0.128
CRP > 10 mg/L (%)	11 (39.3%)	6 (30.0%)	10 (55.6%)	0.271
ESR > 20 mm/h (%)	19 (67.9%)	8 (40.0%)	13 (72.2%)	0.075
补体 C3 (g/L)	1.1 (0.9, 1.3)	1.0 (0.9, 1.2)	1.0 (0.7, 1.2)	0.232
补体 C4 (g/L)	0.3 (0.2, 0.4)	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.3)	0.094
免疫球蛋白 IgG (g/L)	15.9 (11.5, 17.8)	16.2 (10.3, 21.5)	16.0 (12.6, 24.7)	0.559
免疫球蛋白 IgA (g/L)	2.5 (1.7, 3.2)	2.8 (2.2, 3.6)	3.2 (2.3, 4.1)	0.241
免疫球蛋白 IgM (g/L)	1.2 (0.7, 1.5)	1.4 (1.0, 2.0)	1.6 (0.9, 2.1)	0.124
ANA (%)	24 (85.7%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	0.064
抗 Scl-70 抗体(%)	19 (67.9%)	9 (45.0%)	12 (66.7%)	0.231
ACA (%)	1 (3.6%)	3 (15.0%)	1 (5.6%)	0.443
抗 Ro-52 抗体(%)	7 (25.0%)	15 (75.0%)	7 (38.9%)	0.002****

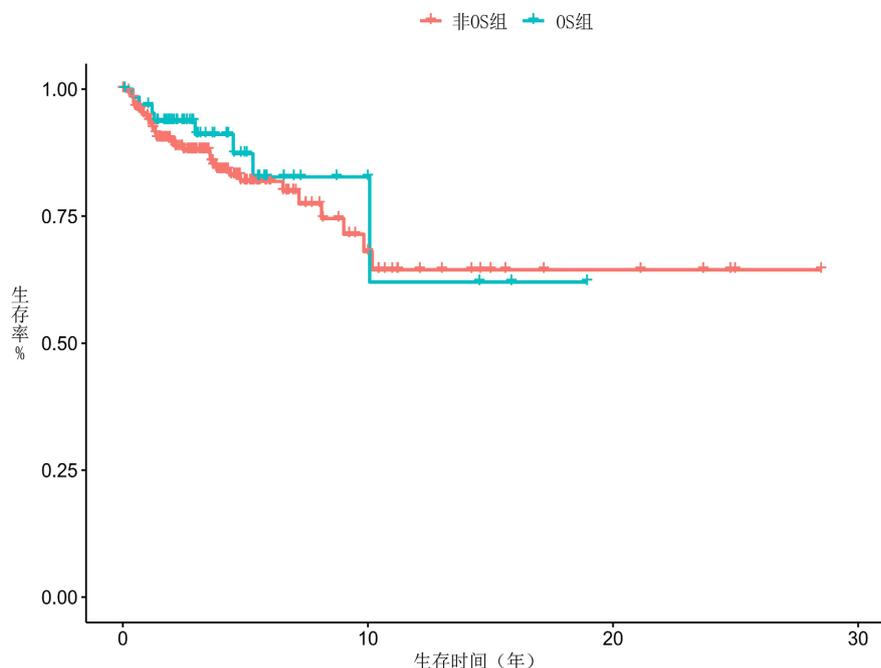
\*SSc-SS 组中男性患者比例、MRSS 评分及喝酒人数比例均低于 SSc-IIM 组( $P < 0.05$ ); \*\*SSc-SS 组中口眼干燥的比例明显高于另两组( $P < 0.05$ ); \*\*\*SSc-IIM 组肌肉受累的比例高于另两组, 其它组肌肉受累的比例高于 SSc-SS 组( $P < 0.05$ ); \*\*\*\*SSc-SS 组抗 Ro-52 抗体阳性的比例高于 SSc-IIM 组( $P < 0.05$ )。

### 3.7. SSc-OS 的预后

随访 0 至 6.0 年, 截至随访日期, 中位随访时间为 2.5 (1.4, 4.0)年, 有 28 (9.4%)例患者失访, 非 OS 组中有 24 (10.3%)例患者, OS 组中有 4 (6.1%)例。去除失访人群后, 非 OS 组中共有 38 (18.3%)人死亡, OS 组有 8 (13.0%)人死亡, 两组无差异( $P > 0.05$ )。进一步的敏感性分析表明最差情况下, 两组死亡率无统计学差异[38 (16.4%) vs. 12 (18.2%),  $P > 0.05$ ], 最好情况下, 非 OS 组死亡率高于 OS 组[62 (26.7%) vs. 8 (12.1%),  $P < 0.05$ ]。Kaplan-Meier 曲线分析显示 2 组在生存时间上也无差异( $\chi^2 = 0.507, P = 0.476$ ), 见图 1。在 OS 组中, 有 4 (50%)例患者因 ILD 合并感染死亡, 其余 1 (10%)例因 SRC 死亡, 1 (10%)例因原发病致多器官衰竭死亡, 1 (10%)例因心肌梗死死亡, 1 (10%)例因心脏疾病(具体不详)死亡。

## 4. 讨论

研究报道显示, 亚洲人群中 SSc-OS 的患病率为 16.9%~26.8% [13] [14], 而高加索人群中的患病率为 4.8%~32.2% [4] [12] [15]-[20]。本研究中 OS 的患病率为 22.1%, 与既往研究结果基本一致。关于 SSc 的亚型构成, 国内外大多数研究显示 lcSSc 更常见, 其次为 dcSSc [4] [11] [17] [21], 但在本研究中, 弥漫型 SSc 的比例反而更高。此外, 本研究中男性患者比例亦明显偏高(男女比例 1:1.9), 而既往文献报道 SSc 的男女患病比例为 1:(4~6) [3], 且男性患者病情更重, 更易发生弥漫型皮肤受累及重要脏器受累[22]。本研究患者人群的一些特征与当前研究存在差异, 考虑与地域或种族不同等相关。因此, 本研究结果更代表广西地区 SSc 患者的发病特点和人群特征。本研究中 SSc-OS 不同重叠亚组的性别比例存在差异, SSc-SS 的男女比例为 1:9, 女性患者比例显著高于 SSc-IIM 组, 这可能与不同 CTDs 固有的性别偏倚有关。



**Figure 1.** Kaplan-Meier curve analysis of survival differences for the two groups  
**图 1.** Kaplan-Meier 曲线分析两组生存差异

SSc-OS 的重叠类型在各研究中的构成比例有所不同, 多项研究表明 IIM 或 SS 是最常见的重叠类型 [15][17][21]。在本研究中, 亦显示 IIM 患者占比最高(42.4%), 其次为 SS, SLE 和 RA 相对较少。本研究发现 SSc-OS 患者更易出现口眼干燥及肌肉受累, 不过不同重叠类型在临床受累模式上并非完全一致, 而是呈现出各自相对特异的靶器官分布, 进一步的亚组分析显示, SSc-IIM 以肌肉受累更为突出, 且其 MRSS 评分较 SSc-SS 更高, 提示 SSc-IIM 的皮肤受累程度及范围可能相对更重且更广; 而 SSc-SS 组则更易出现口眼干燥, 提示其临床表型更倾向于外分泌腺体受累。这些结果提示, SSc-OS 不同重叠类型在临床受累模式上存在一定异质性。此外, 本研究还发现 SSc-OS 患者更容易出现消化道症状和肾功能不全。Wielosz 等[4]的研究表明, SSc-OS 患者肾脏受累更多见, 支持我们的结果, 而 Moinzadeh 等[17]的研究显示, 尽管 SSc-OS 组在消化道和肾脏受累的比例与 lcSSc 组无显著差异, 但低于 dcSSc 组( $P < 0.05$ ), 这一结果与本研究有所不同。目前普遍认为 dcSSc 预后较差, 且更容易早期累及多器官[3], 本研究中 SSc-OS 患者消化道和肾脏受累比例较高, 考虑与重叠 IIM、SS 等导致的系统性炎症相关。

本研究发现 OS 组患者 HGB、白蛋白及补体 C3 均较非 OS 组降低。通常来说, HGB 和白蛋白在一定程度上可反映患者的慢性炎症及营养状况[23], 而补体 C3 变化主要与免疫激活状态密切相关。Dziedzic 等[24]的研究发现 HGB 的下降可能与 SSc 患者全身炎症及内皮损伤引发的氧化失衡密切相关, 这提示本研究中 OS 患者可能存在持续的多系统炎症及内皮损伤。此外, Esposito 等[25]发现单纯 SSc 患者中低补体血症通常与疾病活动无显著关联, 但在存在 SSc-OS 人群中, 低补体水平却与疾病活动度增加、器官受累加重等临床特征显著相关, 反映出重叠疾病对免疫系统的额外激活作用。综上, SSc-OS 患者由于同时存在其他 CTDs 的免疫机制, 可能呈现持续的多系统炎症、内皮损伤及免疫系统的额外激活。

本研究发现, OS 组中抗 Ro-52 抗体阳性的比例显著升高, 而抗 Scl-70 抗体阳性的比例则显著降低, 这与多项研究中的观察结果一致[4][11][21]。亚组分析结果显示, SSc-SS 组中抗 Ro-52 抗体阳性率显著高于另外两组, 这提示该抗体可能更多代表了 SS 相关的免疫特征在 SSc-OS 中的体现。此外, 在多因素分析中, 抗 Scl-70 抗体阳性被发现是 SSc-OS 的保护因素, 不过在亚组分析中, 疾病分型及抗 Scl-70 抗

体阳性在三组中无统计学差异, 这可能提示 SSc-OS 患者的疾病谱可能较少表现出典型的“高 Scl-70 阳性、弥漫型皮肤受累及快速进展”的 SSc 表型, 而更倾向于与其他 CTDs 重叠的多系统炎症表型。

本研究发现, 与非 OS 组相比, OS 组使用 GC 的剂量更大, 且接受羟氯喹、沙利度胺治疗的患者比例更高。Gama 等[11]的研究则显示, SSc-OS 患者 GC、甲氨蝶呤和来氟米特的处方比例更高。总体来看, 这些结果均提示 SSc-OS 患者临床表现更加多样, 系统受累更为广泛, 尤其是皮肤、肌肉和关节的受累, 往往促使临床医生使用较高剂量的 GC 和更多种类的免疫抑制剂。与 Gama 等[11]的研究相似, 本研究中两组患者在接受环磷酰胺、吗替麦考酚酯以及生物制剂治疗的比例上并无显著差别, 这提示 OS 患者可能出现严重并发症的比例未明显增加。在实践中, 尽管本研究未观察到 OS 组预后更差, 但在 SSc-OS 患者中使用中大剂量 GC 时, 仍需密切监测肾功能和血压, 以降低肾危象等并发症风险。

本研究还发现, 患者死亡多与 SSc 的主要并发症有关, 死亡原因多见于 ILD 合并感染。两组患者在死亡率及生存时间上均无显著差异, 进一步对死亡率的敏感性分析表明 OS 组的预后不劣于非 OS 组, 这与 Gama 等[11]的研究结论一致。本研究中 SSc 患者出现 OS 多为 IIM 或 SS, 合并 SLE 及重症并发症不多见, 亦考虑到本研究样本量有限且存在一定比例失访, 未来仍需在更大规模、随访更完整的队列中进一步确认这一结论。

综上所述, 我们发现 SSc-OS 的发生率为 22.1%, IIM 占比最高, 其次为 SS, SLE 与 RA 则较低。SSc-OS 患者更容易出现口眼干燥、消化系统症状、肌肉受累、肾功能不全及抗 Ro-52 抗体阳性, 治疗上 GC 使用量增加, 死亡率及生存时间上无差异。在临床实践中, SSc 患者出现肌肉症状、口眼干燥或抗 Scl-70 阴性, 应提高对 OS 的警觉并尽早进行相关 CTDs 的筛查。

## 致 谢

我们衷心感谢广西医科大学第一附属医院风湿免疫科各位老师和同事在本研究过程中给予的大力支持和帮助。

## 基金项目

广西重点研发计划(桂科 AB25069029); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2025270)。

## 参考文献

- [1] Denton, C.P. and Khanna, D. (2017) Systemic Sclerosis. *The Lancet*, **390**, 1685-1699. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30933-9)
- [2] Knobler, R., Geroldinger-Simić, M., Kreuter, A., Hunzelmann, N., Moizadeh, P., Rongioletti, F., *et al.* (2024) Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Sclerosing Diseases of the Skin, Part 1: Localized Scleroderma, Systemic Sclerosis and Overlap Syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **38**, 1251-1280. <https://doi.org/10.1111/jdv.19912>
- [3] 邹和建, 朱小霞, 戴生明, 等. 系统性硬化病诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 874-881.
- [4] Wielosz, E., Majdan, M., Dryglewska, M. and Targońska-Stepniak, B. (2018) Overlap Syndromes in Systemic Sclerosis. *Advances in Dermatology and Allergology*, **35**, 246-250. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.72662>
- [5] van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S.R., Baron, M., Tyndall, A., *et al.* (2013) 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 1747-1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
- [6] Lundberg, I.E., Tjärnlund, A., Bottai, M., Werth, V.P., Pilkington, C., Visser, M.d., *et al.* (2017) 2017 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1955-1964. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
- [7] Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., Criswell, L.A., Labetoulle, M., Lietman, T.M., *et al.* (2016) 2016 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome:

- A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 35-45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>
- [8] Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., *et al.* (2019) 2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 1400-1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- [9] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., *et al.* (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*, **62**, 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- [10] Wanzenried, A., Garaiman, A., Jordan, S., Distler, O. and Maurer, B. (2022) The Enigma of Mixed Connective Tissue Disease—Challenges in Routine Care. *Clinical Rheumatology*, **41**, 3503-3511. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06286-w>
- [11] Gama, C.R., Franco, A.S., Bortoluzzo, A.B., Miossi, R., Medeiros-Ribeiro, A.C., Luppino Assad, A.P., *et al.* (2025) Characteristics of Overlap Syndrome in a Large Cohort of Brazilian Patients with Systemic Sclerosis: A Retrospective Analysis. *The Journal of Rheumatology*, **52**, 693-698. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2024-0505>
- [12] Hunzelmann, N., Genth, E., Krieg, T., Lehmacher, W., Melchers, I., Meurer, M., *et al.* (2008) The Registry of the German Network for Systemic Scleroderma: Frequency of Disease Subsets and Patterns of Organ Involvement. *Rheumatology*, **47**, 1185-1192. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken179>
- [13] Foocharoen, C., Netwijitpan, S., Mahakkanukrauh, A., Suwannaroj, S. and Nanagara, R. (2016) Clinical Characteristics of Scleroderma Overlap Syndromes: Comparisons with Pure Scleroderma. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **19**, 913-923. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.12884>
- [14] Santosa, A., Tan, C., Teng, G., Fong, W., Lim, A., Law, W., *et al.* (2016) Lung and Gastrointestinal Complications Are Leading Causes of Death in SCORE, a Multi-Ethnic Singapore Systemic Sclerosis Cohort. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **45**, 499-506. <https://doi.org/10.3109/03009742.2016.1153141>
- [15] Pakozdi, A., Nihtyanova, S., Moinzadeh, P., Ong, V.H., Black, C.M. and Denton, C.P. (2011) Clinical and Serological Hallmarks of Systemic Sclerosis Overlap Syndromes. *The Journal of Rheumatology*, **38**, 2406-2409. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101248>
- [16] Walker, U.A., Tyndall, A., Czirják, L., Denton, C.P., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., *et al.* (2009) Geographical Variation of Disease Manifestations in Systemic Sclerosis: A Report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Group Database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **68**, 856-862. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.091348>
- [17] Moinzadeh, P., Aberer, E., Ahmadi-Simab, K., Blank, N., Distler, J.H.W., Fierlbeck, G., *et al.* (2015) Disease Progression in Systemic Sclerosis-Overlap Syndrome Is Significantly Different from Limited and Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 730-737. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204487>
- [18] Balbir-Gurman, A. and Braun-Moscovici, Y. (2011) Scleroderma Overlap Syndrome. *Israel Medical Association Journal*, **13**, 14-20.
- [19] Caramaschi, P., Biasi, D., Volpe, A., Carletto, A., Cecchetto, M. and Bambara, L.M. (2006) Coexistence of Systemic Sclerosis with Other Autoimmune Diseases. *Rheumatology International*, **27**, 407-410. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0207-3>
- [20] Scherlinger, M., Lutz, J., Galli, G., Richez, C., Gottenberg, J., Sibilia, J., *et al.* (2021) Systemic Sclerosis Overlap and Non-Overlap Syndromes Share Clinical Characteristics but Differ in Prognosis and Treatments. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **51**, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.009>
- [21] Wang, F., Li, C., Li, X., Li, S. and Jia, Y. (2024) Autoantibodies in Systemic Sclerosis Overlap Syndrome and Their Correlation with Organ Damage and Survival. *Annals of Medicine*, **56**, Article ID: 2407526. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2407526>
- [22] 侯月盈, 徐东, 段新旺, 等. 不同性别系统性硬化症患者的临床特点分析[J]. 中华内科杂志, 2025, 61(4): 403-408.
- [23] Xu, S., Li, S., Xu, H., Li, H., Wu, C., Wang, W., *et al.* (2020) Haemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet Predicts Postoperative Survival in Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 828-838. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i8.828>
- [24] Dzedzic, R., Wójcik, K., Olchawa, M., Sarna, T., Pięta, J., Jakiela, B., *et al.* (2023) Increased Oxidative Stress Response in Circulating Blood of Systemic Sclerosis Patients—Relation to Disease Characteristics and Inflammatory Blood Biomarkers. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **62**, Article ID: 152228. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152228>
- [25] Esposito, J., Brown, Z., Stevens, W., Sahhar, J., Rabusa, C., Zochling, J., *et al.* (2016) The Association of Low Complement with Disease Activity in Systemic Sclerosis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1147-2>