

指南·标准·共识

DOI: 10.19538/j.ek.2020030602

儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题 专家建议系列之二——中国儿童结缔组织 疾病相关间质性肺病变诊治专家建议

亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会

《中国实用儿科杂志》编辑委员会



扫一扫下载指南原文

执 笔:徐雪峰,蒋 敏,刘秀云,黄怡玲,农光民,曾华松,卢美萍

审定专家:杨锡强,唐雪梅,胡 坚,李永柏,吴玉斌,周 南,徐 虹,邹 峥,黄文彦,李晓忠,尹 薇,赵冬梅,王亚军,杨思睿,蒋小云,陈德晖,李沛源,陈育智

制定专家(按单位首字笔画排序):广州市第一人民医院(于 力);广州市妇女儿童医疗中心(曾华松,张玉霞,黄怡玲);广州医科大学附属第一医院(陈德晖);广西医科大学第一附属医院(农光民,蒋 敏);广东省人民医院(卢奕云);广东省第二人民医院(郑少玲);上海交通大学附属儿童医院(黄文彦,郝 胜);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(周 纬);山东大学齐鲁儿童医院(张洪霞);大连市妇女儿童医疗中心(刘 艳);天津市儿童医院(胡 坚);乌鲁木齐儿童医院(赵冬梅);中国医学科学院北京协和医院(关 凯);中山大学附属第一医院(蒋小云);中山大学附属第二医院(檀卫平);中山大学附属第三医院(牟一坤,张萍萍);中山市博爱医院(李小琳);中国医科大学附属盛京医院(吴玉斌,蔡栩栩,杜 悦);中南大学湘雅二医院儿童医学中心(易著文,吴小川,党西强);云南省第一人民医院(王亚军);北京大学第三医院(周 薇);宁波市妇女儿童医院(狄亚珍);宁夏医科大学总医院(陆 彪,梁丽俊);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡秀芬,仇丽茹);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(尹 薇,唐红霞);安徽省儿童医院(陈雨青);汕头大学医学院第二附属医院(林广裕);西安市第三医院(周 南);西安交通大学附属儿童医院(李小青);江西省儿童医院(邹 峥);吉林大学第一医院(杨思睿);成都市妇女儿童中心医院(张伟);苏州大学附属儿童医院(李晓忠);武汉大学人民医院(李 强);复旦大学附属儿科医院(徐 虹);重庆医科大学附属儿童医院(杨锡强,唐雪梅);河北医科大学第二医院(戎赞华);河北省儿童医院(张东风);郑州大学第一附属医院(彭 韶);郑州大学附属儿童医院(刘翠华);昆明医科大学附属儿童医院(赵 波);首都儿科研究所附属儿童医院(陈育智);南方医科大学南方医院(孙良忠);南方医科大学珠江医院(陈剑峰);南京医科大学附属儿童医院(俞海国);哈尔滨医科大学附属第二医院(任立红);哈佛大学医学院附属波士顿儿童医院(李沛源);贵阳市儿童医院(邵晓珊,蒋新辉,李宇红);香港中文大学威尔士亲王医院(黄永坚);浙江大学医学院附属儿童医院(卢美萍,徐雪峰);深圳市儿童医院(李永柏);海南省妇女儿童医学中心(徐志泉);厦门大学附属第一医院(肖继红);温州医科大学附属育英儿童医院(郑雯洁);湖北省妇幼保健院(吴晓林);湖南省儿童医院(李志辉);湖南省人民医院(杨曼琼);福建省立医院(王 滔);新乡医学院第一附属医院(杨达胜);暨南大学附属第一医院(杨 方);澳门镜湖医院(李 静,陈 彦,陈蓉蓉)

中图分类号:R72 文献标志码:C

【关键词】 儿童;结缔组织疾病;间质性肺病变;诊断;治疗

Keywords child; connective tissue disease; interstitial lung disease; diagnosis; treatment

风湿性疾病(rheumatic diseases, RD)或称结缔组织疾病(connective tissue diseases, CTD)相关

通讯作者:卢美萍,电子信箱:meipinglu@zju.edu.cn;农光民,电子信箱:ngm8525@163.com;曾华松,电子信箱:huasongxuqing@163.com

间质性肺病变(interstitial lung disease, ILD)(即RD-ILD或CTD-ILD,以下统称为CTD-ILD)在儿童患者并不少见,诊治不当往往会加重病情、增加病死率,而且以肺部表现为首发症状的部分病例极易发生误诊、漏诊或治疗不当。肺部受

累发生率较高的CTD包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、幼年皮肌炎(juvenile dermatomyositis, JDM)、混合性结缔组织病(mixed connectivetissue disease, MCTD)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV:包括肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎、嗜酸性粒细胞肉芽肿性血管炎)与幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)等。虽然CTD-ILD可急性起病,但慢性和反复迁延可能更常见^[1]。CTD-ILD的治疗方法主要是针对原发病,但是一些治疗原发病CTD的药物如甲氨蝶呤本身也可能引起CTD-ILD^[2-3],尽管目前尚无甲氨蝶呤引起ILD的相关文献。CTD-ILD的早期发现、及时治疗和规范化管理是改善CTD整体预后的关键因素。

1 CTD-ILD的临床表现

儿童CTD-ILD是一组异质性较强的疾病。ILD症状大多发生在CTD常见症状之后,但也可以先于CTD出现或与CTD同时发生。ILD起病可呈急性或亚急性过程,病情进展迅速,很快出现呼吸困难、呼吸衰竭等;也可隐匿起病或表现为慢性过程。除原发病CTD临床表现外,呼吸系统常表现为咳嗽、气促、呼吸困难、运动受限等,呈渐进性加重,也可有喘息、体重减轻、生长发育迟缓等表现。呼吸急促通常是最早和最常见的呼吸系统症状。长期慢性缺氧可导致杵状指,严重者可发生肺动脉高压和右心功能不全等。肺部体征有呼吸增快、三凹征、肺底部可闻及Velero啰音等。少数患儿可无症状,仅在胸部影像学检查时才被发现,建议CTD患儿无论是否有呼吸系统症状均常规行高分辨率CT(HRCT)检查,因为胸部X线平片往往无法早期发现ILD^[4-5]。

2 CTD-ILD的诊断和评估

2.1 CTD-ILD诊断 目前,尚无CTD-ILD的诊断标准。建议对原发性CTD患儿在除外先天性、代谢性、感染及肿瘤等因素后,可参照儿童ILD标准^[6],满足以下4项中的3项可考虑临床诊断CTD-ILD:(1)呼吸道症状,如咳嗽、气促、活动不耐受等;(2)呼吸系统体征,如静息时气促、肺部啰音、杵状指、生长发育迟缓、呼吸衰竭等;

(3)低氧血症;(4)胸片或CT提示两肺弥漫性改变^[6-7]。需要注意的是,部分CTD患者早期无呼吸系统症状,往往不能满足上述条件,故认为如仅有影像学改变,也可诊断CTD-ILD。部分患儿ILD早于CTD发生,早期诊断较为困难,建议呼吸科医生收治ILD患儿时,若发现其合并多脏器受损或抗感染治疗无效,需警惕CTD相关ILD,建议进行抗核抗体谱等免疫相关检查以及多学科会诊,并随访观察。

2.2 HRCT HRCT是评价儿童ILD的首选影像学方法,它有助于确定ILD的病变类型及其分布并指导治疗决策,监测治疗反应,且有助于指导肺活检的部位。根据患儿年龄和合作程度,采用不同的技术可获得高质量的HRCT图像,包括通气控制HRCT;年幼患儿采取俯卧位胸部CT扫描可以减少背部依赖性肺不张。ILD影像学特点多表现为以胸膜下分布为主的两肺弥漫性改变,也可以是细微的间质或结节性改变;磨玻璃样、网状改变和弥漫性小叶中央结节多提示急性或亚急性改变,蜂窝肺、支气管扩张和非气肿性囊肿等可能提示终末肺改变。HRCT可早期诊断无临床症状和肺功能正常的CTD-ILD^[8]。

2.3 支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗液(BALF)

支气管镜检查是ILD患儿常用的侵入性检查方法,有助于鉴别气道异常(如肉芽肿性多血管炎引起的气管或支气管狭窄或声门下狭窄),但对患儿确定诊断、疾病进展评估或指导治疗等价值有限。如果患儿出现长期反复咳嗽、咯血、劳累性呼吸困难等症状,通过BALF细胞学、病原学检查有助于判断是否有结核感染、肺泡出血的含铁血黄素细胞、异常淋巴细胞或嗜酸性粒细胞计数、载脂巨噬细胞、结节病中增加的CD4⁺T细胞,以及肺泡蛋白沉积症的诊断^[9]。

2.4 肺功能检测 肺功能检测有助于发现ILD亚临床疾病状态,并且可以评估和监测呼吸系统受累的严重程度及其进展,对ILD的诊断和监测非常重要。ILD的肺功能异常主要为限制性通气功能障碍,肺顺应性降低,表现为功能残气量、用力肺活量、肺总量等下降^[4]。肺一氧化碳弥散量是一个敏感指标,可在胸部影像改变之前出现异常,一般认为低于基线的15%具有临床意义^[10]。肺一氧化碳弥散量也可作为肺出血的敏感指标,用于监测病情的进展和缓解^[9]。临床

上常用用力肺活量和一氧化碳弥散量来监测ILD的进展以及治疗反应。定期检测肺功能有助于病情的监测,以便及早进行有针对性的干预^[11]。但6岁以内小年龄儿童检测肺功能时存在配合问题,往往无法完成常规肺功能的弥散和通气功能检测^[4]。

2.5 高危因素和生物标记物的监测 抗Sm、抗dsDNA和抗核糖核蛋白(RNP)抗体的存在可能增加SLE发生ILD的风险^[1]。SLE并发ILD肺泡出血时通常伴有高滴度的抗dsDNA抗体,而且部分患者同时有肾脏受累;雷诺现象和异常的甲襞毛细血管环则与ILD的影像学改变密切相关^[12]。抗MDA5抗体、抗Ro-52抗体、抗Jo-1抗体阳性预示JDM患儿并发ILD风险明显增高^[9,13],而抗Mi-2抗体阳性则提示JDM并发ILD风险降低^[14]。反映上皮细胞损伤、增殖、炎症和细胞外基质病变的分子,如KL-6、SP-D、SP-A、基质金属蛋白和趋化因子等常被用于评估ILD,但尚未广泛应用于临床^[15]。CTD-ILD儿童(包括SJIA、SLE、SSc和JDM)的血KL-6水平明显高于无ILD者,这个变化与CTD的类型无关。而且血清KL-6水平与HRCT分级呈正相关,与用力肺活量和一氧化碳弥散量呈负相关,并可反映CTD-ILD的严重程度^[16]。白介素-6变化可能与早期SSc-ILD的进展相关,可作为监测治疗效果的指标^[17-18]。血趋化因子CCL2水平升高可能预示早期SSc-ILD的进展和较低的生存率,肺泡NO浓度增加可能提示SSc患者肺功能恶化^[19]。

2.6 组织病理学(活检) 肺活检是诊断ILD的金标准,但如果明确的原发疾病,经临床、影像学以及辅助检查即可确诊的患者,并不需要肺活检。对于仅有肺部表现、无创性检查不能作出明确诊断、且没有禁忌证者,可行肺活检。胸腔镜活检正在取代开放式肺活检,成为儿童患者的主要技术。建议尽量在ILD早期进行肺活检,此时糖皮质激素暴露量最少,从多个部位(至少2个)获取肺样本,避开左舌叶和右肺中叶,但仅50%的肺活检可提供有助于诊断的病理学信息。常见的CTD-ILD病理学类型包括脱屑性间质性肺炎、非特异性间质性肺炎和淋巴细胞性间质性肺炎^[9]。而类风湿关节炎合并ILD者则以寻常型间质性肺炎为多见^[10]。

3 治疗

包括原发病CTD的治疗和ILD的治疗。目前国内均无随机对照研究,最新版美国胸科协会(ATS)、欧洲呼吸协会(ERS)ILD诊治共识中关于CTD-ILD治疗的资料也极其有限,且也是以病例报道和非系统性观察(如临床经验)为依据而形成。初始治疗时间取决于临床症状和疾病进展速度,包括每3个月进行1次肺功能测定,在发病后最初2年每6~12个月进行1次HRCT和全面肺功能检查^[9]。鉴于CTD-ILD表现的广泛多样,治疗策略需个体化,轻度稳定状态的ILD一般无需处理,仅针对原发病治疗^[12]。

3.1 一般治疗 患儿应常规进行血氧饱和度监测,血氧饱和度 ≤ 0.92 时需要氧疗,严重者需要无创或有创正压通气治疗。无论是持续性或间歇性给氧,均可缓解呼吸困难症状,并且降低缺氧导致的肺动脉高压和肺心病风险。同时,需纠正营养不良,保障生长发育,接受适当的免疫接种如流感疫苗等以预防感染,以及积极治疗继发性感染等^[20]。

3.2 糖皮质激素 因其强大的抗炎和免疫抑制特性,糖皮质激素仍是作为临床治疗CTD-ILD的主要药物。考虑到长期应用激素的副反应以及缺少单用激素在CTD-ILD应用中的有效证据,一般应该避免单独使用激素,可与其他激素助减剂(即有助于激素减量的药物,通常指免疫抑制剂)合用。临床常用泼尼松和甲泼尼龙:泼尼松1~2 mg/(kg·d)(最大量40~60 mg/d,或等效剂量的甲泼尼龙)4~8周,根据临床表现、肺功能、HRCT等定期评估,有效者逐渐减量,维持6个月以上;无效者,糖皮质激素在应用8周后逐渐减停^[21]。当出现快速进展或严重的CTD-ILD时,首选静脉大剂量甲泼尼龙冲击治疗[10~30 mg/(kg·d),最大剂量1.0 g,连续3 d],联合激素助减剂,病情好转后改为口服泼尼松1~2 mg/(kg·d)或等效剂量甲泼尼龙静脉注射或口服,有效者逐渐减量同上。

3.3 传统的改善病情的抗风湿药物(DMARDs)(非生物类) 环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC)为烷化剂类细胞毒性免疫抑制剂,可抑制细胞生长、成熟和分化。对于进展迅速的ILD,静脉注射

CYC具有起效快、耐受性好的优点。口服免疫抑制剂可能需要多达2个月才能达到治疗剂量,而静脉CYC 10~14 d就能发挥作用,并能让快速进展的疾病在短时间内达到最大的疗效和肺功能的稳定,之后可以口服其他DMARDs维持治疗。由于每日口服CYC会导致更高的累积剂量,增加出血性膀胱炎、恶性肿瘤、严重感染和性腺衰竭等风险,建议静脉间隔应用CYC^[2]。CYC推荐剂量:500~750 mg/m²静滴,1次/月,最大量1.0 g,根据病情调整剂量和用药间歇时间,一般持续6个月;或8~12 mg/(kg·d)静滴,每2周连用2 d为1次,总计6~8次^[21]。或1~2 mg/(kg·d)口服,持续1年。但最佳的治疗时机(如诱导治疗与抢救治疗)尚需要进一步研究。

吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)可以抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶而抑制淋巴细胞的增殖,从而发挥免疫抑制作用,常用作CTD-ILD的维持治疗。MMF的耐受性优于口服环磷酰胺,较少出现白细胞与血小板减少,以及相对较低的停药率和失败率。对于那些病情较重或进展迅速的SSc-ILD患者,可能有更大的治疗益处^[2]。口服MMF推荐剂量:500~750 mg/(m²·d),其副反应包括胃肠道疾病、肝炎和感染风险增加等。

硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)是一种嘌呤类似物,能抑制T细胞和B细胞增殖。它通常与激素联合治疗各种形式的CTD-ILD,疗效与环磷酰胺F和口服环磷酰胺相似,可使肺功能稳定或改善,而且AZA免疫抑制作用较弱,副反应小于环磷酰胺,因此,AZA通常用于静脉环磷酰胺诱导后的维持治疗,很少推荐作为CTD-ILD的单一疗法^[2,12]。口服AZA推荐剂量:2~3 mg/(kg·d)。

他克莫司(tacrolimus, TAC)为一种强力免疫抑制剂,与环孢霉素同属钙调神经磷酸酶的抑制剂,主要通过抑制白介素-2(IL-2)的释放,全面抑制T淋巴细胞的作用,TAC作用比环孢霉素强100倍。在进展性或难治性的CTD-ILD,TAC能改善或稳定用力肺活量和一氧化碳弥散量,减少激素或其他免疫抑制剂的使用量。尚无儿童治疗的确切剂量,有报道口服TAC推荐剂量:0.05~0.2 mg/(kg·d),儿童最大用量为4 mg/d,建议血药浓度为5~10 μg/L^[22]。药物的副反应包括肾毒性、高血压、神经毒性、肝毒性、高血糖和感染等。

现有数据尚不能直接比较各种方案的优劣,药物的选择需要基于特定个体并权衡潜在的药物毒性。通常首选全身激素联合CYC作为诱导缓解用药,然后用较少毒性的药物如MMF、AZA、TAC等进行维持治疗。需注意的是一些治疗原发病CTD的药物如甲氨蝶呤本身也可能引起ILD。

3.4 生物制剂治疗 主要用于治疗原发疾病。关于生物制剂在CTD-ILD中的治疗大多来源于小样本或回顾性研究。有研究显示利妥昔单抗可改善SSc-ILD的肺功能,包括用力肺活量和一氧化碳弥散量^[23-24];托珠单抗也有助于SSc-ILD患者肺功能的稳定^[25]。然而由于利妥昔单抗本身可能会导致急性或亚急性药物诱导的ILD,故一般用于传统治疗效果不佳的严重的CTD-ILD^[2];TCZ也被建议用于难治性CTD-ILD的治疗^[26]。此类研究大多限于成年患者,目前尚缺乏生物制剂在儿童CTD-ILD治疗中的应用研究,在儿童应用需进一步评估。

3.5 抗肺纤维化治疗 抗纤维化药物吡菲尼酮和尼达尼布已被推荐用于特发性肺纤维化的治疗,能延缓疾病进展并降低死亡率^[27]。由于CTD-ILD和特发性肺纤维化在病理机制上有其相似性,用于治疗特发性肺纤维化的抗纤维化药物也被尝试应用于CTD-ILD,目前大多在临床试验中^[28]。有研究显示吡菲尼酮可改善无肌病性皮肌炎相关的快速进展的ILD患者的预后^[2];尼达尼布能延缓SSc-ILD患者用力肺活量的下降,其安全性与特发性肺纤维化患者相似^[28]。然而,目前尚无儿童CTD-ILD抗纤维化治疗的研究数据。

3.6 肺动脉高压的治疗 CTD-ILD尤其是SSc-ILD常易合并肺动脉高压,因此建议对无症状的SSc患者每年进行超声心动图、肺一氧化碳弥散量和生物标记物等检测以评估肺动脉压力^[29]。糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗CTD-ILD同时也可改善CTD相关肺动脉高压患者的临床症状。CTD相关肺动脉高压患者的治疗可参照特发性肺动脉高压的治疗策略,必要时加用内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶5抑制剂、前列环素类似物等^[29]。

3.7 其他治疗 抗酸治疗药物如口服奥美拉唑肠溶片等能降低胃食管反流,有助于延缓肺功能恶化和减少ILD急性加重的发生^[30]。尽管没有足够

的数据证实静脉丙种球蛋白(IVIG)治疗CTD-ILD的益处,但有报道显示IVIG在耐药的DM/PM患者中可作为二线治疗或作为激素助减剂,用法为400 mg/(kg·d),连续5 d^[31]。此外,有研究表明氧化应激在ILD的发生发展中发挥了一定作用,成人已有单药或联合使用抗氧化剂治疗ILD^[32-33]。有研究认为N-乙酰半胱氨酸(NAC)在特发性肺纤维化患者体内可以转化为谷胱甘肽前体,间接提高肺上皮细胞衬液中谷胱甘肽水平,起到抗氧化作用,可改善血清抗核抗体阳性的成人寻常型间质性肺炎患者的生存率,但这些患者多数携带特定基因型(rs3750920)^[33]。由于缺乏NAC治疗IPF的有力证据,美国胸科协会关于特发性肺纤维化的指南中并不推荐应用NAC治疗特发性肺纤维化^[28]。

4 预后

与特发性ILD相比,CTD-ILD对激素、免疫抑制剂治疗反应好,因此预后相对较好。CTD-ILD预后还与是否存在其他合并症有关,如合并肺动脉高压的患者预后较差。ANCA相关血管炎中,与显微镜下多血管炎、嗜酸性粒细胞肉芽肿性血管炎比较,肉芽肿性多血管炎的肺部病变预后差,不容易缓解且更易复发,可能与肉芽肿本身对治疗反应差有关。ILD的组织病理学可能有预测价值,非特异性间质性肺炎和机化性肺炎预后相对较好^[34]。

5 结语

目前,对CTD-ILD的认识有所提高,但正确诊断CTD-ILD仍具有挑战性,需要综合临床-放射-病理学和实验室数据等进行评估。尽管很少有支持CTD-ILD治疗的RCT研究数据,激素联合免疫抑制剂仍然是治疗ILD的主要方法,有必要进行大样本队列或前瞻性研究进一步评估。支持治疗、合并症如肺动脉高压和睡眠呼吸障碍等的治疗、以及肺康复治疗可以改善ILD的症状。一些新的治疗方法如造血干细胞移植仍然需要进一步研究。

参考文献

[1] Richardson AE,Warrier K,Vyas H. Respiratory complications of the rheumatological diseases in childhood[J]. Arch Dis Child,

2016,101(8):752-758.

- [2] Jee AS,Corte TJ. Current and Emerging Drug Therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease (CTD-ILD)[J]. Drugs,2019,79(14):1511-1528.
- [3] Fragoulis GE,Nikiphorou E,Larsen J,et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment[J]. Frontiers in Med,2019,6(10):238.
- [4] Clement A,Nathan N,Epaud R,et al. Interstitial lung diseases in children[J]. Orphanet J of Rare Diseases,2010,5(1):22.
- [5] 卢美萍. 儿童风湿性疾病并肺间质病变的诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(16):1220-1222.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病协作组. 儿童肺间质疾病诊断程序专家共识[J]. 中华儿科杂志,2013,51(2):101-102.
- [7] Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: Classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,188(3):376-394.
- [8] Garcia-Pena P, Boixadera H, Barber I, et al. Thoracic findings of systemic diseases at high-resolution CT in children[J]. Radiographics,2011,31(2):465-482.
- [9] Cidon M, Bansal M, Hartl D. Pulmonary manifestations of rheumatologic diseases[J]. Curr Opin Pediatr, 2017,29(3):311-319.
- [10] Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease-- mechanisms and management [J]. Nat Rev Rheumatol,2014,10(12):728-739.
- [11] Dell S, Cernelc-Kohan M, Hagood JS. Diffuse and interstitial lung disease and childhood rheumatologic disorders [J]. Curr Opin Rheumatol,2012,24(5):530-540.
- [12] Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. BMJ, 2016,352(2):6819.
- [13] Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis[J]. Ann Rheumatic Dis,2019,78(7):988-995.
- [14] Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies[J]. Curr Rheumatol Reports,2018,20(5):28.
- [15] De Lauretis A, Renzoni EA. Molecular biomarkers in interstitial lung diseases[J]. Molec Diagn & Ther, 2014,18(5):505-522.
- [16] Lee JS, Lee EY, Ha YJ, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. Arthritis Res Ther, 2019,21(1):58.
- [17] Numajiri H, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Rapid alteration of serum interleukin-6 levels may predict the reactivity of i.v. cyclophosphamide pulse therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. J Dermatol, 2018,45(10):

- 1221-1224.
- [18] De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(4):435-446.
- [19] Wu M, Baron M, Pedroza C, et al. CCL2 in the circulation predicts long-term progression of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis: Data from two independent cohorts [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9):1871-1878.
- [20] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病协作组. 儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病治疗建议(2018年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1):5-8.
- [21] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(2):88-94.
- [22] Tanaka H, Joh K, Imaizumi T. Treatment of pediatric-onset lupus nephritis: A proposal of optimal therapy [J]. *Clin Experim Nephrol*, 2017, 21(5):755-763.
- [23] Daooussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(5):625-631.
- [24] Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(11):1006-1013.
- [25] Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2):212-220.
- [26] Narvaez J, Jeanmarc LL, Alegre SJJ, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: A case series [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11):e123.
- [27] Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2):3-19.
- [28] Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(10):2673-2681.
- [29] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Europ Heart J*, 2016, 37(1):67-119.
- [30] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of data from three randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(5):369-376.
- [31] Lee JS, Fischer A. Current and emerging treatment options for interstitial lung disease in patients with rheumatic disease [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(5):509-520.
- [32] Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(12):1475-1482.
- [33] Oldham JM, Witt LJ, Adegunsoye A, et al. N-acetylcysteine exposure is associated with improved survival in anti-nuclear antibody seropositive patients with usual interstitial pneumonia [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):30.
- [34] Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders [J]. *Lancet*, 2012, 380:689-698.

(2020-02-21 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅