

## 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识

中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组 国家风湿病数据中心

**2018 Chinese expert-based consensus statement regarding the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue diseases** Group of Pulmonary Vascular and Interstitial Diseases Associated with Rheumatic Diseases, Chinese Association of Rheumatology and Immunology Physicians; Chinese Rheumatic Disease Data Center

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Email: zengxfpumc@163.com

**【Summary】** To establish the experts consensus on diagnosis and treatment of interstitial lung disease (ILD) associated with connective tissue diseases (CTDs). A multidisciplinary consensus development panel was established. The panel of consensus was composed of 41 experts in rheumatology, pulmonology, radiology, most of whom were members of Group of Pulmonary Vascular and Interstitial Diseases Associated with Rheumatic Diseases. The consensus development panel developed 3 major principles and 7 recommendations for the diagnosis and treatment of ILD associated with CTDs. The consensus covered the early screening, diagnosing, disease monitoring and assessing, immunosuppressive and anti-fibrotic therapy with a treat-to-target approach. This consensus was intended to facilitate the decision-making and standardize the care of ILD associated with CTDs in China.

**【Key words】** Connective tissue disease; Interstitial lung disease; Diagnosis; Treatment; Consensus statement/guidelines

**Fund program:** Chinese National Key Technology R&D Program, Ministry of Science and Technology (2016YFC0905700, 2017YFC0907602, 2017YFC0907604, 2017YFC0907605)

间质性肺病(ILD)是结缔组织病(CTD)患者的常见肺部并发症。CTD相关ILD可见于多种CTD<sup>[1-2]</sup>,如系统性硬化病(SSc)、多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)、类风湿关节炎<sup>[3]</sup>、干燥综合征和系统性红斑狼疮,患病率由于检测方法的不同而差异较大,为3%~70%,且不同CTD的ILD可在临床表现、影像学 and 病理特征上表现为不同类型,呈现各自不同的发展与转归,导致诊断和治疗困难,需要包括风湿科、呼吸科、放射科、病理科、重症医学科和康复护理等多个专业的医务人员共同参与<sup>[4-5]</sup>。部分ILD患者可发展为进展性肺纤维化,使肺功能严重受损,最终引起呼吸衰竭,严重影响患者的生活质量,甚至危及生命<sup>[6]</sup>。CTD相关ILD的诊断与鉴别较为复杂,病情评估需要多科共同参与,治疗方案的选择个体化差异大。目前急需关于CTD相关ILD的诊治共识供临床医师在诊治实践中有所借鉴。

中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.08.005

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0905700, 2017YFC0907602, 2017YFC0907604, 2017YFC0907605)

通信作者:曾小峰,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科 风湿免疫病学教育部重点实验室,100730, Email: zengxfpumc@163.com

间质病学组与国家风湿病数据中心组织了国内风湿科、呼吸科、影像科和病理科等多学科专家,依据国际及我国的临床诊治经验和证据制定了本共识,旨在提高临床医生对CTD相关ILD的认识水平,规范我国CTD相关ILD的临床诊治,提倡早期筛查、早期确诊和早期干预,重视患者随访与管理,最终改善CTD相关ILD患者的预后和生活质量。同时,本共识也提出了CTD相关ILD临床诊治和研究中若干尚不明确、有待解决的问题,期望通过建立我国CTD相关ILD多学科、多中心合作,开展相关临床和基础研究,不断积累研究证据,逐步达成共识。

### CTD相关ILD诊治的首要原则

1. 鉴于CTD相关ILD的复杂性与难治性,推荐由风湿科、呼吸科、重症医学科、放射科、病理科和康复科等多学科构建的诊治团队完成患者的诊断、评估、治疗和随访。
2. 临床医生应与CTD相关ILD患者共同参与制定最适宜的治疗和随访方案。
3. CTD相关ILD的治疗要遵循卫生经济学原则,充分考虑客观医疗资源。

**推荐意见 1: CTD 相关ILD的早期筛查对实施规范的病情监测和早期干预影响重大,将有利于改善患者的预后**

CTD相关ILD的筛查策略分为两个方面:(1)CTD患者尚未出现明显的ILD相关临床症状时,风湿科医师对高危

患者进行规律随诊和有效筛查,在呼吸科等相关科室的协助下确诊ILD;(2)呼吸科医师对ILD患者的肺外多系统受累表现进行排查,完善血清自身抗体谱检测,并在风湿科医师的协助下确诊CTD。早期筛查CTD相关ILD的意义在于尽早发现处于早期、可逆、肺功能正常或轻微受损的患者,通过针对CTD的免疫抑制治疗和针对ILD的抗纤维化治疗,有效阻止乃至逆转ILD病变进程,最大程度地保护患者的肺功能。

筛查的对象及随访问隔时间的建议:(1)出现ILD相关临床表现的CTD患者,推荐首诊时即开始ILD的筛查,并在随后每3~6个月进行随访;(2)虽无ILD表现但为好发ILD的高危CTD患者,如皮肤硬化评分高且进展快、伴胃食管反流症状、抗Scl-70抗体阳性的SSc者,有长期吸烟史、高滴度抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体阳性的男性类风湿关节炎<sup>[3]</sup>,伴腺外受累的原发性干燥综合征者,抗合成酶抗体阳性的PM/DM者等<sup>[7]</sup>。推荐在首诊及之后每6~12个月进行随访,CTD病情活动时,酌情缩短随访问隔时间;(3)所有拟诊为特发性间质性肺炎(IIP)者,推荐在首诊及其后每6~12个月进行随访<sup>[8]</sup>。

ILD的筛查包括:(1)ILD相关临床症状和体征,如干咳、胸闷、活动后气短、发绀、听诊闻及肺底爆裂音及杵状指等;(2)肺功能检查,应包括反映肺通气、容量及弥散功能的主要指标[用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC)及肺一氧化碳弥散量(D<sub>L</sub>CO)]<sup>[9]</sup>;(3)胸部高分辨CT:较胸部X线片及普通CT更能清晰分辨肺内微细结构,有助于发现CTD患者中无症状隐匿起病的早期ILD病变<sup>[10]</sup>。

CTD的筛查包括:(1)CTD常见临床症状,如发热、消瘦、关节肿痛、晨僵、口干眼干、皮疹、肌痛、肌无力和雷诺现象等;(2)CTD常见临床体征,如关节肿胀/压痛,Gottron's疹/征、技工手、甲周红斑、指端血管炎、猖獗齿、硬指等;(3)自身抗体谱检测应作为ILD的常规检查,包括抗核抗体(ANA)、抗可提取核抗原抗体(ENA)、肌炎特异性抗体(如抗合成酶抗体谱、抗MDA5抗体等)、抗CCP抗体、抗中心粒细胞胞质抗体(ANCA)等,有助于发现临床表现隐匿的CTD。

**推荐意见 2:**建议采用多学科协作的模式进行CTD相关ILD的诊断和鉴别诊断

目前尚无确切的诊断标准用于CTD相关ILD的确诊,主要是风湿科和呼吸科医师分别对CTD和ILD进行诊断,并通过病史询问、影像学检查、痰或支气管肺泡灌洗检查,甚至肺活检病理检查鉴别排除肺部感染、肿瘤、心脏疾患及药物和过敏等其他原因引起的肺间质病变,最终确诊CTD相关ILD。

首先需明确CTD的诊断。CTD可参考各自的分类标准明确诊断。系统性红斑狼疮<sup>[11]</sup>、原发性干燥综合征<sup>[12]</sup>、SSc<sup>[13]</sup>、类风湿关节炎<sup>[14]</sup>、混合性CTD<sup>[15]</sup>、PM/DM<sup>[16]</sup>和临床无肌病皮肌炎(CADM)<sup>[17]</sup>均可采用相应的国际通用诊断标准进行诊断。值得注意的是,临床中存在众多“不典型”或“未分化”的CTD患者,虽然不能完全满足上述分类标准,但风

湿科医师仍可以通过综合分析患者的多系统受累和自身抗体谱异常,做出临床诊断<sup>[8]</sup>。

目前临床尚存在许多所谓“特发性”间质性肺炎(IIP)患者,但其临床表现具有潜在的自身免疫病特征,但又不符合上述CTD的分类标准,造成诊断和治疗决策的困难<sup>[18-20]</sup>。以往学者曾提出多种概念以界定此种情况,但容易产生定义模糊和混淆。2015年欧洲和美国呼吸病学学会提出“自身免疫特征的间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)”这个名称,并给出了分类标准<sup>[21]</sup>,有助于临床医师早期识别此类患者,并依循一定原则进行治疗和随访。IPAF的临床应用及其对治疗和预后的影响尚有待进一步研究阐明。

确诊ILD时,需根据临床表现(同推荐意见1)、胸部高分辨率CT特征、肺功能检测结果明确ILD的存在<sup>[21-23]</sup>。由于胸部高分辨率CT阅片及肺功能报告解读的专业性,建议由风湿科、呼吸科和放射科医师在患者首诊时共同参与诊断过程。

胸部高分辨率CT较胸部X线片和普通CT提高了ILD的诊断敏感性,因此被认为对ILD的诊断至关重要。CTD相关ILD常对称性累及双下肺,多位于胸膜下区域。借鉴IIP的影像学分类特征,CTD相关ILD的影像学特征也可分为寻常型间质性肺炎(UIP)、纤维型或富细胞型非特异性间质性肺炎(f-/c-NSIP)、机化性肺炎(OP)、淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)和弥漫性肺泡损伤(DAD)<sup>[10]</sup>。不同CTD常见的ILD影像学分型及特征见表1。

**表 1** CTD相关ILD常见组织病理学和胸部高分辨率CT的影像学特征

疾病	组织病理学特征	胸部高分辨率CT影像学典型特征
系统性硬化病	非特异性间质性肺炎	网格影,磨玻璃密度影,双侧肺底为著
	寻常型间质性肺炎	外周和双肺底网格影伴蜂窝样改变
类风湿关节炎 <sup>[24]</sup>	寻常型间质性肺炎	外周和双肺底网格影伴蜂窝样改变
	非特异性间质性肺炎	肺底磨玻璃密度影
多肌炎/皮肌炎	非特异性间质性肺炎	肺底磨玻璃密度影
	寻常型间质性肺炎	外周和双肺底网格影伴蜂窝样改变
干燥综合征	机化性肺炎	气道不均匀实变,磨玻璃密度影
	弥漫性肺泡损伤	弥漫磨玻璃密度影
	非特异性间质性肺炎	肺底磨玻璃密度影
系统性红斑狼疮	淋巴细胞性间质性肺炎	薄壁囊性改变,磨玻璃密度影,小叶中心结节
	弥漫性肺泡损伤	磨玻璃密度影
混合性结缔组织病 <sup>[25]</sup>	非特异性间质性肺炎	网格影、磨玻璃密度影,双侧肺底为著

注:CTD为结缔组织病;ILD为间质性肺病

肺功能检查应检测FVC、第一秒钟用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、TLC和D<sub>L</sub>CO。FVC、FEV<sub>1</sub>采用肺量计测量,TLC采用一氧化氮稀释法,D<sub>L</sub>CO测定采用单口呼吸法。CTD相关

ILD 患者的肺功能检查结果主要为限制性通气功能障碍和弥散功能减低, FVC、 $D_LCO$  下降, 可同时伴 TLC 下降。FEV<sub>1</sub> 和 FVC 成比例下降或 FVC 下降更加明显, 故二者比值 (FEV<sub>1</sub>/FVC) 正常甚至升高<sup>[9,26]</sup>。

支气管肺泡灌洗液的细胞学检查对 ILD 的诊断和预后的意义仍存在广泛争议<sup>[27]</sup>。肺活检虽然是诊断 ILD 的金标准, 但因其为有创性检查, 且存在一定诱发病情恶化的可能, 确诊 CTD 的 ILD 患者行外科肺活检的获益始终存在争议<sup>[28-30]</sup>。支气管肺泡灌洗液和肺活检对鉴别诊断的意义更大, 通常用于 ILD 与感染、过敏和肿瘤等疾病的鉴别诊断。

对已诊断 CTD 相关 ILD 的患者需要在确诊、开始治疗以及随访中始终注意甄别其他可能引起类似 ILD 临床症状和影像学特征的病因, 包括肺部机会性感染 (侵袭性肺真菌<sup>[31]</sup>、分枝杆菌<sup>[32-33]</sup>、巨细胞病毒等)、肺水肿、肺出血、肺毒性淋巴管炎、药物相关性肺病、环境暴露、嗜酸性粒细胞性肺炎等<sup>[34]</sup>。

**推荐意见 3: 确诊的 CTD 相关 ILD 患者应进行病情的全面评估, 尤其针对 CTD 病情活动度、ILD 的肺功能、影像学、生活质量、治疗可逆性及纤维化进展风险的综合评估**

CTD 相关 ILD 的病情评估旨在确诊 ILD 后评估 CTD 的病情活动度、对 ILD 的肺功能受损、影像学改变及生活质量下降的严重性, 从而获得患者病情的严重程度和可逆性的整体判断, 以指导相应治疗策略的选择。同时, 在随诊中连续评估 CTD 相关 ILD 病情变化的趋势, 以判断 ILD 纤维化的进展风险, 从而指导相应治疗方案的调整。

CTD 病情活动性的评估目前主要依据各 CTD 公认的整体活动性评估体系和针对主要受累器官的评分方法, 如 SSC 的皮肤改良 Rodnan 评分, 类风湿关节炎 28 个关节疾病活动性评分 (DAS28), 系统性红斑狼疮疾病活动指数 (SLEDAI) 和不列颠群岛狼疮评估组评分 (BILAG), 炎性肌病的病情活动度评分 (MYOACT) 和原发性干燥综合征的欧洲抗风湿病联盟疾病活动度指数 (ESSDAI)。但事实上, 并非所有评估体系均纳入了 ILD 的评估, 一些 CTD (如未分化 CTD、混合性 CTD) 亦无公认的病情活动度评估工具, 因此风湿科医师最终的病情评判往往通过医师对病情总体评价 (PGA) 来反映。CTD 病情活动度越高, 风湿科医师更倾向于采用更加积极的免疫抑制治疗以达到病情的迅速缓解, 从而期望逆转或阻止 ILD 可逆性病变的发展。

ILD 的评估既包括对肺功能受损严重程度的评估, 也包括对 ILD 治疗可逆性的判断, 更重要的是对纤维化病变进展的预测。应强调呼吸科、影像科医师共同参与 ILD 的综合评估, 主要包括肺功能、胸部高分辨率 CT 和动脉血气的评估。肺功能检查应主要关注 FVC、 $D_LCO$ 、TLC 的水平和变化趋势; 评估胸部高分辨率 CT 时, 应分别对肺部不同层面、不同病变性质和范围进行评估, 综合得出对 ILD 的严重程度和可逆性形成整体判断; 解读动脉血气分析报告时应关注动脉血氧分压、动脉血氧饱和度及肺泡气-动脉血氧分压差 [P(A-a)O<sub>2</sub>]。对有能力开展 CTD 相关 ILD 临床研究的中心, 推荐同时进行 6 分钟步行试验、呼吸症状评分 [如圣乔治

呼吸困难量表和加州大学圣地亚哥中心 (UCSD) 气短评分] 和生活质量评估 [包括简表-36 (SF-36) 量表和健康评估问卷 (HAQ)]。

支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞数量和比例与肺功能下降及病情进展的相关性并未得出一致性结论<sup>[27,35]</sup>。因此, 除非出于研究目的或排除肺部感染, 无必要常规进行支气管肺泡灌洗液检查, 预测 CTD 相关 ILD 疾病进展或治疗反应。

**推荐意见 4: CTD 相关 ILD 的治疗目标是 CTD 与 ILD 的双重达标, 以延缓患者临床恶化时间为目标, 最终延长患者生存期, 提高生活质量**

CTD 相关 ILD 治疗的远期目标是最大程度地延长患者生存时间, 提高患者生活质量。短期目标是延长临床恶化时间 (time to clinical worsening, TTCW)<sup>[36]</sup>。为达到此目标, 推荐 CTD 和 ILD 的病情应同时达到病情缓解, 即“双重达标控制 (dual treat-to-target)”。

CTD 病情缓解的判断目前主要依据各 CTD 公认的整体疾病活动性评估体系达到完全缓解或低疾病活动度状态。如类风湿关节炎的 DAS28 评分 < 2.6 (完全缓解) 或 3.2 (低疾病活动度); 系统性红斑狼疮以 SLEDAI < 4, 或 BILAG 各系统评分为 C/D/E 级表示系统性红斑狼疮病情处于临床缓解状态。应指出的是, 大部分 CTD 尚缺乏公认的治疗达标评分标准, 而已有的 CTD 疗效评价体系中也都未纳入 ILD 的考量。因此, 需要风湿科医师通过 PGA 来进行最终的病情达标评判, 目前多以 PGA < 1 分为达标标准 (PGA 0 分表示完全不活动, 3 分表示高度活动)。

由于 CTD 相关 ILD 的病程较为复杂, 部分患者可通过积极免疫抑制治疗使得 ILD 影像学改变完全逆转甚或消失, 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 病变仍持续进展, 最终发展为终末期呼吸衰竭。因此, 目前尚无临床病情达标的公认标准。然而专家组依然认为应根据现有的研究资料和治疗经验, 初步制订可操作并适于推广的标准, 供临床医师在治疗中遵循相对规范一致的治疗策略。专家组拟定的 ILD 治疗达标标准如下: 首先根据患者的胸部高分辨率 CT 特征和治疗反应, 判断 ILD 的主要病变是否存在可逆性。对可逆性病变和非可逆性病变的治疗目标见表 2。

**推荐意见 5: CTD 相关 ILD 的治疗原则为早期、规范、个体化治疗。CTD 相关 ILD 治疗方案的选择应综合考虑 CTD 病情活动度、ILD 严重程度和进展倾向, 决定免疫抑制治疗及抗纤维化治疗的权重和主次关系**

CTD 相关 ILD 早期、规范治疗的意义是在 CTD 相关 ILD 的病情早期 (肺功能相对正常)、肺间质病变尚处于可逆阶段时, 针对 CTD 的免疫抑制治疗, 可以更有效地阻止乃至逆转 ILD, 从而最大程度地保存肺功能。CTD 相关 ILD 实施严密监测 (tight control) 与随访的意义是尽快实现并维持 CTD 病情持续缓解及肺功能长期稳定, 这对改善患者的远期预后至关重要。

**表 2** CTD 相关 ILD 患者治疗双重达标的判断标准(暂定)

<b>CTD 治疗达标</b>
各 CTD 整体活动度评分达完全缓解或低疾病活动度状态或者,PGA<1
<b>ILD 治疗达标(根据患者胸部高分辨率 CT 特征和治疗反应,判断 ILD 的主要病变是否存在可逆性)</b>
<b>可逆性病变</b>
临床症状:无干咳、活动后呼吸困难症状
胸部高分辨率 CT:活动性病变完全消失或仅遗留少许纤维化病灶
肺功能:FVC 占预计值百分比恢复至≥70%
<b>不可逆性病变</b>
临床症状:原有 ILD 相关症状无恶化、加重
胸部高分辨率 CT:原有不可逆病变范围不扩大
肺功能:FVC 占预计值百分比恶化 < 10%/年

注:CTD 为结缔组织病;ILD 为间质性肺病;PGA:医师对病情总体评价:FVC 为用力肺活量

针对 CTD 的免疫抑制治疗对改善和稳定 ILD 的病情至关重要。根据 CTD 的病情是否活动、ILD 病变是否可逆或进展及肺功能是否达标来尽可能确定治疗方案:(1)CTD 活动而 ILD 进展时,通常需要积极的诱导缓解治疗,即大剂量糖皮质激素和环磷酰胺<sup>[37]</sup>、霉酚酸酯<sup>[38-39]</sup>、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司等作用较强的免疫抑制剂,对 CTD 病程短、ILD 进展迅速的患者,甚至可考虑甲泼尼龙冲击治疗<sup>[40]</sup>,疗效不佳者,还可考虑利妥昔单抗<sup>[41]</sup>;(2)CTD 活动而 ILD 已达标时,应兼顾 CTD 其他受累系统的病情,由风湿科医师决定,通常需要适度的诱导巩固缓解治疗,即中至大剂量糖皮质激素,免疫抑制剂可考虑作用较强的药物;(3)CTD 缓解而 ILD 未达标时,通常在 CTD 维持缓解治疗的基础上加强对 ILD 的治疗(如新型抗纤维化药物联合治疗),如果 ILD 的影像学特征显示病情可逆,但肺功能仍未改善或进展,则需重新评估考虑 CTD 病情仍活动的可能性,并由风湿科和呼吸科医师根据患者的具体情况共同讨论制定个体化治疗方案;(4)CTD 缓解且 ILD 已达标时,通常仅需维持缓解治疗,即小剂量糖皮质激素和霉酚酸酯、硫唑嘌呤<sup>[42-44]</sup>、甲氨蝶呤、雷公藤多甙等免疫抑制剂或羟氯喹(表 3)。

目前对进入肺纤维化阶段的 CTD 相关 ILD 尚缺乏确切有效的抗纤维化药物。近年来,以吡非尼酮为代表的新型小分子抗纤维化药物在特发性肺纤维化(IPF)的多项国际多中心随机双盲对照研究中被证实可以延缓肺功能恶化,延长无疾病进展生存时间。目前已有个案报道和队列研究的亚组分析显示应用吡非尼酮有可能改善 SSc 相关 ILD 患者的肺功能<sup>[45-46]</sup>,还可能改善临床无肌病皮炎伴亚急性间质性肺炎的生存期,而且具有良好的耐受性和安全性<sup>[47]</sup>。尼达尼布在硬皮病动物模型中被证实存在抗纤维化作用,其在 SSc 相关 ILD 的临床试验正在进行中<sup>[48-50]</sup>。在应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗 CTD 相关 ILD 的同时,可考虑适时试用抗纤维化治疗,以期最大程度地保持肺功能稳定。

**表 3** 结缔组织病相关间质性肺病的治疗策略

疾病状态	治疗方案	推荐免疫抑制药物	抗纤维化治疗
CTD 活动而 ILD 进展	积极诱导缓解的免疫抑制治疗 +/- 抗纤维化治疗	环磷酰胺、霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司、利妥昔单抗等	适时试用吡非尼酮、尼达尼布等抗纤维化药物
CTD 活动而 ILD 达标	根据 CTD 活动度决定免疫抑制治疗强度 +/- 抗纤维化治疗维持或逐渐减停	环磷酰胺、霉酚酸酯或硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司等	适时试用吡非尼酮、尼达尼布等抗纤维化药物
CTD 缓解而 ILD 进展	根据 ILD 进展病变可逆与否决定加强或维持免疫抑制治疗 +/- 抗纤维化治疗加量或联合	霉酚酸酯、硫唑嘌呤、雷公藤多甙、羟氯喹等	适时试用吡非尼酮、尼达尼布等抗纤维化药物
CTD 缓解而 ILD 达标	仅需要维持缓解治疗 +/- 抗纤维化治疗维持或逐渐减停	霉酚酸酯、硫唑嘌呤、雷公藤多甙、羟氯喹等	适时试用吡非尼酮、尼达尼布等抗纤维化药物

注:CTD 为结缔组织病;ILD 为间质性肺病

**推荐意见 6:**在 CTD 相关 ILD 的诊治过程中,同时应严密随访,注意监测 CTD 相关 ILD 常见合并症,包括感染、气胸或纵隔气肿、肺动脉高压和呼吸衰竭,并在制订和调整治疗方案时予以兼顾

在 CTD 相关 ILD 的治疗期间应规律随诊,随访的间隔需视 CTD 的病种、ILD 的病变类型、肺部合并症(如感染、纵隔气肿、肺动脉高压和呼吸衰竭等<sup>[51]</sup>)而有所不同。总之,随诊间隔在 CTD 或 ILD 病情活动(初治或复发)或免疫抑制治疗尚未稳定时需每 1~3 个月随访 1 次,之后根据治疗反应调整随诊间隔,通常在 CTD 病情缓解、ILD 病情稳定时可改为每 3~6 个月随访 1 次,当出现临床恶化或并发症时应随时就诊。

感染是 CTD 相关 ILD 患者治疗过程中最常见、最重要的并发症,应该在治疗全程中高度重视,并在制订和调整免疫抑制治疗时予以兼顾。高龄、肺部结构病变、长期使用激素和免疫抑制剂以及环境暴露等均为感染的危险因素,常见机会感染有 EB 病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、耶氏肺孢子菌(PCP)、结核或非结核分枝杆菌、肺炎支原体和曲霉菌等<sup>[31-33]</sup>,感染可诱发 ILD 急性加重,甚至危及生命<sup>[52]</sup>。当患者有迹象提示感染,需要积极寻找感染源,并及时予以广谱抗生素经验性治疗,除常见致病菌外,应该覆盖 PCP、曲霉菌或 CMV。

纵隔气肿是 CTD 相关 ILD 罕见而高危的并发症,尤其好发于 PM/DM-ILD。对于不明原因突发胸痛、气促加重的患者,需要尽早行胸部 X 线或肺 CT 检查。PM/DM-ILD 患者中,并发纵隔气肿 1 个月内死亡率高达 25%~41%<sup>[53-55]</sup>。

终末期肺病的处理:(1)机械通气:当患者出现活动耐量明显下降、口唇发绀、呼吸浅快、大汗、三凹征时,提示进展为呼吸衰竭,应密切监测生命体征,及时行动脉血气分析。对进行性肺功能恶化的患者行机械通气支持治疗在 CTD 相关 ILD 的作用证据十分有限,应根据引起呼吸衰竭

的原因是否可逆决定。对 CTD 病情活动导致的 ILD 恶化而引起的呼吸衰竭,呼吸支持可为免疫抑制治疗起效赢得时间,从而挽救患者生命;对进入终末期阶段的 ILD 患者,应借鉴 IPF 的处理原则,即使进行有创机械通气治疗也不能降低患者病死率,医生应该权衡利弊,与患者和家属充分沟通。另一方面,机械通气可作为极少数 ILD 患者进行肺移植前的过渡性治疗。无创正压通气可能改善部分 ILD 患者的缺氧,延长生存时间<sup>[56]</sup>。

(2)肺移植:已有研究证实,肺移植可改善 IPF 患者的生活质量,将 5 年生存率提高至 50%~56%。国内已有多家医疗机构开展肺移植,供体捐赠与资源共享网络的逐步健全,脏器移植准入制度的建立与完善,使 CTD 相关 ILD 患者筛选和等待肺移植的登记随访成为可能。推荐符合肺移植适应证的 CTD 相关 ILD 患者纳入等待名单,进行移植前评估。

**推荐意见 7:**建议将 CTD 相关 ILD 患者作为高危患者进行长期管理,除强调规律随诊、遵医嘱服药外,还推荐给予专业的生活指导和心理指导,主要包括肺康复治疗、氧疗、胃食管反流治疗、戒烟、预防接种和避免感染

ILD 作为 CTD 的高危并发症,除对患者进行疾病相关知识的教育外,应强调规律随诊、遵医嘱服药,还应联合康复治疗科、心理科医师进行更专业的生活指导和心理指导。主要包括:(1)适当运动:避免高强度运动或缺氧条件的旅行(如高原、飞行);(2)预防感染/疫苗接种,基于 CTD 相关 ILD 患者固有的免疫缺陷和长期使用免疫抑制剂,必须强化预防感染,平衡免疫抑制治疗的强度,定期进行流感疫苗、肺炎疫苗及其他灭活疫苗的接种;(3)戒烟:吸烟不仅与 ILD 的发生具有一定的相关性,也与部分 CTD 发病及病情活动相关,如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮,因此必须劝导和帮助吸烟的患者戒烟;(4)教育患者坚定治疗信心,避免悲观和放弃治疗的情绪,积极配合诊治。

氧疗可以改善患者的缺氧状况。从慢性阻塞性肺疾病氧疗得出的间接证据表明,长程氧疗对患者预后具有显著的改善作用。推荐参照慢性阻塞性肺疾病氧疗指征,静息状态低氧血症(动脉血氧分压 $\leq 55$  mmHg,或动脉血氧饱和度 $\leq 88\%$ )的 CTD 相关 ILD 患者应接受长期氧疗,氧疗时间 $> 15$  h/d。

肺康复是对有慢性肺部疾病伴运动耐量减少的患者进行基于循证医学证据的多学科强化性干预措施,有助于改善 CTD 相关 ILD 患者的肺功能和生活质量,稳定或延缓疾病发展,降低医疗花费。肺康复包括呼吸生理治疗、肌肉训练(全身性运动和呼吸肌锻炼)、营养支持、精神治疗和教育。肺康复已经用于有呼吸功能障碍的慢性阻塞性肺疾病患者的治疗,CTD 相关 ILD 患者肺康复治疗的研究虽然有限,但大多数患者仍可考虑接受肺康复治疗<sup>[57]</sup>。

期待进一步研究阐明的问题:专家组结合 CTD 相关 ILD 领域的研究成果和发展趋势<sup>[58]</sup>,应建立全国多中心、多学科合作基础上的 CTD 相关 ILD 前瞻性队列注册登记数据

库,以利于进一步开展循证医学和真实世界的临床研究,解决下列临床实践中重要的问题。

1. 评估多种生物标志物,如 KL-6、SP-A、SP-D、铁蛋白等在不同 CTD 相关 ILD 的早期筛查、诊断、病情和疗效评估及预后判断中的地位,推动 CTD 相关 ILD 的精准诊疗。

2. 基于 CTD 相关 ILD 的病程和预后研究,制订合理的 CTD 相关 ILD 随访策略,包括不同评估检测手段应用的指征和随访频率。

3. 进一步明确具有进展性肺纤维化特征的 ILD 高危患者的相关危险因素,以提高临床医师对此类患者的早期识别能力。

4. 不断积累预后资料,制订更加科学、合理的 CTD 相关 ILD 病情缓解的达标标准。

5. 针对不同类型 CTD 相关 ILD 应用免疫抑制治疗的策略,包括糖皮质激素的剂量选择、免疫抑制剂的种类、剂量及不同药物之间的转换。

6. 针对不同类型 CTD 相关 ILD 抗纤维化治疗的策略,包括抗纤维化治疗的时机、药物选择、剂量和疗程等。

随着对 CTD 相关 ILD 的认识的不断深入,需进一步细化和规范其筛查、诊断、评估和治疗等诸方面的临床实践,推广多学科协作、规范诊治的临床共识,有助于提高我国 CTD 相关 ILD 的诊治水平,推动多中心、前瞻性临床队列的建立和随访,并且有助于解决目前许多尚未明了的问题。对 CTD 和肺间质纤维化发病机制的深入研究,则有助于推动新的治疗靶点不断涌现,新的治疗药物逐步进入临床应用,将为最终改善 CTD 相关 ILD 患者的远期预后带来更多的选择和希望。

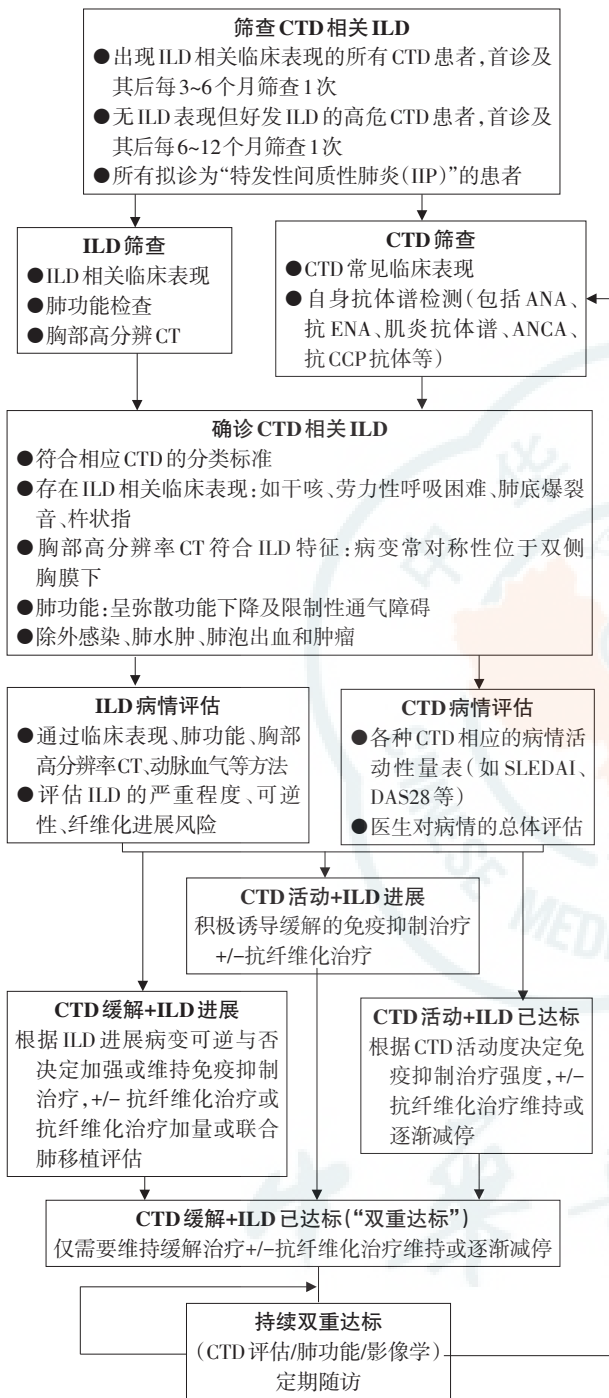
**附录 1** CTD 相关 ILD 的免疫抑制治疗策略。

**附录 2** 2018 中国 CTD 相关 ILD 诊治的首要原则与推荐意见。

**共识撰写组成员名单**(以姓氏汉语拼音为序):董馨(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科);贾俊峰(空军军医大学西京医院临床免疫科);王迁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);徐东(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);张光峰(广东省人民医院风湿科);张娜(天津医科大学总医院风湿免疫科)

**共识专家组成员名单**(以姓氏汉语拼音为序):程永静(北京医院风湿免疫科);崔若玫(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);崔阳(广东省人民医院风湿免疫科);董馨(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科);段新旺(南昌大学第二附属医院风湿免疫科);郝燕捷(北京大学第一医院风湿免疫科);洪小平(深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院风湿免疫科);黄慧(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸科);贾俊峰(空军军医大学西京医院临床免疫科);姜振宇(吉林大学第一医院风湿免疫科);库尔班江·依麦提(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李懿莎(中南大学湘雅医院风湿免疫科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);卢昕(中日友好医院风湿免疫科);鲁美爱(内蒙古科技大学包

**附录 1 结缔组织病(CTD)相关间质性肺病(ILD)的免疫抑制治疗策略**



头医学院第一附属医院风湿免疫科);施春花(江西省人民医院风湿免疫科);谭淳予(四川大学华西医院风湿免疫科);田静(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);王凤丹(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放射科);王迁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王媪(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科);王言(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);徐东(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);徐作军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸科);薛静(浙江大学医学

**附录 2 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗首要原则与专家共识要点**

原则/要点	内容	推荐力度(分, $\bar{x} \pm s$ )
<b>首要原则</b>		
1	鉴于 CTD 相关 ILD 的复杂性与难治性,推荐由风湿科、呼吸科、重症医学科、放射科、病理科和康复科等多学科构建的诊治团队完成患者的诊断、评估、治疗和随访	9.75±0.52
2	临床医生应与 CTD 相关 ILD 患者共同参与制定最适宜的治疗和随访方案	9.25±0.93
3	CTD 相关 ILD 的治疗要遵循卫生经济学原则,充分考虑客观医疗资源	9.36±1.13
<b>推荐意见</b>		
1	CTD 相关 ILD 的早期筛查对实施规范的病情监测和早期干预影响重大,将有利于改善患者的预后	9.76±0.50
2	建议采用多学科协作的模式进行 CTD 相关 ILD 的诊断和鉴别诊断	9.75±0.44
3	确诊的 CTD 相关 ILD 患者应进行病情的全面评估,尤其针对 CTD 病情活动度、ILD 的肺功能、影像学、生活质量、治疗可逆性及纤维化进展风险的综合评估	9.64±0.68
4	CTD 相关 ILD 的治疗目标是 CTD 与 ILD 的双重达标,以延缓患者临床恶化时间为目标,最终延长患者生存期,提高生活质量	9.25±0.97
5	CTD 相关 ILD 的治疗原则为早期、规范、个体化治疗。CTD 相关 ILD 治疗方案的选择应综合考虑 CTD 病情活动度、ILD 严重程度和进展倾向,决定免疫抑制治疗及抗纤维化治疗的权重和主次关系	8.91±1.75
6	在 CTD 相关 ILD 的诊治过程中,同时应严密随访,注意监测 CTD 相关 ILD 常见并发症,包括感染、气胸或纵隔气肿、肺动脉高压和呼吸衰竭,并在制订和调整治疗方案时予以兼顾	9.55±0.69
7	建议将 CTD 相关 ILD 患者作为高危患者进行长期管理,除强调规律随诊、遵医嘱服药外,还推荐给予专业的生活指导和心理指导,主要包括肺康复治疗、氧疗、胃食管反流治疗、戒烟、预防接种和避免感染	9.54±0.96

注:CTD为结缔组织病;ILD为间质性肺病

院附属第二医院风湿免疫科);叶霜(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张光峰(广东省人民医院风湿科);张洪峰(大连医科大学附属第一医院风湿免疫科);张娜(天津医科大学总医院风湿免疫科);张榕(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);郑毅(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科);朱平(空军军医大学西京医院临床免疫科)

执笔者:王迁、李梦涛

**参 考 文 献**

[1] Fischer A, du BR. Interstitial lung disease in connective tissue disorders[J]. Lancet, 2012, 380(9842): 689-698. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4.  
 [2] Hu Y, Wang LS, Wei YR, et al. Clinical characteristics of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in 1,044 Chinese patients[J]. Chest, 2016, 149(1): 201-208.

- DOI: 10.1378/ chest.15- 1145.
- [3] Fan W, Chen J, Bao CD. An updated meta-analysis of association of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease with anti-cyclic citrullinated peptide antibody or rheumatoid factor[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(6): 10333-10343.
- [4] Castellino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(4): 213. DOI: 10.1186/ar3097.
- [5] Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review[J]. *Curr Respir Care Rep*, 2012, 1: 224-232. DOI: 10.1007/s13665-012-0028-7.
- [6] Peng JM, Du B, Wang Q, et al. Dermatomyositis and polymyositis in the intensive care unit: a single-center retrospective cohort study of 102 patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0154441. DOI: 10.1371/journal.pone.0154441.
- [7] Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155381. DOI: 10.1371/journal.pone.0155381.
- [8] Chen J, Shi Y, Wang X, et al. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:406927. DOI: 10.1155/2013/406927.
- [9] Miller A. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146(5 Pt 1):1368-1369. DOI: 10.1164/ajrccm/146.5\_Pt\_1.1368b.
- [10] 俞咏梅, 徐亮, 武江, 等. 高分辨率 CT 及积分在结缔组织病并发间质性肺炎及预后中的价值[J]. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(12): 812-815. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2009.12.004.
- [11] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677-2686. DOI: 10.1002/art.34473.
- [12] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 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[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 9-16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.
- [13] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11): 1747-1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- [14] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581. DOI: 10.1002/art.27584.
- [15] Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)[J]. *Am J Med*, 1972, 52(2):148-159.
- [16] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(7):344-347.
- [17] Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis siné myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46(4):626-636.
- [18] Ishioka S, Nakamura K, Maeda A, et al. Clinical evaluation of idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease using logistic regression analysis[J]. *Intern Med*, 2000, 39(3):213-219.
- [19] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6):733-748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- [20] 张德平, 康健. 结缔组织病相关性间质性肺炎与特发性间质性肺炎的鉴别[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(7): 532-534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.07.014.
- [21] Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 976-987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.
- [22] American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2): 277-304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- [23] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/ JRS / ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [24] Wang JX, Du CG. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:708-715. DOI: 10.12659/MSM.890880.
- [25] Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD)[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(5):656-661. DOI: 10.1093/rheumatology/keh575.
- [26] 王迁, 丁秋玲, 李梦涛, 等. 结缔组织病合并肺动脉高压及肺间质病变的肺功能分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(2):84-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.02.005.
- [27] Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1):91-98. DOI: 10.1164/rccm.200705-655OC.
- [28] Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2005, 127(6):2019-2027. DOI: 10.1378/ chest.127.6.2019.
- [29] Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007, 28(4):369-378. DOI: 10.1055/s-2007-985609.
- [30] Song JW, Do KH, Kim MY, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia[J]. *Chest*, 2009, 136(1):23-30. DOI: 10.1378/chest.08-2572.

- [31] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.008.
- [32] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4):367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- [33] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.006.
- [34] Cottin V. Eosinophilic lung diseases[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3):535-556. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.015.
- [35] Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 2005-2012. DOI: 10.1002/art.22696.
- [36] Chartrand S, Fischer A. Management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(2):279-294. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.01.002.
- [37] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(25):2655-2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
- [38] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9):708-719. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
- [39] Volkman ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of scleroderma lung studies I and II [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1451-1460. DOI: 10.1002/art.40114.
- [40] Ando K, Motojima S, Doi T, et al. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease[J]. *Respir Investig*, 2013, 51(2): 69-75. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.12.002.
- [41] Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease[J]. *Respirology*, 2014, 19(3):353-359. DOI: 10.1111/resp.12214.
- [42] Poornoghim H, Rezaei N, Sheidaie Z, et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement-a retrospective study[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(12): 1691-1699. DOI: 10.1007/s00296-014-3026-y.
- [43] Nadashkevich O, Davis P, Fritzier M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(2):205-212. DOI: 10.1007/s10067-005-1157-y.
- [44] Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(6):1064-1072.
- [45] Miura Y, Saito T, Fujita K, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2014, 31(3):235-238.
- [46] Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(9): 1672-1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.
- [47] Li T, Guo L, Chen Z, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:33226. DOI: 10.1038/srep33226.
- [48] Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 883-890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
- [49] Distler O, Brown KK, Distler JHW, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35 Suppl 106(4):75-81.
- [50] Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit[J]. *Respir Med*, 2008, 102(10):1355-1359. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.003.
- [51] Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, et al. The role of infection in interstitial lung diseases: a review[J]. *Chest*, 2017, 152(4):842-852. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.033.
- [52] Ahmed AH, Awouda EA. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in systemic lupus erythematosus[J]. *BMJ Case Rep*, 2010, 2010. DOI: 10.1136/bcr.2010.2765.
- [53] Lee MA, Hutchinson DG. Spontaneous pneumomediastinum secondary to refractory dermatomyositis successfully treated with rituximab[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(8):945-946. DOI: 10.1007/s10067-010-1399-1.
- [54] Le GB, Chérin P, Cantagrel A, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(1): 108-118. DOI: 10.1002/art.24372.
- [55] Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit[J]. *Respir Med*, 2008, 102(10):1355-1359. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.003.
- [56] Huppman P, Szczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(2): 444-453. DOI: 10.1183/09031936.00081512.
- [57] Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(7):591-603. DOI: 10.1080/17476348.2017.1335600.
- [58] Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35(2):181-200. DOI: 10.1055/s-0034-1371527.

(收稿日期:2018-06-11)

(本文编辑:胡朝晖)