

进展性肺纤维化表现的结缔组织病相关间质性肺病患者临床管理(四川省)专家共识

四川省医疗卫生与健康促进会呼吸与危重症医学专业委员会间质性肺疾病多学科诊治学组

【摘要】 结缔组织病相关间质性肺疾病(connective tissue diseases associated with interstitial lung disease,CTD-ILD) 容易出现进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 表现而预后不良。然而,如何管理 PPF 表现的 CTD-ILD 患者的临床认识仍然非常有限;如何规范化治疗这部分患者也是经常面临的临床问题。为此,四川省医疗卫生与健康促进会呼吸与危重症医学专业委员会间质性肺疾病学组邀请了省内 ILD 相关领域专家组成了共识编写组,根据临床收集问题,组织专家讨论,最终确定纳入了 5 个方面的内容。相关内容主要包括 CTD-ILD 出现 PPF 的高危因素、临床表现与诊断、病情评估、随访管理和治疗等方面。基于国内外指南、临床研究数据等循证证据,经过多次讨论和投票表决,形成 9 条推荐意见,共同制定了《PPF 表现的 CTD-ILD 患者临床管理(四川省内)专家共识》,旨在提升出现 PPF 表现的 CTD-ILD 的临床认识,为临床决策及管理提供依据,提高临床救治水平。

【关键词】 间质性肺疾病; 进展性肺纤维化; 结缔组织病相关间质性肺疾病; 共识

【中图分类号】 R563.1⁺3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)02-0029-10

Expert consensus on clinical management of CTD-ILD patients with PPF presentation (Sichuan Province) *Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Group of Interstitial Lung Diseases, Respiratory and Critical Care Medicine Committee of Sichuan Medical and Health Care Promotion Institute*

【Corresponding author】 GUO Lu

【Abstract】 Connective tissue diseases associated with interstitial lung disease (CTD-ILD) is often found to be prone to progressive pulmonary fibrosis (PPF). However, clinical understanding of how to manage PPF in CTD-ILD patients is still limited. How to standardize the treatment of this group of patients is also a common clinical problem that doctors are often faced. Therefore, Interstitial Lung Disease Group, Committee on Respiratory and Critical Care Medicine of Sichuan Medical and Health Care Promotion Institute invited experts in ILD related fields to form a consensus compilation group. Five aspects of content were finally determined according to clinical collection problems and expert discussions. The relevant contents mainly include the high risk factors of PPF in CTD-ILD, clinical manifestations and diagnosis, disease evaluation, follow-up management and treatment. Based on evidence-based evidence such as domestic and foreign guidelines and clinical research data, after many discussions and voting, 9 recommendations were formed. The "Expert Consensus on Clinical Management of CTD-ILD patients with PPF Performance in Sichuan Province" was jointly formulated. The aim is to improve the clinical understanding of CTD-ILD with PPF manifestations, provide the basis for clinical decision-making and management, and improve the level of clinical treatment.

【Key words】 Interstitial lung disease; Progressive pulmonary fibrosis; Connective tissue disease associated with interstitial lung disease; Consensus

结缔组织病相关间质性肺疾病(connective tissue diseases associated with interstitial lung disease,

【基金项目】国家科学自然基金面上项目(编号:82070067);四川省科技厅重点研发计划(编号:23ZDYF1850);北京市自然科学基金(编号:7222132);四川省医疗卫生与健康促进会科研基金资助项目(编号:KY2022SJ0116);成都市科技局重大科技应用示范项目(编号:2022-YF09-00003-SN);四川省人民医院临床研究及转化基金项目(编号:2018LY07)

【通讯作者简介】郭璐,女,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师。四川省卫健委学术技术带头人,四川省“卫生健康英才计划”首席专家,中华医学会呼吸专委会肺血管学组委员,中华医学会器官移植学分会肺移植学组委员,中国康复医学会呼吸康复专委会委员,国家肺移植技术医疗质控中心委员,四川省医学会内科专委会候任主任委员,四川省医疗卫生与健康促进会呼吸专委会主任委员,四川省医学会呼吸专委会常务委员,四川省医师协会呼吸医师分会常务委员,四川省康复医学会呼吸分会副会长兼呼吸危重症专委会主任委员,四川省女医师协会呼吸专委会副主任委员。主要研究方向:间质性肺疾病及肺血管性疾病的诊断和治疗。

CTD-ILD) 的部分患者在接受了激素、免疫抑制剂等治疗后,仍可出现进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 的表现^[1]。因 CTD-ILD 临床异质性高,一旦出现 PPF,患者的肺功能会迅速出现恶化,乃至呼吸衰竭,临床死亡率极高^[1]。自 2022 年来自美国胸科协会(ATS)、欧洲呼吸病学会(ERS)、日本呼吸病学会(JRS)以及拉丁美洲胸科联盟(ALAT)专家组更新了 IPF 的临床诊疗指南,指出了 PPF 的定义、抗纤维化药物的使用策略等内容^[2]。PPF 患者的早期识别与干预有利于改善患者预后,因此对 PPF 表现的 CTD-ILD 进行全面评估尤为重要。为了提高我省相关学科医务人员对 PPF 表现的 CTD-ILD 的全面认识,我们邀请了四川省内 ILD 多学科领域专家组成共识编写组,充分收集临床意见,基于国内外指南、临床研究数据,经过多次讨论,共同制定了《PPF 表现的 CTD-ILD 患者临床管理(四川省)专家共识》(以下简称“共识”),旨在

规范我省 PPF 表现的 CTD-ILD 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-ILD 患者的预后和生活质量。

编写组基于临床收集的问题,组织专家讨论,最终涵盖了以 PPF 为临床表现的 CTD-ILD 危险因素、临床特征与诊断要点、病情评估、治疗方案及随访内容等方面。其中涉及危险因素、诊断和治疗的部分内容,参考了分级的评估、评价(GRADE) 方法和牛津循证医学中心 2011 年的证据等级标准(OCEBM 2011 版),对证据进行分级。证据质量分

为“高、中、低和极低”4 个等级,分别用 A ~ D 表示(表 1、表 2)。所有推荐意见通过 Delphi 法进行投票表决。每条推荐意见将从两个维度进行考虑,推荐方向(推荐或不推荐)及推荐强度(强或弱),专家小组成员对于每一条意见的推荐方向及推荐强度进行投票表决,至少获得 80% 的参与者认可方可形成最终推荐意见,未满足此项标准将不产生推荐意见。最终形成 9 条推荐意见。所有参与本共识的专家成员均已签署利益声明,与医药企业不存在利益关系。

表 1 证据等级分级标准

证据等级	内容
A(高级证据)	证据来自 RCT 研究的系统综述,前瞻性队列预后研究的系统性综述,普查或当时当地随机调查
B(中级证据)	证据来自 RCT 研究,设计良好效应量很大的队列研究,前瞻性队列雨后研究,当地调查的系统综述
C(低级证据)	证据来自非随机干预性研究、队列研究、回顾性队列预后研究、当地非随机样本调查
D(极低级证据)	病例报告、病例系列、病例对照研究、基于机制的推理、专家意见

表 2 推荐强度分级标准

推荐强度	内容
推荐级别 1(强推荐)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
推荐级别 2(弱推荐)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

1 CTD-ILD 出现 PPF 表现的高危危险因素

【推荐意见 1】推荐把胸部高分辨 CT(high-resolution computed tomography, HRCT) 表现为 UIP、F-NSIP 类型的 ILD 作为 CTD-ILD 患者容易出现 PPF 的危险因素。由于 CTD 异质性很强,建议根据各自疾病特点,需关注可能发展为 PPF 的相应体征、功能性指标及生物标志物。(强推荐,D 级证据,48 票赞成,0 票反对,0 票弃权)

2022 年提出 PPF 指南,PPF 表现下 CTD-ILD 流行病学数据有限,仍有一些不确定的问题。约 1/4 的 CTD-ILD 患者表现为 PPF,不同 CTD-ILD 亚型出现 PPF 表型概率不同^[3]。文献报道在 HRCT 表现为纤维化性间质性肺疾病(fibrosing interstitial lung disease, F-ILD) 中出现 PPF 的比例为 14.5% ~ 68.3%,这一数据可能包含 CTD-ILD 患者,其中类风湿性关节炎相关间质性肺疾病(rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, RA-ILD) 出现 PPF 的可能性约为 28.9%,系统性硬化症相关间质性肺疾病(systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD) 出现 PPF 的可能性约为 27.0%^[4-6]。男性、高龄(>60 岁)、吸烟史是多数 CTD-ILD 患者出现 PPF 进展的共同危险因素^[7]。抗 CCP 抗体滴度高,RF 滴度高,HRCT 表现为 UIP 型,血清涎液化糖链抗原(krebs von den lungen-6, KL-6) 高水平,肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²), DAS28-CRP

≥ 3.2, 功能状态差(HAQ-DI ≥ 1.0) 是 RA-ILD 出现 PPF 的危险因素^[8]。SSc 患者容易出现 ILD 进展及预后不良的危险因素主要包括: 抗拓扑异构酶 1 抗体、弥漫皮肤型 SSc、较高的 mRSS 评分(改良 Rodnan 皮肤总厚度评分)、基线 FVC 低、基线 DLCO 低、基线胸部 HRCT 中 ILD 的程度、肺动脉高压、高水平的肌酸激酶(creatine kinase, CK) 及反流性食管炎^[9]。抗着丝点抗体阳性的 SSc 患者较阴性的患者发生 ILD 的风险较低^[10]。临床无肌病性皮肌炎(clinically amyopathic dermatomyositis, CADM) 是快速进展性 ILD 的危险因素。技工手,抗 ARS 抗体阳性是 PM/DM 者发生 ILD 的危险因素^[11]。高龄、血氧饱和度(SpO₂) 降低(<95%)、抗黑素瘤分化相关基因 5(anti-melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 抗体阳性、血清 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP) 升高(≥ 1.0 mg/dl), KL-6 高水平(≥ 1000 U/ml), 铁蛋白高水平(≥ 500 ng/dl) 是炎症性肌病(inflammatory myopathy, IM) 合并 ILD 患者预后不良的危险因素。抗 MDA5 抗体是 IM 患者发生快速进展性 ILD(RP-ILD) 的危险因素^[12]。

2 CTD-ILD 表现为 PPF 的临床特征与诊断

【推荐意见 2】建议表现为 PPF 的 CTD-ILD 患者纳入间质性肺疾病多学科讨论(multidisciplinary discussion, MDD), 并在讨论前尽可能完成 CTD-ILD 相关的症状体征、不同 CTD 亚型的分类标准、主要

CTD 的特异性抗体谱、HRCT、肺功能 5 个方面等病史采集和功能评估。(强推荐,D 级证据,47 票赞成,0 票反对,1 票弃权)

2.1 CTD-ILD 表现为 PPF 的临床特征 某一种具体的 CTD 往往具有相应的特征性表现,如 SSc 的手指皮肤硬化,RA 的对称性关节肿胀/压痛,IIM 的肌无力和 Gottron 疹/征,SS 的口眼干和猖獗齿,SLE 的蝶形红斑等^[2]。ILD 的临床表现呼吸困难、干咳、咯血、肺底爆裂音及心率加快、发绀、杵状指等其他表现^[3]。

2.2 CTD-ILD 表现为 PPF 的临床诊断

【推荐意见 3】建议对疑诊出现 PPF 的 CTD-ILD 患者进行诊断时除了要制定个体化的疾病管理策略,还要着重鉴别排查感染、肺栓塞、肺动脉高压、肿瘤等容易合并及混淆的其他临床状况或者疾病。(强推荐,D 级证据,47 票赞成,0 票反对,1 票弃权)

CTD-ILD 的诊断主要参考 CTD 不同亚型的分类标准、肺功能、胸部 HRCT^[4]。在血清学中,自身抗体谱的检测是明确 CTD 的常规检查方法,包括抗核抗体(anti-nuclear antibody,ANA)、可提取性核抗原的抗体(extractable nuclear antigen,ENA)、肌炎特异性抗体(myositis-specific antibody,MSA)、抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody,CCP)、抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)等,有助于发现临床表现隐匿的 CTD^[5]。见表 3。

ILD 的诊断依靠肺功能和胸 HRCT^[6]。肺功能

异常为限制性通气功能障碍和弥散功能障碍,虽不能明确具体 ILD 的病因,但在病情严重程度、治疗效果监测及预后判断方面可提供客观评价依据^[6]。胸部 HRCT 对 CTD-ILD 的早期诊断至关重要,几乎所有患者在初始临床评价中均需要行胸部 HRCT。CTD-ILD 的影像学特征亦可分为寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia,UIP)、非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia,NSIP)、机化性肺炎(organizing pneumonia,OP)、淋巴细胞性间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia,LIP)和弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage,DAD)等^[7]。见表 4、图 1。

PPF 的诊断是基于 F-ILD 的概念提出的,2022 版指南规范了 PPF 的诊断标准^[8]。指出:已知或未知病因的经影像学证明为肺纤维化的 ILD 患者,在过去 1 年内,病情变化符合以下 3 项标准中至少 2 项,即可诊断 PPF:①呼吸道症状恶化;②有疾病进展的呼吸生理证据:a. 随访 1 年内用力肺活量(forced vital capacity,FVC)绝对下降比率 $\geq 5\%$;b. 随访 1 年内校正血红蛋白后的肺一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusion capacity,DLC0)绝对下降比率 $\geq 10\%$;③一种或多种疾病进展的影像学证据:a. 牵拉性支气管扩张和细支气管扩张的范围或严重程度增加;b. 伴有牵拉性支气管扩张的新增磨玻璃影;c. 新发细小网格影;d. 网状结构异常的范围或粗糙度增加;e. 新出现的或增多的蜂窝影;f. 肺叶容积进一步缩小。

表 3 主要 CTD 特异性抗体及发生频率

CTD	自身抗体	发生频率(%)
SSc	抗着丝点抗体	20 ~ 30
	抗 Scl70 抗体	30
	抗 RNA 聚合酶 I, III 抗体	5 ~ 20
RA	抗 AKA、APF、MCV	
	抗 CCP 抗体	
IIM	肌炎特异性抗体	
	抗氨酰 tRNA 合成酶抗体(JO1, PL7, PL12, EJ, OJ)	25 ~ 30
	MDA5	DM 20 ~ 35
	Mi2, TIF1 γ , NXP2, SAE	TIFY, NXP2 增加恶性肿瘤风险
	SRP, HMGCR	免疫介导的坏死性肌病;严重的肌肉疾病
SLE	肌炎相关抗体:PM-Scl, RO52, Ku	SSc-PM 重叠综合征
	抗 dsDNA 抗体	50 ~ 70
	抗 Sm, RNP, 核糖体 P 蛋白抗体	15 ~ 30
pSS	抗 RO60(SSA), ro52, La(SSB)	50 ~ 70
MCTD	抗 U1RNP 抗体	100
AAV	MPO-ANCA	30 ~ 50
	PR3-ANCA	50 ~ 90

CTD: 结缔组织疾病;SSc: 系统性硬化症;RA: 类风湿关节炎;抗 AKA: 抗角蛋白抗体;抗 APF: 抗核周因子;抗 MCV: 抗突变型瓜氨酸化波形蛋

白; 抗 CCP: 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗 Jo-1: 抗 Jo-1 抗体; 抗 PL7: 抗苏氨酰 tRNA 合成酶抗体; 抗 PL12: 抗丙氨酰 tRNA 合成酶抗体; 抗 EJ: 抗甘氨酰 tRNA 合成酶抗体; 抗 OJ: 抗异亮氨酰 tRNA 合成酶抗体; MDA-5: 抗 MDA-5 抗体; Mi2: 抗 Mi 抗体; TIF1 γ : 抗转录中介因子 γ ; NXP2: 抗核基质蛋白 2; SAE: 抗小泛素样修饰激活酶抗体; SRP: 抗信号肽识别颗粒抗体; HMGCR: 抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体; PMScl: 抗 PMScl 抗体; Ro-52: 抗 Ro-52 抗体; Ku : 抗 Ku 抗体; 抗 dsDNA: 抗双链 DNA 抗体; Sm: 抗 Sm 抗体; RNP: 抗核糖核蛋白抗体; SSA/B: 干燥综合征相关抗体 A/B; AAV: ANCA 相关性血管炎; MCTD: 混合性结缔组织疾病; MPO-ANCA: 髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞质抗体; PR3-ANCA: 人类中性蛋白酶 3-抗中性粒细胞胞质抗体

表 4 CTD-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 影像学显著特征
系统性硬化症	NSIP	网格影,磨玻璃密度影,双侧肺底为著
	UIP	外周和双肺底网格影伴蜂窝样改变
类风湿关节炎	UIP	外周和双肺底网格影伴蜂窝样改变
	NSIP	肺底磨玻璃密度影
特发性炎性肌病	NSIP	肺底磨玻璃密度影
	UIP	外周和双肺底网格影伴蜂窝样改变
	OP	气道不均匀实变,磨玻璃密度影
	DAD	弥漫磨玻璃密度影
干燥综合征	NSIP	肺底磨玻璃密度影
	LIP	薄壁囊性改变,磨玻璃密度影,小叶中心结节
系统性红斑狼疮	DAD	磨玻璃密度影
混合性结缔组织病	NSIP	网格影、磨玻璃密度影,双侧肺底为著

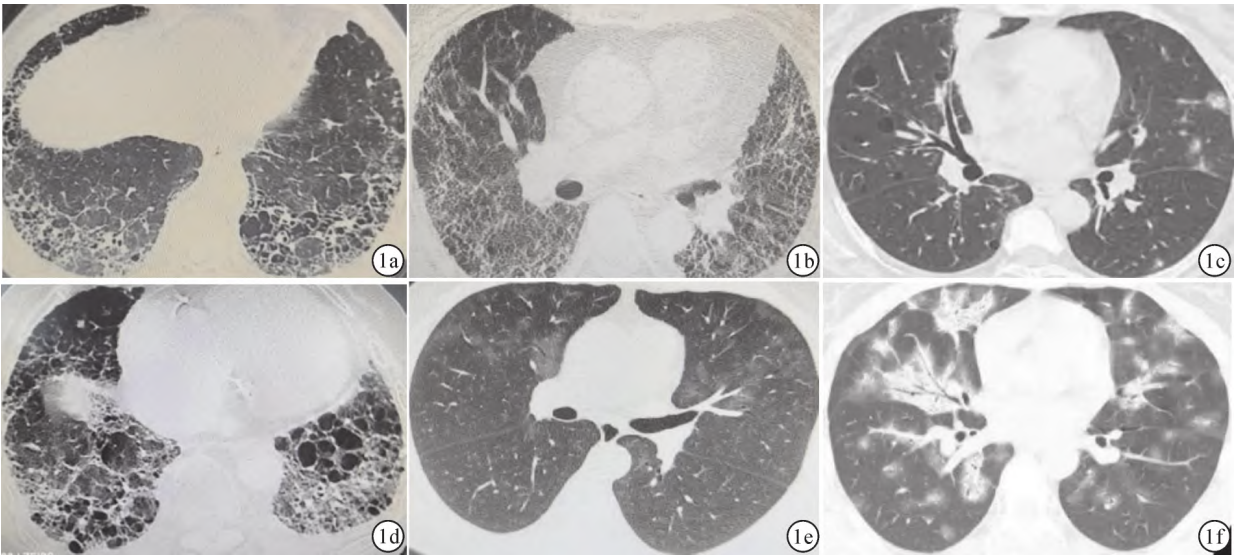


图 1 HRCT 显示不同模式的 ILD 表现 a: UIP; b: NSIP; c: 纤维化型 NSIP; d: LIP; e: OP; f: DAD

3 PPF 表现的 CTD-ILD 的病情评估

【推荐意见 4】建议 CTD 的病情评估参考不同 CTD 亚型公认的整体疾病活动性评估体系及针对主要受累器官的评分方法; (强推荐, B 级证据, 48 票赞成, 0 票反对, 0 票弃权) 。建议由呼吸科、影像科医师共同参与对 PPF 的纤维化程度的进展进行评估, 评估工具主要包括肺功能、胸部高分辨率 CT。(弱推荐, C 级证据, 47 票赞成, 0 票反对, 0 票弃权)

CTD-ILD 出现 PPF 时的病情评估主要评估 CTD 的病情活动度及 PPF 的活动度两方面进行整体病情进展的判断。

3.1 CTD 的评估不同 CTD 亚型 公认的整体疾病

活动性评估体系及针对主要受累器官的评分方法进行综合评估, 如 SSc 的皮肤改良 Rodnan 评分, RA 的 28 个关节疾病活动性评分(DAS28) , SLE 疾病活动指数(SLEDAI) 、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(MDAAT) , 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) 等^[18-22]。(强推荐, B 级证据, 40 票赞成, 0 票反对, 0 票弃权)

3.2 PPF 的评估 PPF 的评估 主要是通过临床表现结合胸部 HRCT 与肺功能。胸部 HRCT 除了对

ILD 的严重程度和可逆性进行整体评估外,也可以对不同层面、不同病变性质和范围进行评估;肺功能评估指标包括 FVC、DLCO、肺总量 (total lung capacity, TLC) 等水平和变化趋势^[23]。对有能力开展 CTD 相关 ILD 临床研究的中心单位,有条件推荐 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)]。肺泡动脉氧分压差 [P (A-a) O₂] 等^[24]。(弱推荐, C 级证据, 34 票赞成, 0 票反对, 0 票弃权)

临床中需注意, 支气管肺泡灌洗液中性粒细胞、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。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或冷冻肺活检^[25]。

4 PPF 表现的 CTD-ILD 的药物治疗

【推荐意见 5】建议 PPF 表现的 CTD-ILD 患者的治疗原则应是早期、规范、个体化治疗。治疗方案的选择应综合考虑 CTD 病情活动度、ILD 的进展程度, 决定免疫抑制治疗和抗纤维化治疗的权重及主次关系。(强推荐, C 级证据, 48 票赞成, 0 票反对, 0 票弃权)

4.1 PPF 表现的 CTD-ILD 患者的 CTD 治疗受限于现有的证据, CTD 的治疗主要借鉴 2023 年国外制定的 CTD-ILD 筛查、监测、治疗专家共识及基于 SSc 相关 ILD 的文献报道^[26,27]。目前, 糖皮质激素与免疫抑制剂仍是治疗 CTD 的主要药物。免疫抑制剂药物主要包括环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)、霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA)、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 和利妥昔单抗 (rituximab, RTX)。

【推荐意见 6】临床证据建议激素的治疗选择需根据 ILD 的类型及胸部 HRCT 的特点, 影像学特征以磨玻璃或者实变成分为主的急性期, 除外感染后激素治疗效果相对敏感; 免疫抑制剂的治疗选择需结合不同 CTD 的类型进行选择。(弱推荐, D 级证据, 48 票赞成, 0 票反对, 0 票弃权)

4.1.1 糖皮质激素 建议除 SSc-ILD 以外的 CTD-ILD 患者, 有条件推荐糖皮质激素作为 ILD 的一线治疗药物^[28,29] (弱推荐, C 级证据)。对于经一线 ILD 治疗仍发生快速进展的 SSc-ILD 患者, 强烈不推荐长期使用糖皮质激素治疗^[30] (强推荐, D 级证据)。对于经一线治疗发生进展的其他 CTD-ILD 患者且以 ILD 为主的, 有条件不推荐长期使用糖皮质激素治疗^[31,32] (弱推荐, C 级证据)。CTD-ILD 激素

的剂量、途径、持续时间和缓慢减量方案通常由临床医生和临床情况依据 0.5 ~ 1 mg/(d · kg) 的剂量决定^[33~34]。注意 SSc-ILD 长期使用激素剂量较大时候 (超过相当泼尼松 15 mg/d) 可能增加发生肾危象的风险^[35]。

4.1.2 CTX CTX 是 CTD-ILD 治疗的重要免疫抑制剂^[36]。临床证据建议 CTX 能改善 SSc-ILD 患者的 FVC (弱推荐, C 级证据); 以 NSIP 为表现的其他 CTD-ILD 患者可以稳定患者的 FVC 及 DLCO (弱推荐, C 级证据)^[37~43]。对于给药最佳持续时间、给药方式 (静脉冲击或每日口服) 和给药顺序 (CTX, 随后是 AZA 或 MMF) 依据临床医生的选择。常推荐 0.1 g 每天口服, 用药 1 周左右监测淋巴细胞计数, 小于 0.1 ~ 0.5 × 10⁹/L 时视病情严重程度可考虑酌情减量或者预防性抗感染^[34] (弱推荐, C 级证据)。由于潜在的膀胱毒性及肿瘤风险, 不建议长期应用^[34]。

4.1.3 MMF MMF 是一种肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂, 对淋巴细胞具有抑制作用^[44]。目前是纤维化 ILD 的糖皮质激素促减剂, 通常效果较好, 耐受性良好, 毒性小于环磷酰胺^[45]。证据表明 MMF 可以改善 SSc 相关 ILD 患者的 FVC, 但疗效弱于 CTX (弱推荐, C 级证据); 对于其他 CTD-ILD 患者 MMF 可以改善患者的 FVC 及 DLCO^[46~50] (弱推荐, B 级证据)。MMF 剂量维持在 0.5 g (口服, 每日两次) 左右通常耐受性良好。长期应用需注意淋巴细胞抑制和肝肾毒性^[44]。

4.1.4 AZA AZA 是抑制 T 细胞和 B 细胞增殖的嘌呤类似物, 通常与糖皮质激素联合用于 CTD-ILD 的治疗^[34]。目前很少有证据支持单一治疗 CTD-ILD。AZA 可以稳定 CTD-ILD 患者肺功能的 FVC 及 DLCO^[51,52] (弱推荐, C 级证据), AZA 也能稳定 SSc 患者的 FVC^[53~59] (弱推荐, C 级证据)。AZA 可作为静脉注射 CTX 诱导后序贯治疗的药物, 也可以对糖皮质激素减量发挥显著效果^[34]。需注意巯基嘌呤甲基转移酶 (mercaptopurine methyltransferase, TPMT) 缺陷患者, 使用 AZA 容易出现骨髓抑制; WBC < 3 × 10⁹ 需停药^[34]。

4.1.5 MTX MTX 以抑制叶酸和嘌呤代谢以及 T 细胞活化常用于治疗 CTD 关节病变^[34]。2023 年 CTD-ILD 管理指南中指出在 CTD-ILD 的一线治疗药物中因甲氨蝶呤的肺毒性有条件不推荐将 MTX、来氟米特、TNF 抑制剂和阿巴西普作为 ILD 的一线治疗方案, MTX 推荐剂量 7.5 ~ 15 mg 每周 1 次^[34] (弱推荐, D 级证据)。

4.1.6 钙调磷酸酶抑制剂 (calmodulin inhibitor,

CNI) CNI 因可以抑制 T 细胞活化和信号转导用于对前述免疫抑制剂治疗无效或无法耐受的 CTD-ILD 患者^[61]。经一线治疗仍发生进展的 IIM-ILD 患者,CNI 可以作为一种治疗选择;对于 IIM-ILD 以外的、经一线 ILD 治疗仍发生进展的 CTD-ILD 患者,临床证据建议不推荐使用 CNI^[62-67](弱推荐,B 级证据)。临床经验建议环孢素的剂量为每天 3~5 mg/kg,1~2 mg/kg bid-tid(通常 75 mg bid 起步),他克莫司为每天 1~3 mg(通常 1~1.5 mg bid 口服),血药浓度为 3~10 ng/ml。注意监测血药浓度。

4.1.7 生物制剂 RTX 是针对 B 细胞表面抗原 CD20 的单克隆抗体,因对免疫性疾病发病机制的潜在作用应用于 CTD-ILD 的治疗^[68]。临床证据等级建议 RTX 能改善 RA-ILD 患者肺功能的 FVC 的下降程度,也可以稳定包括 SSC-ILD 在内的其他 CTD-ILD 患者肺功能的 FVC 及 DLCO 的下降程度^[69-72](弱推荐,B 级证据)。因此,有条件可以推荐 RTX 为一种选择性治疗方案。对于其他生物制剂,如托珠单抗也可以作为治疗 SSC-ILD 和 MCTD-ILD 患者发生 ILD 的一线治疗及一线治疗失败的一种选择方案^[73-74](弱推荐,B 级证据)。

4.1.8 其他的治疗方案 对于 CTD-ILD 患者,临床证据建议不推荐将丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)或血浆置换常规作为 ILD 的一线治疗方案;对于经一线 ILD 治疗仍发生进展的 IIM-ILD 和 MCTD-ILD 患者,有条件推荐 IVIG 作为一种治疗方案^[77-79](弱推荐,C 级证据)。对于经一线 ILD 治疗仍发生进展的 CTD-ILD 患者,条件推荐转诊至自体造血干细胞移植和/或肺移植^[80-83]。(弱推荐,C 级证据)

4.2 PPF 表现的 CTD-ILD 患者的 ILD 治疗

【推荐意见 7】尼达尼布、吡非尼酮等抗纤维化治疗药物适时联合免疫抑制剂或者激素治疗 PPF 表现的 CTD-ILD 的临床效果及安全性仍需进一步临床前瞻性研究证实。(弱推荐,D 级证据,48 票赞成,0 票反对,0 票弃权)

4.2.1 尼达尼布 尼达尼布通过抑制细胞内酪氨酸激酶阻断肺纤维形成的途径^[84]。PPF 指南中推荐尼达尼布用于治疗 IPF。临床证据等级建议有条件推荐尼达尼布作为 SSC-ILD 的一线治疗方案(弱推荐,B 级证据);有条件推荐 F-ILD 标准治疗失败的 PPF 患者用尼达尼布治疗;对于 RA-ILD 患者,未能就是否推荐尼达尼布作为 ILD 一线治疗方案达成共识;CTD-ILD 患者经一线治疗仍发生 ILD 进展的治疗方案中,有条件推荐尼达尼布作为治疗方

案^[84-89]。(弱推荐,B 级证据)

4.2.2 吡非尼酮 吡非尼酮是一种新型小分子抗纤维化药物,在 PPF 的指南中推荐了吡非尼酮用于治疗 IPF^[90]。根据该药减缓 IPF 疾病进展,似乎也能减缓 PPF 的进展,因此临床证据建议经一线 ILD 治疗仍发生进展的 RA-ILD 患者,有条件推荐吡非尼酮治疗;吡非尼酮能改善 SSC-ILD 患者的肺功能^[91-93]。(弱推荐,B 级证据)

5 PPF 表现的 CTD-ILD 患者的非药物治疗

【推荐意见 8】建议出现 PPF 的 CTD-ILD 患者进行长程家庭氧疗;肺康复有助于改善疾病预后;肺移植可作为某些 CTD-ILD 终末期的治疗选择;是否选择机械通气支持需要平衡利弊,可作为肺移植桥接治疗方式。(强推荐,D 级证据,48 票赞成,0 票反对,0 票弃权)

5.1 氧疗 关于 CTD-ILD 患者出现 PPF 时的氧疗相关研究多数来自于慢性阻塞性肺病,临床证据等级建议长程氧疗对患者预后有改善作用^[94]。临床证据建议静息状态低氧血症(动脉血氧分压 ≤ 55 mmHg,或动脉血氧饱和度 $\leq 88\%$)的 CTD-ILD 患者应接受长期氧疗,氧疗时间每天 >15 h^[95]。

5.2 肺康复 肺康复有助于稳定或延缓疾病发展,改善 CTD-ILD 患者的肺功能和生活质量,降低医疗花费^[96]。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^[97]。

5.3 机械通气 PPF 表现的 CTD-ILD 患者出现严重呼吸困难时行机械通气支持治疗的相关临床证据十分有限,应根据引起呼吸衰竭的原因是否可逆决定是否应用。对 CTD-ILD 恶化而引起的呼吸衰竭,呼吸支持可为免疫抑制治疗和抗纤维化治疗争取起效时间,从而挽救患者生命^[98]。此外,机械通气可作为准备接受肺移植的 ILD 患者在移植前的过渡性治疗。

5.4 肺移植 根据终末期肺疾病患者的临床症状及实验室检查、肺功能和心脏超声等检查结果综合评估,预计 2~3 年内生存率 $<50\%$ 和/或纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 III~IV 级者,应考虑进行肺移植评估^[99]。肺移植评估标准目前多以参考 IPF 标准为准。

6 PPF 表现的 CTD-ILD 的随访管理

【推荐意见 9】建议对有 PPF 危险因素的 CTD-ILD 患者进行定期的肺纤维化活跃程度筛查,随访内容主要包括胸部 HRCT 及肺功能;所有 SSC 患者均应作为常规的筛查对象。(强推荐,C 级证据,48 票赞成,0 票反对,0 票弃权)

胸部 HRCT 随访内容方面,临床证据建议胸部 HRCT 检查频率低于肺功能的检查频率^[2d]。对于 CTD-ILD 患者,临床证据建议至少应考虑每年进行一次胸部 HRCT 检测;对于合并 PPF 风险增加的 CTD-ILD 患者,有条件推荐同时进行胸部 HRCT 和肺功能检查进行筛查;出现急性/亚急性进展的 CTD-ILD 患者建议每 1~3 个月进行一次胸部 HRCT 检查,如果没有出现 PPF 进展,建议每 6~12 个月进行一次检查;抗 MDA5 抗体阳性的 IIM 患者建议在疾病进展期每隔几天到每月进行一次胸部 HRCT 检查,直至病情稳定;已经出现 PPF 的 CTD-ILD 患者,医生需依据具体临床情况,酌情缩短随访间隔时间^[2d]。(弱推荐,D 级证据)

肺功能的随访内容方面,临床证据建议 IIM-ILD 和 SSc-ILD 患者,临床建议在第一年时每 3~6 个月进行一次肺功能检查的监测(而不是间隔更短或更长时间),在病情情况稳定后可降低监测频率^[2d]。对于 RA-ILD、SS-ILD 和 MCTD-ILD 患者,建议在第一年时每 3~12 个月进行一次肺功能检查的监测(而不是间隔更短或更长时间),病情稳定后可降低监测频率^[2d]。(弱推荐,D 级证据)

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

组长:郭璐(四川省医学科学院·四川省人民医院呼吸与危重症医学科)

主要执笔人:孙伟(四川省医学科学院·四川省人民医院);刘倩茜(成都市第一人民医院)

外审专家:李为民(四川大学华西医院);徐作军(中国医学科学院北京协和医院);罗凤鸣(四川大学华西医院);谢其冰(四川大学华西医院);黄慧(中国医学科学院北京协和医院);王平(中国医学科学院北京协和医院)

撰写组成员(以姓氏拼音为序):陈超(乐山市人民医院);陈洁(西南医科大学附属医院);崔小娇(四川省医学科学院·四川省人民医院);程小云(成都市第二人民医院);陈云凤(成都市第一人民医院);陈余思(攀枝花医学院附属医院);董琼(南充市中心医院);邓俊(西南医科大学);邓太兵(广安市人民医院);党万太(成都医学院附属第一医院);郭璐(四川省医学科学院·四川省人民医院);高凌云(四川省医学科学院·四川省人民医院);胡强(攀枝花医学院附属医院);黄娜(成都医学院第一附属医院);何星(成都青城山医院);籍佳琦(四川省医学科学院·四川省人民医院);蒋莉(川北医学院附属医院);孔维芳(四川省医学科学院·四川省人民医院);刘继东(攀枝花中心医院);罗林城(乐山市人民医院);雷丽华(成都市第一人民医院);

刘倩茜(成都市第一人民医院);李睿(川北医学院附属医院);李松桃(成都市第六人民医院);龙武彬(四川省医学科学院·四川省人民医院);刘裔莎(四川省医学科学院·四川省人民医院);蒲红(四川省医学科学院·四川省人民医院);孙红兵(南充市中心医院);宋本艳(攀枝花医学院附属医院);宋珊(川北医学院附属医院);孙伟(四川省医学科学院·四川省人民医院);田岚(绵阳市中心医院);吴东泽(四川省医学科学院·四川省人民医院);王凯(成都市第二人民医院);邬锐(四川省医学科学院·四川省人民医院);王焰(乐山市人民医院);王玉珠(成都市第二人民医院);颜浩(成都市第二人民医院);许海燕(宜宾市第二人民医院);燕海英(四川省医学科学院·四川省人民医院);于露(四川省医学科学院·四川省人民医院);杨丽青(四川省医学科学院·四川省人民医院);杨秋虹(成都市第七人民医院);杨婷(四川大学华西医院);余晓丹(成都市第五人民医院);杨阳(四川省医学科学院·四川省人民医院);杨勇(四川省医学科学院·四川省人民医院);周恩友(宜宾市第二人民医院);周晖(成都大学附属医院);朱静(四川省医学科学院·四川省人民医院);张丽芝(四川大学华西医院);朱敏(四川大学华西医院);曾小辉(成都大学附属医院);张小梅(乐山市人民医院)。

【参考文献】

- [1] Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs) [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(2):143-150.
- [2] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9):e18-e47.
- [3] Kim K, Lee J, Jo YS. Factors for progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-related interstitial lung disease [J]. Ther Adv Respir Dis, 2023, 17:17534666231212301.
- [4] Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study) [J]. Eur Respir J, 2021, 57(2):2002718.
- [5] Liang M, Matteson EL, Abril A, et al. The role of antifibrotics in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2022, 14:1759720X221074457.
- [6] Martín-López M, Carreira PE. The Impact of Progressive Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease [J]. J Clin Med, 2023, 12(20):6680.
- [7] Duman D. Progressive pulmonary fibrosis (PPF) [J]. Tuberk Toraks, 2022 70(4):375-381.

- [8] Alevizos MK, Danoff SK, Pappas DA, et al. Assessing predictors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease using quantitative lung densitometry [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(7): 2792-2804.
- [9] Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, et al. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(6): 650-660.
- [10] Chen Z, Cao M, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8): 1316-1324.
- [11] Ceribelli A, Tonutti A, Isailovic N, et al. Interstitial lung disease associated with inflammatory myositis: Autoantibodies, clinical phenotypes, and progressive fibrosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1068402.
- [12] Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *Chest*, 2013, 143(3): 814-824.
- [13] Copeland CR, Lancaster LH. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD) [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 743977.
- [14] Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management [J]. *Eur J Radiol Open*, 2020, 8: 100311.
- [15] Fischer A, Lee JS, Cottin V. Interstitial lung disease evaluation: detecting connective tissue disease [J]. *Respiration*, 2015, 90(3): 177-184.
- [16] Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2019, 14: 17.
- [17] Chen L, Zhu M, Lu H, et al. Quantitative evaluation of disease severity in connective tissue disease-associated interstitial lung disease by dual-energy computed tomography [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 47.
- [18] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(10): 1809-1815.
- [19] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44.
- [20] Lai NS, Lu MC, Chang HH, et al. A Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health-Related Quality of Life [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2137.
- [21] Werth VP, Aggarwal R, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulins (IVIg) in improving skin symptoms in patients with dermatomyositis: a post-hoc analysis of the ProDERM study [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 64: 102234.
- [22] Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide [J]. *RMD Open*, 2015, 1(1): e000022.
- [23] Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA, et al. Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis in a Prospective Registry of Interstitial Lung Diseases in Eastern Siberia [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(1): 212.
- [24] Swigris JJ, Han M, Vij R, et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Med*, 2012, 106(10): 1447-1455.
- [25] Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases [J]. *Respirology*, 2020, 25(5): 525-534.
- [26] Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, et al. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2023, 17(1): 71-80.
- [27] Raghu G, Montesi SB, Silver RM, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 6.
- [28] Feng DY, Zhou YQ, Xing YF, et al. Selection of glucocorticoid-sensitive patients in interstitial lung disease secondary to connective tissue diseases population by radiomics [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 1975-1986.
- [29] Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease [J]. *Chest*, 2006, 130(1): 30-36.
- [30] Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2: e71-e83.
- [31] Cao M, Sheng J, Qiu X, et al. Acute exacerbations of fibrosing interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: a population-based study [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 215.
- [32] Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, et al. Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 1479972318809476.
- [33] Trang G, Steele R, Baron M, et al. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(3): 645-653.
- [34] Spyros AP, Konstantinos K, Georgia P, et al. Treating CTDs related fibrotic ILDs by immunosuppressants: "facts and faults" [J]. *Lung*, 2014, 192(2): 221-223.
- [35] Suga K, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Therapeutic efficacy of combined glucocorticoid, intravenous cyclophosphamide, and double-filtration plasmapheresis for skin sclerosis in diffuse systemic sclerosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10): e19301.
- [36] 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.
- [37] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2655-2666.
- [38] Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of

- corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 3962-3970.
- [39] Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 123.
- [40] Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study [J]. *Lung*, 2013, 191: 483-489.
- [41] Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study. Adverse events during the Scleroderma Lung Study [J]. *Am J Med*, 2011, 124: 459-467.
- [42] Volkmann ER, Tashkin DP, Roth MD, et al. Early radiographic progression of scleroderma: lung disease predicts long-term mortality [J]. *Chest*, 2022, 161: 1310-1319.
- [43] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176: 1026-1034.
- [44] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. 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: 708-719.
- [45] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47: 85-118.
- [46] Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15: 1286-1295.
- [47] Naidu GS, Sharma SK, Adarsh MB, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40: 207-216.
- [48] Volkmann ER, Tashkin DP, LeClair H, et al. Treatment with mycophenolate and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: results of Scleroderma Lung Study II [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2020, 2: 362-370.
- [49] Volkmann 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: 1451-1460.
- [50] Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40 (5): 640-646.
- [51] Boerner EB, Cuyas M, Theegarten D, et al. Azathioprine for Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease [J]. *Respiration*, 2020, 99 (8): 628-636.
- [52] Oldham JM, Lee C, Valenzi E, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *Respir Med*, 2016, 121: 117-122.
- [53] Kalle S, Thapa Magar M, Patel P, et al. Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease and Nintedanib: A Rare Disease and a Promising Drug [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16404.
- [54] Adler S, Hüscher D, Siebert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1): 17.
- [55] Iudici M, Cuomo G, Vettori S, et al. Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44 (4): 437-44.
- [56] George PM, Wells AU. Disease staging and sub setting of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: impact on therapy [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14 (2): 127-135.
- [57] Kundu S, Paul S, Hariprasath K, et al. Effect of Sequential Intravenous Pulse Cyclophosphamide-Azathioprine in Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: An Open-Label Study [J]. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2016, 58 (1): 7-10.
- [58] Castillo-Tandazo W, González J, et al. Pathogenesis and therapeutics of interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2013, 9 (2): 105-112.
- [59] Zheng JN, Yang QR, Zhu GQ, et al. Comparative efficacy and safety of immunosuppressive therapies for systemic sclerosis related interstitial lung disease: A Bayesian network analysis [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30 (4): 687-695.
- [60] 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]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 238.
- [61] Witt LJ, Demchuk C, Curran JJ, et al. Benefit of adjunctive tacrolimus in connective tissue disease-interstitial lung disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 36: 46-52.
- [62] Takada K, Katada Y, Ito S, et al. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: A single-arm clinical trial [J]. *Rheumatology*, 2020, 59: 1084-1093.
- [63] Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial [J]. *Respirology*, 2021, 26: 370-377.
- [64] Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis [J]. *Rheumatology*, 2015, 54 (8): 1536.
- [65] Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18 (2): 113-122.
- [66] Ge Y, Zhou H, Shi J, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with refractory dermatomyositis/polymyositis: a systematic review [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34 (12): 2097-103.
- [67] Matsubara S, Kondo K, Sugaya K, et al. Effects of tacrolimus on dermatomyositis and polymyositis: a prospective, open, non-randomized study of nine patients and a review of the literature [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31 (10): 1493-1498.
- [68] Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous

- cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57: 2106-2113.
- [69] Boonstra M, Meijs J, Dorjee AL, et al. Rituximab in early systemic sclerosis [J]. *RMD Open*, 2017, 3: e000384.
- [70] Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49: 271-280.
- [71] Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIRE): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3: E489-E497.
- [72] Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: arandomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 963-974.
- [73] Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387: 2630-2640.
- [74] Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemisclerosis: results from the open-label period of a phase II randomisedcontrolled trial (faSScinate) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77: 212-220.
- [75] Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemicsclerosis-Interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205: 674-684.
- [76] Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. focuSSced Investigators. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73: 1301-1310.
- [77] Gandiga PC, Ghetie D, Anderson E, et al. Intravenous Immunoglobulin in Idiopathic Inflammatory Myopathies: a Practical Guide for Clinical Use [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2023, 25 (8): 152-168.
- [78] Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Lung*, 2009, 187(3): 201-206.
- [79] Wang LM, Yang QH, Zhang L, et al. Intravenous immunoglobulin for interstitial lung diseases of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3704-3710.
- [80] Prieto-Peña D, Martínez-Meñaca A, Calderón-Goercke M, et al. Long-term survival of lung transplantation for interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: a study of 26 cases from a referral centre [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(4): 615-620.
- [81] Yang X, Wei D, Liu M, et al. Survival and outcomes after lung transplantation for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (9): 3789-3795.
- [82] Tanizawa K, Handa T, Kubo T, et al. Clinical significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis pattern in interstitial lung disease patients registered for lung transplantation: a retrospective cohort study [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 162.
- [83] Jakubczyc A, Neurohr C. Interstitial lung disease in rheumatic diseases -new therapeutic approaches [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24 (5): 453-460.
- [84] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (26): 2518-2528.
- [85] Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, et al. Effect of nintedanib on lungfunction in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lungdisease: further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (4): 671-676.
- [86] Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressivefibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lungdisease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5): 453-460.
- [87] Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, et al. Reliability and minimal clinically important differences offorced vital capacity: results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (5): 644-652.
- [88] Highland KB, Distler O, Kuwana M, et al. Efficacy and safety of nintedanib inpatients with systemic sclerosis-associated interstitial lung diseasetreated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (1): 96-106.
- [89] Allanore Y, Vonk MC, Distler O, et al. Continued treatment with-nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitiallung disease: data from SENSICIS-ON [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81 (12): 1722-1729.
- [90] Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. American Thoracic Society; European Respiratory society; JapaneseRespiratory Society; Latin American Thoracic Association. An officialATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathicpulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (2): e3-e19.
- [91] Acharya N, Sharma SK, Mishra D, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lungdisease-a randomised controlled trial [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40 (5): 703-710.
- [92] Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. Anopen-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone inpatients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43 (9): 1672-1679.
- [93] Khanna D, Spino C, Bernstein E, et al. Combination therapy of mycophenolate mofetil and pirfenidone vs. mycophenolate alone: results from the Scleroderma Lung Study III [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(suppl 9): 520.
- [94] Sato R, Handa T, Tanizawa K, et al. Variation in information needs of patients with interstitial lung disease and their family caregivers according to long-term oxygen therapy: a descriptive study [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 486.
- [95] Hess MW. Oxygen Therapy in COPD [J]. *Respir Care*, 2023, 68 (7): 998-1012.
- [96] Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1 (1): CD013040.

(收稿日期: 2024-01-10; 修回日期: 2024-02-20)

(本文编辑: 林 赞)