

激素联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病的疗效及其影响因素分析^Δ

苏菁*, 杨雅婷, 贾聚娟, 项保利, 钱海红, 支学军, 李琛, 赵建清(河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症医学科, 河北张家口 075000)

中图分类号 R593.2;R563.1*3;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)12-1501-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.12.16

摘要 目的:探讨激素联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病(CTD-ILD)的疗效,并分析其影响因素。方法:将2018年1月—2019年1月于我院确诊CTD-ILD的患者100例根据随机数字表法分为观察组和对照组各50例。对照组患者给予复方环磷酰胺片治疗,每次50 mg,每天3~4次;观察组患者在对照组基础上加用醋酸泼尼松片,每次10 mg,每天3~4次;两组患者的疗程均为6个月。比较两组患者的临床疗效、不良反应发生情况和治疗前后的肺功能,外周血白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平以及生活质量[圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分]。根据疗效结果,将所有患者分为治疗有效组和治疗无效组,采用单因素及多因素Logistic回归分析法分析影响CTD-ILD临床疗效的相关因素。结果:治疗后,观察组患者的总有效率、用力肺活量、第1秒用力呼气容积和一氧化碳弥散量均显著高于对照组,SGRQ评分和外周血IL-6、CRP、PCT水平均显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析结果显示,治疗有效组患者的性别、年龄、既往病史和CTD类型与治疗无效组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但两组患者在不同外周血IL-6、CRP和PCT水平中的分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,IL-6是影响该联合用药方案疗效的独立危险因素[比值比为4.537,95%置信区间为(3.668,10.352), $P=0.002$]。结论:激素联合环磷酰胺可以显著提高CTD-ILD患者的疗效,改善其肺功能和生活质量,降低其炎症因子表达水平;IL-6水平是影响该方案疗效的独立危险因素,在治疗过程中应密切关注该指标水平变化。

关键词 结缔组织病相关性间质性肺疾病;激素;环磷酰胺;临床疗效;白细胞介素6;影响因素

Efficacy of Hormone Combined with Cyclophosphamide in the Treatment of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease and Analysis of Its Influential Factors

SU Jing, YANG Yating, JIA Jujuan, XIANG Baoli, QIAN Haihong, ZHI Xuejun, LI Chen, ZHAO Jianqing (Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the efficacy of hormone combined with cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) and to analyze its influential factors. **METHODS:** 100 patients diagnosed as CTD-ILD in our hospital from Jan. 2018 to Jan. 2019 were randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. Control group was treated with Compound cyclophosphamide tablets, 50 mg each time, 3-4 times each day. Observation group was additionally treated with Prednisone acetate tablets, 10 mg each time, 3-4 times each day, on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 6 months. The clinical efficacy, the occurrence of ADR, lung function before and after treatment, the levels of peripheral IL-6, CRP and PCT and quality of life (SGRQ score) were compared between 2 groups. According to the therapeutic efficacy, all patients were divided into effective group and ineffective group. The related factors influencing the clinical efficacy of CTD-ILD were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. **RESULTS:** After treatment, total response rate, FVC, FEV₁ and DLCO of observation group were significantly higher than those of control group, while SGRQ score, levels of IL-6, CRP and PCT in peripheral blood were significantly lower than control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). Univariate analysis showed that there were no significant differences in gender, age, past medical history and CTD type between effective group and ineffective group ($P>0.05$). However, there were statistical significant differences in the distribution of different levels of IL-6, CRP and PCT in peripheral blood between 2 groups ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that IL-6 was an independent risk factor for therapeutic efficacy of combined therapy [OR(95% CI) = 4.537 (3.668, 10.352), $P=0.002$]. **CONCLUSIONS:** Hormone combined with cyclophosphamide can significantly improve the

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(No.20160366);
张家口市科技计划自筹经费项目(No.1921051D)

* 主治医师,硕士。研究方向:内科学。电话:0313-8046906。
E-mail:hb_sujing@163.com

therapeutic efficacy of CTD-ILD patients, improve their lung function and quality of life, and reduce the expression level of inflammatory factors. The level of IL-6 is an independent risk factor affecting the efficacy of the treatment, and its changes

should be paid close attention to during the treatment.

KEYWORDS Connective tissue disease-associated interstitial lung disease; Hormone; Cyclophosphamide; Clinical efficacy; IL-6; Influencing factor

结缔组织病(CTD)是一种自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征和系统性硬化等一系列病变,以全身血管和结缔组织的持续性炎症反应及病理改变为主要特点^[1-2]。其病变主要累及肺,最常见的肺部病变表现是间质性肺疾病(ILD)^[3]。结缔组织病相关性间质性肺疾病(CTD-ILD)的发生和临床特征因相关CTD形式的不同而有所差异^[4],初期可表现为肺炎,后期进展为弥散性肺间质纤维化,最终导致呼吸衰竭,具有预后差、易复发、病死率高等特点^[5-6]。

环磷酰胺是一种免疫抑制剂,目前常用于治疗CTD-ILD;但其不良反应较多,包括白细胞减少、胃肠道反应、出血性膀胱炎、脱发、肝功能异常等^[7]。激素具有抗炎、抗病毒、抗休克等作用,还可调节机体的免疫功能^[8]。临床常用激素联合环磷酰胺治疗CTD类疾病(如系统性红斑狼疮等)^[9],但该方法用于CTD-ILD的疗效研究较少,其疗效和安全性值得探讨。

有研究发现,白细胞介素6(IL-6)是由活化的T淋巴细胞分泌的一种细胞因子,是预测肺间质纤维化程度的血清指标,对CTD-ILD初期肺炎反应及后期肺间质纤维化的形成过程有一定影响^[5,10];C反应蛋白(CRP)可激活补体系统,其水平升高是炎症反应及组织损伤的有效表征,可作为临床诊断ILD的有效指标^[11];降钙素原(PCT)是一种蛋白质,在机体受到细菌感染刺激时可被大量释放,研究表明该指标和CRP可能与ILD的预后相关^[10-11]。基于此,本研究通过探讨激素联合环磷酰胺治疗CTD-ILD的疗效,并分析该疗效与患者外周血IL-6、CRP和PCT水平的相关性,旨在为CTD-ILD的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断、纳入与排除标准

诊断标准:CTD的诊断符合中华医学会风湿病学分会的CTD诊断标准^[12];ILD的诊断符合欧洲呼吸学会和美国胸科学会的相应分类标准——(1)临床表现有咳嗽、气促、胸闷、肺底湿啰音中任意1项或以上者;(2)高分辨率CT表现为肺间质性改变;(3)肺功能检查示限制性通气功能障碍;(4)肺活检示肺间质性改变^[13]。

纳入标准:(1)同时符合上述CTD和ILD的诊断标准;(2)无病原体感染证据。

排除标准:(1)接受过肺部手术者;(2)合并其他呼吸系统疾病者;(3)其他原因导致的肺间质性改变者;(4)不配合本研究者;(5)对本研究涉及的药物过敏者。

1.2 一般资料

本研究经医院医学伦理委员会(伦理批件号K2018045)审核批准后,将2018年1月—2019年1月于

河北北方学院附属第一医院确诊为CTD-ILD的住院患者100例,根据随机数字表法分为观察组和对照组各50例。患者或其家属对本研究均知情同意并签署了知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予复方环磷酰胺片(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22026738,规格为每片含环磷酰胺50 mg+人参茎叶总皂苷50 mg)口服,每次50 mg,每天3~4次。观察组患者在对照组基础上加用醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020123,规格5 mg)口服,每次10 mg,每天3~4次。两组患者的疗程均为6个月。

1.4 观察与检测指标

1.4.1 临床疗效 观察两组患者治疗6个月后的临床疗效。按照中国医师协会发布的CTD-ILD疗效判断标准进行评估——将患者的喘息、咳嗽、肺底湿啰音、CT检查结果分别进行评分,每项0~5分,分值越高表示病情越严重;并计算症状评分降低率:症状评分降低率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%^[14]。显效:治疗后患者的症状评分降低率为95%以上,肺间质性改变消失,静息状态下血氧饱和度增加大于20%;有效:治疗后患者的症状评分降低率为70%~95%,肺间质性改变部分消失,血氧饱和度增加10%~20%;无效:治疗后患者的症状评分、肺间质性改变以及肺功能改善情况达不到上述标准,甚至出现疾病进展。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。

1.4.2 肺功能指标 采用德国Jaeger公司的Master-Screen PFT System型肺功能仪测定两组患者治疗前后的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、一氧化碳弥散量(DLCO)。

1.4.3 IL-6、CRP、PCT水平 所有患者在治疗前24 h内和疗程结束后24 h内分别采集肘静脉血3 mL,以3 000 r/min离心10 min,取上清液置于冰箱中(-80 ℃)保存,待测。应用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测患者血清IL-6和CRP水平(试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司,批号分别为z31020415、t41305102);同时,采用干式免疫荧光定量法检测患者血清PCT水平(试剂盒购自基蛋生物科技股份有限公司,批号为Getein 1100)。

1.4.4 生活质量评价 采用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)对两组患者治疗前后的生活质量进行评分。SGRQ主要包括症状、日常活动能力和疾病影响等3个方面共50个项目,总分100分(采用加权平均法进行计算),评分越低表示生活质量越高^[15]。

1.4.5 安全性评价 观察两组患者治疗过程中胃肠道

反应、白细胞减少、肝功能异常、脱发、月经紊乱等不良反应的发生情况,计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析,计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;患者外周血 IL-6、CRP、PCT 水平与疗效的相关性评价采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的性别、年龄、病程、CTD 类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,如表 1 所示。

表 1 两组患者一般资料比较($n=50$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($n=50$)

组别	性别,例(%)		年龄($\bar{x} \pm s$),病程($\bar{x} \pm s$),		CTD 类型,例(%)			
	男性	女性	岁	年	硬皮病	类风湿关节炎	干燥综合征	其他
对照组	27(54.00)	23(46.00)	43.59 \pm 8.85	25.02 \pm 1.84	14(28.00)	16(32.00)	14(28.00)	6(12.00)
观察组	26(52.00)	24(48.00)	44.16 \pm 8.67	24.84 \pm 1.35	15(30.00)	15(30.00)	15(30.00)	5(10.00)
t/χ^2	0.040	0.325	0.557			0.192		
P	0.841	0.745	0.578			0.979		

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率(86.00%)显著高于对照组(58.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),如表 2 所示。

表 2 两组患者临床疗效比较($n=50$)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups($n=50$)

组别	显效,例(%)	有效,例(%)	无效,例(%)	总有效率, %
对照组	13(26.00)	20(40.00)	17(34.00)	56.00
观察组	18(36.00)	25(50.00)	7(14.00)	86.00
χ^2				5.482
P				0.019

2.3 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前,两组患者的 FVC、FEV₁ 和 DLCO 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的 FVC、FEV₁ 和 DLCO 均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),如表 3 所示。

2.4 两组患者治疗前后外周血 IL-6、CRP、PCT 水平比较

治疗前,两组患者外周血 IL-6、CRP、PCT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者外周血 IL-6、CRP、PCT 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),如表 4 所示。

2.5 两组患者治疗前后生活质量评分比较

治疗前,两组患者的症状评分、日常活动能力评分、疾病影响评分和总评分比较,差异均无统计学意义($P >$

0.05);治疗后,两组患者的上述 SGRQ 评分均显著低于治疗前,且观察组的评分均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),如表 5 所示。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab 3 Comparison of lung function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	FVC, L		FEV ₁ , %		DLCO, %	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.18 \pm 0.24	1.84 \pm 0.50*	57.24 \pm 7.43	72.51 \pm 10.42*	61.18 \pm 12.80	66.51 \pm 13.11*
观察组	1.17 \pm 0.23	2.25 \pm 0.47*	56.83 \pm 7.45	78.72 \pm 10.47*	62.84 \pm 13.27	73.29 \pm 12.55*
t	0.213	4.225	0.276	2.934	0.637	2.642
P	0.832	<0.001	0.784	0.004	0.526	0.010

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后外周血 IL-6、CRP、PCT 水平比较($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab 4 Comparison of IL-6, CRP and PCT levels in peripheral blood between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	IL-6, ng/L		CRP, mg/L		PCT, ng/mL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60.14 \pm 5.16	48.10 \pm 4.51*	7.19 \pm 1.13	3.09 \pm 0.49*	0.69 \pm 0.12	0.42 \pm 0.11*
观察组	59.36 \pm 5.37	40.15 \pm 4.30*	7.21 \pm 1.18	1.70 \pm 0.39*	0.67 \pm 0.10	0.23 \pm 0.08*
t	0.741	9.021	0.087	15.694	0.905	9.878
P	0.461	<0.001	0.931	<0.001	0.368	<0.001

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者的不良反应总发生率为 58.00% (29/50), 对照组患者的不良反应总发生率为 42.00% (21/50), 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 如表 6 所示。所有患者不良反应经对症处理后均得到缓解。

2.7 影响临床疗效的相关因素分析

治疗 6 个月后, 根据治疗效果, 将患者分为治疗有效组(显效+有效, $n=76$) 和治疗无效组($n=24$), 分析影响 CTD-ILD 临床疗效的相关因素。结果显示, 两组患者的性别、年龄、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病)和 CTD 类型比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 但两组患者在不同外周血 IL-6、CRP 和 PCT 水平中的分布比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 如表 7 所示。经多因素 Logistic 回归分析可得, IL-6 水平是影响 CTD-ILD 患者疗效的独立危险因素($P=0.002$), 如表 8 所示。

3 讨论

CTD-ILD 的发病机制比较复杂, 遗传、环境、药物等因素均可导致发病。目前人们普遍认为其发病与多种炎症因子释放从而激活炎症通路有关——促进了成纤维细胞增殖和细胞外胶原蛋白沉积, 破坏了正常肺泡结构, 引起不可逆的肺纤维化病变, 导致肺泡壁增厚和变形, 从而损害肺气体交换, 通常表现为进行性呼吸困难, 最终导致患者呼吸衰竭或死亡^[16]。研究表明, 起病较隐

表5 两组患者治疗前后SGRQ评分比较($\bar{x} \pm s, n=50$, 分)

Tab 5 Comparison of SGRQ scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=50$, score)

组别	症状评分		日常活动能力评分		疾病影响评分		总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	69.78 ± 13.56	59.79 ± 11.23*	66.67 ± 13.56	59.45 ± 11.89*	50.68 ± 13.56	43.89 ± 12.43*	60.42 ± 13.76	52.98 ± 12.56*
观察组	70.56 ± 11.25	52.13 ± 10.34*	65.18 ± 12.98	52.98 ± 10.67*	48.45 ± 12.11	36.13 ± 10.78*	62.67 ± 13.58	45.52 ± 10.67*
t	0.313	3.548	0.561	2.421	0.867	3.296	0.822	3.200
P	0.754	0.001	0.575	0.017	0.387	0.001	0.412	0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$

表6 两组患者不良反应发生率比较[n=50, 例(%)]

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[n=50, case(%)]

组别	出血性膀胱炎	骨质疏松	胃肠道反应	白细胞减少	肝功能异常	血糖升高	高血压	脱发	浮肿	合计
对照组	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)	6(12.00)	4(8.00)	1(2.00)	4(8.00)	25(50.00)
观察组	3(6.00)	2(4.00)	3(6.00)	3(6.00)	5(10.00)	7(14.00)	6(12.00)	2(4.00)	3(6.00)	34(68.00)
χ^2										2.560
P										0.110

表7 CTD-ILD临床疗效相关影响因素的单因素分析结果(例)

Tab 7 Single factor analysis of the factors related to clinical efficacy of CTD-ILD patients(case)

组别	性别		年龄		既往病史		CTD类型			IL-6水平		CRP水平		PCT水平		
	男性	女性	<40岁	≥40岁	有	无	硬皮病	类风湿关节炎	干燥综合征	其他	正常	升高	正常	升高	正常	升高
治疗有效组	40	36	44	32	43	33	20	26	21	9	68	8	58	18	60	16
治疗无效组	13	11	13	11	14	10	6	9	7	2	6	18	9	15	8	16
χ^2	0.224		0.291		2.496			0.288			7.526		6.513		6.488	
P	0.636		0.582		0.115			0.962			0.004		0.009		0.010	

表8 CTD-ILD临床疗效相关影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab 8 Multivariate Logistic regression analysis of factors related to the clinical efficacy of CTD-ILD patients

预后因素	回归系数β	标准误SE	Wald	P	比值比(95%置信区间)
IL-6	0.417	0.123	10.532	0.002	4.537(3.668, 10.352)
CRP	0.454	0.232	10.231	0.055	4.692(3.576, 9.384)
PCT	0.658	0.131	7.145	0.077	2.526(2.231, 3.386)

匿、发病机制尚未明确、缺乏特异性检查指标是CTD-ILD的独立病死因素^[17]。CTD-ILD患者在就诊时病情已较严重,故预后较差^[18]。有研究显示,CTD-ILD患者的中位生存期不足5年^[17],患者更有可能是年轻人、女性和不吸烟者^[19]。而且,由于该病多变的病变表现、疾病病程和较高的发病率、病死率,使CTD-ILD的药物开发受到了挑战,严重影响了患者的生活质量,导致其寿命缩短^[20]。因此,寻找有效的治疗药物对于提高CTD-ILD疗效和改善患者生活质量有着重要的意义。

醋酸泼尼松是临床上治疗CTD-ILD常用的糖皮质激素类药物之一,其不仅可以抗炎、抗病毒、抗感染,还能够调节患者免疫功能,对CTD-ILD的临床症状有一定缓解作用^[21]。环磷酰胺亦是临床上治疗CTD-ILD的主要药物之一,其可通过降低患者淋巴细胞数量和选择性抑制淋巴细胞功能等机制来发挥免疫抑制作用^[22]。这两种药物虽然都可以在一定程度上控制CTD-ILD的病情,但是治疗周期较长、不良反应较多且容易复发,总体

临床效果不佳。多项研究表明,多种药物联合应用可以提高CTD-ILD患者的治疗效果^[23-24]。因此,本研究采用醋酸泼尼松联合环磷酰胺治疗CTD-ILD,结果显示联合用药可以提高临床有效率、改善患者肺功能、提高患者生活质量并降低其炎症因子表达水平,且安全可靠。

本研究采用单因素和多因素 Logistic 回归分析法进一步分析了醋酸泼尼松联合环磷酰胺治疗CTD-ILD效果的影响因素,结果显示,患者外周血IL-6、CRP、PCT水平与疗效相关,其中IL-6水平是醋酸泼尼松联合环磷酰胺治疗CTD-ILD疗效不佳的独立危险因素,这与代炼等^[25]的研究结果相似。这是因为IL-6是由活化的T淋巴细胞分泌的一种细胞因子,可促进纤维细胞的增殖合成,从而促进肺纤维化的发生发展^[26]。徐艳菊等^[27]的研究发现,IL-6水平在感染EB病毒的CTD-ILD患者中显著增高,且其预后相对较差,提示IL-6反映的是全身的炎症反应。另有研究显示,可根据患者在疾病早期的IL-6水平来调节免疫抑制剂的治疗强度^[28],从而有助于为CTD-ILD患者的临床治疗和预后分析提供依据。

综上所述,激素联合环磷酰胺可以显著提高CTD-ILD患者的疗效,改善其肺功能和生活质量,并降低其炎症因子表达水平;IL-6水平是该方案疗效不佳的独立危险因素。临床应密切关注治疗过程中CTD-ILD患者外周血IL-6的水平变化。但本研究亦有局限性,因为IL-6是反映炎症的一个广泛性指标,且本研究为单中心研究且样本量不够大,试验结果难免存在偏倚。因

此,未来应努力探索更具敏感性和特异性的实验室指标,并加大样本量,为CTD-ILD的临床治疗和药物研发提供参考。

参考文献

[1] 钱康,范永升.清肺方对结缔组织病相关间质性肺炎模型大鼠抗纤维化作用的实验研究[J].浙江中医药大学学报,2017,41(10):784-789.

[2] 张英爽,董荣芳,孙阿萍,等.成人炎症性肌肉病的临床病理特点:诊断标准及分类的新认识[J].北京医学,2017,39(5):444-449.

[3] MATHAI S C, DANOFF S K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. BMJ, 2016, 352:h6819.

[4] KOO S M, KIM S Y, CHOI S M, et al. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: part 5: connective tissue disease associated interstitial lung disease[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2019, 82(4): 285-297.

[5] 张琼.生脉饮加味对COPD合并肺间质纤维化患者肺功能、血气分析及血清TGF- β_1 、IL-6、TNF- α 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(5):534-537.

[6] 袁成波,臧琳,王檀.消痰化痰汤治疗间质性肺疾病急性期的临床研究[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(2):80-82.

[7] BARNES H, HOLLAND A E, WESTALL G P, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1(1):CD010908.

[8] 刘勇.炙甘草汤联合激素治疗结缔组织病所致间质性肺疾病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(21):2323-2325.

[9] 于晶.糖皮质激素联合环磷酰胺治疗重症系统性红斑狼疮的效果[J].中国当代医药,2018,25(10):44-46.

[10] 魏樊,李英莲,郝嫣晴.间质性肺疾病患儿血清白介素-6、降钙素原、淀粉样蛋白A、淀粉样蛋白P检测价值[J].陕西医学杂志,2020,49(7):904-906.

[11] 蒋殊.降钙素原、C反应蛋白测定在间质性肺疾病合并感染诊断中的价值[J].蚌埠医学院学报,2018,43(6):757-759.

[12] 中华医学会风湿病学分会.混合性结缔组织病诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(1):42-45.

[13] TRAVIS W D, COSTABEL U, HANSELL D M, 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.

[14] 丁爱春,邱博.糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性心肌炎临床价值[J].中国医药科学,2015,11(6):59-61.

[15] SUZUKI A, KONDOH Y, SWIGRIS J J, et al. Perfor-

mance of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Respirology, 2018, 23(9):851-859.

[16] SAUNDERS P, TSIPOURI V, KEIR G J, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1):275.

[17] YILDIRIM F, TÜRK M, BITIK B, et al. Comparison of clinical courses and mortality of connective tissue disease-associated interstitial pneumonias and chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(6):365-372.

[18] 张静,梁宗安,杨阳,等.结缔组织病相关性间质性肺病90例临床分析[J].西部医学,2016,28(7):947-952.

[19] BRYSON T, SUNDARAM B, KHANNA D, et al. Connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic interstitial pneumonia: similarity and difference[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2014, 35(1):29-38.

[20] 李娜,张彦萍.结缔组织病相关间质性肺疾病诊治进展[J].临床荟萃,2016,31(5):506-511.

[21] 林嘉鸿,黎志锋,罗绮雯,等.糖皮质激素联合雷公藤多苷治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床观察[J].上海中医药大学学报,2017,11(2):40-43.

[22] 韩茜,罗群.2018年特发性肺纤维化诊断临床实践指南与2018年特发性肺纤维化诊断专家共识解读[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(12):923-925.

[23] 潘继波,张莉娜,方丽华,等.升补宗气法联合甲泼尼龙、环磷酰胺片治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床疗效[J].中国老年学杂志,2020,40(7):1436-1439.

[24] SINGH P, THAKUR B, MOHAPATRA A K, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a single-center study from India[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(9):1741-1745.

[25] 代炼,王左,张珂. CTD-ILD患者血清中SP-D、抗MDA5抗体、IL-6及TNF- α 的变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):999-1003.

[26] 张瑾,宋宁,高耐芬,等. IL-17和IL-6在特发性肺纤维化患者中的表达及意义[J].临床肺科杂志,2016,21(2):210-212,216.

[27] 徐艳菊,张翊玲,路苹,等. EB病毒感染对结缔组织病相关性间质性肺炎的影响研究[J].中国全科医学,2020,23(18):2254-2258,2265.

[28] KAWASUMI H, GONO T, KAWAGUCHI Y, et al. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 815245.

(收稿日期:2020-11-25 修回日期:2021-05-19)

(编辑:胡晓霖)