

· 最新医学综述 ·

结缔组织病相关肺间质病的生物标志物

钱克琛, 唐琳

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

摘要: 结缔组织病相关肺间质病(connective tissue disease associated interstitial lung disease, CTD-ILD)是一类疾病的总称,其主要表现为肺功能进行性下降,对患者的生活质量及生命安全有着极大威胁,部分类型的CTD-ILD的死亡率高达40%。目前对于CTD-ILD缺乏早期、快速、简便的诊断方法,并且肺间质病变一旦进入纤维化将无法逆转,早期诊断治疗尤为重要。因此本文总结了目前国内外有关CTD-ILD生物标志物的研究,从肺泡上皮细胞功能障碍、趋化因子/细胞因子、自身抗体、基质金属蛋白酶及其他五个方面进行综述,以更好地认识CTD-ILD相关生物标志物。

关键词: 结缔组织病; 肺间质病变; 诊断; 生物标志物

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.004.012

本文引用格式: 钱克琛,唐琳. 结缔组织病相关肺间质病的生物标志物[J]. 世界最新医学信息文摘,2022,22(004):54-59.

Biomarkers of Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease

QIAN Ke-chen, TANG Lin

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010)

ABSTRACT: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease(CTD-ILD) is a general term for a group of diseases whose main manifestation is a progressive decline in lung function, which poses a great threat to patients' quality of life and life safety, with mortality rates as high as 40% in some types of CTD-ILD. At present, there is a lack of early, rapid and easy diagnostic methods for CTD-ILD, and since interstitial lung lesions are irreversible once they enter fibrosis, early diagnosis and treatment are particularly important. Therefore, this paper summarizes the current domestic and international research on biomarkers of CTD-ILD, and reviews five aspects of alveolar epithelial cell dysfunction, chemokines/cytokines, autoantibodies, matrix metalloproteinases and others to better understand CTD-ILD-related biomarkers.

KEY WORDS: connective tissue disease; interstitial lung disease; diagnosis; biomarkers

0 引言

肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)是以弥漫性肺部炎症及间质纤维化为基本病理改变的一类疾病的总称。其主要临床表现为活动性呼吸困难、肺部弥散功能减低、进行性加重的通气障碍等。ILD病因复杂多样,结缔组织病是引起ILD的主要病因之一,如系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、炎性肌病(Idiopathic Inflammatory Myopathies, IIM)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome)等疾病均可合并ILD,这类疾病被称为结缔组织病肺间质病变(connective tissue disease associated interstitial lung disease, CTD-ILD)。目前诊断CTD-ILD主要

依靠患者的临床表现、HRCT、肺功能检测、血气分析等检查,必要时也可通过组织病理学检查确诊。HRCT与组织病理学检查对于CTD-ILD的诊断特异性高,但HRCT费用相对较高,且具有放射性,而获取肺组织病理活检的方式如开胸肺活检、胸腔镜下肺活检、CT引导下经皮穿刺活检均为有创操作,患者接受度及配合度相对较差。肺功能检测较方便简洁,容易操作,但是其结果受患者的配合度影响严重,重复性较差。而大多数的CTD-ILD均进展迅速,能否在早期及时诊断治疗,患者的预后会有较大差异,因而目前急需寻找一系列简便、易行,且结果可靠的生物标志物协助临床CTD-ILD的诊治,本文收集汇总国内外有关CTD-ILD

生物标志物研究进展,并作综述如下。

1 相关生物标志物

1.1 肺泡上皮细胞功能障碍

1.1.1 肺泡表面蛋白

肺泡表面蛋白 (surfactant proteins, SPs) 是由肺泡 II 型细胞合成并分泌的一种脂蛋白复合物,其作用主要为降低肺泡表面张力、参与主动防御等。现在共发现表面蛋白 A (SP-A)、表面蛋白 B (SP-B)、表面蛋白 C (SP-C) 及表面蛋白 D (SP-D) 四种蛋白。目前关于 SP 的研究大多在 SSc 中进行,在一项对 42 例 SSc-ILD 患者的研究中,研究者发现 SSc-ILD 患者的血清 SP-D 及 SP-A 水平明显高于单纯 SSc 组,且 SP-D 较 SP-A 敏感性更高,但特异性较低^[3]。在一项 40 例 SSc/MCTD 相关 ILD 患者的研究中,研究者发现较高的血清 SP-D 水平是 SSc/MCTD 相关 ILD 中用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 短期内下降的重要预测因子^[4]。

1.1.2 涎液化糖链抗原

涎液化糖链抗原 (Krebs von den Lungen-6, KL-6),属于分类为 Cluster9 的上皮性粘蛋白 1,表达于 II 型肺泡上皮细胞表面, KL-6 水平能反映肺泡上皮和间质的损伤程度。韩国一项涉及 549 名 CTD 患者的研究发现 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平较无 ILD 患者明显升高,一氧化碳弥散量 (DLCO) 及用力肺活量 (FVC) 均与 KL-6 水平呈中度负相关^[5]。在一项针对 PM/DM 患者的前瞻性研究中,研究者对 56 例 PM/DM-ILD 的患者进行治疗并随访 2 个月,对 44 名未合并 ILD 的患者随访一年,研究发现 PM/DM-ILD 患者的血清 KL-6 水平高于单纯 PM/DM 患者,并且 PM/DM-ILD 患者治疗前后 KL-6 的表达水平与 ILD 的严重程度呈正相关,因此 KL-6 不仅可以用于预测 PM/DM 患者 ILD 的状态,也可用于评估患者的治疗效果^[6]。另一项包含 155 例 CTD 患者的研究中,研究者将患者是否合并 ILD 分为 CTD-ILD 组和 CTD 组,并对 32 例接受环磷酰胺 (CTX) 冲击治疗的 CTD-ILD 患者在治疗前、治疗后 3 个月和治疗后 6 个月 3 个时间点的血清 KL-6 水平进行检测,结果显示 CTD-ILD 组血清 KL-6 水平明显高于

CTD 组,且 CTD-ILD 组血清 KL-6 水平与 HRCT 结果反应的疾病严重程度呈正相关。32 例接受 CTX 冲击的患者,其中 20 例病灶在 6 个月内吸收,血清 KL-6 水平逐渐下降,这项研究进一步验证了 KL-6 可以用于 CTD-ILD 患者治疗效果的评估^[7]。

1.2 趋化因子 / 细胞因子

1.2.1 趋化因子

CCL18 又称肺活化调节趋化因子 (pulmonary and activation-regulated chemokine, PARC),其在肺中高水平表达, CCL18 通过招募炎症细胞参与机体的免疫和炎症过程,发挥免疫调控作用。Koderad 等人的研究认为血清 CCL18 水平的升高与肺纤维化水平呈正相关,且对于 SSc 患者而言, CCL18 比血清 KL-6 或 SP-D 水平对于 ILD 的预测敏感性更高。血清 CCL18 水平可能是 SSc-ILD 预测的一个新的血清标志物^[8]。另一项包含 298 例 SSc 患者的前瞻性研究验证了这个观点,即高 CCL18 可作为 SSc-ILD 的早期生物标志物^[9]。但有一部分反对者认为 CCL18 水平与 FVC 下降率并无关联, CCL18 在预测 CTD-ILD 方面的价值并不如 KL-6^[10]。目前关于 CCL18 作为 CTD-ILD 的生物标志物是否具有临床价值,仍尚无定论。

CXCL10 即干扰素 γ 诱导蛋白 10 (Interferon gamma-induced protein 10, IP-10),属于 CXC 趋化因子超家族的非 ELR 类,目前研究认为 CXCL10 参与多种疾病的免疫调控,各种自身免疫性疾病中,患者血清及组织表达的 CXCL10 均有明显增加,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化等。一项同时包含中国及美国两个 RA 患者队列的研究表明,在 RA-ILD 的患者中,无论轻度还是重度 ILD,均可发现血清 CXCL10 水平升高, CXCL10 可作为早期诊断 RA-ILD 的生物标志物^[11]。另一项针对 DM/PM-ILD 患者血清 38 项细胞因子的研究中发现,在抗 ARS-ILD 和抗 MDA5-ADM-ILD 患者中,存活和非存活 ADM-ILD 患者的 CXCL10 水平有显著性差异,同时 CXCL10 可能是抗 MDA5 抗体阳性 ILD 病理生理机制中极其重要的环节^[12]。

MCP-1 即单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 又称单核细胞趋化和激活因子,目前研究发现其在炎症状态下对单

核/巨噬细胞具有特异性趋化激活作用,在类风湿关节炎、肾小球肾炎和深静脉血栓等疾病的发生发展中发挥重要作用,一项有关 DM/PM-ILD 的研究发现,DM/PM-ILD 患者血清 MCP-1 水平较肺部感染组明显升高,且在治疗后降低,作者认为 MCP-1 可以用于 ILD 与肺部感染的鉴别,有助于 DM/PM-ILD 的早期预测和预后评估^[13]。

CCL2 即趋化因子 2,有团队进行了一项针对 SSc 患者的双独立队列的研究,该团队分别检测了 226 名及 171 名早期 SSc 患者血浆中的 11 种细胞因子及趋化因子。在校正了年龄、性别、种族等因素后,该团队发现 CCL2 水平是 SSc-ILD 的重要预测因子,较高的 CCL2 预示着 FVC 的快速下降及较低的生存率,CCL2 可以作为 SSc-ILD 早期预测的生物标志物^[14]。

1.2.2 细胞因子

白介素 -6(IL-6) 是活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的细胞因子。研究认为在 SSc-ILD 中,血清 IL-6 水平可以预测轻度 ILD 患者的早期疾病进展^[15],而 NUMAJIRI 等人测定了 23 例经静脉环磷酰胺治疗的活动性 SSc-ILD 患者和 20 例稳定的 SSc-ILD 患者的血清 IL-6 水平,发现患者血清 IL-6 水平与肺功能水平呈负相关,因此,在两次给药期间血清 IL-6 水平的快速下降可以预测 CTX 治疗 SSc-ILD 的疗效^[16]。在一项针对 DM 及无肌病性皮炎 (ADM) 患者的研究中,出现急性/亚急性间质性肺炎 (A/SIP) 患者血清白细胞介素 (IL)-6 水平明显高于非 A/SIP 患者,IL-6 可作为皮炎肺炎肺部病变的检测指标^[17]。

白介素 -18(IL-18) 是一种 Th1 型细胞因子,在 RA 患者中,有 ILD 的 RA 患者血浆 IL-18 水平高于无 ILD 的 RA 患者,IL-18 水平升高与 RA-ILD 的发生有关^[18]。另外在 DM 及 ADM 的患者中,也发现 IL-18 的升高与急性/亚急性间质性肺炎的发生密切相关^[17]。

此外也有研究发现 IL-8、IL-10 可能也参与了 PM/DM-ILD 的发生发展^[19],其中 IL-8 与抗 MDA5 抗体阳性相关 ILD 的发生密切相关^[20]。

1.3 自身抗体

近年来对于 CTD-ILD 的不断研究已经证明,自身抗体在 CTD-ILD 的发生发展过程中扮演了

重要角色,不同类型的 CTD-ILD 有着不同的特异抗体,目前国内外研究发现与 DM/PM-ILD 相关性较高的自身抗体为抗 MDA5 抗体、抗 ARS 抗体;与 SSc-ILD 较密切的自身抗体有抗 SCL-70 抗体、抗着丝粒抗体;与 RA-ILD 有关的抗体为抗环瓜氨酸肽 (CCP) 及抗 CarP 抗体。

1.3.1 抗 MDA5 抗体

抗黑色素瘤分化相关蛋白 5(MDA5) 抗体是 DM/ADM 的特异性抗体,目前广泛认为其与快速进行性间质性肺病 (RP-ILD) 相关。目前发现在抗 MDA5 抗体阳性的 RP-ILD 患者中,治疗期间抗 MDA5 抗体水平与患者的临床病程平行,此外,治疗后的患者出现抗 MDA5 抗体的复阳或升高似乎与其疾病复发有关,因此抗 MDA5 抗体可以用于预测 MDA5-ILD 患者的复发情况^[21]。但是也有文献报道,在抗 MDA5 抗体阳性的 ILD 中,抗 MDA5 抗体水平并不能反应治疗效果,其认为血清铁蛋白水平对于治疗效果的评估更具意义^[22]。

1.3.2 抗 ARS 抗体

抗 ARS 抗体是 PM/DM 特异的自身抗体,目前已发现的抗 ARS 抗体包括抗 Jo-1、抗 PL-7、抗 PL-12、抗 EJ、抗 OJ、抗 ZO、抗 KS 和抗 Ha 8 种。目前认为抗 Jo-1 对肌炎相关的 ILD 预测能力最强^[23],抗 EJ 阳性最常见的初始表现是 ILD,此外 CHEN 等人的研究发现 ARS-ILD 的患者出现 RP-ILD 的几率低于抗 MDA5 阳性患者,且该类患者经过系统的治疗有良好的治疗效果和预后^[24]。

1.3.3 抗环瓜氨酸多肽抗体

抗环瓜氨酸多肽抗体 (抗 CCP) 是由 RA 患者 B 淋巴细胞自发分泌的,其对 RA 具有较高的特异性,故常用于 RA 的诊断。Correia 等人的研究发现,与无 ILD 的 RA 患者相比,RA-ILD 患者具有更高的平均抗 CCP 滴度,并且在排除了混杂因素后,他们首次发现抗 CCP 滴度升高与 ILD 患病率的增加相关,提示抗 CCP 可以作为 RA-ILD 的一项预测指标^[25]。

1.3.4 抗氨甲酰化蛋白抗体

近年来抗氨甲酰化蛋白抗体 (抗 CarP) 作为一个独立于 ACPA 和 RF 外的全新的与 RA 相关的自身抗体备受关注,近日 Castellanos- Moreira 的一项研究首次发现相较于普通 RA 患者而言,RA-

ILD 患者的抗 CarP 阳性率明显升高,其滴度最高甚至达到四倍于普通 RA 患者,其认为抗 CarP 可能与 RA-ILD 存在密切联系,但现在仍缺乏更多的证据,还需要继续研究^[26]。

1.4 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类结构高度同源的内肽酶的总称,因含有金属 (锌、钙) 离子而得名。MMPs 主要参与新生血管的形成及胚胎形成等,同时也参与关节炎、心血管疾病、肺纤维化等疾病的发生发展。Manetti 等人的研究发现 SSc-ILD 患者 MMP-12 水平高于无 ILD 的 SSc 患者,且与肺功能限制程度相关,同时该研究完善 SSc 相关 ILD 患者肺组织活检发现 MMP-12 在增厚的肺泡毛细血管、肺泡巨噬细胞和成纤维细胞中表达较强,而正常肺组织中表达较弱,研究者认为 MMP-12 水平与 SSc 患者肺纤维化的严重程度呈正相关^[27]。也有研究表明 MMP-7 在类风湿关节炎 (RA) 相关 ILD 患者的血清中,无论轻重症均有明显升高, MMP-7 有用作 RA-ILD 生物标志物的价值,有助于 RA-ILD 的检测诊断^[11]。另一项研究发现 PM/DM-ILD 患者血清 MMP-7 水平升高,该研究特别指出 ARS-ILD 患者血清 MMP-7 水平明显高于其他 PM/DM-ILD 患者,而抗 MDA5 阳性的 PM/DM-ILD 患者血清 MMP-7 水平 >5.08 ng/mL 与入院后 6 个月内较高的死亡率相关,血清 MMP-7 水平升高可能预示 MDA5-ILD 患者肺纤维化的进展,从而预测不良预后^[28]。

1.5 其他

1.5.1 NLR 及 PLR

NLR 即中性粒细胞 / 淋巴细胞比值。近年来,不少研究表明中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (NLR) 是慢性炎症性疾病、心血管疾病或恶性肿瘤患者疾病活动和预后的新指标。研究指出患者血液 NLR 水平与系统性红斑狼疮、DM、RA 等疾病的疾病活动度和预后密切相关。一项针对 SSc-ILD 患者的研究发现,SSc-ILD 组的 NLR 值显著高于单纯 SSc 患者,且与肺一氧化碳转移系数 (KCO) 呈负相关, NLR 水平可作为 SSc-ILD 患者肺受累的标志物^[29]。同样也有研究表明 NLR 对于 DM 患者肺部病变和疾病活动性的预测方面均显示出良

好的效果^[30]。Ha 等人的研究也证实 PM/DM-ILD 患者的 NLR 值显著升高^[31]。除了 SSc 及 DM/PM 外,在 RA-ILD 患者中的研究发现 RA-ILD 组患者的 NLR 水平高于 RA 组及对照组,其可以作为 RA-ILD 的生物标志物应用^[32]。

除了 NLR 外,近来研究表明血小板 / 淋巴细胞比值 (PLR) 可作为预测和诊断 RA-ILD, 评估 DM-ILD 肺部病变及疾病活动度的一种新的生物标志物^[30,32]。

1.5.2 BAFF

B 细胞激活因子 (BAFF) 在最近的研究中被证实与 DM 患者的疾病活动度相关,日本一项研究发现血清 BAFF 水平升高的 DM 患者更易发生 ILD,而尤其在亚洲人群中,抗 ARS 抗体的 DM 患者和抗 MDA5 抗体的 DM 患者的血清 BAFF 水平明显更高,在纵向研究中,抗 MDA5 阳性的 DM 患者的血清 BAFF 水平在治疗后降低,同时血清抗 MDA5-Ab 和铁蛋白水平也降低,铁蛋白是疾病活动的生物标志物。提示 BAFF 在抗 ARS 和抗 MDA5 阳性的 DM 患者 ILD 发病中起重要作用,而且血清 BAFF 水平与 MDA5-DM 患者的疾病活动性有关^[33,34]。

1.5.3 维生素 D

维生素 D 在近几年的研究中也认为与 CTD-ILD 有关,研究表明血清维生素 D 缺乏与 CTD-ILD 相关,是 CTD-ILD 的危险因素^[35],另一项研究进一步发现 CTD-ILD 患者维生素 D 水平较低,预后不良。维生素 D 的持续水平可能是判断预后的重要血清生物标志物^[36,39]。

1.5.4 CD4⁺CXCR4⁺T 细胞

Wang 等人针对特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 相关 ILD 患者的研究发现, IIM-ILD 患者循环 CD4⁺CXCR4⁺T 细胞百分率与肺部 HRCT 评分密切相关,与肺功能损害 (FVC 和 DLCO/SB) 中度相关,以及与抗 MDA5 抗体的存在有关,更重要的是 CD4⁺CXCR4⁺T 细胞的外周比例与患者短期生存率平行。作者认为 CD4⁺CXCR4⁺T 细胞在与 ILD 的相关性和生存预测方面的整体表现明显优于现有的生物标记物^[37]。

1.5.5 CD206

CD206 是 M2 型巨噬细胞标志物,具有高度特

异性,一项针对 MDA5-ADM/DM-ILD 患者的研究发现,患者血清可溶性 CD206(sCD206) 水平明显高于对照组,且死亡病例的 sCD206 水平更高,分析得出 sCD206 是 MDA5-CADM/DM-ILD 的独立预后因素,且病理活检验证了死亡病例肺组织中 CD206 阳性巨噬细胞数量明显增多。sCD206 可以作为预测 MDA5-ADM/DM-ILD 严重程度的潜在生物标志物^[38]。

2 总结与展望

总的来说,近年来对于 CTD-ILD 相关生物标志物的研究不断进展,已经发现了不少的生物标志物,但目前相关研究大多集中于 SSc、DM/PM、RA 相关的 ILD 上,且多为小样本和单中心的研究,其他类型的 CTD-ILD 的生物标志物更是鲜有报道。此外目前大多生物标志物还处于实验室验证阶段,难以应用于临床。因此目前生物标志物用于 CTD-ILD 的诊断、活动性评估、疾病进展预测、预后、治疗效果评估等仍待多中心、大样本研究的验证,而一些类似 NLR、PLR 一类能快速应用于临床且具有一定指导意义的指标更需要加速研究进展,帮助临床更有效、更快速的诊治 CTD-ILD。

参考文献

- [1] Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, et al. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases[J]. Clin Chest Med,2012,33(1):123-49.
- [2] 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):733-48.
- [3] Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis[J]. American journal of respiratory and critical care medicine,2000,162(1):258-63.
- [4] Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, et al. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease[J]. J Thorac Dis,2017,9(2):362-371.
- [5] 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.
- [6] Chen F, Lu X, Shu X, et al. Predictive value of serum markers for the development of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a comparative and prospective study[J]. Intern Med J,2015,45(6):641-7.
- [7] Ma H, Lu J, Song Y, et al. The value of serum Krebs von den lungen-6 as a diagnostic marker in connective tissue disease associated with interstitial lung disease[J]. BMC Pulm Med,2020,20(1):6.
- [8] Kodera M, Hasegawa M, Komura K, et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis[J]. Arthritis Rheum,2005,52(9):2889-96.
- [9] Hoffmann-Vold AM, Tennøe AH, Garen T, et al. High Level of Chemokine CCL18 Is Associated With Pulmonary Function Deterioration, Lung Fibrosis Progression, and Reduced Survival in Systemic Sclerosis[J]. Chest,2016,150(2):299-306.
- [10] Salazar GA, Kuwana M, Wu M, et al. KL-6 But Not CCL-18 Is a Predictor of Early Progression in Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease[J]. J Rheumatol,2018,45(8):1153-1158.
- [11] Chen J, Doyle TJ, Liu Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Arthritis Rheumatol,2015,67(1):28-38.
- [12] Asakawa K, Yoshizawa K, Aoki A, et al. Comparison of cytokine profiles between anti-ARS antibody-positive interstitial lung diseases and those with anti-MDA-5 antibodies[J]. Clin Rheumatol, 2020.
- [13] Wu CY, Li L, Zhang LH. Detection of serum MCP-1 and TGF- β 1 in polymyositis/dermatomyositis patients and its significance[J]. European journal of medical research,2019,24(1):12.
- [14] 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.
- [15] 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):435-46.
- [16] Numajiri H, 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.
- [17] Numajiri H, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Measurement of cytokines and chemokines and association with clinical severity of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Br J Dermatol,2018,179(6):1334-1341.
- [18] Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional studyP[J]. Scand J

- Rheumatol,2019,48(2):87-94.
- [19] 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;815245.
- [20] Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2014,53(12):2196-203.
- [21] Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis[J]. *Br J Dermatol*,2017,176(2):395-402.
- [22] Osawa T, Morimoto K, Sasaki Y, et al. The Serum Ferritin Level Is Associated with the Treatment Responsivity for Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease with Amyopathic Dermatomyositis, Irrespective of the Anti-MDA5 Antibody Level[J]. *Intern Med*,2018,57(3):387-391.
- [23] Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) [J]. *J Clin Med*,2017,6(5):51.
- [24] Fang C , Li S , Tao W , et al. Clinical Heterogeneity of Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis Patients With or Without Specific Autoantibodies[J]. *Am J Med Sci*,2018,355(1):48-53.
- [25] Correia CS, Briones MR, Guo R, et al. Elevated anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer is associated with increased risk for interstitial lung disease[J]. *Clin Rheumatol*,2019,38(4):1201-1206.
- [26] Castellanos-Moreira, R., et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease[J]. *Ann Rheum Dis*,2020,79(5):587-594.
- [27] Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, et al. Increased serum levels and tissue expression of matrix metalloproteinase-12 in patients with systemic sclerosis: correlation with severity of skin and pulmonary fibrosis and vascular damage[J]. *Ann Rheum Dis*,2012,71(6):1064-72.
- [28] Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, et al. Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019.
- [29] Atilla N, Yıldırım Çetin G, et al. Balkarli. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with the degree of interstitial lung disease in systemic sclerosis[J]. *Turk J Med Sci*,2016,46(6):1871-1874.
- [30] Yang W, Wang X, Zhang W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis[J]. *Clin Chim Acta*,2017,465: 11-16.
- [31] Ha YJ, Hur J, Go DJ, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study[J]. *PLoS One*,2018,13(1): e0190411.
- [32] Chen Q, Chen DY, Xu XZ, et al. Platelet/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte, and Neutrophil/Lymphocyte Ratios as Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease[J]. *Med Sci Monit*,2019,25: 6474-6481.
- [33] Matsushita T, Kobayashi T, Kano M, et al. Elevated serum B-cell activating factor levels in patients with dermatomyositis: Association with interstitial lung disease[J]. *J Dermatol*,2019,46(12):1190-1196.
- [34] Zhang SH, Zhao Y, Xie QB, et al. Aberrant activation of the type I interferon system may contribute to the pathogenesis of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 dermatomyositis[J]. *Br J Dermatol*,2019,180(5):1090-1098.
- [35] Deng M, Tang L, Huang D, et al. Vitamin D deficiency in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Clinical and experimental rheumatology*,2018,36(6):1049-1055.
- [36] Gao Y, Zhao Q, Qiu X, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD) [J]. *Aging*,2020,12(5):4371-4378.
- [37] Wang K, Zhao J, Chen Z, et al. CD4⁺CXCR4⁺ T cells as a novel prognostic biomarker in patients with idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2019,58(3):511-521.
- [38] Horiike, Y., et al. Successful classification of macrophage-mannose receptor CD206 in severity of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis associated ILD[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2019,58(12):2143-2152.