

· 诊疗指南 ·

中国系统性硬化症诊治指南(2026 版)

中华医学会风湿病学分会 中国医师学会风湿免疫科医师分会 风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心 国家风湿病数据中心 风湿免疫病学教育部重点实验室 风湿免疫病智能化评估与精准诊疗北京市重点实验室, 北京 100730

通信作者: 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, 北京 100730, Email: mengtao.li@cstar.org.cn; 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, 北京 100730, Email: xudong74@hotmail.com

【摘要】 目的 系统性硬化症(SSc)是一种复杂的系统性自身免疫病,以血管病变、免疫异常和广泛纤维化为主要特征,其早期诊断和多学科综合管理面临诸多挑战。基于国际指南制订标准,制订符合中国国情和临床实践的 SSc 诊治指南已势在必行。本指南由中华医学会风湿病学分会、中国医师学会风湿免疫科医师分会、风湿与自身免疫病国家临床医学研究中心、国家风湿病数据中心、风湿免疫病学教育部重点实验室、风湿免疫病智能化评估与精准诊疗北京市重点实验室联合牵头发起,遵循推荐意见分级的评估、制订及评价分级体系及国际实践指南报告标准,围绕我国风湿免疫科医师在临床实践中关注的 14 个关键问题,形成基于循证医学证据的推荐意见,旨在提升 SSc 的规范化诊疗水平,推动以患者为中心的全程管理服务质量持续改进。

【关键词】 系统性硬化症; 指南; 诊断; 治疗

基金项目: 国家重点研发计划常见多发病防治研究专项项目(2024YFC2510303);中央高水平医院临床科研专项(2025-PUMCH-C-022)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1347)

DOI:10.3760/cma.j.cn141217-20260416-00111

Chinese guideline for the diagnosis and management of systemic sclerosis (2026)

Chinese Rheumatology Association; Rheumatology Branch of the Chinese Medical Doctor Association; National Clinical Research Center for Rheumatic and Autoimmune Diseases (NCRC-RAD); Chinese National Rheumatic Disease Data Center; Key Laboratory of Rheumatology and Immunology, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Intelligent Assessment and Precision Treatment for Rheumatic and Autoimmune Diseases; Beijing 100730

Corresponding author: Li Mengtao, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: mengtao.li@cstar.org.cn; Xu Dong, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: xudong74@hotmail.com

【Abstract】 Systemic sclerosis (SSc) is a complex systemic autoimmune disease characterized by vasculopathy, immune dysregulation, and widespread fibrosis. These features pose significant challenges for early diagnosis and multidisciplinary management. A diagnostic and therapeutic guideline is therefore urgently needed—one that aligns with international standards for guideline development while being tailored to the clinical context in China. This guideline was jointly initiated by the Chinese Rheumatology Association, the Rheumatology Branch of the Chinese Medical Doctor Association, the National Clinical Research Center for Rheumatic and Autoimmune Diseases, the Chinese National Rheumatic Disease Data Center, the Key Laboratory of Rheumatology and Immunology of the Ministry of Education, and the Beijing Key Laboratory of Intelligent Assessment and Precision Treatment for Rheumatic and Autoimmune Diseases. The guideline was developed in accordance with the grading of recommendations assessment, development and evaluation



methodology and the reporting items for practice guidelines in healthcare statement. Addressing 14 key clinical questions pertinent to rheumatologists in China, the guideline provides evidence-based recommendations to enhance standardized management of systemic sclerosis and advance the quality of patient-centered, multidisciplinary care.

【Key words】 Systemic sclerosis; Guideline; Diagnosis; Therapeutic

Fund Program: Chinese National Key Technology R&D Program, Ministry of Science and Technology (2024YFC2510303); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-PUMCH-C-022)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN1347)

DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20260416-00111

系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)是一种罕见的自身免疫病,其患病率存在显著的地域差异,目前全球SSc患病率为(17.6~18.9)/10万人年^[1],亚洲人群患病率约为6.8/10万人年,远低于北美洲(25.9/10万人年)和南美洲(24.8/10万人年)^[2]。该病以免疫异常和血管病变为主要特征,进而导致皮肤及多脏器纤维化。SSc临床表现具有高度异质性,器官受累的类型和程度决定其预后的多样化。近年来,随着临床诊治水平的不断提高,患者整体生存率有所改善,5年生存率从21世纪初的77%~90%升至94.4%^[3-4]。然而,SSc仍是死亡率最高的自身免疫病之一,且具有较高的致残率,严重损害患者的健康相关生活质量。

2009年,欧洲抗风湿病联盟(EULAR)与欧洲SSc试验和研究工作组(EUSTAR)首次联合发布了基于证据和共识的SSc药物治疗推荐意见^[5],并于2017年进行了首次更新,纳入了新的分类标准、结局评估指标和治疗方法^[6]。2023年,EULAR依据国际最新循证医学证据再次更新推荐,首次纳入针对SSc主要纤维化表现的合成及生物靶向治疗药物,以及新发肺动脉高压的一线联合治疗方案,并明确了未来需优先研究的重点方向^[7]。同年EULAR还发布了SSc的非药物干预推荐意见^[8]。英国风湿病学会(BSR)等国际权威学术组织亦相继制定了各自的SSc诊疗指南^[9-10],对提升临床决策的科学性和规范性起到了重要推动作用。

然而,中国风湿病数据中心(CRDC)注册队列研究显示,我国SSc患者的发病特点、临床表现及主要临床转归与欧美国家存在差异^[11-14],而现有国际指南未纳入中国人群的研究证据。因此,直接沿用国际推荐意见未必适用于我国SSc的临床诊疗实践。目前,我国尚缺乏针对中国SSc患者的标准化诊治指南,指导性文件的缺失在一定程度上制约

了疾病的规范化诊疗。为此,中华医学会风湿病学分会、中国医师学会风湿免疫科医师分会、风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心(NCRC-RAD)、CRDC、风湿免疫病学教育部重点实验室和风湿免疫病智能化评估与精准诊疗北京市重点实验室依据循证临床实践指南制订的方法学要求,组建多学科协作团队,基于最新研究证据并结合我国临床实际,制订了《中国系统性硬化症诊治指南(2026版)》(以下简称本指南),旨在提升临床医师及患者对SSc的认知与重视度,指导和规范我国SSc临床诊疗决策,最终提高我国SSc患者的整体医疗服务质量。

有关SSc的中文译名,2022年中华医学会风湿病学分会组织编写的风湿病诊疗规范中已统一命名为系统性硬化症,目前国内已达成共识。

1 指南制订方法

本指南的设计与制订遵循2014年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[15]及2022年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[16]。指南的撰写参考国际实践指南报告标准(reporting items for practice guidelines in healthcare,RIGHT)^[17]。

1.1 指南注册与计划书

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline rEgistration for transparency,http://www.guidelines-registry.org)注册并上传计划书(注册号:PREPARE-2025CN1347)。

1.2 指南发起机构

本指南由中华医学会风湿病学分会、中国医师学会风湿免疫科医师分会、NCRC-RAD、CRDC、风湿免疫病学教育部重点实验室和风湿免疫病智能化评估与精准诊疗北京市重点实验室共同发起,兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心、



世界卫生组织(WHO)指南实施与知识转化合作中心、兰州大学使用推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)中心、兰州大学基础医学院循证医学中心提供方法学支持。本指南启动时间为 2025 年 4 月。

1.3 指南工作组组建

本指南成立了多学科工作组,包括以风湿免疫科为主的多学科团队,涵盖心内科、呼吸内科、消化内科、皮肤科及循证医学等领域专家,根据职责分为指南指导委员会、指南撰写组、指南共识组和指南方法学组。其中指南指导委员会由 4 名首席临床专家组成,其主要职责为监督指南制订全过程、提供指南制订必要的咨询和指导、审定指南全文初稿和终稿;指南撰写组由本领域 5 名临床专家组成,其主要职责为提出具体的临床问题、撰写和修改推荐意见、撰写指南全文;指南共识组主要由本领域经验丰富的 46 名临床医生组成,其主要职责为对临床问题的重要性和初拟的推荐意见进行投票共识;指南方法学组由兰州大学基础医学院循证医学中心/兰州大学 GRADE 中心的方法学专家团队组成,其主要职责是对各专家团队进行方法学培训,对纳入的研究证据进行评价与分级。本指南工作组成员均填写利益声明表,声明近三年相关的经济利益冲突和学术利益冲突。工作组所有成员均不存在与本指南直接的利益冲突,因此均不受限地参与指南制订的全程。

1.4 指南使用者与应用的目标人群

本指南供风湿免疫科医师、皮肤科医师、心内科医师、呼吸内科医师、消化内科医师、影像诊断医师、临床药师及与 SSc 诊疗和管理相关的临床和辅助科室医师专业人员使用。指南推荐意见的应用目标人群为 SSc 患者。

1.5 临床问题的收集和遴选

撰写组成员在征求各方意见和建议后,充分查阅、复习和总结国内外发表的 SSc 诊疗和管理领域的相关研究,同时参考其他国内外组织发表的诊治指南、共识和系统评价,结合对部分风湿免疫科医师的深度访谈,通过归类、去重、合并,初步拟定 42 个临床问题。通过一轮德尔菲问卷调查形式对临床问题的重要性进行调研(采用 7 分制 Likert 量表,分值越高表示问题越重要),同时请临床医师补充其他重要的临床问题。最终根据 51 名专家重要

性投票结果及专家意见,遴选出 14 个本指南关注的临床问题。

1.6 证据的检索

撰写组成员在方法学组的指导下,针对最终纳入的临床问题,按照人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)的原则对其进行解构,并根据解构的问题进行检索。检索的数据库包括 PubMed、MEDLINE、Cochrane Library、Web of science、Epistemonikos、中国生物医学文献、万方数据库和中国知网数据库,以及英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)、苏格兰校际指南网络(SIGN)、美国风湿病学会(ACR)、EULAR 和亚太风湿病学会联盟(APLAR)等官方网站,补充检索 Google 学术等其他网站。检索时间为建库至 2025 年 7 月。检索词主要包括 SSc、分类标准、雷诺现象、指溃疡、肺间质病变、肺动脉高压、免疫抑制剂等。

1.7 证据的纳入与排除

主要纳入:①研究对象为符合 SSc 诊断的患者;②干预及对照措施、结局指标不限制;③研究类型为系统评价、Meta 分析、随机对照试验、队列研究、病例对照和病例系列研究。排除了重复发表的文献、会议摘要等。若检索发现有方法学质量较高的系统评价,则直接纳入支持指南的推荐意见。若现有系统评价的方法学质量低,或筛选后发现某一问题无系统评价时,则选择高质量的随机对照试验支持指南的推荐意见,若无系统评价或随机对照试验,则纳入观察性研究支持推荐意见。

1.8 证据的评价与分级

方法学组使用系统评价偏倚风险评价工具(a measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR)^[18]对纳入的系统评价及 Meta 分析进行偏倚风险评价;使用 Cochrane 偏倚风险评价工具(risk of bias, ROB)^[19]对随机对照试验研究进行偏倚风险评价;使用诊断准确性研究的质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS-2)^[20]对诊断准确性试验研究进行偏倚风险评价,使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle Ottawa scale, NOS)^[21]对观察性研究进行偏倚风险评价。评价过程由 2 人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用 GRADE^[22]方法对证据体和推荐意见进行分级,见表 1。

1.9 推荐意见的形成

表 1 证据质量与推荐强度分级

项目	内容
证据质量分级	高(A) 非常有把握:观察值接近真实值
	中(B) 对观察值有中等把握:观察值有可能接近正常值,但亦有可能差别很大
	低(C) 对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
	极低(D) 对观察值几乎无把握:观察值可能与真实值有极大差别
推荐强度分级	强(1) 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
	弱(2) 利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

共识组基于撰写组提供的证据总结表,同时考虑我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,初步提出了符合我国临床诊疗实践的 34 条推荐意见,撰写格式按照临床问题、推荐意见、推荐原理、证据总结的形式进行详细呈现。撰写组将草拟的推荐意见设计成问卷,分别于 2026 年 2 月和 2026 年 3 月组织共识专家组成员进行德尔菲推荐意见调研和面对面共识。其中德尔菲推荐意见调研,共收集来自 48 名专家的 64 条反馈意见,撰写组基于专家意见修改推荐意见、撰写专家意见反馈报告,最终所有推荐意见均达成共识(共识标准:每条推荐意见共识率>80%)。面对面共识阶段,共识组专家和指导委员会专家对全文稿件进行讨论。

1.10 推荐意见的外审与批准

撰写组基于共识的推荐意见,完成指南全文初稿,提交外审专家进行审阅,根据其反馈意见对整体意见进行修改,最后由指南指导委员会讨论并批准指南发布。

1.11 指南的传播与实施

指南发布后,本指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:①在专业期刊、网站、公众号上进行发布和宣传;②在风湿病学领域的学术年会上进行宣讲与解读,确保临床医师及其他利益相关群体充分了解并正确应用该指南。

1.12 指南的更新

计划在 3~5 年内对本指南的推荐意见进行更新,按照国际指南更新方法(CheckUp)的要求进行^[23]。

1.13 基金项目

本指南获得国家重点研发计划常见多发病防治研究专项“难治性自身免疫病精准诊治与创新疗法研究(2014YFC2510303)”项目和中央高水平医院临床科研专项(2025-PUMCH-C-022)资助,用以承担制定过程中的科研费、材料费及项目组织实施等费用。资助机构不影响整个指南的制订过程。

2 临床问题与推荐意见

临床问题 1:采用哪种 SSc 的分类标准能够更早期诊断 SSc?

推荐意见 1: 推荐使用 2013 年 ACR/EULAR 分类标准早期诊断 SSc(1C)。

推荐依据:SSc 是一类以皮肤增厚变硬为突出表现的系统性自身免疫病。除皮肤受累外,也可影响内脏(肺、心血管、肾脏、消化道等)。早期诊断和干预对于延缓疾病进展、改善预后至关重要。传统的 1980 年 ACR 分类标准因灵敏度低,难以识别早期阶段的疾病,尤其是皮肤硬化不明显或以内脏受累为主的患者。2013 年 ACR/EULAR 标准采用加权积分系统,纳入了手指皮肤肿胀、指端损害、雷诺现象、SSc 特异性自身抗体以及甲襞毛细血管镜检查异常等疾病早期关键表现,较 1980 年 ACR 分类标准提高了诊断的灵敏度,保持了原有的特异度^[24],显示出更优的疾病识别能力。2021 年提出的“非常早期系统性硬化症”(very early diagnosis of systemic sclerosis, VEDOSS) 是一个临床概念和风险评估工具^[25],将雷诺现象、抗核抗体、手指肿胀、SSc 特异性自身抗体和甲襞毛细血管异常作为非常早期 SSc 警戒指标,VEDOSS 用于识别具有 SSc 特征但尚未满足 2013 年 ACR/EULAR 分类标准的“疑似”或“前驱”状态患者。尽管 2013 年 ACR/EULAR 分类标准对于 VEDOSS 无法明确诊断,但该标准在不同疾病阶段均表现出良好的诊断性能,为 VEDOSS 人群向确诊 SSc 的演变研究提供了重要参照框架。

证据总结:2 项来自中国的单中心研究(EUSTAR 数据库队列 $n=230$; 观察性队列 $n=115$) 均显示 2013 年 ACR/EULAR SSc 分类标准的灵敏度较 1980 年 ACR 标准显著提高 (94.4%比 72.7%, $P<0.001$; 91.7%比 56.7%, $P<0.05$), 但特异度差异无统计学意义 (97.7%比 93.1%; 94.5%比 100%; $P>0.05$)^[26-27]。一项国外单中心观察性研究($n=304$) 显示 2013 年 ACR/EULAR 分类标准的灵敏度为



79.6%, 而 1980 年标准为 53.3%^[28]。一项横断面单中心研究评估了 VEDOSS 标准的应用性能, 并分析了 VEDOSS 特征组合预测进展为 SSc 的临床价值。研究发现, 与进展为 SSc 关联性最强的是雷诺现象(RP)+手指肿胀(PF)+抗核抗体(ANA)阳性+甲襞毛细血管镜硬皮病模式(scleroderma pattern in nailfold capillaroscopy, SD-NFC)和/或 SSc 特异性抗体组合 (VEDOSS 2 级)[OR (95% CI)=19.52 (4.48, 85.06), $P<0.001$], 其次是 RP+PF+ANA 阳性组合 (VEDOSS 1 级; “危险警示”)(OR =15.45, $P<0.001$)^[29]。一项 VEDOSS 多中心队列研究($n=1\ 150$)评估了 VEDOSS 标准的临床价值^[30], 观察 RP 患者 5 年内进展为 SSc 的发生率, 共 764 例(66.4%)患者符合 VEDOSS 研究的纳入标准; 结果显示, 45.9%的患者完成研究进展评估或 5 年随访, 总体进展率为 52.4%, 基线 ANA 阴性是与 5 年内无进展最密切相关因素, 基线期 SSc 特异性自身抗体阳性和手指肿胀是进展风险最高的组合(94.1%)。

临床问题 2: 在 SSc 诊断后, 是否需要常规筛查有无间质性肺疾病(ILD)? 采用何种方式筛查? 对于有 ILD 的患者, 如何监测 ILD 的进展情况?

推荐意见 2.1: 推荐 SSc 患者诊断后应用胸部高分辨率 CT(HRCT)常规筛查 ILD, 不推荐使用胸部 X 线片筛查 ILD(1C)。

推荐意见 2.2: 推荐基线期同时进行肺功能检查(PFT)(通气+弥散)(1C)。

推荐意见 2.3: 确诊为 SSc-ILD 或有 ILD 进展高风险的患者, 建议前 3~5 年内每 3~6 个月复查 1 次 PFT (通气+弥散), 6~12 个月复查 1 次胸部 HRCT(2D)。

推荐依据: ILD 是 SSc 最常见且最具致死性的内脏并发症^[31]。流行病学显示, 40%~80%的 SSc 患者在 HRCT 上可见 ILD 改变, 其中约 1/3 发展为进展性纤维化性 ILD。ILD 早期可无呼吸道症状(如咳嗽、呼吸困难)和体格检查异常(如 Velcro 啰音), 但有症状 ILD 患者较无症状者肺功能显著下降^[32], 早期识别和干预可以延缓肺功能下降, 改善生存率^[33]。目前 HRCT 是 ILD 确诊的“金标准”, 胸部 X 线无法发现轻度 ILD。2023 年 ACR/CHEST 系统性自身免疫性风湿性疾病(SARDs)患者 ILD 的筛查和监测指南^[34]提出对于 ILD 风险增高的 SARDs 患者, 有条件地建议联合使用胸部 HRCT 和 PFT 予以筛查, 而非单独使用 PFTs。对于 ILD 风险增高的

SARDs 患者, 有条件地反对使用 6 min 步行试验(6MWD)、胸部 X 线片、动态血氧饱和度测试、支气管镜予以筛查, 强烈反对手术肺活检作为筛查手段。多项研究提示^[35-39], 与单独进行 PFT 相比, 联合应用 PFT 和 HRCT 更有助于动态评估 ILD 的病变范围及影像学变化, 从而更敏感地监测疾病进展。2025 年欧洲呼吸学会 (ERS)/EULAR 联合制定 CTD-ILD 临床实践指南^[40]建议 SSc-ILD 患者在基线期进行危险分层{高危——人口学: 老年, 男性, 非裔美国人; 循环标志物: ESR、CRP 升高, 抗 Scl-70 抗体阳性; 肺功能/影像学: 基线 PFT[用力肺活量(FVC), 一氧化碳弥散量(DLCO)]低; HRCT 上 ILD 范围更大; 肺外受累: 近期开始的快速进展的皮肤硬化, 更广泛的皮肤纤维化}, 从而根据分层进行 ILD 进展的监测, 每 1~2 年复查 1 次 HRCT, 若怀疑疾病进展时需立即复查 PFT 和 HRCT。而 2023 年 ACR/CHEST SARDs 指南中未就影像学监测时间给出建议。本指南进行的德尔菲推荐意见调研中, 共 48 位专家参与, 其中 25 位(52.08%)建议每 6 个月复查 1 次, 21 位(43.75%)建议每 12 个月复查 1 次, 共占比 95.83%, 结合中国临床实践中的可操作性及患者潜在获益, 本指南提出了“每 6~12 个月复查 1 次胸部 HRCT”的随诊方案。对于基线无 ILD 患者的筛查频率相关证据有限, 且证据级别较低, 加之患者间存在显著的临床异质性, 目前无明确的筛查频率推荐。

证据总结: 多项观察性研究提示单独依靠肺功能检查不足以早期诊断 ILD。一项前瞻性研究($n=102$)^[41]发现在 SSc 患者中, 64 例(63.0%)在 HRCT 上显示出明显的 ILD, 而只有 27 例(26.0%)患者的 $FVC\%<80\%$ 。在 HRCT 显示明显 ILD 的患者中, 40 例(62.5%)患者的 FVC 值正常, 其中 5 例有严重的功能性隐匿性肺纤维化, 5 例中 2 例所有 PFT 结果均正常, 提示假阴性率高。一项美国早期 SSc 前瞻性注册队列的回顾性研究($n=212$)^[42]中, 54%的患者影像学存在 ILD。以 $FVC\%<80\%$ 为 ILD 诊断标准, 灵敏度 63%, 联合 $FVC\%<80\%$ 或 $DLCO\%<80\%$ 可将预测灵敏度提高到 85%。 $FVC\%<80\%$ 的阴性预测值(NPV)61%, 联合 $FVC\%<80\%$ 或 $DLCO\%<80\%$ 的 NPV 为 70%。一项单中心回顾性研究^[43]共纳入 265 例 SSc 患者, 71%(188/265) 的患者在 HRCT 上发现有影像学 ILD, 其中 31%(59/188)的患者 $FCV\%\geq 80\%$, 而在有效评估人群中 43%(65/



151)的 DLCO% $\geq$ 60%。FVC<80%(灵敏度 0.69, 特异度 0.73)和 DLCO<62%(灵敏度 0.60, 特异度 0.70)是诊断影像学 SSc-ILD 的最佳阈值。FVC 和 DLCO 联合评估 NPV<0.70。一项病例对照研究($n=126$)^[44] 包含了 63 例炎症性风湿性疾病 (IRD)伴 ILD 患者 (ILD 组, SSc 16 例) 和 63 例无 ILD 的 IRD 患者 (非 ILD 组, SSc 19 例), 评估分步式筛查算法在新确诊 IRD 患者中检测早期 ILD 的诊断价值。结果显示 DLCO<80%检测 ILD 的灵敏度最高 (83.6%), 特异度较低 (45.8%), 而胸部 X 线灵敏度很低 (64.2%), 特异度中等 (73.6%)。

一项研究结合 PFT 和 HRCT 构建了 SSc-ILD 预后模型($n=215$)^[45], 以 FVC%(70%)和 HRCT(范围 20%)将 SSc ILD 划分为局限型和广泛型, 该分期较单纯 HRCT (范围 20%界值)[HR (95%CI)=2.48 (1.57, 3.92), $P<0.001$]或 FVC(70%界值)[HR (95%CI)=2.11 (1.34, 3.32), $P=0.001$]更具有鉴别预后的价值 [HR (95%CI)=3.46 (2.19, 5.46), $P<0.001$]。一项 NIH 资助的临床试验留取了随机入组的 162 例 SSc 患者的基线 HRCT, 并与临床特征、肺功能指标和支气管肺泡灌洗液细胞进行比较^[46]。HRCT 显示 92.9%的肺纤维化 (PF), 49.4%的纯磨玻璃影 (pGGO) 和 37.2%的蜂窝状囊肿 (HCs)。HRCT 显示的 PF 程度与 FVC ($r=-0.22$, $P=0.007$), DLCO ($r=-0.44$, $P<0.001$) 和总肺容量 ($r=-0.36$, $P<0.001$) 显著负相关。pGGO 与支气管肺泡灌洗液中急性炎症细胞数量增加呈正相关 ($r=0.28$, $P=0.010$)。一项研究对 SSc 肺研究中安慰剂组患者 ($n=79$) 进行了肺功能下降的相关因素分析^[47], 结果显示按基线 HRCT 纤维化程度分层后, 严重纤维化组的 FVC%年下降率显著更高 (FVC%的年下降为 7.2%, 其他为 2.7%; $P=0.008$)。在严重纤维化组中, 病程相对较短 (0~2 年) 的患者肺功能下降尤为显著 (年下降率 7.0%)。

此外, 已有报道多种检查方法用于 SSc-ILD 的评估与进展预测。血清生物标志物涎液化糖链抗原-6 (KL-6) 在多项回顾性研究中显示出较好的预测价值, KL-6 水平升高及其随访期间的动态变化与 SSc-ILD 进展、肺功能下降密切相关, 并且可作为疾病进展的独立预测因素^[48]。肺超声 (LUS) 作为无创工具, 有研究显示与 HRCT 表现具有较好的相关性, B 线数量及胸膜线异常不仅与肺功能下降相关, 还可用于区分不同 ILD 影像学类型, 并识别

进行性纤维化 ILD^[49-50]。小样本研究中 18 氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像 (18 F-FDG PET/CT) 显示 SSc-ILD 患者肺部代谢活性增加, 且与疾病范围及 DLCO 降低相关^[51]。支气管肺泡灌洗 (BAL) 可识别肺炎并预测肺功能恶化, 且可指导免疫抑制治疗获益, 但不作为筛查或诊断 ILD 方法^[52]。肺活检在部分病例中有助于改变多学科诊疗决策并提高诊断置信度, 但鉴于其在 SSc-ILD 中证据有限、异质性较大且操作风险较高^[53], 不作为常规应用。

一项全球专家调查研究^[54]以电子邮件向 676 名 ACR 成员的风湿病专家以及全球 356 名 SSc 专家发送了一份有关 HRCT 筛查 SSc-ILD 的调查问卷, 76 名 (11%) 风湿病专家、135 名 (38%) SSc 专家做出了回应。51% 的风湿病专家和 66% 的 SSc 专家表示他们会对所有新诊断的 SSc 患者常规检查 HRCT。SSc 专家的 HRCT 筛查实践在全球范围内存在显著差异。常规进行筛查性 HRCT 的 SSc 专家在澳大利亚为 0 (0/5), 加拿大为 33% (2/6), 美国为 60% (28/47), 欧洲为 79% (45/57), 亚洲为 80% (4/5), 拉丁美洲为 100% (7/7)。

临床问题 3: 在 SSc 诊断后, 是否需要及如何筛查有无肺动脉高压 (PAH)? 如何确定 PAH 风险及进行确诊?

推荐意见 3.1: 推荐 SSc 诊断后应用超声心动图筛查 PAH (1C)。

推荐意见 3.2: 可考虑同时进行肺功能 (通气+弥散) 及 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 和/或脑钠肽 (BNP) 检查, 使用 DETECT 算法进行 PAH 风险评估 (2C)。

推荐意见 3.3: 推荐疑诊 PAH 的患者尽早进行右心导管检查明确诊断 (1C)。

推荐依据: SSc 是结缔组织病中发生 PAH 风险最高的疾病, PAH 的存在显著降低了 SSc 患者的生存率^[55-56]。早期 PAH 可完全无症状, 或仅表现为轻微的、非特异性的活动后气短、乏力, 极易被忽视。当出现明显右心功能不全的症状 (如水肿、胸痛、晕厥) 时, 肺动脉压力往往已显著升高, 心功能严重受损, 错失最佳干预时机。

鉴于早期临床识别的困难性, 针对 SSc 人群开展系统化、非侵入性的 PAH 筛查具有重要临床意义。2025 年美国超声心动图学会 (American Society of Echocardiography, ASE) 发布的成人右心



超声评估指南^[57]提出基于超声的右心系统全面评估为筛查高危人群、PAH 分类、风险分层、监测治疗反应和判断预后方面具有重要的诊断价值,有助于改善临床结局。右心导管检查(right heart catheterization, RHC)仍是诊断 PAH 的金标准^[58],但因其具有侵入性,在 SSc 患者的评估中,更需依赖多模态的非侵入性影像学筛查策略。目前提示 SSc-PAH 的非侵入性工具主要是超声心动图,NT-proBNP/BNP 是反映右心负荷和不良预后的独立预测指标,在 PAH 患者中可能升高;肺功能,尤其是 DLCO 在 PAH 中可下降,两者均可作为 PAH 筛查与风险分层的重要补充。在多参数整合筛查策略中,DETECT 算法被证实能有效识别 PAH 高危患者,并指导是否需进一步进行 RHC,从而早期识别 SSc-PAH,同时减少漏诊率^[59-62]。DETECT 算法第一步:基于 6 项临床指标(包括 FVC%/DLCO%比值、毛细血管扩张、抗着丝点抗体、NT-proBNP、尿酸、心电图电轴右偏)计算风险评分。第二步:对第一步中高风险的患者(评分>300),进一步检查超声心动图的右心房面积和三尖瓣反流射流速度(TRV),评估是否需要进一步 RHC 检查(评分>35)。多项研究比较了 3 种不同的 PAH 筛查方法:欧洲心脏病学会(ESC)/ERS,DETECT 和澳大利亚硬皮病兴趣小组(ASIG)算法,显示 DETECT 在 PAH 的早期、精准识别上具有优势^[59-60,63-64]。

证据总结:2014 年一项多中心前瞻性登记研究^[65],纳入 SSc 相关肺动脉高压(SSc-APAH)($n=500$)与非 SSc-CTD-APAH($n=304$),发现既往诊断和新诊断(入组 90 d 内 RHC 诊断的)的 SSc-APAH 组三年生存率分别为 $61.4\% \pm 2.7\%$ 和 $51.2\% \pm 4.0\%$,显著低于非 SSc-CTD-APAH 组($80.9\% \pm 2.7\%$ 和 $76.4\% \pm 4.6\%$, $P<0.001$)。2017 年一项英国研究针对 322 例特发性肺动脉高压(IPAH)和 329 例 SSc-PAH 患者进行比较^[66],发现 IPAH 患者的中位生存期显著优于 SSc-PAH(7.8 年比 3.0 年, $P<0.001$)。一篇荟萃分析纳入了 16 篇文章^[67],共 7 857 例 SSc 患者和 1 140 例 SSc 相关肺高压(PH)患者。SSc 相关 PH 患者的汇总死亡风险高于无 PH 的 SSc 患者 [$HR(95\%CI)=3.12(2.44, 3.98)$]。综上研究均提示早期筛查 SSc PAH 具有重要意义。

经胸超声心动图已成为 PAH 筛查的主要方法,通过测量三尖瓣反流,使用简化的伯努利方程估计右心室收缩压(Rvs P),其诊断 PAH 的灵敏度

约为 83%、特异度约为 72%^[68]。

一项利用系列 PFT 及其他疾病特征来预测短期发生 PAH 风险模型的研究^[69]显示,1 247 例 SSc 患者中 13.6% 出现 PAH。随时间推移,所有 SSc 患者的 DLCO 和一氧化碳转移系数(KCO)均有所下降(每年高达 1.5%),但在 PAH 诊断前的 5~7 年内,其年下降率更高(分别高达每年 4.5% 和 4.8%)。对包含 DLCO、KCO 或 FVC/DLCO 比值的多变量模型进行比较发现,这些指标的绝对值及其前一年的变化量均与 PAH 风险显著相关(KCO 及其变化的 HR 分别为 0.93 和 0.76;DLCO 及其变化的 HR 分别为 0.90 和 0.96;FVC/DLCO 比值及其变化的 HR 分别为 1.08 和 2.01; P 值均 <0.001)。基于 KCO 的模型具有最佳的区分能力(Harrell's C 统计量为 0.903)。BNP/NT-proBNP 是 PAH 日常实践和临床试验中被广泛使用的生物标志物。一项研究测量了来自 4 个临床分组 SSc 患者的 NT-proBNP 水平^[70]:一组为 RHC 确诊且尚未开始 PAH 治疗的 SSc-PAH 患者,一组基于经胸超声心动图判断为 SSc-PAH 高危患者,一组为 ILD 患者以及一组无心肺并发症的 SSc 对照组。结果显示与其他组别相比,PAH 组的 NT-proBNP 水平最高 ($P<0.001$),高危组的 NT-proBNP 水平也高于对照组 ($P<0.001$)。NT-proBNP 与经胸超声心动图测得的收缩期肺动脉压(PAP)呈正相关 ($P<0.001$),与 RHC 测得的平均 PAP ($P=0.013$)、肺血管阻力 ($P=0.005$) 以及平均右心房压 ($P=0.006$) 也呈正相关。一个复合模型(即若患者 NT-proBNP ≥ 209.8 pg/ml, 和/或校正后的 DLCO (DLCO_{corr})% $<70.3\%$ 且 FVC%/DLCO_{corr}% 比值 ≥ 1.82 , 则筛查为阳性)对 SSc-PAH 的灵敏度为 100%, 特异度为 77.8%。BNP/NT-proBNP 水平与心肌功能障碍相关,并在诊断和随访评估中提供预后参考信息^[69-72]。

一项国际性横断面研究纳入 PAH 高风险的成年 SSc 患者(SSc 病程 >3 年且 DLCO% $<60\%$),开展一系列全面的非侵入性评估,随后进行诊断性 RHC。结果显示,在 466 例 PAH 高风险 SSc 患者中,有 87 例(19%)经 RHC 确诊为 PAH,且多数患者病情轻微(64% 为 WHO 功能分级 I/II 级)。DETECT 算法对 62% 的患者进行 RHC(转诊率),漏诊了 4% 的 PAH 患者(假阴性)。相比之下,若将 ESC/ERS 指南应用于该研究人群,虽 RHC 转诊率为 40%,但漏诊率高达 29%^[72]。2025 年一项观察性



研究^[59],回顾性纳入符合 2013 年 ACR/EULAR SSc 分类标准以及有 DETECT 算法和 2015 年 ESC/ERS 超声心动图标准进行 PAH 筛查所需完整数据的患者,随访 5 年。结果显示与 ESC/ERS 标准相比,DETECT 算法的特异度和阳性预测值(PPV)较低($P<0.001$),但灵敏度和 NPV 较高($P<0.001$)。基线期 DETECT 筛查结果为阴性的 SSc 患者,在 5 年随访期间发展为 PAH 的可能性极低 [$OR(95\%CI)=0.15(0.10,0.60),P<0.0001$]。DETECT 研究的事后分析^[60]评估了 DETECT 算法在识别 2022 ESC/ERS 指南中定义的 PAH 高风险患者中的作用,并与已知的 DETECT 算法在 2014 年定义的 PAH 中的表现进行了描述性比较。结果显示与 2014 年定义的 PAH (95.8%) 相比,DETECT 证实按照 2022 年 ESC/ERS 定义的 PAH 高风险患者的灵敏度较低(88.2%),特异度从 47.8%提高到 50.8%。一项研究比较了 3 种不同的 PAH 筛查方法^[63]:ESC/ERS、DETECT 和 ASIG 算法,对连续纳入的无 PH 史 SSc 患者($n=81$)均进行 PAH 筛查,共 35 例患者需要进行 RHC,其中 ESC/ERS 为 15 例(18.5%),DETECT 为 27 例(33.3%),ASIG 为 25 例(31%)。而另一项研究也同样使用上述 3 种 SSc PAH 筛查模型进行预测准确性比较^[64],结果显示 DETECT 和 ASIG 算法在预测 PAH 方面表现相同,灵敏度和阴性预测值为 100%。而 ESC/ERS 指南灵敏度达 96.3%,但阴性预测值仅为 91%。

临床问题 4:如何评估 SSc 患者的疾病活动性?

推荐意见 4.1: 推荐采用改良 Rodnan 皮肤评分(mRSS)评估 SSc 患者皮肤硬化的活动性(1C)。

推荐意见 4.2: 可考虑采用欧洲硬皮病研究组修订的活动指数(EUSTAR-AI)和硬皮病临床试验联盟发布的 SSc 活动指数(SCTC-AI)综合评估 SSc 疾病活动度(2D)。

推荐依据: 皮肤增厚变硬是 SSc 最典型的临床表现,皮肤硬化程度可作为评估 SSc 患者疾病活动度、严重程度和死亡率的替代指标。mRSS 是衡量皮肤硬化程度的量化指标,已成为目前公认的 SSc 皮肤病变评估工具^[3,73-75]。在 SSc 临床试验中,mRSS 常作为研究的主要或次要结局指标之一,且对病情变化具有良好的反应性。目前尚无公认的全面反映 SSc 疾病活动度的评价工具,亦无标准化的国际指南指导 SSc 患者的随访评估。现有多工具可用于 SSc 疾病活动度评估,包括

EUSTAR-AI、12 分活动指数(12-point AI)和 SCTC-AI;EUSTAR-AI 因可操作性强、数据充分,仍是目前临床和研究的首选,但需注意其评估器官受累的局限性;12-point AI 可用于肺受累突出的患者;SCTC-AI 潜力大,但需更多的前瞻性研究验证其可行性。此外,ACR-CRISS 是 ACR 提出的,针对早期(病程 ≤ 5 年)弥漫性皮肤型 SSc(dcSSc)患者临床试验设计的反应指数,能够有效区分活性药物治疗与安慰剂治疗的效果。

证据总结: 一项回顾性研究评估青霉胺治疗对早期 dcSSc 的影响,首次提出一种半定量皮肤评分工具 Rodnan 评分^[76]。但是在临床应用中,不同研究者对部分评估区域(如颈部、肩部、乳房等)的触诊判断难以达成共识,影响了测量结果的一致性和可比性。因此,mRSS 剔除了 9 个易产生分歧的区域,最终确定 17 个核心评估区域,覆盖四肢、面部、胸腹部等 SSc 皮肤高发受累部位,既保证评估的全面性,又降低评估者差异;并简化评分量表,将初始的每区域 0~4 分制调整为 0~3 分制^[77]。mRSS 符合风湿病临床试验结果评估(outcomes measures in rheumatology,OMERACT)工作组的真实性、区分度和可行性标准^[78]。研究证实 mRSS 评分与皮肤活检(金标准)存在强正相关^[76],与超声、硬度计等工具评估也存在显著关联^[78]。此外,mRSS 可有效区分治疗组与安慰剂组。在 dcSSc 患者中,mRSS 能够有效区分甲氨蝶呤治疗组与安慰剂组的疗效差异^[79]。在自体干细胞移植研究中,mRSS 同样显示出改善趋势^[80]。mRSS 已成为 SSc 皮肤厚度评估的“金标准”,并被正式纳入 SSc 临床试验的核心结局指标体系,成为全球范围内评估 SSc 皮肤病变严重程度、监测疾病进展及评价治疗效果的工具。

欧洲硬皮病研究组活动指数(EScSG-AI)是首个提出的 SSc 疾病活动指数评估工具。2001 年,EScSG 对来自欧洲 19 个中心 290 例 SSc 患者的临床数据进行分析筛选,确定了 11 项疾病活动度变量,每个变量的权重在 0.5~2.0,总评分范围为 0~10 分,并针对 SSc 不同亚型设计了 3 套独立指数(dcSSc 为 4 项变量,lcSSc 为 7 项变量,所有 SSc 为 10 项变量)分别对应不同的患者群体^[81]。EScSG 对该指数进行了构建效度的外部验证,发现仅所有 SSc 指数与外部专家评价呈显著相关(相关系数 $r=0.530\sim 0.712, P\leq 0.003$),dcSSc 指数和 lcSSc 指数



评估的可靠性较差。加拿大 SSc 研究组队列对该指数进行了标准效度的外部验证呈中等程度相关($r=0.375, P<0.001$)^[82-83]。但后续研究发现低补体血症这一指标不能反映 SSc 疾病活动性^[84-86],且该工具对 SSc 疾病未来结局的预测效度有限^[87]。

2017 年, EUSTAR 修订了 EScSG-AI, 制订了 EUSTAR-AI^[88]。该指数剔除有争议的“低补体”“硬肿症”“关节炎”3 项指标, 新增“肌腱摩擦音”和“CRP>10 mg/L”; 同时将“总皮肤评分(TSS)”替换为“mRSS”。EUSTAR-AI 适用于所有 SSc 亚型(包括弥漫型、局限型及早/晚期患者), 评估指标包括患者报告的过去 1 个月皮肤受累加重情况、指端溃疡、mRSS (>18 分)、肌腱摩擦音、CRP 升高以及 DLCO%<70%。在推导队列($n=97$)中, 评分 ≥ 2.5 分定义为疾病活动, 其灵敏度(95%CI)为 80%(64.4%, 90.9%), 特异度(95%CI)为 91.2%(80.7%, 97.1%)。验证队列($n=60$)中, 评分 ≥ 2.5 识别活动期的灵敏度(95%CI)为 73.9%(51.6%, 89.8%), 特异度(95%CI)为 78.3%(61.8%, 90.2%); 而采用 EScSG-AI ≥ 3 分识别出活动期的灵敏度为 73.9%, 特异度为 78.3%。一项 EUSTAR 的回顾性队列研究($n=549$)对比评估了 EScSG-AI 与 EUSTAR-AI 在预测 SSc 患者短期(2 年)疾病进展严重程度方面的价值。结果显示, 在预测 SSc 患者短期疾病总体进展及肺、心脏、皮肤、外周血管等关键器官的进展方面, EUSTAR-AI 的有效性($OR=1.43, P=0.002$)显著优于 EScSG-AI ($OR=0.98, P=0.92$)^[89], 且 EUSTAR-AI 与医师整体评估(PhGA)评分中度相关($r=0.42, P<0.001$)^[90]。但是, EUSTAR-AI 未纳入 PAH、心脏受累、肾危象等, DLCO%<70% 等指标更倾向反映器官损伤而非活动性, 对早期或轻微活动的评估能力有限, 且在外部队列中灵敏度降至 53.28%(特异度 80.65%)^[90]。

鉴于 EScSG-AI 在评估肺血管系统受累方面的局限性, Minier 等^[91]提出了 12-point AI。12-point AI 仅在一项单中心随访研究($n=91$)中显示与 3 年后肺功能指标(FVC、DLCO)呈负相关(FVC: $r=-0.518$, DLCO: $r=-0.604, P$ 均 <0.001), 适用于合并 ILD 或 PAH 的患者。由于该评估指标数量多(12 项), 部分需纵向随访数据(如 1 年肺功能变化), 临床应用繁琐, 且尚无独立外部队列验证, 灵敏度和特异度尚不明确, 未被广泛采用^[87]。

2024 年, SSc 临床试验联盟(SCTC)首次将 SSc

的疾病活动度定义为:“在 SSc 患者中, 可随时间推移和/或通过有效治疗实现逆转或得到控制的疾病相关特征”。基于澳大利亚 SSc 队列(ASCS, $n=1\ 254$), SCTC 发布一项新的 SSc 疾病活动指数 SCTC-AI^[92]。该指数含 9 个系统(皮肤、血管、肌肉骨骼、呼吸、肺血管、心脏、肾脏、胃肠道、全身症状)24 个条目, 每个条目的加权分数相加后总分为 140 分。SCTC-AI 还利用 ASCS (衍生队列, $n=1\ 765$, 中位随访 5.02 年)和加拿大硬皮病研究组(CSRG, $n=1\ 103$, 中位随访 4.10 年)队列进行了验证。结果显示:①在 ASCS 队列中, SCTC-AI 对死亡率、躯体功能、健康状态、损伤及疾病严重程度均具有良好的区分能力。根据基线 SCTC-AI, 划分为低(评分 ≤ 3 分)、中(评分 4~8 分)、高(评分 ≥ 9 分)疾病活动度。高疾病活动度患者预后最差。②在 CSRG 验证队列中, SCTC-AI 评分升高与死亡、躯体功能、健康状态、损伤程度及疾病严重程度相关。③无论是在 ASCS 还是 CSRG, SCTC-AI 的有效性均与 EUSTAR-AI 相当。SCTC-AI 首次纳入心脏、肾脏、胃肠道系统, 更符合 SSc 多系统受累的特点。但部分项目检查复杂(如心脏 MRI、胃肠动力检测), 临床常规应用成本高、耗时久, 且目前仅有回顾性验证, 仍需进一步研究充分验证并确认该指数的结构效度和区分效度。

ACR-CRISS 是 ACR 提出的, 针对早期 dcSSc (病程 ≤ 5 年)患者临床试验设计的反应指数^[93]。该指数不适用于局限型或病程>5 年的患者。ACR-CRISS 的改善评分范围为 0.0(无改善)至 1.0(显著改善), 高 CRISS 应答(评分 ≥ 0.6)与 1 年内 ILD 进展风险降低($OR=0.32, P=0.01$)相关。在多项前瞻性 RCTs 研究中, ACR-CRISS 能够有效区分活性药物治疗与安慰剂治疗的效果^[94-98], 但由于 ACR-CRISS 是一种复合终点, 可能会出现单一核心指标主导整体反应的情况, 无法清晰地体现出治疗对其他一项或多项核心指标的益处^[99]。此外, ACR-CRISS 在安慰剂组和活性药物治疗组中存在天花板效应^[100]。

临床问题 5: SSc 患者出现雷诺现象(RP)和指溃疡(DUs)时, 血管扩张药物如何选择?

推荐意见 5.1: 推荐二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCBs)作为 SSc 相关雷诺现象的一线治疗药物(1B)。

推荐意见 5.2: SSc 患者 RP 持续存在或发生



DUs, 推荐使用 5 型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5i, 如西地那非或他达拉非)(1B)。

推荐意见 5.3: 建议应用波生坦预防 SSc 患者新发 DUs(2C)。

推荐依据: RP 在 SSc 患者中发生率高, 通常是疾病的首表现^[101]。RP 可影响 SSc 患者的手部功能, 严重时可出现 DUs^[102-103]。目前针对 RP 的治疗包括药物治疗和非药物治疗(如保暖), 患者预测 RP 发生的能力有限, 高风险时期可考虑预防性定期服药^[104]。钙通道阻滞剂(CCBs)是治疗 RP 的一线药物^[6]。长期使用 CCBs 患者耐受性较好, 常见不良反应为头痛、头晕、恶心、心悸和踝部水肿^[105]。需从小剂量开始, 缓释剂型可减少血压波动。由于二氢吡啶类 CCBs 对血管平滑肌具有高选择性, 且起效快, 因此应用更广泛, 大多数试验以硝苯地平为研究对象。而非二氢吡啶类 CCBs 主要作用于心脏传导系统, 相关研究数据较少, 无法充分验证其疗效, 不常规用于 RP 治疗^[106-107]。部分研究显示 PDE5i 和静脉伊洛前列素在预防新发 DUs 和促进现有 DUs 愈合方面有一定的疗效。内皮素受体拮抗剂(ERA)波生坦能有效预防新发 DUs, 其他 ERAs 对预防新发 DUs 的疗效尚不明确。

证据总结: (1)CCBs: 一项系统综述共纳入 38 项 RCTs、982 例受试者^[108]。其中 9 项试验纳入原发性 RP($n=365$), 5 项试验纳入继发性 RP($n=63$), 其余研究纳入原发性和继发性 RP 患者($n=554$)。当同时考虑原发性和继发性 RP 时, 基于 23 项试验, 528 例受试者的中等质量证据表明, CCBs(使用 2~20 周)较安慰剂可显著降低 RP 发作频率, 每周平均减少 6 次[加权平均差(WMD)(95%CI)=6.13(6.60, 5.67); $P=98\%$]。来自 6 项试验($n=69$)的低质量证据(因不精确和不一致而降级)表明, CCBs 和安慰剂对 RP 发作持续时间的影响在统计学或临床意义上均无差异[WMD(95%CI)=-1.67(-3.29~0)min]。基于 16 项试验($n=415$)的中等质量证据(因不一致而降级)显示, CCBs 有助于降低 RP 发作的严重程度[WMD 10 cm VAS 评分(95%CI)=-0.62(-0.72, 0.51)cm]。低质量证据显示患者评估的 RP 疼痛的改善在 CCBs 类药物更优[WMD(95%CI)=-1.47(-2.21, -0.47)cm]。另一项前瞻性随机双盲交叉试验评估了地尔硫卓治疗 RP 的疗效。共纳入 16 例患者, 其中 7 例 SSc, 6 例特发性 RP, 2 例类风湿关节炎, 1 例系统性红斑狼疮。结果

显示地尔硫卓对特发性 RP 疗效显著, 但对继发性 RP 的发作频率和严重性与安慰剂比较差异无统计学意义^[109]。目前缺乏大型研究评估 CCBs 在预防和治疗 DUs 的疗效。一项单盲前瞻性研究纳入 4 例 SSc 合并 DUs 患者, 硝苯地平(20 mg×4 次/d)平均治疗 12.75 个月(范围 7~22 个月), DUs 平均数量从基线期 7.25 个(范围 6~10)下降至 2.7 个(范围 2.3~3.1)^[110]。一项随机双盲对照研究纳入 23 例 SSc 合并 RP 患者, 12 例接受静脉伊洛前列素+口服安慰剂治疗, 11 例口服硝苯地平(30 mg/d, 4 周后 60 mg/d)+静脉安慰剂治疗。观察 16 周, 2 种药物均能减少 DUs 数量(伊洛前列素从 3.5 ± 1.6 降至 0.6 ± 0.3 , 硝苯地平从 4.3 ± 0.8 降至 1.4 ± 0.5)^[111]。

(2)PDE5i: 一项系统综述评估 PDE5i 与安慰剂对比治疗 RP 的疗效和不良反应, 共纳入 9 项随机对照临床试验, 411 例受试者(多为继发 SSc 的 RP)。其中 6 项为交叉设计, 3 项为平行设计, 涉及 4 种 PDE5i(他达拉非 4 项, 西地那非 3 项, 伐地那非 1 项, “PF-00489791”1 项), 研究持续时间 4~8 周不等^[112]。结果表明, PDE5i 能降低 RP 每周平均发作次数 3 次[平均差(mean difference, MD)=3.07, 95%CI: 5.15, 1.00; 8 项研究; 低质量证据]; 缩短 RP 每天发作持续时间 5 min[MD(95%CI)=5.31(8.90, 1.71)min; 8 项研究; 低质量证据]。仅一项极低质量研究($n=8$)显示, PDE5i 组 VAS 评估的 RP 严重性较安慰剂组降低 20%[1.6 比 3.7; MD(95%CI)=2.1(2.7, 1.4); 极低质量证据]。在减轻 RP 发作的疼痛方面, PDE5i 与安慰剂相比差异无统计学意义[3.0 比 2.9; MD(95%CI)=0.10(0.78, 0.57); 4 项研究]。但与安慰剂相比, PDE5i 组的患者整体评估改善 36%[9.2 比 5.6; MD(95%CI)=3.59(4.45, 2.73); 1 项研究, 24 例受试者; 低质量证据]。此外, 对其中 2 项平行设计研究的分析显示, PDE5i 组患者 DUs 愈合的汇总风险比(RR)(95%CI)=2.12(1.05, 4.26), 提示 PDE5i 治疗组患者的溃疡愈合率高于安慰剂组。一项随机双盲交叉设计试验($n=25$), 针对 SSc 和混合性结缔组织病(MCTD)患者的难治性 RP(经过血管扩张剂治疗仍每周发作≥4 次)加用他达拉非(隔日 20 mg)或者安慰剂治疗 6 周, 洗脱 7 d 后交换。与基线相比, 他达拉非治疗显著降低 RP 日均发作频率[(3.47 ± 0.34)次降至 (2.29 ± 0.29)次, $P<0.001$]、日均持续时间[(46.34 ± 7.68)min 降至 (33.81 ± 7.89)min, $P<0.0005$], 并改



善 RP 病情评分(从 5.28 ± 0.44 降至 3.86 ± 0.46 , $P < 0.001$), 而安慰剂组上述指标与基线差异无统计学意义。他达拉非组 24 处 DUs 100% 愈合, 安慰剂组 13 处溃疡中仅 3 处愈合 ($P < 0.001$)。同时他达拉非组仅报告 1 处新发溃疡, 安慰剂组报告 13 处新发溃疡 ($P = 0.0005$)^[113]。PDE5i 长期使用(1 年)患者耐受性良好, 头痛、面部潮红等副作用随用药时间延长逐渐减轻(发生率从治疗初期 30% 降至 12 个月时 15%)。

(3) 内皮素受体拮抗剂 (ERA): 2 项高质量 RCTs (RAPIDS-1 和 RAPIDS-2) 评价了波生坦对 SSc 患者 DUs 的预防效果及促 DUs 愈合作用。这 2 项研究均以 2 次/d, 每次 62.5 mg 波生坦或安慰剂开始, 治疗 4 周; 后续剂量增加至 2 次/d, 每次 125 mg, 治疗时长有所差异, RAPIDS-1 继续治疗 12 周, RAPIDS-2 继续治疗 20 周。两项研究均未观察到波生坦对现有溃疡愈合的促进作用 (RAPIDS-1: $P > 0.05$; RAPIDS-2: $P = 0.063$)^[114-115]。对 RAPIDS-1 和 RAPIDS-2 的荟萃分析显示, 波生坦在预防 DUs 方面效果显著, 患者平均新发 DUs 数显著减少 [$SMD(95\%CI) = -0.34(-0.57, -0.11)$, $P = 0.004$]。对于基线时存在多发 DUs (≥ 4 个) 的患者, 波生坦疗效更为突出 [效应量 (ES) ($95\%CI$) = $-0.52(-1.01, -0.02)$]; 而基线时 DUs 数量较少的患者, 其 ES ($95\%CI$) = $-0.08(-0.04, -0.28)$ ^[116]。一项开放标签的前瞻性探索性研究纳入 20 例基线 ≥ 1 处 DUs 的 SSc 患者, 安立生坦 (10 mg/d) 治疗 24 周。结果显示, 16 例患者完成研究, 人均 DUs 从 3.1 ± 2.1 降至 1.3 ± 1.6 ($P = 0.004$), DUs 平均最大直径从 (3.3 ± 1.6) mm 降至 (0.1 ± 0.3) mm ($P < 0.001$), 88% (14/16) 的患者基线 DUs 完全愈合; 24 周内人均新发 DUs 3.2 处; 第 24 周前 4 周内新发 DUs 数量与治疗前相比差异无统计学意义 (0.44 ± 0.81 比 0.45 ± 0.69), 但安立生坦治疗期间新发 DUs 直径较小 (平均直径 0.5~3.9 mm)^[117]。2 项国际多中心随机双盲安慰剂对照实验 (DUAL1, $n = 289$ 和 DUAL2, $n = 265$) 评估了马昔腾坦对 SSc 合并 DUs 患者的疗效, 结果显示与安慰剂对比, 马昔腾坦 3 mg 和 10 mg 组在 16 周时并未减少新发 DU ($P = 0.36 \sim 0.71$)^[118]。另一项前瞻性多中心观察性队列研究对比了 ERAs 与 PDE5i 治疗 SSc 相关 DUs 的疗效 ($n = 63$)。结果显示: ERAs 与 PDE5i 在 DU 愈合时间上差异无统计学意义, 未校正模型时 $HR(95\%CI) = 0.75(0.35,$

$1.64)$, $P = 0.47$; 校正年龄、性别、CCB 使用情况、基线 DUs 总数及主要溃疡面积后, $HR(95\%CI) = 0.80(0.36, 1.78)$, $P = 0.59$ 。但与 PDE5i 组相比, ERAs 组新发 DUs 的风险降低, 未校正模型时 $HR(95\%CI) = 0.39(0.16, 0.93)$, $P = 0.03$; 校正模型后 $HR(95\%CI) = 0.32(0.13, 0.81)$, $P = 0.02$ ^[119]。

此外, 也有研究报道前列环素类似物, 静脉伊洛前列素可显著降低 RP 严重程度、促进 DUs 愈合、预防新发 DUs, 但口服制剂未见显著差异^[120-124]。

临床问题 6: 对于 SSc 患者的皮肤硬化, 应选择何种免疫抑制治疗?

推荐意见 6.1: 建议根据 SSc 疾病亚型(弥漫型/局限型)、疾病病程(早期/晚期)、皮肤病变严重程度及进展速度等情况选择合适的免疫抑制药物(2C)。

推荐意见 6.2: 推荐甲氨蝶呤(MTX)作为治疗 SSc 皮肤硬化的一线免疫抑制剂(1B)。

推荐意见 6.3: 推荐根据患者全身情况选择吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺、利妥昔单抗治疗(1C)。

推荐意见 6.4: 建议难治或严重患者可考虑托珠单抗或 Janus 激酶(JAK)抑制剂(2C)。

推荐意见 6.5: 建议皮肤硬化进展迅速的严重患者可考虑自体造血干细胞移植, 需警惕治疗相关不良反应(2C)。

推荐依据: 目前尚无获批治疗 SSc 皮肤硬化的药物。多项随机对照试验、观察性研究以及系统综述显示多种免疫抑制剂和生物制剂治疗皮肤硬化可能有效。RCT 显示 MTX 对皮肤硬化有益; MMF 与环磷酰胺(CTX)均可改善皮肤评分, 且效果相当, 前者耐受性更优; CTX 虽能改善皮肤厚度评分, 且静脉与口服给药疗效相当, 但存在停药后疗效易消失、不良反应多(如口服时白细胞减少发生率高, 静脉组严重不良事件多)等问题; 多项研究证实利妥昔单抗能显著改善 mRSS 评分, 严重不良事件发生率低于 CTX; 托珠单抗治疗皮肤硬化有获益趋势且安全性良好, 但现有证据不支持作为一线治疗; 小型研究证实 JAK 抑制剂(如托法替布、巴瑞替尼)降低 mRSS 评分有效, 起效快、应答率高且安全性较好, 有应用潜力。自体造血干细胞移植对快速进展型 dcSSc 皮肤受累疗效显著, 但早期治疗相关死亡率高, 需严格评估风险-获益并筛选合适的患者。此外, 也有小样本、低级别研究结果



显示,钙调磷酸酶抑制剂(尤其是环孢素)对 SSc 患者的皮肤硬化有潜在治疗效果,但需谨慎评估肾损伤风险。

证据总结:一项 24 周随机双盲,随后 24 周观察的试验比较 MTX 和安慰剂治疗 SSc 的疗效^[79]。共纳入 29 例 SSc 患者,MTX 每周 15 mg 或安慰剂注射;24 周后进入观察阶段,应答良好的患者继续采用相同方案治疗 24 周,安慰剂组应答不佳的患者转而接受 MTX 每周 15 mg 进一步治疗,对 MTX 每周 15 mg 应答不佳的患者则将剂量增加至 25 mg。结果显示:24 周时,MTX 组 53%(8/15)的患者达到预设有效标准,显著高于安慰剂组的 10%(1/10) ($P=0.03$);意向性分析显示 MTX 组总皮肤评分 ($P=0.06$)改善更优。另一项多中心随机双盲安慰剂对照试验纳入了 71 例病程<3 年的早期 dcSSc 患者(MTX 组 35 例,安慰剂 36 例)治疗 12 个月^[125]。基线期 2 组皮肤评分差异无统计学意义,研究结束时,MTX 组轻度优势[mRSS 21.4 ± 2.8 比 26.3 ± 2.1 , $P<0.171$;加州大学洛杉矶分校皮肤评分(UCLA) 8.8 ± 1.2 比 11.0 ± 0.9 , $P<0.15$]。从基线到 12 个月评分改变的组间差异显示,MTX 组在皮肤评分方面疗效更优(mRSS -4.3 比 1.8 , $P<0.009$;UCLA 评分 -1.2 比 1.2 , $P<0.02$),但组间差异较小,且排除假阴性结果的效力仅为 50%。Johnson 等^[126]对该研究采用贝叶斯分析方法,显示在改善 mRSS 评分和 UCLA 评分方面,MTX 相对安慰剂的获益概率分别为 94%和 96%,进一步证实了 MTX (相较于安慰剂)对 SSc 皮肤硬化的有效性。

一项随机对照双盲平行组试验(Scleroderma Lung Study II, SLS II)^[127-128],纳入 142 例 SSc-ILD 患者,比较 MMF 3 g/d 持续治疗 24 个月与口服 CTX($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,12 个月治疗+12 个月安慰剂)的疗效。事后分析显示,2 组患者 24 个月时 mRSS 评分均显著降低(MMF 组: -4.90 分,95%CI $(-6.4,-3.4)$;CTX 组: -5.35 分,95%CI $(-6.9,-3.8)$),2 组间差异无统计学意义[差值(95%CI) $=0.45(-1.7,2.6)$]且 MMF 组白细胞减少发生率显著低于 CTX 组(4 例比 30 例, $P<0.05$),耐受性更优。

硬皮病肺研究 I (Scleroderma Lung Study I, SLS I)是一项多中心随机双盲安慰剂对照试验^[129],纳入 158 例合并 ILD 的 SSc 患者,口服 CTX($\leq 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)或安慰剂治疗 12 个月。结果显示皮肤厚度评分在 CTX 组下降 -3.6 ± 0.8 ,显著优于安慰

剂组 -0.9 ± 1.2 ($P<0.05$)。停药后随访 2 年的结果显示,CTX 对 SSc 患者皮肤厚度的改善效应在 1 年治疗期内逐步增强,停药后 6 个月达到峰值,18~24 个月时与安慰剂组的差异消失($P=0.23$)^[130]。亚组分析进一步发现,基线 mRSS 评分 ≥ 23 (重度皮肤硬化)的患者,18 个月时经安慰剂校正后的 mRSS 平均降低 5.4 分($P=0.008$),而基线 mRSS <23 分的亚组,同期 mRSS 仅降低 1.1 分($P=0.488$)^[131]。另一项间接对比研究分别纳入了 EUSTAR 数据库和 SLS I、SLS II 研究的 302 例 SSc 患者,均需至少接受 6 个月 CTX 治疗并完成 12 个月随访,间接对比分析了静脉注射 CTX($n=153$)与口服 CTX($n=149$)治疗 SSc 的疗效。结果显示 2 种给药方式在疗效(FVC%、DLCO% 及 mRSS 的变化)方面差异无统计学意义;但安全性存在差异,治疗结束时,口服 CTX 组患者白细胞减少(22.1%比 1.3%, $P<0.001$)、出血性膀胱炎(5.5%比 0.0%, $P=0.011$)和脱发(19.5%比 1.3%, $P<0.001$)发生率更高,而随访期间静脉注射 CTX 组严重不良事件(19.3%比 9.4%, $P=0.025$)和需要氧疗(14%比 5%, $P=0.049$)的比例更高^[132]。一项欧洲前瞻性 SSc 多中心观察性队列研究(ESOS),纳入 326 例早期 dcSSc 患者,比较 MTX($n=65$)、MMF($n=118$)、CTX($n=87$)及未使用免疫抑制药($n=56$)的疗效,结果显示,4 组患者 12 个月时 mRSS 均有显著改善,但组间差异无统计学意义[MTX: $-4.0(-5.2,-2.7)$;MMF: $-4.1(-5.3,-2.9)$;CTX: $-3.3(-4.9,-1.7)$;未使用免疫抑制剂: $-2.2(-4.0,-0.3)$];组间差异无统计学意义 $P=0.346$]^[133]。考虑到 CTX 的不良反应,EULAR 在更新的 SSc 治疗推荐中并未把 CTX 放在一线治疗推荐^[6]。

FaSScinate 试验是一项 2 期随机对照研究,纳入 87 例病程 ≤ 5 年的炎症性 dcSSc 患者,分别接受托珠单抗皮下注射(每周 162 mg, $n=43$)或安慰剂治疗。48 周时,托珠单抗组 mRSS 较基线平均变化为 -6.33 ,安慰剂组为 -2.77 ,组间差异无统计学意义[差值(95%CI) $=-3.55(-7.23,0.12)$, $P=0.0579$]^[97]。focuSSced 试验是一项多中心 3 期随机双盲安慰剂对照研究,纳入 212 例早期 dcSSc 患者分别接受托珠单抗皮下注射(每周 162 mg, $n=105$)或安慰剂($n=107$)治疗。48 周时,托珠单抗组 mRSS 平均变化值为 -6.14 ,安慰剂组为 -4.41 ,调整后组间差异无统计学意义[差值(95%CI) $=-1.73(-3.78,0.32)$],



$P=0.10$]^[96]。48 周后所有患者均进入开放标签托珠单抗治疗(分为安慰剂-托珠单抗组和持续托珠单抗组),96 周时 82/107 例(76.6%)和 85/105 例(81.0%)患者完成随访^[134]。结果显示,2 组 mRSS 较基线均持续改善[安慰剂-托珠单抗组(95%CI)为-8.4(-10.0,-6.8);持续托珠单抗组(95%CI)为-9.6(-10.9,-8.4)]。

DESIREs 研究是一项双盲随机安慰剂对照试验,56 例 mRSS ≥ 10 的 SSc 患者,随机分配至 RTX 治疗(375 mg/m²,每周 1 次,共 4 周)和安慰剂治疗组^[135]。结果显示,24 周时 RTX 组 mRSS 绝对改善显著优于安慰剂组 [-6.20 比 2.14,MD(95%CI)=-8.44(-11.00,-5.88), $P<0.0001$],并且在治疗 4 周时已出现差异有统计学意义[RTX 组-1.41 比安慰剂组 0.14,MD(95%CI)=-1.55(-2.85,-0.24), $P=0.021$]。2 组在不良事件方面相似。为评估 RTX 重复给药治疗的长期疗效与安全性,完成 DESIREs 试验 24 周双盲期(RTX 组或安慰剂组)治疗的 SSc 患者,进入开放标签延长期,继续接受第 2 疗程 RTX(375 mg/m²,每周 1 次 $\times$ 4 周)^[136]。结果显示,RTX-RTX 组 mRSS 从基线至 48 周持续改善(24 周:-5.81 $\pm$ 3.16;48 周:-8.88 $\pm$ 3.10),安慰剂-RTX 组 mRSS 在 24 周恶化(2.14 $\pm$ 5.51),但在 48 周显著改善(-6.05 $\pm$ 4.43)。开放标签期内,RTX-RTX 组和安慰剂-RTX 组各有 1 例患者发生 1 次严重不良事件(分别为胆管炎和肺炎球菌性肺炎),随访期间无死亡病例。印度一项单中心随机对照试验纳入 60 例 SSc 患者,随机分配至 RTX 组(第 0、15 天各静脉注射 1 000 mg, $n=30$)和 CTX(每月静脉注射 500 mg/m², $n=30$)组,6 个月后 RTX 组 mRSS 从 21.77 $\pm$ 9.86 降至 12.10 $\pm$ 10.14(改善 9.67),显著优于 CTX 组(从 23.83 $\pm$ 9.28 降至 18.33 $\pm$ 7.69,改善 5.5, $P=0.001$)。且 RTX 组严重不良事件发生率更低(30%比 70%, $P=0.02$)^[137]。

一项前瞻性、2 组平行对照设计、开放标签试点研究纳入 66 例病程 ≤ 5 年、mRSS 10~30 分的 SSc 患者,随机分为托法替布组(TOF)(5 mg,2 次/d, $n=33$)和 MTX 组(每周 10 mg, $n=33$)。结果显示,治疗 52 周后,TOF 组在降低 mRSS [-13.0 $\pm$ 3.48 比 -2.57 $\pm$ 2.88,MD(95%CI)=-10.42%(-11.99%,-8.85%), $P<0.001$]和超声皮肤厚度 [(-0.31 $\pm$ 0.11)mm 比 (-0.075 $\pm$ 0.22)mm,MD(95%CI)=-0.235(-0.27,-0.19)mm, $P<0.001$] 方面显著优于 MTX 组,2 组不良事

件发生率无显著差异^[138]。一项单中心、前瞻性观察研究纳入 10 例接受 TOF(5 mg $\times$ 2 次/d)治疗的难治性 dcSSc 中国患者,并以 12 例接受传统免疫抑制剂(如 CTX、MMF)治疗的 dcSSc 患者作为历史对照组^[139]。结果显示,TOF 治疗后第 1 个月 mRSS 即显著改善[平均降低 3.7 分,95%CI(1.88,5.52), $P=0.001$],治疗 6 个月时 mRSS 平均降低 10.0 分[95%CI(5.26,14.74)],显著优于对照组的 4.1 分[95%CI(0.73,7.49), $P=0.026$];且 TOF 组起效时间显著短于对照组($P=0.015$),2 组在 1 个月的应答率为 20%(2/10)比 0%(0/12)、3 个月 60%(6/10)比 16.7%(2/12)。仅 1 例患者出现上呼吸道感染。另一项单中心开放标签试验纳入 10 例 dcSSc 中国患者,口服巴瑞替尼(7 例 2 mg/d,3 例 4 mg/d)24 周后,mRSS 显著降低[12 周: $n=10$, -8.30 $\pm$ 5.21,95%CI(-12.03,-4.57), $P=0.0007$;24 周: $n=9$, -11.67 $\pm$ 6.73,95%CI(-16.84,-6.50), $P=0.0008$]。仅 1 例出现带状疱疹^[140]。一项中国前瞻性、开放标签、随机研究,纳入 48 例患者,分为巴瑞替尼 2 mg/d、4 mg/d 和安慰剂组。结果显示 12 周时较基线 mRSS 变化,4 mg 组(-8.9)优于安慰剂组(-3.6, $P=0.019$),2 mg 组(-3.8)差异无统计学意义^[141]。

目前自体造血干细胞移植(AHSCT)已被欧洲血液和骨髓移植学会^[142]、美国移植和细胞治疗学会^[143]和 EULAR^[7]推荐用于治疗早期严重的 dcSSc 患者。AHSCT 在早期快速进展型 dcSSc 中的疗效已在 ASSIST(Ⅱ期)试验^[144]、ASTIS(Ⅲ期)试验^[80]和 SCOT(Ⅱ期)试验^[145]中得到证实。一项系统综述纳入上述 3 项随机对照试验,通过对比 AHSCT 的 3 种模式——非清髓性选择性(ASTIS 试验)、清髓性选择性(SCOT 试验)、非清髓性非选择性(ASSIST 试验)与 CTX 的差异,评估 AHSCT 治疗 SSc 的疗效与安全性^[146]。结果显示,在 mRSS 方面,AHSCT 3 种模式均优于 CTX:相比 CTX,从基线到 2 年随访期间,非清髓性选择性 AHSCT 降低 mRSS 更多 [-19.9 比 -8.8,MD(95%CI)=-11.1(-14.9,-7.3);绝对治疗受益(95%CI)-22%(-29%,-14%);相对百分比变化(95%CI)-43%(-58%,-28%)]。4.5 年随访期间,接受清髓性选择性 AHSCT 的患者皮肤增厚获得更大程度改善[RR(95%CI)=1.51(1.06,2.13);绝对治疗受益(95%CI)为-27%(-47%,-6%);相对百分比变化(95%CI)为-51%(-113%,-6%)]。



非清髓性非选择性 AHSCT 在 1 年后 mRSS 下降更多 [$MD(95\%CI)=-16.0(-26.5,-5.5)$; 绝对治疗受益 ($95\%CI$) 为 $-31\%(-52\%,-11\%)$; 相对百分比变化 ($95\%CI$) 为 $-84\%(-139\%,-29\%)$]。但是非清髓性非选择性 AHSCT 因样本量小、基线差异大, 证据确定性相对低。非清髓性选择性 AHSCT 和清髓性选择性 AHSCT 的证据确定性更高。同时需要注意的是, AHSCT 的安全性整体低于 CTX, 在非清髓性选择性 AHSCT 治疗 2 年后, AHSCT 组的严重不良事件显著多于 CTX 组 [AHSCT 组: 64.5% , CTX 组: 39% , $RR(95\%CI)=1.66(1.20,2.29)$; 绝对风险增加 ($95\%CI$) 为 $26\%(10\%,41\%)$; 相对风险增加 ($95\%CI$) 为 $66\%(20\%,129\%)$]; 清髓性选择性 AHSCT 试验治疗 4.5 年时, AHSCT 组严重不良事件 25 例 (73.5%), CTX 组 19 例 (51.4%) [$RR(95\%CI)=1.43(0.99,2.08)$]。非清髓性非选择性 AHSCT 试验未报告不良事件。因此, 临床应用中需对其风险-获益进行严格评估。2017 年 AHSCT 相关指南认为: AHSCT 的最佳适用人群为年龄 <65 岁、发病 ≤ 5 年(尤其发病 4 年内快速进展者)、存在生命威胁的 dcSSc 患者; 需排除的情况包括 PAH、左室射血分数(LVEF) $<45\%$ 、缩窄性心包炎、心包积液、严重心律失常及严重肺病变 ($FVC<45\%$)^[147]。一项单中心回顾性队列研究纳入 27 例 AHSCT 治疗后的 SSc 患者, 随访 67 个月有 16 例 (59.3%) 因 SSc 病情进展接受了免疫抑制治疗, 常用药物包括 MTX、RTX、MMF、CTX 及羟氯喹。其中 9 例患者接受 RTX 治疗后, 2 年随访期间 mRSS 从 21.0 降至 6.0 ($P=0.011$)。该研究显示包括 RTX 在内的免疫抑制治疗并未额外增加 AHSCT 后严重不良事件发生的风险 (50.0% 比 54.6% , $P=1.000$), 间接支持 AHSCT 后病情进展的 SSc 患者使用 RTX 是安全可控的^[148]。

此外, 有研究显示钙调磷酸酶抑制剂对 SSc 患者的皮肤纤维化具有潜在治疗效果, 但证据强度有限(非随机、样本量小、评估标准异质性大)^[149]。

临床问题 7: 对于合并 ILD 的 SSc 患者, 能否应用糖皮质激素治疗 ILD? 如何选择其他免疫抑制药物?

推荐意见 7.1: 建议根据 ILD 分型和免疫炎症情况决定糖皮质激素的应用。如需应用, 建议使用最低有效剂量(2C)。

推荐意见 7.2: 推荐选择 MMF 和 CTX 作为

SSc-ILD 的一线治疗药物, 难治性患者推荐利妥昔单抗(1B); 可考虑雷公藤多苷作为维持治疗药物(2C)。

推荐意见 7.3: 建议托珠单抗用于治疗早期炎症性 SSc-ILD(2C)。

推荐依据: SSc 和 ILD 治疗“双达标”是目前 SSc-ILD 治疗的目标。当前临床实践指南中关于 SSc-ILD 的治疗策略主要基于专家共识, 2023 年 EULAR、美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS)、ACR 和 2024 年 BSR 等指南均聚焦于 SSc-ILD 的治疗提出新的共识建议, 推荐 MMF、尼达尼布、RTX 和托珠单抗作为一线和二线治疗药物^[7,9,150-151]。由于糖皮质激素 (尤其是泼尼松等效剂量 >15 mg/d) 被认为与硬皮病肾危象(SRC)风险相关, 而其对 SSc-ILD 的治疗效果缺乏循证医学证据, 因此在 2023 年美国 SARD ILD 指南中不推荐使用糖皮质激素作为 SSc-ILD 一线治疗和长期维持治疗。基于多项观察性研究的结果, 小剂量糖皮质激素治疗 SSc-ILD 的疗效并不确切, 在疾病活动期证据较多的方案是大剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 因此为平衡风险与获益, 若需使用糖皮质激素, 应遵循最低有效剂量原则。CTX 和 MMF 是既往研究最多的免疫抑制剂, SLS I 和 II 研究结果均支持 CTX 治疗可有效改善 SSc-ILD 患者的肺功能指标, 静脉制剂 (每月 $500\sim750$ mg/ m^2) 和口服制剂 ($1\sim2$ mg·kg $^{-1}$ ·d $^{-1}$) 在长期疗效上无显著差别, 在疾病早期和活动性炎症期, 静脉制剂起效更快 (6 个月内)。SLS II 研究显示 MMF 的疗效与 CTX 相当, 且耐受性更好, 因此多个国外指南均推荐 MMF 代替 CTX 作为 SSc-ILD 的首选免疫治疗药物。多项大规模 RCT 或多中心观察性研究显示, RTX (375 mg/ m^2 , 每周 1 次共 4 次, 或 1000 mg/次, 第 0、2 周应用) 可有效改善 SSc-ILD 患者的肺功能指标 (FVC、DLCO)。包括 RCT 在内的多个研究显示, 托珠单抗有利于延缓早期炎症性 SSc-ILD 患者肺功能的下降。小规模真实世界研究显示, 雷公藤多苷作为 SSc-ILD 维持治疗药物可改善患者的肺功能, 但疗效仍需大规模临床试验的确证。既往 3 项 RCT 研究证实 AHSCT 对 SSc-ILD 患者具有明确疗效, 可显著改善无事件生存率和总生存率, 带来长期生存获益, 但是需警惕其潜在的治疗相关毒性。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)、嵌合抗原受体自然杀伤细胞(CAR-NK)等细胞免疫治疗目前多为个案报道或病例系列报道, 结果提示其在 SSc-ILD 治疗中具



有不可忽视的前景和潜力,但其长期疗效和安全性仍有待观察。

证据总结: 一项纳入 71 例日本 SSc-ILD 患者的观察性研究显示,糖皮质激素单药治疗($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, $n=12$)较无治疗患者($n=50$)可显著延缓肺功能恶化(1 年内 FVC 变化值:157.8 ml 比 -60.8 ml , $P<0.01$)^[152]。一项纳入 23 例患者的随机、单盲研究认为,静脉注射 CTX (每月 1 次共 6 个月,每个月 2 次共 6 个月)联合小剂量糖皮质激素(泼尼松 10 mg/d)($n=10$)治疗 SSc-ILD,有助于改善部分指标[磨玻璃影(GGO)8 降至 5;沃里克评分(WARRICK)]指数 4.5 ± 3.8 降至 4.4 ± 5.0 , $P=0.76$),尤其是在疾病活动期,而联合高剂量糖皮质激素组($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 共 4 周,每 2 周减 $5\sim 10\text{ mg}$)($n=13$)无改善(GGO 1 比 1;WARRICK 指数 9.4 ± 4.3 比 9.9 ± 4.5 , $P=0.32$)^[153]。但在另一项非盲、单臂临床研究($n=28$)中,静脉注射 CTX 冲击联合大剂量静脉糖皮质激素治疗方案可显著改善 SSc-ILD 患者的呼吸困难($P=0.012$)、肺功能 FVC 变化量:12.4%, $P<0.001$;DLCO 变化量:7.3%, $P=0.029$)及影像学进展(HRCT 中 GGO 面积变化量: -5.7% , $P=0.003$),并可逆转潜在的肺泡炎,而小剂量糖皮质激素效果不显著(基线至治疗 6 个月 FVC% $+3.1$, $P=0.22$,DLCO%变化量: -0.7% , $P=0.72$;基线至治疗 12 个月 FVC 变化量: $+2.4\%$, $P=0.66$,DLCO 变化量: $+0.9\%$, $P=0.83$)^[154]。另外 2 项小规模探索性研究($n=14, 15\text{ mg/kg}$, 每 3~4 周 1 次和 $n=13, 750\sim 1\,000\text{ mg/m}^2$, 每月 1 次)显示静脉注射 CTX 联合大剂量静脉糖皮质激素治疗(甲基泼尼松龙 10 mg/kg 每 3~4 周 1 次/ 1 g 每月 1 次)的有效性(HRCT 评分显著改善, $P=0.04$;66.6%的患者肺功能稳定或改善)和安全性^[155-156]。但是一项 EUSTAR 的观察性研究显示,在 FVC% $<50\%$ 的 SSc-ILD 患者中,使用糖皮质激素具有负的乘法效应,使得 FVC 出现更严重的恶化^[157]。

在 SLS I 中,12 个月时 CTX 组的 FVC%较基线平均下降 1.0%,而安慰剂组下降 2.6%($P<0.05$)^[158]。硬皮病肺研究 II (SLS II)显示 2 组患者的 FVC%随时间改善程度相似(MMF 组改善 2.2%,CTX 组改善 2.9%; $P=0.56$),而 MMF 相比 CTX 和硫唑嘌呤(AZA)具有更优的安全性和耐受性,其不良反应发生率更低且治疗中断率更少^[127]。一项纳入 45 例 SSc-ILD 患者的观察性研究采用低剂量 CTX 脉冲

方案(0.5 g 每周 1 次,累积量不超过 10 g)作为 ILD 恶化时的诱导治疗,对 CTX 治疗应答者(FVC 和 DLCO 改善超过 10%或稳定)序贯 AZA 维持治疗,对 CTX 无应答者(FVC 或 DLCO 恶化超过 10%)序贯 MMF 治疗(2 g/d)。共 39 例完成研究,24 例(61.5%)序贯 AZA,15 例序贯 MMF,稳定或改善的患者比例在 AZA 组显著高于 MMF 组(87.5%比 33%, $P=0.001$)^[159]。多项单中心、单臂、观察性研究均证实 CTX 可有效改善 SSc-ILD 患者的肺功能指标(FVC、DLCO)和活动耐量(6MWD),尤其在早期或合并活动性肺泡炎的情况下,在治疗效果方面静脉制剂较口服制剂在治疗最初 6 个月对肺功能指标的改善更显著,治疗 1 年及以上则无显著差异,静脉制剂严重不良反应的发生率相对较高,在持续 1 年的 CTX 诱导治疗后,序贯 AZA 维持治疗可有效维持肺功能的稳定^[132,160-164]。一项观察性研究($n=13$)显示,静脉注射 CTX($0.4\text{ g/m}^2\times 2\sim 6$ 次)联合口服糖皮质激素($0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)方案对活动性肺泡炎的首年疗效显著(所有患者 ILD 活动指数在干预后 12 个月内均获改善,7 比 4, $P<0.01$),但治疗 1 年后仍出现 ILD 复发(24 个月时 4 例复发,36 个月时新增 1 例复发),提示需考虑延长维持治疗至 1 年以上^[165]。一项单臂、回顾性研究共纳入 75 例 SSc-ILD 患者,结果证实基线 HRCT 中磨玻璃影/纤维化病变比例(反映炎症水平)、SSc 病程、ILD 范围和 DLCO%均不影响 CTX (750 mg/m^2)的疗效^[166]。在南亚人群中,一项单中心观察性研究共纳入 88 例 SSc-ILD 患者,在不短于 2 年的随访期间,无论基线影像学严重程度如何,MMF 可有效改善或稳定患者的 FVC 指标($\Delta\text{FVC } 1.8\%$, $P=0.02$)^[167]。但另一项小规模随机、双盲、安慰剂对照研究($n=41$)显示,在病情较轻的 SSc-ILD 患者(FVC% $\geq 70\%$)中,MMF 对肺功能没有明显改善($\Delta\text{FVC } -2.7\%$ 比 1% , $P=0.131$)^[168]。一篇系统评价纳入了 6 篇研究(1 篇 RCT、3 篇前瞻性观察性研究和 2 篇回顾性观察性研究),结果显示对于 SSc-ILD 患者,MMF 与 CTX 具有相似的有效性(FVC-WMD -1.17 , $P=0.137$;DLCO-WMD 2.245 , $P=0.027$),而 MMF 的不良反应发生率更低^[169]。除研究较多的 CTX 和 MMF,亦有小规模观察性研究显示在 SSc-ILD 患者中沙利度胺改善咳嗽、咳痰症状,伊马替尼改善肺功能^[170-171]。

在一项多中心、开放标签研究($n=51$)中,RTX 组($n=33, 375\text{ mg/m}^2$, 每 6 个月 1 次)2 年时 FVC 显



著增加(基线比 2 年 FVC: 80.60 ± 21.21 比 86.90 ± 20.56 , $P=0.041$), 而对照组(使用传统免疫抑制剂, $n=18$, AZA 2 例, MTX 6 例, MMF 10 例)患者随访前 2 年 FVC 无变化, 至 7 年随访时, RTX 组剩余患者($n=5$)FVC 仍高于基线水平(91.60 ± 14.81 , $P=0.158$), 而对照组($n=9$)患者 FVC 显著恶化($P<0.01$)。2 组直接比较显示 RTX 组 FVC 改善具有显著优势($P=0.013$), 不良事件发生率相当($P=0.68$)^[172]。另有研究回顾 9 例接受 RTX 和 30 例接受 CTX 治疗的 SSc-ILD 患者, 在 24 个月时, RTX 组的 FVC 和 DLCO 的改善率显著高于 CTX 组 ($20.6\% \pm 8.8\%$ 比 $1.1\% \pm 3.9\%$; $P<0.05$ 和 $34.0\% \pm 6.0\%$ 比 $-1.5\% \pm 2.8\%$; $P<0.01$)^[173]。一项观察性研究回顾性纳入 34 例 CTX 治疗与 27 例 RTX 治疗的 SSc-ILD, 发现 RTX 组在咳嗽($P=0.004$)改善方面显著优于 CTX 组, CTX 组治疗 12 个月后, FVC 及 FVC% 较基线显著提升($P=0.02$, $P=0.002$), 优于 RTX 组, RTX 组治疗 15/24 个月后 DLCO 值 ($P=0.003$, $P=0.048$) 及 15/18 个月后 DLCO% 值 ($P=0.008$, $P=0.01$) 改善更显著^[174]。一项为期 1 年的验证研究纳入 14 例 SSc-ILD 患者, 随机分配 8 例接受 RTX (基线和 24 周, 375 mg/m^2 , 每周 1 次共 4 周)联合标准治疗, 6 例只接受标准治疗。RTX 组 1 年后 FVC% 预计值 (68.13 ± 19.69 比 75.63 ± 19.73 , $P=0.001$ 8; 中位改善率达 10.25%) 和 DLCO% 预计值 (52.25 ± 20.71 比 62.00 ± 23.21 , $P=0.017$; 中位改善率 19.46%) 均显著提升, 而对照组 FVC (5.04% , $P=0.002$) 和 DLCO (7.5% , $P=0.023$) 均恶化^[175]。一项较大规模的开放标签随机对照研究($n=60$)比较了 RTX 和 CTX 在早期 dcSSc 的疗效, 显示 RTX 组 $1\ 000 \text{ mg} \times 2$ 次(间隔 2 周)与 CTX 组 (500 mg/m^2 每月 1 次)相比, 6 个月时 RTX 组的 FVC% 从基线 (61.30 ± 11.28)% 显著提升至 (67.52 ± 13.59)%, 而 CTX 组从 (59.25 ± 12.96)% 下降至 (58.06 ± 11.23)% ($P=0.003$); RTX 组 FVC 从 (1.51 ± 0.45)L 增至 (1.65 ± 0.47)L, CTX 组稳定 (1.42 ± 0.49)L 到 (1.42 ± 0.46)L, CTX 组严重不良反应的发生率更高^[137]。FocuSSced 试验的事后分析显示, 136/210 例 (65%) 合并 ILD, 77% 患者存在中-重度肺受累 ($>10\%$ 肺受累), 托珠单抗组 48 周时 FVC/% 最小二乘均值变化仅 -0.1% , 显著优于安慰剂组的 -6.3% ($P<0.001$), 亚组分析显示, 无论基线肺受累程度如何, 托珠单抗均能显著减缓肺功能下降[轻度: $\Delta\text{FVC}\%$ $-4.1\% \pm 2.5\%$ ($n=11$) 比 $-10.0\% \pm$

2.6% ($n=11$); 中度: $\Delta\text{FVC}\%$ $0.7\% \pm 1.9\%$ ($n=19$) 比 $-5.7\% \pm 1.6\%$ ($n=26$); 重度: $\Delta\text{FVC}\%$ $2.1\% \pm 1.6\%$ ($n=26$) 比 $-6.7\% \pm 2.0\%$ ($n=16$)]^[176]。FocuSSced 试验的开放标签扩展研究显示, 治疗组 (48~96 周继续使用托珠单抗 162 mg/周 皮下注射) $\Delta\text{FVC}\%$ 较安慰剂组 (48~96 周转为托珠单抗) 显著改善 ($\Delta\text{FVC}\%$ 平均值 2.0% 比 -1.4%)^[177]。2 项观察性研究印证了 RCT 研究的上述结论^[134, 178]。一项基于 EUSTAR 数据库的大规模真实世界研究对比托珠单抗、RTX、MMF 和 CTX 对 SSc-ILD 的疗效, 发现差异无统计学意义^[179]。

一项中国的观察性研究显示雷公藤多苷作为诱导治疗时未观察到肺功能的明显改善(治疗 1 年前后 $\Delta\text{FVC}\%$ 2.82 ± 7.52 , $P=0.24$), 但作为维持治疗可有效改善肺功能(治疗 1 年前后 ΔFVC 0.15 ± 0.29 , $P=0.045$; $\Delta\text{FVC}\%$ 5.31 ± 8.90 , $P=0.026$)^[180]。此外, ASSIST 和 ASTIS 研究均显示 AHSCT 可改善 SSc-ILD 患者 FVC, 优于 CTX^[144, 80]。个案报道同种异体靶向 CD19 CAR-T 和多能诱导干细胞 (iPSC) 来源的 CD19/BCMA 双靶点 CAR-NK 可能对 SSc-ILD 有效^[181-182]。

临床问题 8: 对于 SSc 合并 ILD 的患者, 是否需要抗纤维化治疗 ILD?

推荐意见 8: 推荐使用尼达尼布抗纤维化以减缓肺功能下降 (1B); 如无法耐受, 也可考虑吡非尼酮和那米司特 (2C)。

推荐依据: 尼达尼布作为一种酪氨酸激酶抑制剂, 在 SSc-ILD 的临床前模型中已被证实具有抗纤维化及抗炎作用。SENSCIS 研究及其后续的随访研究和亚组分析, 是目前为止针对尼达尼布治疗 SSc-ILD 规模最大的 III 期临床试验, 证实了尼达尼布 ($100 \sim 150 \text{ mg}$, 2 次/d) 可以有效延缓 SSc-ILD 患者肺功能的恶化。此外 SENSCIS 研究的亚组分析还提出尼达尼布联合 MMF 治疗对肺功能的改善较单独使用尼达尼布更为显著, 而不良反应相似。吡非尼酮已获推荐用于特发性肺纤维化 (IPF) 的治疗, 并在 PPF 的指南中进行了评估^[183]。在 SSc-ILD 的 II 期试验 (LOTUSS) 中显示好的安全性, 且与 MMF 联用未增加不良反应。SLS III 研究 (吡非尼酮+MMF 比吡非尼酮+安慰剂) 提前终止, 结果未见差异有统计学意义。此外, 大规模 RCT 证实那米司特对于 IPF 患者肺功能具有保护作用, 且有较高的安全性和耐受性, 但仍缺少在 SSc-ILD 患者中的深



入研究。

证据总结: SENSICIS 研究是一项大规模随机双盲安慰剂对照研究, 纳入 576 例 SSc-ILD 患者, 治疗组应用尼达尼布 150 mg, 2 次/d 治疗 52 周, 结果显示尼达尼布较安慰剂有效延缓 FVC 的下降 (FVC 年下降量 -52.4 ml 比 -93.3 ml, $P=0.04$)^[184], 胃肠道不良反应 (例如腹泻) 在治疗组更为常见 (75.7% 比 31.6%)^[185]。基于 SENSICIS 进行的 SENSICIS-ON 研究 ($n=444$) 显示延长观察至全部患者完成 52 周治疗且 <100 周, 研究起始即使用尼达尼布组 ($n=176$) 患者的年均 FVC 变化量为 (-44.0 ± 16.2) ml, 而 SENSICIS 研究中使用安慰剂延长期改用尼达尼布组 ($n=171$) 患者的年均 FVC 变化量为 (-58.3 ± 15.5) ml, 延长观察至 148 周时, 2 组的年均 FVC 变化量分别为 (-126.4 ± 26.4) ml 比 (-189.1 ± 29.5) ml。期间最常见的不良反应是腹泻, 在上述 2 组中的发生率分别是 74.1% 和 77.2%, 2 组分别有 59.9% 和 26.9% 出现 ≥ 1 次减量, 53.0% 和 36.5% 出现治疗中断, 29.1% 和 14.7% 发生导致停药的不良反应^[186-187]。共有 183 例 lSSc 患者进入 SENSICIS-ON 研究, 起始使用尼达尼布组和改用尼达尼布组的年均 FVC 变化量分别为 (-41.5 ± 24.0) ml 比 (-45.1 ± 19.2) ml, HR (95% CI) = 1.06 (0.46, 2.45)^[188]。SENSICIS 亚组分析中, 早期 SSc、炎症指标升高或皮肤纤维化范围较大的患者被证实容易出现 ILD 进展, 而在具有上述特征各个亚组, 尼达尼布均可显著延缓患者肺功能恶化 [整体 FVC 年下降值差异 41.0 ml, 95% CI (2.9, 79.0) ml; 病程 ≤ 18 个月组差异 109.3 ml, 95% CI (7.0, 211.5) ml; 炎症指标升高组差异 52.5 ml, 95% CI (12.7, 117.7) ml; mRSS 15~40 组差异 66.1 ml, 95% CI (4.5, 136.7) ml; mRSS ≥ 18 组差异 88.7 ml, 95% CI (7.7, 169.8) ml]^[189-190]。其他几项亚组分析显示尼达尼布的治疗效果和不良反应发生率与患者的年龄、性别、体质量、人种、抗 Scl-70 抗体是否阳性、mRSS 评分等因素无关^[191-193]。此外, SENSICIS 研究中国亚组分析 ($n=22$) 显示, 和安慰剂组相比, 尼达尼布 52 周时经校正的 FVC 年下降率低于安慰剂组 [分别为 (70.6 ± 79.2) ml/年和 (-112.2 ± 62.2) ml/年, 校正差异 (182.77 ± 100.62) ml/年, 95% CI (14.9, 380.45) ml/年]^[194]。一项基于 SENSICIS 研究针对患者基线是否使用 MMF 进行了亚组分析, 尼达尼布组中的 139/288 例 (48%) 和安慰剂组中的 140/288 例 (49%) SSc-ILD 患者在

基线时应用了 MMF。在基线使用 MMF 的患者中, 尼达尼布组调整的 FVC 平均年下降量为 (-40.2 ± 19.8) ml/年, 安慰剂组为 (-66.5 ± 19.3) ml/年 [差异 26.3 ml/年, 95% CI (27.9, 80.6) ml/年]; 在基线未使用 MMF 的患者中, 尼达尼布组的 FVC 平均年下降量为 -63.9 ± 19.3 ml/年, 安慰剂组 -119.3 ± 19.0 ml/年 [差异 55.4 ml/年, 95% CI (2.3, 108.5) ml/年]; 无论是否使用 MMF, 尼达尼布均对 FVC 年下降率有效 ($P=0.45$)。事后分析显示, FVC% 绝对下降 $\geq 3.3\%$ 患者的比例在尼达尼布组均低于安慰剂组, 无论基线是否应用 MMF [MMF+尼达尼布比 MMF+安慰剂: 40/138 (29%) 比 56/140 (40%), OR (95% CI) = 0.61 (0.37, 1.01); 尼达尼布比安慰剂组 (59/149 (40%) 比 70/148 (47%); OR (95% CI) = 0.73 (0.46, 1.16)]^[195]。

LOTUSS 研究证实了吡非尼酮治疗 SSc-ILD 的安全性 (≥ 1 级 TEAE 96.9% 比 96.8%)^[196]。但是一项随机双盲安慰剂对照的探索性研究纳入 34 例 FVC% 在 50%~80% 之间的 SSc-ILD 患者, 结果显示 6 个月时吡非尼酮 (2 400 mg/d) 在改善/稳定 FVC 的比例 (94.1% 比 76.5%, $P=0.33$)、FVC% 的绝对改变方面优于安慰剂 [0.55% (-9%, 7%) 比 1.0% (-42%, 11.5%), $P=0.51$]^[197]。另一项研究者发起的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验 (SLS III), 旨在探究 MMF (1.5 g $\times$ 2 次/d) 联合吡非尼酮 (801 mg $\times$ 3 次/d) 对 SSc-ILD ($n=51$) 的疗效, 结果显示 18 个月时, MMF+安慰剂组的 FVC% 改善为 2.24 ± 1.35 , MMF+吡非尼酮组为 2.09 ± 1.28 ($P=0.93$), 达到 FVC% 改善 $\geq 3\%$ 的中位时间, MMF+吡非尼酮组 (12.3 个月) 略快于 MMF+安慰剂组 (17.8 个月), 但组间差异无统计学意义 ($P=0.33$)。这项研究因故提前终止而导致样本量不足 (仅纳入 51 例, 原计划 150 例), 从而效力受限^[198]。

在一项 III 期、双盲试验中, 1 177 例 IPF 随机分配至那米司特 18 mg $\times$ 2 次/d、9 mg $\times$ 2 次/d 或安慰剂治疗, 其中 77.7% 入组时正在服用尼达尼布或吡非尼酮。那米司特 18 mg 组调整后的第 52 周 FVC 平均变化为 -114.7 ml [95% CI (-141.8, -87.5) ml], 9 mg 组为 -138.6 ml [95% CI (-165.6, -111.6) ml], 安慰剂组为 -183.5 ml [95% CI (-210.9, -156.1) ml]。那米司特 18 mg 组与安慰剂组之间的调整差异为 68.8 ml ($P<0.001$), 9 mg 组与安慰剂组之间的调整差异为 44.9 ml ($P=0.02$), 提示在 IPF 患者中, 那米



司特可有效延缓肺功能恶化。那米司特组最常见的不良事件为腹泻,18 mg 组报告率为 41.3%,9 mg 组为 31.1%,而安慰剂组为 16.0%^[199]。目前尚无那米司特治疗 SSc-ILD 的研究数据。

临床问题 9:对于发展为 PPF 的 SSc 患者,免疫抑制药物如何选择?是否需要加用抗纤维化药物?

推荐意见 9.1: 建议免疫抑制药物调整为 MMF、CTX 或利妥昔单抗(2C)。

推荐意见 9.2: 推荐抗纤维化药物联合免疫抑制药物共同治疗。抗纤维化药物首选尼达尼布(1B),亦可考虑那米司特或吡非尼酮(2C)。

推荐依据: 目前针对 SSc 相关 PPF 进行的临床研究较少,多为抗纤维化治疗。既往 RCT 或观察性研究显示,CTX、MMF 和 RTX 在改善 SSc-ILD 患者肺功能方面有效。因此对于 SSc 相关 PPF 患者,免疫抑制剂应根据目前应用情况加用或调整为对 ILD 有效的药物。尼达尼布是全球首个获批治疗 PPF 的药物,研究显示其对 PPF 患者安全有效,不仅能减缓肺功能下降,还可通过综合标准延缓疾病进展,且疗效不受病因、影像学模式、肺功能基线及入组标准影响。大规模 RCT 研究证实那米司特对于 PPF 患者肺功能的保护作用,且具有较高的安全性和耐受性,亚组分析显示在 SSc 相关 PPF 患者中可延缓 FVC 的下降。针对吡非尼酮的研究数量相对较少,并且均为观察性研究,缺少大规模 RCT 研究的确证。

证据总结: 尚无针对 SSc 相关 PPF 免疫抑制药物治疗的相关研究。2023 年 ACR 制定的 SARD-ILD 治疗指南中,提出针对 SSc 相关 PPF 的患者,添加或者转换为 MMF、CTX 或利妥昔单抗等治疗^[200]。INBUILD 研究(随机双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究, $n=663$)显示,在 PPF 人群中,尼达尼布组 FVC 年变化量为 -80.8 ml,安慰剂组为 -187.8 ml,组间差异为 107.0 ml/年 $[95\%CI(65.4,148.5)ml/年,P<0.001]$,在 UIP 样纤维化类型的 ILD 患者中,尼达尼布组 FVC 年变化量为 -82.9 ml,安慰剂组为 -211.1 ml,组间差异有统计学意义 $[128.2$ ml, $95\%CI(70.8,185.6)ml,P<0.001]$ ^[201]。后续的亚组分析和随访研究显示,在日本人群中,尼达尼布可显著延缓 PPF 患者 52 周内的呼吸困难(4.3 比 7.8)、疲劳(0.7 比 4.0)及咳嗽(-1.8 比 $+4.3$)症状恶化,并减轻疾病整体影响(-0.2 比 $+4.6$),可降低反映疾病进展的重要临床结局发生的风险[ILD 进展风险及死

亡; $HR(95\%CI)=0.66(0.37,1.16)$];ILD 急性恶化及死亡; $HR(95\%CI)=0.28(0.09,0.83)$];整体死亡; $HR(95\%CI)=0.41(0.11,1.51)$],未观察到新的安全性问题,且延长观察至 96 周安全性与 52 周相似^[202-205]。一项意大利多中心回顾性观察性研究($n=172$)评估了尼达尼布治疗对 PPF 表型的逆转作用。结果显示经尼达尼布治疗 1 年后,64.4%患者不再符合 INBUILD 研究定义的疾病进展标准,79.3%不再符合 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT 指南标准,治疗前 12 个月和治疗开始、治疗开始和治疗 12 个月后 FVC 分别为 $(2512.3\pm863.2)ml$ 比 $(2313.6\pm821.9)ml(P<0.001)$; $(2313.6\pm821.9)ml$ 比 $(2335.7\pm865.1)ml(P=0.82)$,无论影像学模式、病因分型、基线肺功能如何,治疗前 1 年 FVC 的下降速率显著高于治疗后 1 年^[206]。一项基于 INBUILD 试验数据的亚组分析探讨了基线 BMI 对 PPF 患者预后的影响,以及体质量变化与 PPF 结局的相关性。结果显示在 662 例患者中,基线 BMI 越低,52 周 FVC 年下降幅度越显著(尼达尼布组 $\Delta FVC/年$:BMI <25 kg/m² 组 -123.4 ml,BMI 25~30 kg/m² 组 -83.3 ml,BMI >30 kg/m² 组 -46.9 ml;安慰剂组 $\Delta FVC/年$:BMI <25 kg/m² 组 -229.5 ml,BMI 25~30 kg/m² 组 -176.9 ml,BMI >30 kg/m² 组 -171.2 ml),提示可能需要采取干预措施来预防体质量减轻,但上述体质量因素不影响尼达尼布的治疗效果(交互作用 $P=0.83$)^[207]。一项真实世界回顾性研究纳入 20 例 FVC%在 50%~80%的进展性 SSc-ILD 患者,分析联用尼达尼布和托珠单抗治疗后 6 个月和 12 个月的肺功能和影像学情况,结果显示基线 FVC%($74\%\pm12\%$)与 DLCO%($45\%\pm10\%$)在 6 个月($73.5\%\pm13\%$ 、 $46\%\pm11\%$)和 12 个月($73\%\pm14\%$ 、 $45\%\pm11\%$)保持稳定。12 例可评估 HRCT 的患者中,12 个月时网格样纤维化范围稳定,而磨玻璃影比例从 $29\%\pm16\%$ 降至 $21\%\pm14\%(P=0.048)$,其中 2 例 HRCT 改善率达 75%^[208]。一项日本的单中心回顾性研究共纳入 26 例 CTD 相关 PF-ILD 患者,其中 11 例为 SSc,研究分为尼达尼布单药组和尼达尼布联合免疫抑制(IS)治疗组,联合应用的免疫抑制药物包括 RTX(6 例)、糖皮质激素(4 例)及阿巴西普(1 例)、CTX(1 例)、MMF(1 例),结果显示尼达尼布+IS 组在 FVC%变化及每月 FVC 改善率上均显著优于单药组($P<0.05$),血清 KL-6 水平显著下降($P<0.001$),不良事件发生率 2 组间差异无统计学意义^[209]。



一项 3 期随机双盲对照临床研究 (FIBRONEER-ILD) 中, 1 176 例 PPF 患者随机接受 PDE4B 靶向抑制剂那米司特 18 mg×2 次/d、9 mg×2 次/d 或安慰剂治疗, 并根据背景治疗 (尼达尼布比无) 和 HRCT 纤维化类型 [寻常型间质性肺炎 (UIP) 比其他类型] 进行分层。结果显示在治疗 52 周后, 校正后 Δ FVC 18 mg 组 -98.6 ml 比 9 mg 组 -84.6 ml 比安慰剂组 -165.8 ml, 校正后 18 mg 组相较安慰剂组差值为 67.2 ml ($P<0.001$), 9 mg 组差值为 81.1 ml ($P<0.001$), 说明那米司特可有效延缓 PPF 患者肺功能的恶化^[210]。在 CTD-PPF 患者亚组中, 那米司特延缓 FVC 下降的疗效与整体试验人群一致 (校正后 Δ FVC 那米司特 18 mg 组 -64.9 ml 比 9 mg 组 -61.2 ml 比安慰剂组 -107.1 ml, 18 mg 组较安慰剂组差值为 42.4 ml, 9 mg 组较安慰剂组差值为 45.9 ml), 有效降低了包括死亡在内的临床相关结局风险 (ILD 急性加重并因呼吸原因住院或死亡: 安慰剂组 33.0% 比那米司特 9 mg 组 24.1% 比那米司特 18 mg 组 24.8%; ILD 急性加重或死亡: 安慰剂组 23.0% 比那米司特 9 mg 组 12.5% 比那米司特 18 mg 组 11.5%; 因呼吸原因住院或死亡: 安慰剂组 31.0% 比那米司特 9 mg 组 21.4% 比那米司特 18 mg 组 20.4%; 死亡: 安慰剂组 16.0% 比那米司特 9 mg 组 7.1% 比那米司特 18 mg 组 6.2%)^[211]。FIBRONEER-ILD 研究 SSc-ILD 亚组人群 ($n=75$) 分析显示, 那米司特治疗 52 周, 安慰剂组 FVC 下降 116.1 ml, 9 mg 组下降 49.1 (-75.31, 209.32) ml, 18 mg 组升高 0.5 (-23.58, 256.93) ml^[212]。

一项针对未分类病因的 PF-ILD 的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 2 期临床试验 ($n=253$) 显示, 应用吡非尼酮治疗 24 周时, 经家庭肺功能检测评估, 吡非尼酮组的中位 Δ FVC -87.7 (-338.1, 148.6) ml, 低于安慰剂组的 -157.1 (-370.9, 70.1) ml, 经中心肺功能检测评估, 吡非尼酮组的平均 Δ FVC 变化值低于安慰剂组 [组间差异 95.3 ml, 95%CI (35.9, 154.6) ml, $P=0.002$]。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组患者 FVC 下降超过 5% [OR (95%CI) = 0.42 (0.25, 0.69), $P=0.001$] 或超过 10% [OR (95%CI) = 0.44 (0.23, 0.84), $P=0.011$] 的风险显著降低^[213]。一项由西班牙开展的多中心纵向研究纳入 NEREA 登记库中符合 PPF 标准的自身免疫性 ILD 患者 ($n=150$) 进行随访研究, 118 例 (78.7%) 发生功能性呼吸损伤, 使用抗纤维化治疗为保护因素 [尼达尼布 HR (95%

CI) = 0.58 (0.39, 0.85); 吡非尼酮 HR (95%CI) = 0.68 (0.5, 0.94)]^[214]。

临床问题 10: 对于合并 PAH 的 SSc 患者, 如何应用靶向药物治疗 PAH? 免疫抑制药物治疗 PAH 是否有效?

推荐意见 10.1: 建议 SSc-PAH 患者在诊断时 (基线期) 使用 ESC/ERS 三分层风险模型进行风险评估并指导初始治疗 (2D)。

推荐意见 10.2: 推荐中、高风险患者起始联合靶向药物进行治疗 (1B)。

推荐意见 10.3: 不建议将 CCB 作为 SSc-PAH 的常规治疗 (2D)。

推荐意见 10.4: 免疫抑制治疗在 SSc-PAH 患者中的疗效尚不明确, 建议根据患者免疫炎症情况决定是否应用免疫抑制药物 (2D)。

推荐依据: SScPAH 靶向药物主要针对肺动脉收缩和重构的 4 条途径: 内皮素途径、一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC)-环磷酸鸟苷 (NO-sGC-cGMP) 途径、前列环素途径和激活素信号传导途径。PAH 靶向药物包括 ERAs、PDE-5i、sGC 激动剂、前列环素类似物或前列环素受体激动剂和激活素信号传导抑制剂。根据 2022 年 ESC/ERS 肺动脉高压诊疗指南, 推荐在诊断基线期使用三分层风险模型进行 PAH 风险评估, 并以此指导初始治疗: 低危患者可考虑起始靶向药物治疗, 中危患者推荐起始双药联合治疗, 而高危患者建议起始包含胃肠外前列环素类似物的三联联合治疗。治疗后需在规律随访中使用简化的四分层风险模型进行动态再评估, 治疗目标是使患者达到并维持低危状态; 若风险等级未达标或出现进展, 则应强化治疗方案。若病情持续进展, 需尽早转诊至专科中心评估肺移植等高级治疗。CCBs 类药物仅对急性血管扩张试验阳性的患者有效, 而在 SSc-PAH 中阳性率极低, 因此不推荐常规使用。免疫抑制治疗在 SSc-PAH 的作用尚不明确。虽然在部分 CTD-PAH (如 SLE-PAH) 中免疫抑制治疗可能有效, 但在 SSc-PAH 中多数研究显示传统免疫抑制剂 (如 CTX、MMF) 未能显著改善血流动力学或生存率。少数研究提示羟氯喹 (HCQ) 或 RTX 可能带来一定获益, 但研究证据有限。

证据总结: 多项 III 期临床试验证实, 肺动脉高压靶向药物可显著改善 SSc-PAH 患者预后。BREATHE-1 是一项随机双盲安慰剂对照试验 ($n=$



213), 评估波生坦在 PAH(特发或继发于 CTD)患者中的疗效。结果显示波生坦 62.5 mg 每日 2 次口服, 4 周后加量为 125 mg 或 250 mg 每日 2 次, 治疗 16 周后 6MWD 较基线增加 36 m ($P=0.000\ 2$), 安慰剂组和波生坦治疗组间均差 44 m [$95\%CI$ (21, 67)m, $P<0.001$]^[215]。SERAPHIN 是一项随机双盲安慰剂对照研究 ($n=742$), 评估了马昔腾坦(3 mg 每日 1 次, 10 mg 每日 1 次)对有症状 PAH 患者(其中 30%为 CTD-PAH)的疗效。结果显示安慰剂、马昔腾坦 3 mg 每日 1 次、马昔腾坦 10 mg 每日 1 次。3 组主要终点事件(死亡或 PAH 恶化)的发生率分别为 46.4%、38.0%和 31.4%; 相比安慰剂组, 马昔腾坦 3 mg 每日 1 次组的 [$RR(97.5\%CI)=0.70(0.52, 0.96)$, $P=0.01$], 而马昔腾坦 10 mg 每日 1 次组的风险比为 0.55 [$(97.5\%CI)(0.39, 0.76)$, $P<0.001$]^[216]。GRIPHON III 期临床试验纳入 1 156 例无背景治疗或接受 ERA 和/或 PDE5i 背景治疗的 PAH 患者(其中 28.9%为 CTD-PAH), 结果显示与安慰剂相比, 司来帕格治疗使 PAH 患者出现恶化/死亡事件的风险显著降低 40% [$HR(99\%CI)=0.60(0.46, 0.78)$, $P<0.001$]^[217]。针对 GRIPHON 研究中 CTD-PAH 患者($n=334$, 包含 170 例 SSc-PAH)的事后分析显示, 与安慰剂组相比, 司来帕格组 CTD-PAH 患者的恶化/死亡风险降低 41% [$HR(95\%CI)=0.59(0.41, 0.85)$], 其中 SSc-PAH 亚组患者的恶化/死亡风险降低 44% [$HR(95\%CI)=0.56(0.34, 0.91)$]^[218]。PATENT 研究显示利奥西呱治疗 12 周后 6MWD 增加 30 m [$95\%CI(20, 52)m$, $P<0.001$], 97%的患者在治疗 12 周时世界卫生组织(WHO)心功能分级改善或稳定^[219], 针对 CTD-PAH 的亚组分析($n=111$ 例, 其中 SSc-PAH 66 例)显示利奥西呱在 CTD-PAH 中同样具有改善 6MWD、WHO 心功能分级、肺血管阻力(PVR)以及心指数(CI)的作用, 且安全性较好^[220]。新型激活素信号传导抑制剂索特西普, 通过重新平衡促增殖与抗增殖信号通路, 在 3 项 III 期研究(STELLAR、ZENITH、HYPERION)中显示可显著降低 PAH 患者(其中包括 CTD-PAH)死亡或临床恶化风险, 改善运动耐力及多项无创指标^[221-223], 常见不良反应包括鼻衄、牙龈出血、毛细血管扩张、血红蛋白升高等。基于其循证证据, 第 7 届世界肺动脉高压大会(WSPH)临床治疗路径推荐索特西普作为中高危及高危 PAH 患者的升级治疗选择^[224]。

现有证据表明多药联合治疗在改善临床结局方面要显著优于单药治疗。AMBITION 研究事后亚组分析显示, 安立生坦与他达拉非起始联合治疗较两者任意一种单药治疗, 可显著降低 SSc-PAH 临床失败(定义为首次出现的死亡、因 PAH 恶化住院、疾病进展或长期临床治疗响应不佳)风险达 56% [$HR(95\%CI)=0.44(0.22, 0.89)$]^[225]。随后, 针对 AMBITION 研究改良意向性治疗(mITT)人群的另一项事后分析则显示, 安立生坦与他达拉非初始联合治疗较单药治疗, 能显著降低 CTD-PAH 患者临床失败风险 51.7% [$HR(95\%CI)=0.48(0.29, 0.82)$], 降低 SSc-PAH 患者临床失败风险 53.7% [$HR(95\%CI)=0.46(0.24, 0.90)$]^[226]。

CTD-PAH 患者从 CCB 治疗中的获益相对有限, 一项针对多种病因非特发 PAH 的研究(含 168 例 CTD-PAH)结果显示, CTD-PAH 患者中急性血管扩张试验反应率仅 10.1%, CCB 的长期应答率(指 3~4 个月血流动力学明显改善, 1 年后达到 WHO 心功能分级 I 级或 II 级)极低(0.6%)^[227]。

免疫抑制治疗在 SSc-PAH 中的疗效存在异质性。一项回顾性研究纳入 13 例应用强化免疫治疗(糖皮质激素联合 CTX)的 CTD-PAH($n=13$, SSc 1 例)^[228], 该研究中仅有的 1 例 SSc-PAH 患者治疗无效, 与之前的研究相一致^[229-231]。一项单中心大型回顾性研究发现, 607 例 SSc 中 77 例诊断为 PAH, 早期免疫治疗[SSc 起病 5 年内接受传统或生物改善病情抗风湿药(DMARDs)或泼尼松等效剂量 ≥ 10 mg/d] 与发生 PAH 风险降低无关 ($OR=0.74$, $P=0.495$)^[232], 但早期使用 MMF 与 SSc 患者发生 PAH 风险降低相关 ($OR=0.12$, $P=0.048$), HCQ 治疗与 SSc-PAH 患者死亡率显著降低相关 [$HR(95\%CI)=0.04(0.01, 0.33)$, $P=0.004$]。一项多中心双盲 RCT 研究评估了 RTX 治疗 SSc-PAH 的有效性和安全性, 共纳入 57 例稳定剂量标准治疗患者, 随机接受 1 000 mg RTX 或安慰剂间隔 2 周输注 2 次, 结果显示 24 周时 RTX 虽改善 6MWD [(23.6 $\pm$ 11.1)m 比 (0.5 $\pm$ 9.7)m; $P=0.12$] 和 PVR [(39.0 $\pm$ 28.9)dyn $\cdot$ s $\cdot$ cm $^{-5}$ 比 (7.2 $\pm$ 48.5)dyn $\cdot$ s $\cdot$ cm $^{-5}$, $P=0.42$], 但差异无统计学意义。RTX 治疗后 48 周 6MWD 显著升高。1 年和 2 年死亡率分别为 14% [$95\%CI(5\%, 33\%)$] 和 28% [$95\%CI(15\%, 48\%)$], 相比安慰剂组分别为 4% [$95\%CI(1\%, 23\%)$] 和 18% [$95\%CI(8\%, 39\%)$], 整体耐受性及安全性较好, 感染发生率为 58.6%(对



照组 82.1%)^[233-234]。综合上述临床证据,2023 年 EULAR 指南和 2022 年 ESC/ERS 指南均未推荐常规使用免疫抑制剂治疗 SSc-PAH^[7,235]。

临床问题 11: 对于 SSc 合并 PAH 的患者,如何评估治疗是否达标?

推荐意见 11.1: 建议使用基于 WHO 心功能分级、6MWD 和血清 BNP/NT-proBNP 水平这 3 个核心指标的 ESC/ERS 简化四层风险分层工具,对 SSc-PAH 患者进行定期随访和达标评估。治疗的目标是达到并维持“低危”状态,同时达到“双达标”(2D)。

推荐意见 11.2: 当无创评估结果不一致、不确定或出现病情恶化、治疗反应不佳时,可考虑进行右心导管检查以精确指导治疗(2D)。

推荐意见 11.3: 建议每 3~6 个月进行随访评估,以指导治疗决策(2D)。

推荐依据: SSc-PAH 是一种异质性强的疾病,单一指标无法全面反映病情与预后。综合风险评估策略基于多项研究证实了与长期生存显著相关的指标(如 WHO 心功能分级、6MWD、BNP/NT-proBNP、右心功能和血流动力学参数),旨在早期识别高危患者、优化治疗,并通过定期再评估确保患者持续处于低危状态,从而改善远期预后。PAH 达标多采用 2022 年 ESC/ERS 肺动脉高压诊疗指南中的低风险标准。当无创评估结果不一致、不确定或出现病情恶化、治疗反应不佳时,常规的无创方法因缺乏血流动力学指标而难以准确判断病情,此时右心导管检查能够直接、精确地获取血流动力学参数,为治疗决策提供关键依据。SSc 是一个多系统受累的疾病,因此 SSc-PAH 患者的治疗达标,除 PAH 达标外,也需要同时 SSc 病情稳定,实现“双达标”。

证据总结: PAH 的治疗目标为达成“低危状态”,无创评估标准包括 WHO 心功能分级维持 I~II 级^[7,235],6MWD 超过 440 m^[236-237],以及 BNP<50 ng/L 或 NT-proBNP<300 ng/L^[238]。右心导管测得的血流动力学数据是进行 PAH 风险分层更为准确的指标,2022 年 ESC/ERS 指南中低危标准包括右房压(RAP)<8 mmHg、心脏指数(CI)≥2.5 L·min⁻¹·m⁻²以及混合静脉血氧饱和度(SvO₂)>65%^[235]。影像学评估中,超声心动图是关键的非创工具,达标参数包括右心室基底横径<40 mm、右心室内径<30 mm、无心包积液,特别是右心室-肺动脉耦合指标三尖

瓣环收缩期位移(TAPSE)/肺动脉收缩压(PASP)>0.194,被证明是强有力的预后预测因子(C 指数=0.82)^[239]。心肺运动试验(CPET)评分介于 1~1.49 也提示患者处于低危状态^[240]。此外,推荐使用 emPHasis-10 等疾病专用量表进行生活质量评估,其评分与 PAH 风险分层具有显著相关性^[241-242]。一项专门在 SSc-PAH 人群中验证 2015 年 ESC/ERS 危险预测模型的研究证实,该模型能有效区分患者预后——基线时处于低、中、高危状态的患者,其 1 年无事件生存率存在显著差异(95.1%比 92.1%比 81%)^[243]。然而,该研究也揭示了一个重要现象:73%的 SSc-PAH 患者在确诊时被归类于“中危”及“高危”组,这表明该人群整体预后依然较差,且提示对于“中危”及“高危”SSc-PAH 患者可能需要更积极的治疗策略以改善预后^[243]。

此外,一项回顾性研究纳入 77 例 SSc-PAH 患者,其中 12 例纽约心脏病协会心功能分级(NYHA FC)II 级患者,结果显示在平均 44 个月的随访后,只有 4 例患者仍然稳定,8 例患者加重为 FC III 或 IV 级,2 例患者因 PAH 死亡^[244]。提示对于 SSc-PAH,不能单独依赖主观症状分级,同时应重视 BNP/NT-proBNP、心脏超声等客观指标的评估。此外,一项前瞻性研究纳入了 SSc-PAH(*n*=55)和特发性肺动脉高压(IPAH)(*n*=43)患者,比较了 2 组患者 NT-proBNP 的特征。结果发现,SSc-PAH 患者的平均肺动脉压力更低,NT-proBNP 水平更高[(3419±3784)pg/ml 比 (1393±1633)pg/ml;*P*<0.01],相比 IPAH,NT-proBNP 在 SSc-PAH 中与血流动力学的关系更紧密,可以更好的预测 SSc-PAH 患者死亡风险(*HR*=3.07,*P*<0.01)^[245]。

临床问题 12: SSc 患者发生了 SRC,如何应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)类药物?如无法应用 ACEi,如何选择治疗?

推荐意见 12.1: SRC 一旦确诊,推荐尽快应用 ACEi 类药物,首选短效 ACEi(如卡托普利)快速控制血压,同时避免低血压(1C)。

推荐意见 12.2: 如 ACEi 类药物存在禁忌或无法耐受时,可考虑应用血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物替代或/和血浆置换(尤其在合并血管病性溶血性贫血时)(2C)。

推荐依据: SRC 是 SSc 患者危及生命的严重并发症,对暴露于中高剂量糖皮质激素等危险因素的患者,应密切监测血压,若出现血压骤升、肾功能恶



化或头痛、视物模糊等相关症状,应尽快就诊明确诊断。肾脏穿刺有利于明确诊断并进行分型,但急性期需警惕出血等风险。一旦确诊 SRC,应尽早启动治疗。ACEi 类药物是 SRC 治疗的一线核心药物,回顾性研究支持对合并微血管病性溶血或对大剂量 ACEi 不耐受时联合应用血浆置换^[246],但目前缺乏随机对照研究。短效卡托普利是研究中最常用的 ACEi,也是部分专家及指南建议的首选药物^[247-249],但目前没有证据支持卡托普利比其他 ACEi 更为有效。因卡托普利作用迅速且半衰期短、剂量调整灵活,因此有专家建议对血流动力学不稳定、需要快速精细调整剂量的患者首选该药物^[250-251]。卡托普利的起始剂量 6.25~12.5 mg 每 4~8 h 1 次,根据血压情况每 4~8 h 增加 12.5~25.0 mg,直至达到目标血压(最大剂量 300~450 mg/d)。血压达标后可考虑改为中长效 ACEi(如依那普利或雷米普利)^[252],可以更易达到最大剂量,并避免卡托普利的不良反应(皮疹、细胞减少症和低血压风险)^[250-251,253-254]。

在患者不能耐受 ACEi 的情况下,ARB 可作为 SRC 的替代治疗^[251],尽管其在 SRC 中的疗效并不确切^[255-256]。早期有专家推荐在单独使用 ACEi 无法控制血压的情况下联合使用 ARB^[257-258],但有可能增加不良反应^[259]。

证据总结:一项纳入 20 项研究 854 例 SRC 患者的系统综述,发现在应用 ACEi 前,SRC 患者总体死亡率高达 83.3%~88%,一年死亡率达 78%~100%;而 ACEi 应用后,SRC 患者 6 个月死亡率降至 20%左右(19.3%~20.9%),一年死亡率为 30%~36%,三年死亡率为 19.4%~40.7%,9.6 年的死亡率为 48%^[260]。此外,通过对日本全国住院数据库(2010 年 7 月至 2020 年 3 月)中 475 例 SRC 患者的回顾性分析显示,住院后 48 h 内启动 ACEi 治疗的患者,其住院期间死亡或出院时依赖血液透析的复合结局发生率显著低于未早期使用 ACEi 的患者[40.1%比 49.0%, $RR(95\%CI)=0.69(0.48,1.00)$, $P=0.049$]^[261],提示 SRC 患者尽早使用 ACEi 类药物有利于改善预后。此外,一项对 1980—2005 年病例进行的回顾性分析,20 例 SRC 患者均接受 ACEi 治疗,其中 10 例因合并微血管病性溶血性贫血或对大剂量 ACEi 不耐受加用血浆置换,其一年终末期肾病(ESRD)发生率(20%)、一年生存率(90%)、五年生存率(70%)及 SRC 相关死亡率(10%)均显著优于所有 20 例患者的整体临床结局

(一年 ESRD 发生率 55%、一年生存率 70%、五年生存率 50%、SRC 相关死亡率 35%)^[246]。

迄今为止没有循证依据支持卡托普利优于其他 ACEi 类药物,其他降压药物在 SRC 中的疗效证据也均有限。ARB 类药物对 SRC 的疗效仅见于病例报告^[262],且与 ACEi 相比并不具有临床等效性^[255-256,263]。针对 ACEi 与 ARB 联用对 SRC 患者的临床效果尚缺乏直接研究,但一项纳入 25 620 例≥55 岁、合并动脉粥样硬化性心血管疾病或终末脏器损害的糖尿病患者的研究(2001—2007 年)结果显示,ACEi 与 ARB 联合使用会导致肾功能进一步丧失、高钾血症和症状性低血压^[259]。

临床问题 13:对于 SSc 患者的心肌受累,是否需使用免疫抑制药物进行治疗?

推荐意见 13:建议对 SSc 可疑原发心肌受累患者,通过心脏超声、心肌酶、NT-proBNP/BNP 和心脏 MRI 等评估心肌炎症和纤维化状态,决定免疫抑制药物的应用(2D)。

推荐依据:SSc 原发心肌受累是归因于 SSc 病理机制(炎症、纤维化、血管病变)的心肌异常,需排除缺血性心脏病、高血压性心脏病、药物毒性等其他病因,其中部分患者可能并无呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥等症状,但存在实验室/影像学异常。部分专家意见及共识推荐对心肌受累患者使用免疫抑制药物治疗,包括糖皮质激素、MMF、AZA、CTX 或利妥昔单抗^[264-265]。目前的观察性研究和病例报告对免疫抑制药物治疗心肌受累的疗效存在争议,部分研究提示免疫抑制可能减轻心肌炎症^[266],但尚无高质量和大规模研究证实免疫抑制治疗能改善 SSc 心肌纤维化和心肌受累患者的最终临床结局。

虽然目前尚无直接证据表明任何影像学/实验室手段可用于预测免疫抑制治疗的疗效,但考虑到免疫抑制治疗的核心目标是抑制心肌炎症、延缓纤维化进展,心脏核磁共振成像(CMR)、心脏超声、心肌酶和 NT-proBNP/BNP 等影像学/实验室手段可通过评估心肌炎症与纤维化为 SSc 原发心肌受累早期诊断与免疫抑制治疗决策提供重要支持。世界硬皮病基金会/心力衰竭协会于 2023 年发布的专家共识建议对心脏受累的 SSc 患者进行包括心电图、标准经胸超声心动图,以及血清心脏生物标志物(如高敏肌钙蛋白、NT-proBNP 或 BNP)在内的核心评估^[267],也可考虑进行 CMR 检查。CMR 检查提示的延迟钆强化(LGE)是心肌纤维化的特异性

标志,提示心肌不可逆损伤^[268],对无心脏临床症状的 SSc 患者也可能检测到亚临床的心肌受累^[269],而利用可特异性结合活化成纤维细胞的成纤维细胞活化蛋白抑制剂(FAPI)进行的 PET 显像有可能区分活动性炎症与陈旧性纤维化^[270],将来有可能考虑用于提供治疗选择和评估治疗应答。

证据总结:目前尚无随机对照研究证实免疫抑制药物对 SSc 心肌受累患者的临床结局有明确影响,现有证据主要来自回顾性研究及病例报告,心肌病变的不同阶段(活动性炎症/纤维化)可能对免疫治疗产生不同的疗效。一项基于 EULAR SSc 试验注册数据库的病例对照研究($n=7\ 073$)发现免疫抑制治疗不影响患者是否发生左室功能障碍(48.1%比 42.6%, $P=0.313$)^[271]。另一项回顾性分析纳入了 12 例心内膜心肌活检证实的 SSc 心肌炎患者,免疫抑制治疗方案包括 AZA、糖皮质激素联合 CTX、激素联合 AZA 和 MMF,其中有 6 例(50%)在随访期间(中位随访时间 36 个月)死亡^[272]。然而,一项纳入 35 例心肌受累 SSc 患者的回顾性研究提示包括 MMF、AZA、RTX、TCZ、CTX 联合激素和 HCQ 联合激素在内的免疫抑制治疗可以显著改善心脏核磁提示的活动性心肌炎症($P=0.003$)和水肿($P=0.002$)^[273]。一项较早的观察性研究纳入 7 例新发心脏临床症状的 SSc 心肌受累患者,病理均提示内皮黏附因子上调和活化 T 细胞浸润,6 例有急性/活动性心肌炎,结果显示激素联合 AZA、激素联合 AZA 及 CTX 可以改善 SSc 患者的症状,降低心肌酶。2 例患者随访期间死亡^[274]。此外,一项纳入 419 例 SSc 患者的回顾性队列研究发现 MMF 是左室收缩功能异常(LVSD)无改善的保护因素($HR=0.15$),泼尼松治疗则是 LVSD 无改善的预测因素(每增加 1 mg 剂量, $HR=1.05$)^[275]。两项小样本观察性研究提示泼尼松(20~30 mg/d)可以改善 SSc 患者的心肌炎症^[276]和 LVEF(平均改善 18%, $P=0.000\ 1$)^[277]。一项针对 3 例 SSc 心肌炎患者的回顾性分析发现尽管患者最初对激素治疗(40~100 mg/d)反应良好,后期仍有 2 例患者出现了严重的心脏传导阻滞^[278]。4 项个案研究报道了应用高剂量激素(包括激素冲击治疗)治疗 SSc 心肌受累,其中 2 例治疗有效^[279-280],另外 2 项个案研究中的共 3 例患者则均在半年内死亡^[281-282]。一项纳入 9 例 SSc 患者的开放标签非对照研究提示泼尼松(20 mg/d)联合 AZA(100 mg/d)治疗对 CMR 提示的无症状心

肌炎有改善作用^[283],但更早的一项观察性研究($n=6$)则显示泼尼松(60 mg/d)联合 AZA 对 SSc 患者的左心功能改善不佳^[284]。此外,有个案报道及小样本回顾性分析提示激素联合 AZA^[282,285]、激素联合 CTX^[282,286]、激素联合 AZA 及 CTX^[287]、RTX 联合 MMF^[288]、TCZ 联合 MMF^[289]、单药 TCZ^[290]可用于治疗 SSc 心肌受累。

临床问题 14:SSc 患者出现胃肠道受累时,是否需要应用免疫抑制药物治疗?

推荐意见 14: 针对 SSc 相关的胃肠道受累,免疫抑制药物的疗效尚不明确,可考虑结合患者全身免疫炎症情况综合判断免疫抑制药物是否应用(2D)。

推荐依据:目前仍缺乏免疫抑制药物治疗 SSc 患者胃肠道受累的指南建议及高质量研究,现有的研究在免疫抑制治疗对 SSc 患者胃肠道受累的疗效方面结果并不一致^[291-293]。个案报道免疫抑制治疗(CTX、利妥昔单抗)对胃窦血管扩张症(GAVE)可能存在治疗作用^[294-297],但较大规模的回顾性研究未能证实 CTX 对 GAVE 有明确治疗获益^[298]。此外,个案报道和小规模观察性研究提示,静脉注射丙种球蛋白(IVIG)可能对部分类型的 SSc 胃肠道受累有一定的疗效,尤其是假性肠梗阻^[299-303]。

证据总结:通过对 209 例 SSc 患者的前瞻性队列数据进行事后分析,以胃肠道量表 2.0 版(GIT2.0)作为评估工具,利用多变量线性回归模型分析,结果显示在所有患者以及基线存在胃肠道症状的患者中,观察期内免疫抑制药物的使用与随访后 GIT 评分负相关[ES(95%CI)=-0.153(-0.298, -0.007), $P=0.040$]^[291]。但是一项纳入 762 例基线无严重胃肠道受累的早期 SSc 患者的前瞻性纵向队列研究则提示免疫抑制治疗与发生严重胃肠道疾病无关[加权 $RR(95\%CI)=0.91(0.52, 1.58)$]^[292]。另一项前瞻性观察研究纳入了 236 例早期 SSc 患者和 598 例病程较长的 SSc 患者,同样未发现免疫抑制治疗(包括糖皮质激素、MTX、AZA、羟氯喹、MMF 及 CTX)与胃肠道症状之间存在相关性^[293]。一项开放标签的小样本量($n=10$)研究未显示环孢素对 SSc 胃肠道受累具有治疗作用^[304]。尽管有个案报道提示阿巴西普治疗 SSc 患者的慢性假性肠梗阻可能有效^[305],但一项针对 27 例接受阿巴西普治疗的 SSc 患者的回顾性多中心观察研究未发现胃肠道受累情况发生变化^[306]。



有 3 项病例报告表明,静脉 CTX 可能对内镜治疗无效、输血依赖的严重 GAVE 患者有效^[294296]。但一项纳入 216 例 SSc 相关 GAVE 患者的回顾性研究并未证实免疫抑制治疗(包括 CTX)的明确益处^[298]。此外,有 1 例托珠单抗成功治疗 GAVE 的个案报道^[297]。一项纳入 15 例重叠多发性肌炎的 SSc 难治性患者的观察性研究提示,IVIG (每疗程总剂量 2 g/kg) 治疗后,患者的胃食管反流频率 (3.19 比 1.88, $P=0.006$) 和强度 (3.03 比 1.86, $P=0.013$) 平均得分较基线显著降低, GIT2.0 评分从基线平均分 1.07 ± 0.67 显著改善到 0.60 ± 0.46 ($P=0.002$)^[299]。另有 1 项个案报道显示 IVIG 可改善 SSc 假性肠梗阻^[300-301] 及咽喉和食管功能障碍^[302]。一项纳入 46 例 SSc 患者的小样本观察性研究提示,静脉注射 IVIG (每疗程总剂量 >1 g/kg) 治疗的患者胃食管反流疾病 (68% 比 53%, $P=0.06$) 和肠道症状 (42% 比 27%, $P=0.06$) 有改善趋势^[303]。而较早的一项小样本回顾性分析则未发现 IVIG 对改良 Medsger 严重程度量表定义的胃肠道严重程度有统计学意义的改善的作用 ($P=0.182$)^[307]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔人 惠敏(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), 刘思佳(中南大学湘雅医院风湿免疫科), 曹灵(复旦大学附属华山医院风湿免疫科), 郭苇(北京大学第三医院风湿免疫科), 钱君岩(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)

惠敏与刘思佳为共同第一执笔人

指南指导委员会 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), 邹和建(复旦大学附属华山医院风湿免疫科), 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), 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)

指南共识组(按姓氏汉语拼音排序) 池淑红(宁夏医科大学总医院风湿免疫科), 段新旺(南昌大学第二附属医院风湿免疫科), 高飞(福州大学附属省立医院风湿免疫科), 胡朝军(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), 黄慧(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸与危重症医学科), 霍月红[大同市第五人民医院(山西大同大学附属第一医院)风湿免疫科], 贾园(北京大学人民医院风湿免疫科), 贾俊峰(空军军医大学西京医院风湿免疫科), 姜振宇(吉林大学第一医院风湿免疫科), 雷玲(广西医科大学第一附属医院风湿免疫科), 李芬(中南大学湘雅二医院风湿免疫科), 李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科), 李洋(广东省人民医院风湿免疫科), 林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科), 刘昱(中南大学湘雅二医院皮肤科), 鲁美爱(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科), 罗卉(中南大学湘雅医院风湿免疫科), 孟娟(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科), 莫汉有(广西医科大学第一附属医院风湿免疫科), 穆荣(北京大学第三医院风湿免疫科), 潘雪峰(中山大

学附属第三医院风湿免疫科), 戚务芳(天津市第一中心医院风湿免疫科), 史晓飞(河南科技大学第一附属医院风湿免疫科), 舒强(山东大学齐鲁医院风湿科), 谈文峰(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科), 田新平(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), 田庄(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院心内科), 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), 王彩虹(山西医科大学第二医院风湿免疫科), 王玉华(首都医科大学附属北京世纪坛医院风湿免疫科), 王育凯(汕头市中心医院风湿免疫科), 魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科), 温鸿雁(山西医科大学第一医院风湿免疫科), 吴歆(海军军医大学第二附属医院风湿免疫科), 吴振彪(空军军医大学唐都医院风湿免疫科), 谢其冰(四川大学华西医院风湿免疫科), 薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科), 薛愉(复旦大学附属华山医院风湿免疫科), 杨红(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科), 叶霜(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科), 张改连(山西省人民医院风湿免疫科), 张华勇(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科), 张莉芸(山西白求恩医院 山西医学科学院风湿免疫科), 张榕(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科), 张晓(中山大学附属第八医院风湿免疫科), 郑朝晖(空军军医大学西京医院临床免疫科)

指南方法学组 陈耀龙(兰州大学基础医学院循证医学中心/兰州大学 GRADE 中心); 周奇(兰州大学基础医学院循证医学中心/兰州大学 GRADE 中心)

参考文献

- [1] Good SD, Lee JY, Johnson RE, et al. A scoping review of the epidemiology of systemic sclerosis and its organ manifestations: 2018—2024[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2025, 37 (2): 103-112. DOI: 10.1097/BOR.0000000000001063.
- [2] Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and Meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (7): 3121-3133. DOI: 10.1093/rheumatology/keab190.
- [3] Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (12): 2828-2835. DOI: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u.
- [4] Cacciapaglia F, Airo P, Fornaro M, et al. Survival and prognostic factors from a multicentre large cohort of unselected Italian systemic sclerosis patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62 (4): 1552-1558. DOI: 10.1093/rheumatology/keac512.
- [5] Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (5): 620-628. DOI: 10.1136/ard.2008.096677.
- [6] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (8): 1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.



- [7] Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 84 (1): 29-40. DOI: 10.1136/ard-2024-226430.
- [8] Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83 (6): 720-729. DOI: 10.1136/ard-2023-224416.
- [9] Denton CP, De Lorenzis E, Roblin E, et al. The 2024 British Society for Rheumatology Guideline for management of systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(11): 2956-2975. DOI: 10.1093/rheumatology/keae394.
- [10] Kayser C, de Oliveira Delgado SM, Zimmermann AF, et al. 2023 Brazilian Society of Rheumatology Guidelines for the treatment of systemic sclerosis [J]. *Adv Rheumatol*, 2024, 64 (1): 52. DOI: 10.1186/s42358-024-00392-w.
- [11] Hui M, Duan X, Zhou J, et al. Prediction of progressive fibrosing interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: insight from the CRDC cohort study [J]. *RMD Open*, 2024, 10 (1): e003715. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003715.
- [12] He H, Lai J, Zhou J, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with systemic sclerosis with myocardial involvement [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 83. DOI: 10.1186/s13023-023-02699-1.
- [13] Huang H, Xu S, Li H, et al. Prediction of scleroderma renal crisis in patients of SSc: insight from the CRDC cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64 (6): 3626-3634. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf034.
- [14] Hu S, Hou Y, Wang Q, et al. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1): 235. DOI: 10.1186/s13075-018-1735-4.
- [15] WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [DB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
- [16] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [17] Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [18] Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR) [J]. *PLoS One*, 2007, 2(12): e1350. DOI: 10.1371/journal.pone.0001350.
- [19] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [20] Yang B, Mallett S, Takwoingi Y, et al. QUADAS-C: a tool for assessing risk of bias in comparative diagnostic accuracy studies [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174 (11): 1592-1599. DOI: 10.7326/M21-2234.
- [21] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [22] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336 (7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [23] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp) [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [24] 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: 10.1002/art.38098.
- [25] Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis: the VEDOSS approach [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2013, 9(4): 245-248. DOI: 10.2174/157339710904140417124819.
- [26] Xu D, Hou Y, Zheng Y, et al. The 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis could classify systemic sclerosis patients at earlier stage: data from a Chinese EUSTAR Center [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166629. DOI: 10.1371/journal.pone.0166629.
- [27] 高文琴, 张改连, 张莉芸, 等. 系统性硬化病两种分类标准诊断价值的评估 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20 (21): 3544-3547. DOI: 10.11655/zgwywlc2020.21.002.
- [28] Herrick AL, Peytrignet S, Lunt M, et al. Patterns and predictors of skin score change in early diffuse systemic sclerosis from the European scleroderma observational study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (4): 563-570. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211912.
- [29] Siqueira VS, Helbingen MFS, Medeiros-Ribeiro AC, et al. Predictors of progression to systemic sclerosis: analysis of very early diagnosis of systemic sclerosis in a large single-centre cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3686-3692. DOI: 10.1093/rheumatology/keac006.
- [30] Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G, et al. Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European scleroderma trial and research group multicentre, longitudinal registry study for very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) [J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3 (12): e834-e843. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00244-7.



- [31] Connerton A, McCarthy E, Durcan L. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a rheumatologist's perspective[J]. *Breathe (Sheff)*, 2025, 21 (2): 240166. DOI: 10.1183/20734735.0166-2024.
- [32] Hoffmann T, Teichgraber U, Bruheim LB, et al. The association of symptoms, pulmonary function test and computed tomography in interstitial lung disease at the onset of connective tissue disease; an observational study with artificial intelligence analysis of high-resolution computed tomography [J]. *Rheumatol Int*, 2025, 45 (9): 194. DOI: 10.1007/s00296-025-05934-z.
- [33] Guiot J, Miedema J, Cordeiro A, et al. Practical guidance for the early recognition and follow-up of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23 (6): 103582. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103582.
- [34] Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76 (8): 1201-1213. DOI: 10.1002/art.42860.
- [35] Occhipinti M, Bosello S, Sisti LG, et al. Quantitative and semi-quantitative computed tomography analysis of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a longitudinal evaluation of pulmonary parenchyma and vessels [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (3): e0213444. DOI: 10.1371/journal.pone.0213444.
- [36] Lee JS, Kim GJ, Ha YJ, et al. The Extent and diverse trajectories of longitudinal changes in rheumatoid arthritis interstitial lung diseases using quantitative HRCT scores[J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (17):3812. DOI: 10.3390/jcm10173812.
- [37] Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 374-381. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206076.
- [38] Wada DT, de Almeida FA, de Moraes DA, et al. Automatic quantitative computed tomography evaluation of the lungs in patients with systemic sclerosis treated with autologous stem cell transplantation[J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7S Suppl 2): S158-S164. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001242.
- [39] Waseda Y, Johkoh T, Prosch H, et al. Chest computed tomography findings of adult patients with antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody-positive interstitial lung disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(2): 365-372. DOI: 10.1093/mr/roab006.
- [40] Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2026, 85 (1): 22-60. DOI: 10.1016/j.ard.2025.08.021.
- [41] Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (12): 3256-3261. DOI: 10.1002/art.39405.
- [42] Bernstein EJ, Jaafar S, Assassi S, et al. Performance characteristics of pulmonary function tests for the detection of interstitial lung disease in adults with early diffuse cutaneous systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(11): 1892-1896. DOI: 10.1002/art.41415.
- [43] Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, et al. Performance of forced vital capacity and lung diffusion cutpoints for associated radiographic interstitial lung disease in systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(11): 1572-1576. DOI: 10.3899/jrheum.171362.
- [44] Hoffmann T, Oelzner P, Franz M, et al. Assessing the diagnostic value of a potential screening tool for detecting early interstitial lung disease at the onset of inflammatory rheumatic diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 107. DOI: 10.1186/s13075-022-02786-x.
- [45] Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (11): 1248-1254. DOI: 10.1164/rccm.200706-877OC.
- [46] Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2008, 134(2): 358-367. DOI: 10.1378/chest.07-2444.
- [47] Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the scleroderma lung study placebo group[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10): 3078-3085. DOI: 10.1002/art.30467.
- [48] Watanabe S, Kase K, Saeki K, et al. Kinetic changes in serum KL-6 levels predict disease progression in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Respir Med*, 2022, 191: 106689. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106689.
- [49] Elziaty RA, Aboelyazeed AA, Hegazy SN, et al. Lung ultrasound for assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: relationship with high-resolution computed tomography and nailfold capillaroscopy [J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2025, 18: 11795441251318-050. DOI: 10.1177/11795441251318050.
- [50] Rotondo C, Busto G, Rella V, et al. Transthoracic lung ultrasound in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: capacity to differentiate chest computed-tomographic



- characteristic patterns[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(4): 488. DOI: 10.3390/diagnostics15040488.
- [51] Broens B, Nossent EJ, Meijboom LJ, et al. Quantitative ¹⁸F-FDG PET-CT can assess presence and extent of interstitial lung disease in early severe diffuse cutaneous systemic sclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 219. DOI: 10.1186/s13075-024-03447-x.
- [52] Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(6): 1909-1917. DOI: 10.1002/art.20265.
- [53] Damiani A, Orlandi M, Bruni C, et al. The role of lung biopsy for diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis: a systematic literature review [J]. *Respir Res*, 2024, 25 (1): 138. DOI: 10.1186/s12931-024-02725-1.
- [54] Bernstein EJ, Khanna D, Lederer DJ. Screening high-resolution computed tomography of the chest to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis: a global survey of rheumatologists[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (6): 971-972. DOI: 10.1002/art.40441.
- [55] Rana SS, Dilshad RA, Nawaz S, et al. Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, with and without pulmonary hypertension, on survival: a systematic review[J]. *Cureus*, 2025, 17 (7): e87303. DOI: 10.7759/cureus.87303.
- [56] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (9): 1023-1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
- [57] Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: recommendations from the american society of echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2025, 38(3): 141-186. DOI: 10.1016/j.echo.2025.01.006.
- [58] Dragoi IT, Rezus C, Burlui AM, et al. Multimodal screening for pulmonary arterial hypertension in systemic scleroderma: current methods and future directions[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 61 (1):19. DOI: 10.3390/medicina61010019.
- [59] Stano S, Iannone C, D'Agostino C, et al. Predictive value of the DETECT algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: findings from an Italian observational study [J]. *J Clin Med*, 2025, 14 (2):638. DOI: 10.3390/jcm140-20638.
- [60] Distler O, Bonderman D, Coghlan JG, et al. Performance of DETECT pulmonary arterial hypertension algorithm according to the hemodynamic definition of pulmonary arterial hypertension in the 2022 European Society of Cardiology and the European Respiratory Society Guidelines [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(5): 777-782. DOI: 10.1002/art.42791.
- [61] Soukup T, Pudil R, Kubinova K, et al. Application of the DETECT algorithm for detection of risk of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a Czech tertiary centre[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55 (1): 109-114. DOI: 10.1093/rheumatology/kev327.
- [62] Bruni C, De Luca G, Lazzaroni MG, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a systematic literature review[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 78: 17-25. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.042.
- [63] Erdogan M, Kilickiran Avci B, Ebren C, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis in the era of new pulmonary arterial hypertension definitions [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2024, 42 (8): 1590-1597. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/gzo4r2.
- [64] Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17 (1): 7. DOI: 10.1186/s13075-015-0517-5.
- [65] Chung L, Farber HW, Benza R, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry [J]. *Chest*, 2014, 146(6): 1494-1504. DOI: 10.1378/chest.13-3014.
- [66] Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes[J]. *Chest*, 2017, 152(1): 92-102. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.010.
- [67] Xiong A, Liu Q, Zhong J, et al. Increased risk of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Adv Rheumatol*, 2022, 62 (1): 10. DOI: 10.1186/s42358-022-00239-2.
- [68] Janda S, Shahidi N, Gin K, et al. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Heart*, 2011, 97 (8): 612-622. DOI: 10.1136/hrt.2010.212084.
- [69] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Dynamic prediction of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using landmark analysis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75 (3): 449-458. DOI: 10.1002/art.42349.
- [70] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 (3): R143. DOI: 10.1186/ar3876.
- [71] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart



- and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 903-975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
- [72] Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1340-1349. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
- [73] Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(7): 2422-2431. DOI: 10.1002/art.22721.
- [74] Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, et al. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 104-109. DOI: 10.1136/ard.2009.127621.
- [75] Wyss A, Jordan S, Graf N, et al. Does regression of skin thickening predict improvement of internal organ involvement and survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis? A EUSTAR analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 187. DOI: 10.1186/s13075-024-03418-2.
- [76] Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis[J]. *Ann Intern Med*, 1982, 97(5): 652-659. DOI: 10.7326/0003-4819-97-5-652.
- [77] Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies [J]. *J Rheumatol*, 1993, 20(11): 1892-1897.
- [78] Khanna D, Merkel PA. Outcome measures in systemic sclerosis: an update on instruments and current research [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9(2): 151-157. DOI: 10.1007/s11926-007-0010-5.
- [79] Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial[J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(4): 364-372. DOI: 10.1093/rheumatology/35.4.364.
- [80] Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation *vs* intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(24): 2490-2498. DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
- [81] Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(6): 592-598. DOI: 10.1136/ard.60.6.592.
- [82] Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(9): 901-903. DOI: 10.1136/ard.62.9.901.
- [83] Fan X, Pope J, Group Canadian Scleroderma Research, et al. What is the relationship between disease activity, severity and damage in a large Canadian systemic sclerosis cohort? Results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG)[J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(9): 1205-1210. DOI: 10.1007/s00296-009-1129-7.
- [84] Hudson M, Steele R, Group Canadian Scleroderma Research, et al. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 37(2): 93-98. DOI: 10.1016/J.SEMARTHRT.2007.01.005.
- [85] Foocharoen C, Distler O, Becker M, et al. Clinical correlations of hypocomplementaemia in systemic sclerosis: an analysis of the EULAR scleroderma trial and research group (EUSTAR) database[J]. *Scand J Rheumatol*, 2012, 41(3): 243-246. DOI: 10.3109/03009742.2011.641583.
- [86] Esposito J, Brown Z, Stevens W, et al. The association of low complement with disease activity in systemic sclerosis: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 246. DOI: 10.1186/s13075-016-1147-2.
- [87] Melsens K, De Keyser F, Decuman S, et al. Disease activity indices in systemic sclerosis: a systematic literature review[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34 Suppl 100(5): 186-192.
- [88] Valentini G, Iudici M, Walker UA, et al. The European scleroderma trials and research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 270-276. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.
- [89] Fasano S, Riccardi A, Messiniti V, et al. Revised European Scleroderma Trials and Research Group activity index is the best predictor of short-term severity accrual [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(12): 1681-1685. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215787.
- [90] Ross L, Stevens W, Wilson M, et al. Performance of the 2017 EUSTAR activity index in an scleroderma cohort [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(12): 3701-3705. DOI: 10.1007/s10067-020-05126-z.
- [91] Minier T, Nagy Z, Balint Z, et al. Construct validity evaluation of the European scleroderma study group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(6): 1133-1145. DOI: 10.1093/rheumatology/keq022.
- [92] Ross L, Hansen D, Proudman S, et al. Development and initial validation of the novel scleroderma clinical trials consortium activity index[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(11): 1635-1644. DOI: 10.1002/art.42939.
- [93] Khanna D, Berrocal VJ, Giannini EH, et al. The American College of Rheumatology provisional composite response index



- for clinical trials in early diffuse cutaneous systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 (2): 299-311. DOI: 10.1002/art.39501.
- [94] Khanna D, Denton CP, Furst DE, et al. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a phase II investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72 (1): 125-136. DOI: 10.1002/art.41055.
- [95] Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (2): 212-220. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
- [96] Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (10): 963-974. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0.
- [97] Khanna D, Denton CP, Jähreis 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 (10038): 2630-2640. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
- [98] Spiera R, Hummers L, Chung L, et al. Safety and efficacy of lenabasum in a phase II, randomized, placebo-controlled trial in adults with systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(8): 1350-1360. DOI: 10.1002/art.41294.
- [99] Khanna D, Huang S, Lin CJF, et al. New composite endpoint in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: revisiting the provisional American College of Rheumatology composite response index in systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (5): 641-650. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219100.
- [100] Khanna D, Denton CP, Furst DE, et al. A 24-week, phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ziritaxestat in early diffuse cutaneous systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75 (8): 1434-1444. DOI: 10.1002/art.42477.
- [101] Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR scleroderma trials and research group database [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (8): 1355-1360. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200742.
- [102] Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (9): 2410-2420. DOI: 10.1002/art.10486.
- [103] Kwakkenbos L, Sanchez TA, Turner KA, et al. The association of sociodemographic and disease variables with hand function: a scleroderma patient-centered intervention network cohort study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 Suppl 113(4): 88-94.
- [104] Hughes M, Snapir A, Wilkinson J, et al. Prediction and impact of attacks of Raynaud's phenomenon, as judged by patient perception [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (8): 1443-1447. DOI: 10.1093/rheumatology/kev002.
- [105] Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 1841-1847.
- [106] Sturgill MG, Seibold JR. Rational use of calcium-channel antagonists in Raynaud's phenomenon [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1998, 10(6): 584-588. DOI: 10.1097/00002281-199811000-00013.
- [107] Kinney EL, Nicholas GG, Gallo J, et al. The treatment of severe Raynaud's phenomenon with verapamil [J]. *J Clin Pharmacol*, 1982, 22 (1): 74-76. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1982.tb05712.x.
- [108] Rirash F, Tingey PC, Harding SE, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12 (12): CD000467. DOI: 10.1002/14651858.CD000467.pub2.
- [109] Kahan A, Amor B, Menkes CJ. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon [J]. *Ann Rheum Dis*, 1985, 44 (1): 30-33. DOI: 10.1136/ard.44.1.30.
- [110] Kahan A, Amor B, Menkes CJ, et al. Nifedipine in digital ulceration in scleroderma [J]. *Arthritis Rheum*, 1983, 26(6): 809. DOI: 10.1002/art.1780260620.
- [111] Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study [J]. *BMJ*, 1989, 298(6673): 561-564. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.561.
- [112] Maltez N, Maxwell LJ, Rirash F, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i) for the treatment of Raynaud's phenomenon [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 11(11): CD014089. DOI: 10.1002/14651858.CD014089.
- [113] Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(12): 2420-2428. DOI: 10.1093/rheumatology/keq291.
- [114] Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (12): 3985-3993. DOI: 10.1002/art.20676.
- [115] Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (1): 32-38. DOI: 10.1136/ard.2010.130658.
- [116] Temiz Karadag D, Yalcinkaya Y, Akdogan A, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated digital ulcers: recommendations of the Turkish Society for Rheumatology [J]. *Clin Exp Rheu-*



- matol, 2023, 41(8): 1679-1687. DOI: 10.55563/clinexp-rheumatol/ce13vk.
- [117] Chung L, Ball K, Yaqub A, et al. Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a prospective pilot study[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(2): 400-401. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.028.
- [118] Khanna D, Denton CP, Merkel PA, et al. Effect of macitentan on the development of new ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 randomized clinical trials[J]. JAMA, 2016, 315(18): 1975-1988. DOI: 10.1001/jama.2016.5258.
- [119] Chang SH, Jun JB, Lee YJ, et al. A clinical comparison of an endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitors for treating digital ulcers of systemic sclerosis [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(12): 5814-5819. DOI: 10.1093/rheumatology/keab147.
- [120] Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 1998(2): CD000953. DOI: 10.1002/14651858.CD000953.
- [121] Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(9): 1460-1471. DOI: 10.1002/acr.22018.
- [122] Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis[J]. J Rheumatol, 1992, 19(9): 1407-1414.
- [123] Alahmari H, Jazayeri H, Johnson SR. The efficacy and tolerability of prostaglandin analogues in treating systemic sclerosis-associated raynaud phenomenon: a systematic review and Meta-analysis [J]. Int J Rheumatol, 2024, 2024: 1682081. DOI: 10.1155/ijr/1682081.
- [124] Maltez N, Ross L, Baron M, et al. Treatment recommendations for the systemic pharmacological treatment of systemic sclerosis digital ulcers: results from the World Scleroderma Foundation Ad Hoc Committee[J]. J Scleroderma Relat Disord, 2025, 10(3): 23971983251340559. DOI: 10.1177/23971983251340559.
- [125] Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(6): 1351-1358. DOI: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I.
- [126] Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma[J]. J Rheumatol, 2009, 36(2): 323-329. DOI: 10.3899/jrheum.071169.
- [127] 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.
- [128] Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(3): 439-444. DOI: 10.1002/acr.23282.
- [129] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 2655-2666. 2007, 16(3) DOI: 10.1517/13543784.16.3.393.
- [130] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. 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(10): 1026-1034. DOI: 10.1164/rccm.200702-326OC.
- [131] Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(9): 2797-2808. DOI: 10.1002/art.30438.
- [132] Bruni C, Tashkin DP, Steen V, et al. Intravenous versus oral cyclophosphamide for lung and/or skin fibrosis in systemic sclerosis: an indirect comparison from EUSTAR and randomised controlled trials[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38 Suppl 125(3): 161-168.
- [133] Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS)[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(7): 1207-1218. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210503.
- [134] Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(6): 674-684. DOI: 10.1164/rccm.202103-07140C.
- [135] Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Rheumatol, 2022, 4(8): e546-e555. DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X.
- [136] Kuzumi A, Ebata S, Fukasawa T, et al. Long-term outcomes after rituximab treatment for patients with systemic sclerosis: follow-up of the DESIREs trial with a focus on serum immunoglobulin levels[J]. JAMA Dermatol, 2023, 159(4): 374-383. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.6340.
- [137] 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(12): 2106-2113. DOI: 10.1093/rheumatology/key213.



- [138] Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, et al. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound[J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (10): 1743-1753. DOI: 10.1007/s00296-021-04956-7.
- [139] You H, Xu D, Hou Y, et al. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (5): 2472-2477. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa613.
- [140] Hou Z, Su X, Han G, et al. JAK1/2 inhibitor baricitinib improves skin fibrosis and digital ulcers in systemic sclerosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 859330. DOI: 10.3389/fmed.2022.859330.
- [141] Chen F, Ye W, Wang Q, et al. Baricitinib in patients with systemic sclerosis (BASICS): a prospective, open-label, randomised trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2025, 44 (7): 2861-2871. DOI: 10.1007/s10067-025-07433-9.
- [142] Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (6): 770-790. DOI: 10.1038/bmt.2011.185.
- [143] Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (11): 1863-1869. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.
- [144] Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9790): 498-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
- [145] Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 35-47. DOI: 10.1056/nejmoa1703327.
- [146] Bruera S, Sidanmat H, Molony DA, et al. Stem cell transplantation for systemic sclerosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7 (7): CD011819. DOI: 10.1002/14651858.CD011819.pub2.
- [147] Farge D, Burt RK, Oliveira MC, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (11): 1495-1503. DOI: 10.1038/bmt.2017.56.
- [148] Gernert M, Tony HP, Frohlich M, et al. Immunosuppressive therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients-high efficacy of rituximab [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 817893. DOI: 10.3389/fimmu.2021.817893.
- [149] Hofmann NN, Ambuhl RA, Jordan S, et al. Calcineurin inhibitors in systemic sclerosis: a systematic literature review [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X221092374. DOI: 10.1177/1759720X221092374.
- [150] Raghu G, Montesi SB, Silver RM, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: evidence-based recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(2): 137-152. DOI: 10.1164/rccm.202306-1113ST.
- [151] Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2024, 76(8): 1051-1069. DOI: 10.1002/art.42860.
- [152] 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.
- [153] Perez Campos D, Estevez Del Toro M, Pena Casanovas A, et al. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? [J]. *Reumatol Clin*, 2012, 8 (2): 58-62. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.11.006.
- [154] Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 298-304.
- [155] Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(11): 2371-2378.
- [156] Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27(4): 357-361. DOI: 10.1007/s00296-006-0217-1.
- [157] Adler S, Huscher D, Siegert 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. DOI: 10.1186/s13075-018-1517-z.
- [158] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2655-2666. DOI: 10.1136/thx.2006.la0222.
- [159] 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): 437-444. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.003.
- [160] Beretta L, Caronni M, Raimondi M, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre[J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26 (2): 168-172. DOI: 10.1007/s10067-006-0254-x.
- [161] Airo P, Danieli E, Rossi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(2): 293-296.
- [162] 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.
- [163] Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Cyclophosphamide for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a comparison of scleroderma lung study I and II [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(10): 1316-1325. DOI: 10.3899/jrheum.180441.
- [164] Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study [J]. *Open Respir Med J*, 2008, 2: 39-45. DOI: 10.2174/1874306400802010039.
- [165] Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up [J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(3): 296-301. DOI: 10.1007/s10165-010-0403-6.
- [166] Van den Hombergh WMT, Simons SO, Teesselink E, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37 (10): 2715-2722. DOI: 10.1007/s10067-018-4171-6.
- [167] Janardana R, Irodi A, Chebbi PP, et al. Mycophenolate in scleroderma-associated interstitial lung disease: real-world data from rheumatology and pulmonology clinics in South Asia[J]. *J Scleroderma Relat Disord*, 2021, 6 (3): 271-276. DOI: 10.1177/23971983211024410.
- [168] Naidu Gsrnk, 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 (2): 207-216. DOI: 10.1007/s00296-019-04481-8.
- [169] Ma X, Tang R, Luo M, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (8): 3185-3193. DOI: 10.1007/s10067-021-05794-5.
- [170] Pan J, Dong F, Ma L, et al. Therapeutic effects of thalidomide on patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *J Scleroderma Relat Disord*, 2023, 8 (3): 231-240. DOI: 10.1177/23971983231180077.
- [171] Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (4): R144. DOI: 10.1186/ar4606.
- [172] Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46 (5): 625-631. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003.
- [173] Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *J Dermatol*, 2019, 46 (11): 1006-1013. DOI: 10.1111/1346-8138.15079.
- [174] Yilmaz DD, Borekci S, Musellim B. Comparison of the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab treatment in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: a retrospective, observational cohort study [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (10): 4071-4079. DOI: 10.1007/s10067-021-05785-6.
- [175] 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 (2): 271-280. DOI: 10.1093/rheumatology/kep093.
- [176] Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (7): 1301-1310. DOI: 10.1002/art.41668.
- [177] Kuwana M, Takehara K, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Japanese patients with systemic sclerosis and associated interstitial lung disease: a subgroup analysis of a global, randomised, controlled Phase 3 trial [J]. *Mod Rheumatol*, 2024, 34 (3): 530-540. DOI: 10.1093/mr/road068.
- [178] Goldman NR, Nihtyanova SI, Beesley CF, et al. Tocilizumab and rituximab for systemic sclerosis interstitial lung disease: a real-world cohort analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64 (SI): SI184-SI189. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf006.
- [179] Yan Q, Bruni C, Garaiman A, et al. Post hoc comparison of the effectiveness of tocilizumab, rituximab, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide in patients with SSc-ILD from the EUSTAR database [J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 84 (4):



- 620-631. DOI: 10.1016/j.ard.2025.01.014.
- [180] Yang L, Wang Q, Hou Y, et al. The Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F for the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from a Chinese EUSTAR Center[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(3): 813-821. DOI: 10.1007/s10067-019-04784-y.
- [181] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis [J]. Cell, 2024, 187 (18): 4890-4904. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.027.
- [182] Wang X, Zhang Y, Jin Y, et al. An iPSC-derived CD19/BCMA CAR-NK therapy in a patient with systemic sclerosis [J]. Cell, 2025, 188(16): 4225-4238. DOI: 10.1016/j.cell.2025.05.038.
- [183] Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. an update of the 2011 clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192 (2): e3-19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- [184] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (26): 2518-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
- [185] Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79 (11): 1478-1484. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217331.
- [186] Allnore Y, Vonk MC, Distler O, et al. Continued nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: 3-year data from SENSICIS-ON [J]. RMD Open, 2025, 11 (1): e005086. DOI: 10.1136/rmdopen-2024-005086.
- [187] Allnore Y, Vonk MC, Distler O, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(12): 1722-1729. DOI: 10.1136/ard-2022-222564.
- [188] Allnore Y, Khanna D, Smith V, et al. Effects of nintedanib in patients with limited cutaneous systemic sclerosis and interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63 (3): 639-647. DOI: 10.1093/rheumatology/kead280.
- [189] Khanna D, Maher TM, Volkman ER, et al. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression [J]. RMD Open, 2023, 9 (1): e002859. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002859..
- [190] Kuwana M, Allnore Y, Denton CP, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analyses by autoantibody status and modified Rodnan skin thickness score[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(3): 518-526. DOI: 10.1002/art.41965.
- [191] Azuma A, Chung L, Behera D, et al. Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analysis of the SENSICIS trial [J]. Respir Investig, 2021, 59 (2): 252-259. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.10.005.
- [192] Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, et al. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(4): 671-676. DOI: 10.1002/art.41576.
- [193] Kuwana M, Ogura T, Makino S, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial [J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(1): 141-150. DOI: 10.1080/14397595.2020.1751402.
- [194] 周佳鑫, 徐东, 邹和建, 等. 尼达尼布治疗系统性硬化病相关间质性肺病: SENSICIS 研究中国亚组分析[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17: 415-422. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2023.05.003
- [195] Highland KB, Distler O, Kuwana M, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9 (1): 96-106. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30330-1.
- [196] 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.
- [197] Acharya N, Sharma SK, Mishra D, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(5): 703-710. DOI: 10.1007/s00296-020-04565-w.
- [198] Khanna D, Spino C, Tashkin DP, et al. Combining pirfenidone with mycophenolate mofetil for systemic sclerosis-related interstitial lung disease (scleroderma lung study III): an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. ACR Open Rheumatol, 2025, 7(12): e70126. DOI: 10.1002/acr.2.70126.
- [199] Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2025, 392(22): 2193-2202. DOI: 10.1056/NEJMoa2414108.
- [200] Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(8): 1182-1200. DOI: 10.1002/art.42861.
- [201] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases [J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1718-1727. DOI: 10.1056/NEJMoa



- 1908681.
- [202] Ogura T, Suda T, Inase N, et al. Effects of nintedanib on disease progression and safety in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: further subset analysis from the whole INBUILD trial [J]. *Respir Investig*, 2022, 60(6): 787-797. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.06.009.
- [203] Inoue Y, Kitamura H, Okamoto M, et al. The effect of nintedanib on health-related quality of life in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: a subset analysis of the INBUILD trial[J]. *Respir Investig*, 2024, 62(4): 589-596. DOI: 10.1016/j.resinv.2024.04.008.
- [204] Wuyts WA, Bonella F, Chaudhuri N, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis: data from INBUILD-ON[J]. *Lung*, 2025, 203(1): 25. DOI: 10.1007/s00408-024-00778-z.
- [205] Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(2): 2300752. DOI: 10.1183/13993003.00752-2023.
- [206] Mondoni M, Varone F, Luppi F, et al. Effectiveness of nintedanib in progressive pulmonary fibrosis assessed by progression criteria: an Italian, observational, multicenter study[J]. *Lung*, 2025, 203(1): 77. DOI: 10.1007/s00408-025-00832-4.
- [207] Kreuter M, Bendstrup E, Jouneau S, et al. Weight loss and outcomes in subjects with progressive pulmonary fibrosis: data from the INBUILD trial[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 71. DOI: 10.1186/s12931-023-02371-z.
- [208] Panopoulos S, Tzilas V, Bournia VK, et al. Tocilizumab plus Nintedanib for progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis: a one-year observational study[J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(10): 1959-1966. DOI: 10.1007/s00296-024-05695-1.
- [209] Ushio Y, Wakiya R, Kameda T, et al. Nintedanib combined with immunosuppressive agents improves forced vital capacity in connective tissue disease-associated PF-ILD: a single-center study[J]. *BMC Rheumatol*, 2024, 8(1): 27. DOI: 10.1186/s41927-024-00400-y.
- [210] Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(22): 2203-2214. DOI: 10.1056/NEJMoa2503643.
- [211] Hoffmann-Vold AM. Efficacy and safety of merandomilast in patients with autoimmune disease-related progressive pulmonary fibrosis: subgroup analysis of the FIBRONEER-ILD Trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 77 (Suppl 9): S0003-4967(26) 00214-1. DOI: 10.1016/j.ard.2026.03.027.
- [212] Hoffmann-Vold AM, Assassi S, Cottin V, et al. Efficacy and safety of nerandomilast in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analysis of the FIBRONEER-ILD Trial[J]. *J Scleroderma Relat*, 2026, 11 (Suppl 1) A269-A270. DOI: 10.1136/JSRD-2026-SSWC.313.
- [213] Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 147-157. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
- [214] Nieto MA, Vadillo C, Pernaute OS, et al. Role of antifibrotics in progressive pulmonary fibrosis associated to autoimmune diseases: multicenter study from NEREA registry [J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 234. DOI: 10.1186/s12931-025-03311-9.
- [215] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 896-903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
- [216] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
- [217] Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2522-2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184.
- [218] Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1602493. DOI: 10.1183/13993003.02493-2016.
- [219] Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 330-340. DOI: 10.1056/NEJMoa120965.
- [220] Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 422-426. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209087.
- [221] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1478-1490. DOI: 10.1056/NEJMoa2213558.
- [222] Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in patients with pulmonary arterial hypertension at high risk for death[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(20): 1987-2000. DOI: 10.1056/NEJMoa2415160.
- [223] McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, et al. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension within the first year after diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(16): 1599-1611. DOI: 10.1056/NEJMoa2508170.
- [224] Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(4): 2401325. DOI: 10.1183/13993003.01325-2024.
- [225] Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(7): 1219-1227. DOI: 10.1136/



- annrheumdis-2016-210236.
- [226] Kuwana M, Blair C, Takahashi T, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(5): 626-634. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216274.
- [227] Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15): 1898-1907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170.
- [228] Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease[J]. *Circ J*, 2011, 75(11): 2668-2674. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0473.
- [229] Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients [J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(10): 989-993. DOI: 10.1093/rheumatology/35.10.989.
- [230] McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, et al. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48 (Suppl 3): iii25-31. DOI: 10.1093/rheumatology/kep107.
- [231] Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(10): 578-587. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.104.
- [232] Rodolfi S, Ng CCM, Ruiz Bejerano AM, et al. Impact of immunosuppression on development and outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2025, 43(8): 1492-1498. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/x0keg5.
- [233] Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(2): 209-221. DOI: 10.1164/rccm.202009-3481OC.
- [234] Zhang Y, Michelakis ED. A Phase-2 NIH-sponsored randomized clinical trial of rituximab in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension did not reach significance for its endpoints: end of story? Not so fast! [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(2): 123-125. DOI: 10.1164/rccm.202103-0612ED.
- [235] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1):2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- [236] Mathai SC, Puhon MA, Lam D, et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(5): 428-433. DOI: 10.1164/rccm.201203-0480OC.
- [237] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association[J]. *Circulation*, 2009, 119(16): 2250-2294. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
- [238] Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11): 1645-1650. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.025.
- [239] Lai J, Zhao J, Li K, et al. Right ventricle to pulmonary artery coupling predicts the risk stratification in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 872795. DOI: 10.3389/fcvm.2022.872795.
- [240] Baccelli A, Rinaldo RF, Haji G, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2025, 66(2):2402026.. DOI: 10.1183/13993003.02026-2024.
- [241] Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(4): 1106-1113. DOI: 10.1183/09031936.00127113.
- [242] Shi Y, Dong X, Hu X, et al. Cross-cultural validation of the Chinese version of the emphasis-10 questionnaire in connective tissue disease patients with pulmonary arterial hypertension and its relationship with risk stratification [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 264. DOI: 10.1186/s12890-022-02056-1.
- [243] Mercurio V, Diab N, Peloquin G, et al. Risk assessment in scleroderma patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: application of the ESC/ERS risk prediction model [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(4):1800497. DOI: 10.1183/13993003.00497-2018.
- [244] Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(5): 940-944. DOI: 10.1093/rheumatology/kep449.
- [245] Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(1): 95-104. DOI: 10.1183/09031936.00074309.
- [246] Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study [J].



- Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(12): 4398-4403. DOI: 10.1093/ndt/gfs317.
- [247] Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis[J]. Presse Med, 2021, 50(1): 104063. DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104063.
- [248] Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(11): 678-691. DOI: 10.1038/nrneph.2016.124.
- [249] Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(9): 882-889. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.012.
- [250] Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, et al. Treatment of systemic sclerosis[J]. Presse Med, 2021, 50(1): 104088. DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104088.
- [251] Lynch BM, Stern EP, Ong V, et al. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34 Suppl 100(5): 106-109.
- [252] Montrieff T, Koyfman A, Long B. Scleroderma renal crisis: a review for emergency physicians[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(4): 561-570. DOI: 10.1007/s11739-019-02096-2.
- [253] Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: an update on scleroderma renal crisis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64(3): 378-391. DOI: 10.1007/s12016-022-08945-x.
- [254] Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16 (Suppl 2): 322. DOI: 10.1186/s13023-021-01844-y.
- [255] Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis [J]. Lancet, 1997, 349 (9052): 620. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)61568-1.
- [256] Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(5): 930-934. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.01.007.
- [257] Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management[J]. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24(6): 669-676. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283588def.
- [258] Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis: clinical features and outcome assessment[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47 (Suppl 5): v54-v56. DOI: 10.1093/rheumatology/ken307.
- [259] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372 (9638): 547-553. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
- [260] Kim H, Lefebvre F, Hoa S, et al. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: a systematic literature review[J]. J Scleroderma Relat Disord, 2021, 6(1): 21-36. DOI: 10.1177/2397198320920422.
- [261] Ida T, Ikeda K, Ohbe H, et al. Early initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with scleroderma renal crisis: a nationwide inpatient database study[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63 (6): 1507-1511. DOI: 10.1093/rheumatology/kead343.
- [262] Rajendran PR, Molitor JA. Resolution of hypertensive encephalopathy and scleroderma renal crisis with an angiotensin receptor blocker[J]. J Clin Rheumatol, 2005, 11(4): 205-208. DOI: 10.1097/01.rhu.0000173220.45196.75.
- [263] Scheen M, Dominati A, Olivier V, et al. Renal involvement in systemic sclerosis[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(6): 103330. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103330.
- [264] Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70 (11): 1820-1828. DOI: 10.1002/art.40560.
- [265] Bissell LA, Anderson M, Burgess M, et al. Consensus best practice pathway of the UK systemic sclerosis study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56 (6): 912-921. DOI: 10.1093/rheumatology/kew488.
- [266] De Luca G, Matucci-Cerinic M, Mavrogeni SI. Diagnosis and management of primary heart involvement in systemic sclerosis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2024, 36 (1): 76-93. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000990.
- [267] Bruni C, Buch MH, Djokovic A, et al. Consensus on the assessment of systemic sclerosis-associated primary heart involvement: World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association guidance on screening, diagnosis, and follow-up assessment[J]. J Scleroderma Relat Disord, 2023, 8(3): 169-182. DOI: 10.1177/23971983231163413.
- [268] Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(11): 3827-3836. DOI: 10.1002/art.22971.
- [269] He H, Tong X, Ning Z, et al. Diffusing capacity of lungs for carbon monoxide associated with subclinical myocardial impairment in systemic sclerosis: a cardiac MR study[J]. RMD Open, 2023, 9(4): e003041. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003391.
- [270] Zhao M, Wei H, Wang M, et al. Molecular imaging of fibroblast activation in systemic sclerosis using ¹⁸F AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT: a prospective cohort study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 53(5): 3422-3436. DOI: 10.1007/s00259-025-07586-4.
- [271] Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors



- associated with left ventricular dysfunction in the EULAR scleroderma trial and research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (1): 218-221. DOI: 10.1136/ard.2008.103382.
- [272] De Luca G, Campochiaro C, De Santis M, et al. Systemic sclerosis myocarditis has unique clinical, histological and prognostic features; a comparative histological analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (9): 2523-2533. DOI: 10.1093/rheumatology/kez658.
- [273] De Luca G, De Santis M, Batani V, et al. Immunosuppressive therapy to treat newly diagnosed primary heart involvement in patients with systemic sclerosis; an Italian cardiac magnetic resonance based study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2025, 71: 152622. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152622.
- [274] Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(4): 526-535. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.006.
- [275] Werakiat J, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, et al. Clinical courses and predictors of left ventricular systolic dysfunction in systemic sclerosis; a cohort study[J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2024, 5(2): 107-116. DOI: 10.1515/rir-2024-0014.
- [276] Pussadhamma B, Tipparot T, Chaosuwanakrit N, et al. Clinical outcomes of myocarditis after moderate-dose steroid therapy in systemic sclerosis; a pilot study [J]. *Int J Rheumatol*, 2020, 2020: 8884442. DOI: 10.1155/2020/8884442.
- [277] Antoniadou L, Sfrikakis PP, Mavrikakis M. Glucocorticoid effects on myocardial performance in patients with systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19(4): 431-437.
- [278] West SG, Killian PJ, Lawless OJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 1981, 24 (5): 662-668. DOI: 10.1002/art.1780240506
- [279] Pingitore A, Guiducci S, Conforti ML, et al. Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient; successful recovery with pulse steroid [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 (10): 1920-1921. DOI: 10.1093/rheumatology/ket002.
- [280] Carotte S, Turcotte J, Mathon G. Severe myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 1985, 12(5): 997-999.
- [281] Clemson BS, Miller WR, Luck JC, et al. Acute myocarditis in fulminant systemic sclerosis[J]. *Chest*, 1992, 101(3): 872-874. DOI: 10.1378/chest.101.3.872.
- [282] Kerr LD, Spiera H. Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis[J]. *Clin Cardiol*, 1993, 16 (12): 895-899. DOI: 10.1002/clc.4960161212.
- [283] Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Karabela G, et al. Silent myocarditis in systemic sclerosis detected by cardiovascular magnetic resonance using Lake Louise criteria [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 187. DOI: 10.1186/s12872-017-0619-x.
- [284] Hosenpud JD, McAnulty JH, Niles NR. Lack of objective improvement in ventricular systolic function in patients with myocarditis treated with azathioprine and prednisone[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6(4): 797-801. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80485-x.
- [285] De Luca G, Bosello S, Leone AM, et al. Life-threatening arrhythmias in a scleroderma patient; the role of myocardial inflammation in arrhythmic outburst [J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(1): 78-80. DOI: 10.3109/03009742.2016.1157626.
- [286] Stack J, McLaughlin P, Sinnot C, et al. Successful control of scleroderma myocarditis using a combination of cyclophosphamide and methylprednisolone [J]. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39(4): 349-350. DOI: 10.3109/03009740903493741.
- [287] Ramalho AR, Costa S, Silva F, et al. Autoimmune myocarditis in systemic sclerosis: an unusual form of scleroderma heart disease presentation[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(3): 365-370. DOI: 10.1002/ehf2.12139.
- [288] Adjailia EB, Grasshoff H, Schinke S, et al. Combination therapy of rituximab and mycophenolate in patients with systemic sclerosis and primary cardiac involvement refractory to cyclophosphamide; a retrospective exploratory analysis of 10 cases[J]. *RMD Open*, 2025, 11(2): e004108. DOI: 10.1136/rmdopen-2025-005493.
- [289] Campochiaro C, De Luca G, Tomelleri A, et al. Tocilizumab for the treatment of myocardial inflammation shown by cardiac magnetic resonance; report of two cases and rationale for its therapeutic Use[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(8S): S476-S479. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001194.
- [290] Ishizaki Y, Ooka S, Doi S, et al. Treatment of myocardial fibrosis in systemic sclerosis with tocilizumab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (6): e205-e206. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa865.
- [291] Stamm L, Garaiman A, Becker MO, et al. Does therapy with immunosuppressive drugs improve gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis? [J]. *RMD Open*, 2024, 10 (3): e004567. DOI: 10.1136/rmdopen-2024-004333.
- [292] Richard N, Gyger G, Hoa S, et al. Immunosuppression does not prevent severe gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39 Suppl 131(4): 142-148. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/7683pg.
- [293] van Leeuwen NM, Boonstra M, Fretheim H, et al. Gastrointestinal symptom severity and progression in systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(10): 4024-4034. DOI: 10.1093/rheumatology/keac118.
- [294] Schulz SW, O'Brien M, Maqsood M, et al. Improvement of severe systemic sclerosis-associated gastric antral vascular ectasia following immunosuppressive treatment with intravenous



- cyclophosphamide[J]. J Rheumatol, 2009, 36(8): 1653-1656. DOI: 10.3899/jrheum.081247.
- [295] Matsumoto Y, Hayashi H, Tahara K, et al. Intravenous cyclophosphamide for gastric antral vascular ectasia associated with systemic sclerosis refractory to endoscopic treatment: a case report and review of the pertinent literature [J]. Intern Med, 2019, 58(1): 135-139. DOI: 10.2169/internalmedicine.1431-18.
- [296] Papachristos DA, Nikpour M, Hair C, et al. Intravenous cyclophosphamide as a therapeutic option for severe refractory gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis [J]. Intern Med J, 2015, 45(10): 1077-1081. DOI: 10.1111/imj.12883.
- [297] Rodolfi S, Denton CP, Ong VH. Systemic sclerosis-associated severe gastric antral vascular ectasia treated with tocilizumab: a case report and review of the literature [J]. J Scleroderma Relat Disord, 2025, 10(1): NP1-NP5.
- [298] Morrisroe K, Hansen D, Stevens W, et al. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a study of its epidemiology, disease characteristics and impact on survival [J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 103. DOI: 10.1186/s13075-022-02790-1.
- [299] Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, et al. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(1): 115-119. DOI: 10.1093/rheumatology/kev318.
- [300] Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, et al. Rapid improvement of systemic sclerosis-associated intestinal pseudo-obstruction with intravenous immunoglobulin administration[J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(9): 3139-3145. DOI: 10.1093/rheumatology/kead093.
- [301] Kamei R, Yamaoka T, Ikinaga K, et al. Successful treatment of a refractory dysbiotic intestinal pseudo-obstruction in a patient with systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome by intravenous immunoglobulin administration possibly related to gut flora normalisation[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35 Suppl 106(4): 214-215.
- [302] Mendoza FA, DiMarino A, Cohen S, et al. Treatment of severe swallowing dysfunction in systemic sclerosis with IVIG: role of antimuscarinic antibodies [J]. J Clin Med, 2022, 11(22): 2345. DOI: 10.3390/jcm11226665.
- [303] Sanges S, Riviere S, Mekinian A, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(4): 377-384. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.02.008.
- [304] Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients[J]. Arthritis Rheum, 1993, 36(1): 75-83. DOI: 10.1002/art.1780360113.
- [305] Vigone B, Beretta L. Abatacept to treat chronic intestinal pseudo-obstruction in five systemic sclerosis patients with a description of the index case[J]. J Scleroderma Relat Disord, 2019, 4: (1)NP5-NP9. DOI: 10.1177/2397198318766819.
- [306] Castellvi I, Elhai M, Bruni C, et al. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: the EUSTAR experience[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(6): 1489-1493. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.12.004.
- [307] Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis [J]. J Rheumatol, 2015, 42(2): 236-242. DOI: 10.3899/jrheum.140833.

(收稿日期:2026-04-16)

(本文编辑:凌建春)

•作者·编者·读者•

关于统计学符号使用的说明

本刊编辑部

有关统计学符号的使用,请按国家标准 GB3358-829《统计名词及符号》规定。样本的算术平均数用小写 $\bar{x}$,不用大写 x ,也不用 M (以免与中位数 M 混淆);标准差用 s ,而不用 SD ;标准误差用 s_x ,不用 SE ,也不用 SEM ; t 检验用小写 t ; F 检验用大写 F ;卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;相关系数用英文小写 r ;自由度用希腊文小写 ν ;样本数用英文小写 n ;相对危险度用 OR ;概率用大写 P ;概率数值用小数表示,不用百分数。请作者在投稿时注意。

