

· 诊疗方案 ·

结缔组织病相关间质性肺病中西医结合诊治指南(2025 版)

中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会

【摘要】 结缔组织病相关间质性肺病(Connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)是一类由多种结缔组织病引发的弥漫性肺实质病变,其患病率和临床表现因 CTD 类型而异。近年来,随着诊疗策略的不断发展,国内外多部指南和专家共识相继发布,但中西医结合治疗 CTD-ILD 的诊疗路径尚缺乏系统性指导。基于此,中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会组织多学科专家团队,结合国内外最新循证医学证据和中医药临床研究数据,制定了《结缔组织病相关间质性肺病中西医结合诊治指南(2025 版)》。本指南通过严格的文献检索和证据评价,系统总结了 CTD-ILD 的中西医结合治疗策略和管理流程并提出了 21 条推荐意见。这些意见涵盖了 CTD-ILD 的筛查、诊断、治疗、随访、康复等关键环节,同时强调了中医辨证论治的特色及与西医联合治疗的优势。本指南旨在为中国临床医师提供科学、规范且实用的诊疗依据,以提升 CTD-ILD 患者的诊疗效果和生活质量。

【关键词】 结缔组织病;间质性肺病;中西医结合;指南

Guideline for the Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) with Integrative Traditional Chinese and Western Medicine(2025 Edition)

The Rheumatologic Diseases Professional Committee of the Chinese Association of Integrative Medicine

【Abstract】 Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) is a group of diffuse parenchymal lung disorders caused by various connective tissue diseases, with prevalence and clinical manifestations varying among CTD subtypes. In recent years, several national and international guidelines and expert consensus documents have been published to standardize the diagnosis and management of CTD-ILD. However, systematic guidance on the integrative treatment combining traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine is still lacking. To address this gap, the Rheumatologic Diseases Professional Committee of the Chinese Association of Integrative Medicine convened a multidisciplinary expert panel to develop the “2025 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease with Integrative Medicine.” This guideline, based on rigorous literature review and evidence evaluation, systematically summarized the combined traditional Chinese and Western medicine treatment strategies and management procedures for CTD-ILD, and proposed 21 recommendations covering screening, diagnosis, treatment, follow-up, and rehabilitation. The guideline highlights the distinctive advantages of TCM in personalized care and its synergistic benefits when integrated with Western medicine. It aims to offer scientific, standardized, and practical guideline for Chinese clinicians, ultimately improving the outcomes and quality of life for patients with CTD-ILD.

【Key words】 Connective tissue disease; Interstitial lung disease; Integrative traditional Chinese and Western medicine; Guideline

间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)^[1]是一组以肺间质炎症和纤维化为主要特征的弥漫性肺

实质病变,是全球范围内导致呼吸衰竭和相关死亡的重要原因之一。其中,结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)是 ILD 常见的病因之一^[2]。结缔组织病相关间质性肺病(Connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)临床表现复杂多样,治疗难度较大,对患者生存质量和预后造成显著影响。

中医药在治疗 CTD-ILD 方面展现出其独特的

doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2025.10.001
基金项目:江西省重点研发计划重点项目(20243BB191028)
通信作者:300381 天津,刘维,天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科,E-mail:fengshiliuwei@163.com
330006 江西 南昌,吴锐,南昌大学第一附属医院风湿免疫科,E-mail:ndyfy00400@ncu.edu.cn

优势^[3-4]。传统中医学将间质性肺病归为“肺痿”“肺痹”范畴,认为肺主气、朝百脉;当肺叶痿弱无用时,肺虚气亏,瘀血阻滞,寒热虚实失衡,导致肺间质纤维化^[5]。肺间质的纤维化病理过程为肺泡壁增厚、纤维组织收缩、毛细血管数量减少、经络壅闭、气血运行不畅。中医通过整体观和辨证论治的思路,关注机体的整体平衡,并根据疾病的不同阶段和患者的具体症状进行个性化治疗。因此,结合中西医的优势,采用多元化治疗策略将有助于改善患者的预后,提高生活质量。

随着 CTD-ILD 发病率和复杂性日益受到关注,国内外相关领域的研究不断深入。尽管诊疗策略的不断发展,多部国际和地区指南相继发布,但这些指南大多侧重于单一西医治疗,对于中西医结合治疗的实践尚缺乏系统性的指导。同时,CTD-ILD 患者的诊疗管理因疾病类型、临床分期及患者个体差异而复杂化,迫切需要制定适合中国临床实践的中西医结合诊疗规范。

为此,本指南的制定旨在填补中西医结合诊疗 CTD-ILD 领域的空白,进一步规范诊疗路径,优化临床决策,提升患者管理水平,为我国临床医生提供中西医结合治疗 CTD-ILD 的科学依据和实践指导。本指南参考了国内外最新的临床指南、专家共识和高质量的循证医学证据,并结合中医药治疗的研究成果,力求覆盖 CTD-ILD 的筛查、诊断、治疗、随访和康复等全流程内容。在编制过程中,指南工作组通过严格的文献检索和证据评估,组织风湿免疫科、呼吸与危重症医学科、影像学科等多学科专家,结合临床实际,进行了充分的讨论与分析,以确保指南的科学性、实用性及可操作性。

本指南已在国际实践指南注册平台^[6](<http://www.guidelines-registry.cn/>)进行注册(注册编号:PREPARE-2024CN661)。设计与制定过程参考了 2014 年《世界卫生组织指南制订手册》^[7]以及中华医学会发布的《临床诊疗指南》制订基本方法及程序^[8]。同时遵循国际指南编制标准,如《国际实践指南报告标准》(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[9],确保指南的透明性和科学性。

本指南由中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会发起,成立了多学科专家工作组,包括风湿免

疫科、呼吸与危重症医学科、中医科、药学部、感染科、影像学科、循证医学等学科的专家。由 15 名 CTD-ILD 患者组成了患者小组。指南目标患者群体为 CTD-ILD 患者。指南使用者为接诊 CTD-ILD 患者的相关科室医护人员,包括风湿免疫科、呼吸与危重症医学科、感染科、影像学科、病理科等。

通过检索 CTD-ILD 领域已经发表的指南和系统评价,并与相关专家进行讨论,确定了 38 项临床问题,由专家工作组及患者小组分别对其进行重要性分级,进行三轮德尔菲法投票后最终纳入了 9 项重要的临床问题,包括了 21 条推荐意见。

针对所确定的临床问题,指南工作组按照“人群(Participant)、干预(Intervention)、对照(Comparison)和结局(Outcome)” (PICO) 模型对问题进行解构,制定相应的检索策略。(1)检索 Medline、Embase、Cochrane Library、Epistemonikos、CBM、万方和 CNKI 等数据库,纳入系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析,检索时间为建库至 2024 年 6 月 30 日。(2)检索 Uptodate、DynaMed、CBM、万方和 CNKI 等数据库,纳入原始研究(包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等),检索时间为建库至 2024 年 6 月 30 日。(3)检索策略:根据前期筛选的临床问题确定相应的检索策略。

评估系统评价的测量工具^[10](Assessment of multiple systematic reviews, AMSTAR)、Cochrane 偏倚风险评价工具^[11](针对随机对照试验)、诊断准确性研究的质量评价工具^[12](Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2, QUADAS-2)和纽卡斯尔-渥太华文献质量评价量表^[13](Newcastle-Ottawa scale, NOS)对相应类型的原始研究进行方法学质量评价。使用 GRADE 分级方法对证据体进行评价和推荐意见进行分级。基于系统评价和 GRADE 方法,证据等级被分为高(A)、中(B)、低(C)、极低(D)四个等级,推荐等级分为强(1)和弱(2)两个级别^[7],当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利时,指南小组将其列为强推荐;当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时,则视为弱推荐。对于缺乏循证医学证据但为临床广泛关心的问题,我们采取最佳实践声明(Best practice statement, BPS)推荐方式,由专家小组采用德尔菲法达成“专家意见”。

专家组基于证据评价与分级小组提供的循证医学证据,通过三轮德尔菲法和两轮专家会议讨论,按 85% 以上的共识度最终纳入了 21 条推荐意见。推荐内容的主要特点包括:(1)首次制定中西医结合领域的 CTD-ILD 的诊治指南。(2)提出符合中国医师临床实践的 CTD-ILD 诊治流程,实用性强。(3)重视 CTD-ILD 患者的随访与评估,提出了更为具体的管理方案。

依据 WHO 和国际指南协作网对利益冲突指导原则进行利益冲突管理,工作组所有成员均填写了利益冲突声明表,声明中未发现与本指南撰写内容直接相关的利益冲突。

本指南将每五年进行更新,依据新的研究证据的出现及其对现有推荐意见的影响进行修订。指南发布后,工作组将通过多种渠道进行传播与推广,如学术期刊发表、专场会议宣讲及通过网络和新媒体平台传播,确保指南的广泛应用。

一、流行病学与早期筛查

CTD-ILD 是 ILD 的重要组成部分,占有 ILD 的 20% ~ 30%^[14]。常见引发 ILD 的 CTD 包括系统性硬化症(Systemic sclerosis, SSc)、类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、特发性炎症性肌病(Idiopathic inflammatory myopathies, IIM)、原发性干燥综合征(Primary Sjögren's syndrome, pSS)、混合性结缔组织病(Mixed connective tissue disease, MCTD)及系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)^[14]。不同 CTD 类型的 ILD 在患病率和病死率上具有显著差异^[15-16]。其中,SSc 患者的 ILD 患病率最高,可达 40% ~ 70%,尤其是在弥漫型皮肤病变和抗 Scl-70 抗体阳性患者中,其风险和进展速度更为显著。而 SLE 患者的 ILD 发生率较低,仅为 3% ~ 8%。RA-ILD 在男性患者和吸烟者中更为常见,患病率为 5% ~ 15%。在多发性肌炎/皮肌炎(Polymyositis/Dermatomyositis, PM/DM)患者中,ILD 患病率为 30% ~ 70%,抗 MDA-5 抗体阳性患者易发展为快速进展型 ILD(Rapidly progressive interstitial lung disease, RP-ILD),死亡率显著升高。pSS 相关 ILD 的发生率约为 10% ~ 20%,而 MCTD 相关 ILD 的发生率为 20% ~ 50%。总体来看,ILD 是 CTD 患者的主要死亡原因之一^[17],特别是在 SSc 和 PM/DM 相关 ILD 患者中,其五年生存率仅为 40%

~ 60%。上述流行病学特征进一步强调了对高风险 CTD 患者进行定期筛查的重要性。

对具有 ILD 发生风险的 CTD 患者应定期筛查胸部高分辨率 CT(High resolution chest CT, HRCT)和(或)肺功能测试(Pulmonary function test, PFT)^[18]。筛查策略应根据个体风险进行定制。尽管不同 CTD 中 ILD 的具体风险难以量化,但现有研究和文献已为临床医生提供了识别高危患者的主要风险因素^[18],以便进行合理的筛查和监测。在筛查对象存在不确定性时,建议临床医生继续随访,以确保患者获得及时干预。

二、病理机制与影像特点

CTD-ILD 的发病机制复杂多样,涉及遗传易感性、免疫异常、炎症反应及纤维化进程等多种病理过程^[18]。遗传易感性(如 MUC5B 基因突变)是 CTD-ILD 发生的重要因素,与肺纤维化的发生密切相关^[19]。此外,环境暴露(包括吸烟、职业性粉尘以及污染物的长期接触)被认为是疾病触发和进展的重要外部因素。CTD-ILD 的核心病理基础是自身免疫异常。T 细胞和 B 细胞的异常活化会通过释放炎症因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-17),破坏肺组织结构并诱发慢性炎症。同时,促纤维化因子转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)的过度表达通过成纤维细胞的激活,促进胶原沉积及基质过度生成,从而加剧肺纤维化。此外,肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的反复损伤及异常修复形成了纤维化的恶性循环,进一步推动疾病的进展。

不同的 CTD-ILD 类型具有各自独特的发病机制及病理特征^[19]。在 SSc-ILD 中,纤维化是疾病的主要驱动因素,抗 Scl-70 抗体阳性患者纤维化风险显著增加^[20]。TGF- β 通过激活成纤维细胞起关键作用,同时伴随血管内皮损伤及修复异常,局部缺氧进一步加重病变。而 SLE-ILD 则以免疫复合物在肺泡基底膜的沉积为主要特征,通过补体激活及炎症反应损伤肺泡结构,自身抗体及免疫复合物的形成进一步加重损伤,并可能伴随抗磷脂抗体诱发的微血管病变。在 RA-ILD 中,高滴度抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)及类风湿因子(Rheumatoid factor, RF)与寻常型间质性肺炎(Usual interstitial pneumonia, UIP)病理密切相关;此外,吸烟通过激活巨噬细胞的炎症反应及

免疫异常显著增加疾病风险。在 IIM-ILD 中,抗 MDA5 抗体阳性患者常呈现 RP-ILD。研究发现,IL-18 及 IL-6 水平升高是推动急性肺损伤及炎症的关键,同时伴随弥漫性肺泡损伤及透明膜形成的病理改变。pSS-ILD 的特征为以 CD4⁺ T 细胞为主的淋巴细胞浸润,伴随抗 Ro/SSA 抗体的异常表达,其中非特异性间质性肺炎(Nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)病理最为常见。MCTD-ILD 则表现为多种 CTD 病理重叠,抗 U1-RNP 抗体升高与 ILD 的发生密切相关。以上机制相互交织,构成了 CTD-ILD 复杂的病理生理学基础。

多项综述^[21-22]强调了 CTD-ILD 病理分型识别的重要性,尤其是胸部 HRCT 在识别和区分不同病理类型中的关键作用。HRCT 通过其独特的成像特征,能够帮助临床医生区分各类间质性肺病,从而提供明确的诊断依据并指导后续治疗。在许多病例中,HRCT 能够显示出不同类型 ILD 的特征性影像学表现,为优化治疗策略提供依据^[23]。

常见的 CTD-ILD 病理类型包括 NSIP、UIP、机化性肺炎(Organizing pneumonia, OP)、淋巴细胞性间质性肺炎(Lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)以及弥漫性肺泡损伤(Diffuse alveolar damage, DAD),每种类型在 HRCT 影像中都有其特有的表现(见表 1),通过这些影像学特征,临床医生可以较

为准确地进行病理类型的初步判断,并据此制定个体化的治疗方案。

三、临床诊断

推荐意见 1: ILD 的诊断需综合考虑症状、体格检查、肺功能检查、肺部 HRCT 所提供的线索。对于多学科会诊仍无法确诊的复杂病例,建议医生根据患者的具体情况,选择支气管镜或肺活检等侵入性手段进一步明确诊断(BPS, 专家意见)。

CTD-ILD 的诊断过程较为复杂,需要综合评估多种临床表现和实验室检查结果(如图 1)。ILD 的初步诊断通常基于肺部症状和体征,如干咳、呼吸困难、疲劳和胸痛,肺部听诊发现 Velcro 啰音。某些患者可能出现发绀、杵状指。胸部 HRCT 是诊断 ILD 的核心手段,为肺部结构改变和纤维化程度变化提供关键线索。与侵入性检测相比,HRCT 具有更高的诊断价值和安全性^[23]。PFT 能够评估肺容量、气体交换功能等,为病情分级和随访提供有价值的信息^[23]。研究表明,HRCT 结合 PFT 可以提供更全面的诊断信息。

对于已有 CTD 病史的患者,在确诊 CTD-ILD 之前,应全面排查感染、药物等其他可能导致 ILD 的因素。对于已确诊 ILD 但无明确 CTD 病史的患者,应结合临床表现,如皮疹、关节炎、口腔溃疡、口干、眼干、雷诺现象等免疫相关症状,以及自身抗体检测和

表 1 不同类型 CTD-ILD 影像学及病理学特点

病理类型	病程	影像改变	病理特征	常见 CTD
NSIP	慢性:数月至数年	双下肺野周边分布的磨玻璃影、不规则网状影伴牵拉性支气管扩张和小叶间隔增厚,蜂窝影相对少见,胸膜下相对正常的表现有助于与 UIP 的鉴别	肺间质存在不同程度慢性炎症细胞浸润(主要是淋巴细胞和浆细胞)和纤维化	IIM、SLE、pSS、MCTD、SSc、RA
UIP	慢性:数月至数年	网状影,蜂窝肺,牵拉性支气管扩张,病变主要位于基底部及外周带,伴有肺容积减少	间质性炎症,成纤维细胞灶,纤维化及蜂窝改变等多种病变并存	SSc、RA
OP	急性/亚急性:数天至数月	多发斑片实变、结节或磨玻璃影,主要分布于胸膜下和支气管血管束区,病变可呈游走性,可见支气管充气征、反晕征等	终末呼吸性细支气管、肺泡管及肺泡内机化性肉芽组织填塞	IIM、SLE、RA
LIP	慢性:数月至数年	磨玻璃影,伴有多发的小叶中心结节和薄壁囊泡	广泛肺泡间隔的淋巴细胞浸润,淋巴滤泡常见	pSS
DAD	急性:数天至数周	弥漫分布的磨玻璃影,可见实变	肺泡壁水肿和透明膜,可见气腔和肺泡壁的机化	IIM、SLE

注: NSIP:非特异性间质性肺炎; UIP:寻常型间质性肺炎; OP:机化性肺炎; LIP:淋巴细胞性间质性肺炎; DAD:弥漫性肺泡损伤; SSc:系统性硬化症; RA:类风湿关节炎; IIM:特发性炎症性肌病; pSS:原发性干燥综合征; MCTD:混合性结缔组织病; SLE:系统性红斑狼疮

其他实验室指标,参考 ACR/EULAR 相关 CTD 分类标准,以确定是否存在潜在 CTD。如果患者的临床表现和实验室结果无法符合任何特定 CTD,但符合 Mosca 等提出的未分化结缔组织病(Undifferentiated connective tissue diseases, UCTD)分类标准^[24],可诊断为 UCTD-ILD。对于上述标准均不符合但存在某些免疫特征的患者,可参照美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)和欧洲呼吸学会定义的具有自身免疫特征的间质性肺炎(Interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)的诊断标准进行诊断^[23]。

多学科讨论(Multi-disciplinary team, MDT)被广泛认为是复杂病例诊断的最佳方式^[23],尤其适用于需排除感染、肿瘤等复杂病因的 CTD-ILD 患者。MDT 通常包括呼吸科、风湿科、放射科、病理科等多学科专家,以确保诊断的全面性和准确性。在 MDT 讨论后仍无法明确肺部病变性质时,建议酌情选择

经支气管镜获取支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)进行病原学检查,或在充分权衡获益与风险的前提下,进行肺组织活检(如冷冻肺活检或外科肺活检)以获取组织学证据。冷冻肺活检作为一种较低创伤性的手段,已在部分中心显示出良好的可行性与诊断价值,适用于经验丰富的医疗团队的疑难病例评估。

四、病情监测与治疗策略

推荐意见 2:CTD-ILD 病情评估的频率应根据疾病分期、CTD 的特征及病情进展程度进行个体化调整,以便及时监控病情并调整治疗方案(BPS, 专家意见)。

多项综述及专家共识^[25-27]探讨了 CTD-ILD 及进展性纤维化间质性肺病(Progressive fibrotic interstitial lung disease, PF-ILD)的诊断、随访和管理,提出了具体的筛查和监测建议。针对 SSc、pSS、RA 相关ILD 的评估和管理方法,也有相应共识发

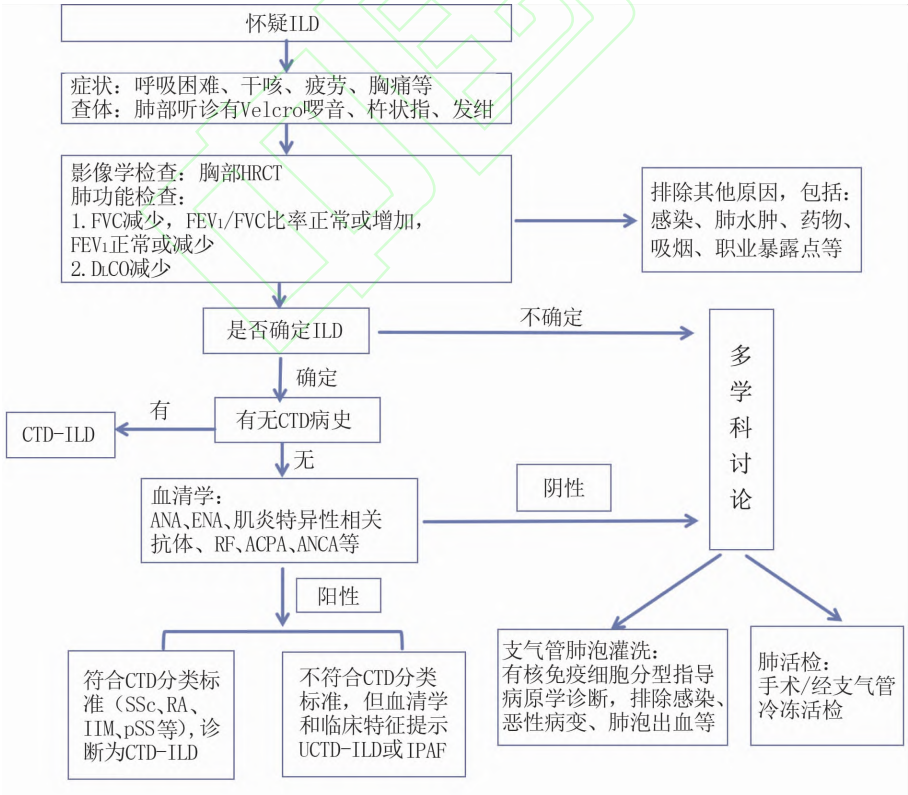


图1 CTD-ILD 诊断流程图

注:ILD:间质性肺病;FVC:用力肺活量;FEV₁/FVC:第1秒用力呼气容积/用力肺活量;DLCO:肺一氧化碳弥散量;CTD-ILD:结缔组织病相关间质性肺病;ANA:抗核抗体;ENA:可提取性核抗原;RF:类风湿因子;ACPA:抗环瓜氨酸肽抗体;ANCA:抗中性粒细胞胞浆抗体;SSc:系统性硬化症;RA:类风湿关节炎;IIM:特发性炎症性肌病;pSS:原发性干燥综合征;UCTD:未分化结缔组织病;IPAF:具有自身免疫特征的间质性肺炎

布^[28-30]。研究表明,病情评估应基于患者的疾病特征及病情进展速度进行个体化调整,从而及时调整治疗方案,改善患者生活质量。

对于急性加重期的 CTD-ILD 患者,建议每 1 至 3 个月进行一次全面评估,症状加重时则需更频繁的评估。在病情稳定期,建议每 6 至 12 个月进行一次评估。所有 CTD-ILD 患者均应至少每年进行一次胸部 HRCT 检查。

不同 CTD 类型的评估频率应根据疾病进展的特点进行个体化调整。例如,SSc-ILD 和 RA-ILD 通常进展较慢,建议每 6 至 12 个月评估一次;而 pSS 和 IIM 相关 ILD 的进展较快,建议每 3 至 6 个月评估一次。对于快速进展的 CTD-ILD 患者,尤其是抗 MDA5 抗体阳性的患者,可能需要每隔几天到每月进行一次胸部 HRCT 检查。

应根据病情进展调整评估频率,依据如 12 个月内用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)下降的速度、肺部影像纤维化的比例及 HRCT 影像特征来确定^[27]。具体建议如下:

无临床症状,12 个月内 FVC 下降 <5%,HRCT 显示纤维化面积 <10%,建议每 6 至 12 个月评估一次 PFT,每 12 个月进行一次 HRCT 检查。

轻微症状,12 个月内 FVC 下降 5% ~ 10%,HRCT 纤维化面积 <10%,建议每 3 至 6 个月评估一次 PFT,每 6 至 12 个月进行一次 HRCT 检查。

症状加重,12 个月内 FVC 下降 >10% 或肺一氧化碳弥散量(Diffusion capacity for carbon monoxide of the lung, D_LCO)下降 >15%,HRCT 纤维化面积 $\geq 10\%$,建议每 1 至 3 个月评估一次 PFT,每 3 至 6 个月进行一次 HRCT 检查。

通过上述评估策略,可根据病情变化及时调整治疗策略,预防病情进一步恶化,提高患者生活质量和生存期。

推荐意见 3: 胸部 HRCT、PFT 为评估 CTD-ILD 病情程度及疾病进展的核心手段(1, A)。

在多项共识及指南^[18, 22, 25, 28, 31-34]中均推荐胸部 HRCT、PFT 作为评估 ILD 的重要手段,根据 HRCT、PFT 的变化来判断病情进展。CTD-ILD 初次诊断时,应常规进行胸部 HRCT、PFT 检查,以获得详细的基线资料,有助于 ILD 的诊断、病理分型和预后判断。临床可根据 HRCT 影像特征对 ILD 病变性

质进行识别,对病变范围和严重性进行分析^[31]。PFT 中 FVC、 D_LCO 可作为 ILD 严重程度及进展的主要指标^[34-35]。在 SSc-ILD 的研究中,基于预后导向的风险分层,通常根据 FVC 下降的程度对病情严重程度进行分级^[36]:

轻度: $FVC\% \text{ pred} \geq 85\%$

中度: $45\% \leq FVC\% \text{ pred} < 85\%$

重度: $FVC\% \text{ pred} < 45\%$

D_LCO 下降的严重程度分级为:

轻度: $60\% \leq D_LCO\% \text{ pred} < LLN$ (正常下限)

中度: $40\% \leq D_LCO\% \text{ pred} < 60\%$

重度: $D_LCO\% \text{ pred} < 40\%$

PFT 用于判定 ILD 进展标准为 12 个月内符合以下任一条件:(1) FVC 相对下降 $\geq 10\%$ 。(2) FVC 相对下降 5% ~ <10% 及 D_LCO 相对下降 $\geq 15\%$ 。(3) FVC 相对下降 5% ~ <10% 伴随呼吸症状恶化。(4) FVC 相对下降 5% ~ <10% 伴随 HRCT 纤维化程度增加。

2023 年 ACR 指南^[37]指出,6 分钟步行距离(6MWD)可能受到关节炎、心血管疾病等非呼吸系统健康问题的影响,不推荐为 CTD-ILD 的常规监测手段。但基于多项研究显示,将步行距离与血氧饱和度参数结合起来的复合指标(如距离-饱和度乘积 DSP、距离-饱和-氧气乘积 $DSO \times P$)比单纯的 6MWD 或静态血氧饱和度具有更强的预测价值,6MWD 与血氧饱和度参数(如 DSP、 $DSO \times P$)与患者生存率之间存在显著相关性^[38,39]。运动过程中血氧饱和度的显著下降(<88%)是早期肺功能损伤的标志并用于评估疾病的严重程度。因此,专家组一致认为,在适当条件下,6MWD 可用于评估 CTD-ILD 患者的病情变化,尤其适用于无明显关节或心脏合并症的患者。

KL-6、SP-D 均由 II 型肺泡上皮细胞分泌,反映了肺部慢性炎症的程度。多项研究表明,KL-6 和 SP-D 可作为 CTD-ILD 的监测指标^[20, 40-41],将 SP-D 和 KL-6 与传统指标(如 HRCT 和 PFT)结合使用可显著提高病情评估的准确性。

推荐意见 4: 血清铁蛋白(Serum ferritin, SF)可作为 IIM-ILD 病情进展风险评估的辅助指标(2, C)。

研究系统评估了 SF 作为 IIM-ILD 患者关键生

物标志物的潜力,荟萃分析显示,IIM-ILD 患者中的 SF 水平显著升高,尤其在 RP-ILD 亚组患者中更为突出,且与疾病活动性、肺功能恶化和预后不良密切相关。研究表明,高水平 SF 不仅可反映肺部病变的严重程度,还可预测快速进展的风险和临床结局,具有重要的筛查和监测价值^[42]。SF 作为非侵入性生物标志物,可为 IIM-ILD 患者的早期风险识别、疾病管理及治疗效果评估提供依据。

推荐意见 5:糖皮质激素及免疫抑制剂在 CTD-ILD 中的使用应基于 CTD 的种类、ILD 病理类型、病情严重程度、疾病进展速度及预后不良因素进行个体化调整(1,B)。

已有研究^[18,22,31,33,38-39,43-44]对不同类型 CTD-ILD 在病情进展速度、可逆性治疗策略的差异进行了系统总结,并建议应根据 ILD 的病情进展及是否可逆性对患者进行临床分型,制定个体化的干预策略(表 2)。

研究强调了糖皮质激素(以下简称激素)和免疫抑制剂的使用需结合患者的 CTD 类型(表 3)、ILD 病理类型、病情进展及预后不良因素。激素在不同 CTD-ILD 中的敏感性和使用策略差异显著。在 SSc-ILD 患者中,激素使用应尽量避免,以减少不良事件风险,治疗上更倾向于使用免疫抑制剂和早期应用抗纤维化药物(吡非尼酮或尼达尼布)。

表 2 不同临床表型 CTD-ILD 治疗策略

临床表型	治疗目标	疾病类型	治疗策略
可逆/自限	逆转	* OP/NSIP/DAD,IIM-ILD NSIP/OP/LIP CTD-ILD SSc,IIM,RA PF-ILD	治疗原发病
可逆/进展	适度延长治疗,达到最大疗效		
急性/亚急性			强化治疗(激素,免疫抑制剂),序贯维持治疗
慢性			起始剂量大,最小剂量维持
稳定期	维持稳定		严密观察
进展,不可逆但可能稳定	防止进展		起始强化治疗,后维持治疗
进行性进展,不可逆	减缓进展		补救治疗(CD20 单抗)、抗纤维化、肺移植、关怀治疗

注:* :可见于所有类型 ILD 患者;OP:机化性肺炎;NSIP:非特异性间质性肺炎;DAD:弥漫性肺泡损伤;LIP:淋巴细胞性间质性肺炎;SSc:系统性硬化症;RA:类风湿关节炎;IIM:特发性炎症性肌病;ILD: 间质性肺病;CTD:结缔组织病;PF-ILD:进展性纤维化间质性肺病

表 3 不同 CTD-ILD 激素及免疫抑制剂治疗方案

CTD 类型	激素	免疫抑制剂	备注
SSc-ILD	一般避免使用激素,因其可能增加不良事件风险。如需要使用,应不超过泼尼松等效剂量 15~20mg/d	霉酚酸酯:2~3g,每日口服 环磷酰胺:口服:2~3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 脉冲治疗:每月 600mg/m ² 静脉注射,最多 6 个月	脉冲剂量环磷酰胺毒性较低,但大多数试验中使用的是每日口服剂
RA-ILD	泼尼松起始剂量为 0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,持续数周至数月,根据病情调整用药	霉酚酸酯、环磷酰胺(用法同上) 硫唑嘌呤:1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,口服	一部分 RA-ILD 患者即使不治疗,疾病也不进展或进展缓慢
IIM-ILD	初期需要更高剂量的泼尼松(1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	霉酚酸酯、环磷酰胺(用法同上) 钙调磷酸酶抑制剂	快速进展型: 大剂量激素冲击并联合以下一种或两种药物:环磷酰胺、钙调磷酸酶抑制剂、静脉注射免疫球蛋白
MCTD-ILD	泼尼松起始剂量为 0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,持续数周,根据病情调整用药	霉酚酸酯、环磷酰胺、硫唑嘌呤	激素联合免疫抑制剂可能增强疗效
pSS-ILD	泼尼松起始剂量为 0.5~1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、钙调磷酸酶抑制剂	重度(快速进展)患者可激素冲击(500~1000mg/d)连续 3 天
SLE-ILD	激素为标准治疗手段,初期需高剂量泼尼松(1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	霉酚酸酯、环磷酰胺、硫唑嘌呤	激素治疗对 NSIP、OP 和 LIP 类型效果较好,但 UIP 反应较差

注:SSc:系统性硬化症;RA:类风湿关节炎;IIM:特发性炎症性肌病;MCTD:混合性结缔组织病;pSS:原发性干燥综合征;SLE:系统性红斑狼疮;NSIP:非特异性间质性肺炎;OP:机化性肺炎;LIP:淋巴细胞性间质性肺炎;UIP:寻常型间质性肺炎

MCTD-ILD 和 RA-ILD 患者常采用泼尼松起始剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 持续数周至数月, 根据病情调整用药。

对于 IIM-ILD 和 SLE-ILD, 激素是标准治疗手段, 通常在治疗初期需要较高剂量的泼尼松 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。激素治疗的反应在病理类型上也有所不同, NSIP、OP 和 LIP 类型对激素反应良好, 而 UIP 的反应较差。对于 DAD 的患者, 通常需要更高剂量的激素甚至使用冲击治疗。

UIP 类型患者在使用激素时需特别谨慎。研究表明, 特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者使用激素可能增加死亡风险, 因此在 CTD 相关 UIP 类型中应避免长期使用高剂量激素^[44]。

对于病情严重、快速进展或伴有预后不良因素的 CTD-ILD 患者, 推荐采用激素联合免疫抑制剂的强化治疗策略。常用的免疫抑制剂包括环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX)、吗替麦考酚酯 (Mycophenolate Mofetil, MMF)、硫唑嘌呤 (Azathioprine, AZA) 等。对难治性 CTD-ILD 或 IIM-ILD 患者, 可考虑使用钙调磷酸酶抑制剂 (Calcineurin inhibitor, CNI), 如他克莫司 (Tacrolimus, TAC) 或环孢素 (Ciclosporin A, CsA)。

对于 CTD-ILD 患者, 特别是对传统免疫抑制治疗反应欠佳的患者, 可考虑加用生物制剂或 Janus 激酶抑制剂 (JAKi)。研究显示, 利妥昔单抗 (Rituximab, RTX) 在改善 RA-ILD、SSc-ILD 和 IIM-ILD 患者的肺功能方面具有潜力^[45-46]。托珠单抗 (Tocilizumab, TCZ) 通过阻断 IL-6 信号通路, 能够减缓 RA-ILD 患者的肺纤维化进展, 并改善肺功能^[47]。多项随机对照试验证实^[48-49] TCZ 在早期 SSc-ILD 中的疗效和安全性。阿巴西普 (Abatacept, ABA) 在 RA-ILD 的治疗中显示出较高的安全性和疗效^[50-52], 约 70% 的患者在 ABA 治疗后病情得到改善。TNF- α 抑制剂在 RA-ILD 中的使用存在争议, 因其可能增加 ILD 的风险或加重已有的 ILD 病情, 故在有 ILD 病史或肺部病变的 RA 患者中需谨慎使用 TNF- α 抑制剂^[45]。

JAKi 被推荐为 IIM-ILD 的一线治疗药物^[37], 而一项回顾性研究显示^[53], JAKi 与 ABA 相比在 RA-ILD 中具有相似的疗效, 并且在减少激素使用量方

面表现出色。JAKi 可能通过抑制促纤维化的细胞因子信号, 对 CTD-ILD 患者有一定治疗潜力^[54]。

推荐意见 6: 对于快速进展的 IIM-ILD 患者, 可联合使用 CNI。在 CNI 治疗时, 应监测患者的血压、肝肾功能、血糖、血电解质, 并定期检测血药浓度以确保用药安全 (1, B)。

一项系统评价和荟萃分析^[55]表明, CNI 可改善 IIM-ILD 患者的肺功能并提高生存率, 但相关研究的异质性较高, 尚需更多前瞻性研究进行验证。有研究证实, 高剂量糖皮质激素及环磷酰胺联合使用他克莫司可提高重度 DM-ILD 患者的生存率^[56]。对于快速进展的 IIM-ILD 患者, 特别是在急性或亚急性阶段, 联合 CNI (如他克莫司或环孢素) 与激素、环磷酰胺的治疗方案显示出改善肺功能及提高生存率的良好效果。其他研究^[57]也显示出他克莫司和环孢素在 IIM-ILD 中的疗效及安全性。一项综述^[58]比较了他克莫司与环孢素在机制、疗效和安全性方面的差异, 包括其肾毒性和神经毒性, 他克莫司相比环孢素在安全性方面表现更佳, 特别是在环孢素疗效不佳时, 转换为他克莫司可能带来更好的治疗反应。

为避免 CNI 的潜在副作用 (如肾毒性、感染及糖尿病风险), 需通过血药浓度监测来进行剂量调整。环孢素的目标血药浓度为 $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$, 而他克莫司的目标血药浓度为 $5 \sim 20 \mu\text{g/L}$, 且在病情稳定后应将剂量调整至 $5 \sim 8 \mu\text{g/L}$ 。基于 CNI 的肾毒性及对胰岛功能的影响^[59], 在治疗过程中应定期监测患者的血压、血糖、肾功能及血电解质水平, 以降低不良事件的发生风险。

推荐意见 7: 建议所有 CTD-ILD 患者接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗, 以降低流感及肺炎的发生率, 减少感染相关的住院和死亡风险 (1, A)。

回顾性队列研究^[60]表明, 接种流感疫苗能显著降低流感相关的住院率、急诊就诊率和死亡率。来自德国法定健康保险基金系统的数据显示, 流感疫苗和肺炎球菌疫苗对慢性肺病患者 (包括慢性阻塞性肺病、支气管哮喘和间质性肺病) 的保护作用显著, 降低了感染相关的住院和死亡率, 并有助于改善肺功能和整体健康^[61]。

疫苗接种是预防慢性肺病患者感染的重要策略。基于多项大规模研究的证据, 建议 CTD-ILD 患

者每年在流感季节前接种流感疫苗,以降低并发症风险。对于免疫抑制患者,建议优先选择灭活疫苗,并考虑高剂量疫苗以增强免疫反应。

此外,研究显示,肺炎球菌疫苗在 ILD 患者中的安全性和有效性较高。所有 CTD-ILD 患者都应接种该疫苗。由于免疫抑制治疗可能影响疫苗效力,推荐接种顺序为先接种 PCV15 型疫苗,6 至 12 个月后接种 PPSV23 型疫苗,以确保更广泛的保护效果。

推荐意见 8: 对于接受免疫抑制治疗的 CTD-ILD 患者,预防性使用复方磺胺甲噁唑可以减少肺炎球菌肺炎的发生率(2,A)。

一项荟萃分析^[62]指出,当耶氏肺孢子菌肺炎(Pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP)的风险超过 3.5% 时,进行预防治疗是合理的。多项研究^[63-64]表明,CTD-ILD 患者中接受免疫抑制治疗的群体属于 PJP 高风险人群,同时 ILD 本身是 PJP 患者 90 天内死亡率的独立风险因素。在非 HIV 免疫抑制患者中,复方磺胺甲噁唑(Trimethoprim-Sulfamethoxazole, TMP-SMZ)的预防性使用显著降低了 PJP 的发生率。一项随机非劣效性试验^[65]比较了三种 TMP-SMZ 剂量方案,结果显示,虽然所有方案均有效预防 PJP,但半剂量和递增剂量的安全性优于单剂量。

建议所有接受免疫抑制治疗的 CTD-ILD 患者评估 PJP 风险并进行预防,尤其是使用高剂量激素(如强的松 $\geq 20\text{mg}/\text{天}$)或 CD4⁺T 细胞计数低于 200 cells/ μL 的患者。标准预防方案为复方磺胺甲噁唑片(每片含:80 mg TMP + 400 mg SMZ),每次 2 片(160 mg TMP 和 800 mg SMZ),每周三次;可选替代方案为复方磺胺甲噁唑片每日 1 片(80 mg TMP + 400 mg SMZ)。对于低体重或肾功能不全的患者,建议使用半剂量或递增剂量。研究显示,激素治疗后的 PJP 中位发病时间为 12 周,因此预防治疗建议持续 12 至 24 周以上。使用 TMP-SMZ 治疗期间,应密切监测不良反应,如皮疹或肝肾毒性,并及时处理,必要时及时调整治疗方案。

推荐意见 9: 在我国为结核病高流行国家的背景下,建议对接受高强度免疫抑制治疗的 CTD-ILD 患者,在条件允许的医疗机构内,可考虑进行潜伏结核感染(LTBI)筛查(2,C)。

一项前瞻性队列研究^[65]显示,合并 ILD 是 CTD 患者潜伏结核感染(Latent tuberculosis infection, LT-

BI)进展为活动性肺结核的独立风险因素。尽管国际尚无针对 CTD-ILD 的 LTBI 管理意见,但鉴于我国为结核高负担国家,对于应用中/大剂量糖皮质激素(泼尼松 $\geq 30\text{mg}/\text{d}$,疗程 ≥ 4 周)者,应评估 LTBI 风险及进行筛查^[66]。筛查手段包括结核菌素皮肤试验(Tuberculin skin test, TST)或 γ -干扰素释放试验(Interferon gamma release assay, IGRA)。是否给予预防治疗,应依据患者免疫抑制强度、结核暴露风险、共病及用药相互作用综合评估后进行个体化决策。

推荐的 LTBI 预防方案是利福平单药治疗 3~4 个月,剂量为成人 10 mg/kg,儿童 15~20 mg/kg,最大剂量为 600 mg。荟萃分析表明,利福霉素类药物的短疗程(3~4 个月)治疗方案与异烟肼单药的长疗程(6~9 个月)疗效相当,但毒性更低,完成率更高。需要注意,利福平是 CYP450(特别是 CYP3A4)的强效诱导剂,可能与华法林、CNI(如他克莫司、环孢素)、托法替布及抗真菌药物等发生相互作用,影响其血药浓度。对于无法接受利福平治疗的患者,替代方案为异烟肼单药治疗 6~9 个月。根据患者病情和药物耐受性,应综合选择最适合的方案,并定期监测药物的不良反应,如肝毒性和神经系统副作用,以确保治疗的安全性和有效性。

推荐意见 10: 尼达尼布是 CTD-ILD 抗纤维化治疗的一线用药,长期使用应进行血常规、肝功能等安全性监测(1,A)。

研究显示约 30% 的 CTD-ILD 患者可能发展为进行性肺纤维化(Progressive pulmonary fibrosis, PPF),尤其是 SSc-ILD、RA-ILD 和 pSS-ILD 更为多见^[67]。多项高质量的临床试验(如 INBUILD、SEN-SCIS 等)和真实世界研究均显示,尼达尼布能够显著降低 CTD-PPF 患者的 FVC 年下降率^[68-74]。一项三期临床试验显示,尼达尼布能够显著减缓 SSc-ILD 患者的肺功能恶化,且耐受性良好^[72],研究建议对具有快速进展风险的 CTD-ILD 患者,应尽早考虑尼达尼布进行干预,以改善预后。

多项系统综述^[75-76]评估了尼达尼布和吡非尼酮在不同类型的纤维化间质性肺病(包括非 IPF 类型)中的疗效和安全性,证明了两种药物均具有抗纤维化的治疗作用。尽管吡非尼酮在某些研究中显示出改善 CTD-ILD 患者(如 SSc-ILD、IIM-ILD、RA-

ILD)肺功能的潜力^[77],但由于样本量有限及研究方法存在局限性,现有证据尚不充分,需更多大规模、设计完善的试验来进一步验证其疗效。相较之下,尼达尼布具有更多来自随机对照试验的证据支持,特别是在 SSc-ILD (SENSCIS 研究)和 PF-ILD (IN-BUILD 研究)中显示出稳定肺功能的效果,推荐其作为 CTD-ILD 抗纤维化治疗的一线药物。

52 周的随访显示,尼达尼布组中 10.2% 的患者因腹泻停药^[78]。SENSCIS 及其相关研究也证实,SSc-ILD 患者使用尼达尼布时,胃肠道反应多为轻中度,通过调整剂量可有效管理^[72, 79-80]。吡非尼酮的常见不良反应包括光敏反应和胃肠不适,大部分可通过剂量调整 and 患者教育得到控制。长期使用吡非尼酮的研究中,约 3% 的患者出现肝功能异常 (ALT 或 AST 升高超过正常值 3 倍)^[81],而在 SENS-CIS 研究中,接受尼达尼布治疗的 SSc-ILD 患者中,有 13.9% 报告了肝功能相关的不良事件。因此建议使用尼达尼布或吡非尼酮的患者定期监测肝功能,每 1~3 个月复查。尼达尼布使用过程中需特别注意血小板计数,尤其是伴有心血管疾病的患者,建议根据不良反应的严重程度调整剂量或暂停治疗。

五、中医证型与治疗

推荐意见 11:CTD-ILD 中医证型较为复杂,从已发表的文献分析归纳,常见证型可分为虚证、实证两大证候。虚证以气虚、气阴两虚及阴虚肺燥为主,病变多见于肺、肾、脾。实证以痰热、痰浊阻肺为主,常见兼夹血瘀证候 (BPS, 专家意见)。

CTD-ILD 中医证型较为复杂,至今尚无统一标准。有关 CTD-ILD 中医证型分布的相关研究共纳入 13 篇,其中涉及 RA-ILD 中医证型的临床研究 5 篇^[82-86]、pSS-ILD 1 篇^[87]、CTD-ILD 7 篇^[88-94]。证型分布规律在不同研究中仍存在较大差异。CTD-ILD 的证型多达 39 种,常见证型为痰瘀阻肺证、肺脾气虚、血瘀痰阻证、痰瘀阻肺、气阴两伤证;证素分布中痰 (53.26%)、气虚 (49.73%)、血瘀 (46.95%)、阴虚 (33.05%) 频次较高;病位证素以肺 (71.23%)、肾 (15.08%)、脾 (13.69%) 最为常见。从文献分析归纳证型总体可分为实证、虚证两大类型,病变在肺、肾、脾。研究显示,气虚、气阴两虚、阴虚肺热、血瘀、痰湿等证素频次相对更高。以 HRCT 分期,发现早、中、晚期中医证型分布存在较

大差异^[89-92]。早期的 ILD 患者中实证占比较高;中、晚期患者虚证占比逐渐增高,晚期以肺、肾气阴两虚证,肺肾气虚证为著。CTD-ILD 常兼有血瘀证,且血瘀证者呼吸困难分级 (mMRC) 更高、肺功能更差^[93-94]。

推荐意见 12:CTD-ILD 治疗方案应根据不同的证型进行个体化调整。治疗方法主要以补气养阴、清热化痰、活血化痰为主,方药选择上强调结合患者具体病情,灵活加减 (BPS, 专家意见)。

研究收集^[95]近 20 年中医文献中治疗 CTD-ILD 的中药复方,通过数据挖掘提取方药信息显示,治疗 CTD-ILD 中药涉及 140 味药,主要为补虚药、清热药、化痰止咳平喘药和活血化瘀药,药性以温性为主,药味以苦、甘、辛味为多,药物多归肺、肝、脾、胃经。除甘草外,使用频率最高的分别是黄芪、丹参、麦冬,其次为党参、北沙参、白术、白芍等补虚药,黄芩、生地黄、赤芍、鱼腥草等清热药,以及苦杏仁、半夏、瓜蒌皮、桔梗等化痰止咳平喘药,活血化瘀药则多用当归、川芎、桃仁、红花等。根据文献^[95-96]显示的中药频率及证素分布,对 CTD-ILD 常见中医证候及辨证施治方案推荐如下:

(一)实证类

1. 痰热证:咯痰黏稠,胸闷,舌红苔黄腻,脉滑数。
2. 痰浊证:痰白黏稠,胸闷,纳呆,舌苔白腻,脉滑。
3. 毒损肺络证:咳嗽频作、气短、胸闷或胸痛、痰黏难咯,脉弦滑。
4. 血瘀证:面色晦暗,舌质紫暗有瘀斑,脉弦涩。

(二)虚证类

1. 肺气虚证:咳嗽,喘促,气短,自汗,畏风寒,神疲乏力,易感冒,舌质淡,脉细虚弱。
2. 阴虚肺燥证:干咳,痰少,咯痰不爽,喘促,口干咽干,午后潮热,手足心热,盗汗,舌质红,脉细数。
3. 肺肾气虚证:咳嗽,痰白,喘促,头昏,神疲乏力,易感冒,舌质淡,脉沉细。
4. 肺肾气阴两虚证:咳嗽,痰少,喘促,胸闷,头昏,自汗,神疲乏力,腰膝酸软,舌质红,脉细数。

(三)虚证类治则与方药

1. 肺气虚证

- 治则:补肺益气

- 方药:生脉散(《内外伤辨惑论》)合百合固金汤(《医方集解》)加减。常用药物包括黄芪、党参、人参、白术、麦冬、五味子。

2. 阴虚肺热证

- 治则:滋阴清热

- 方药:沙参麦冬汤(《温病条辨》)加减。常用药物包括沙参、麦冬、天花粉、玉竹、黄芩。

3. 肺肾气虚证

- 治则:补益肺肾

- 方药:参蛤散(《宣明论方》)合金匱肾气丸(《金匱要略》)加减。常用药物包括人参、蛤蚧、熟地黄、山药、山茱萸。

4. 肺肾气阴两虚证

- 治则:补益肺肾,养阴清热

- 方药:麦味地黄丸(《医学衷中参西录》)加减。常用药物包括麦冬、熟地黄、山药、山茱萸、五味子。

(四)实证类治则与方药

1. 痰热壅肺

- 治则:清热化痰

- 方药:加减泻白散(《小儿药证直诀》),常用药物包括桑白皮、地骨皮、甘草、粳米,加减:黄芩、黄连、知母、瓜蒌、贝母。

2. 痰浊阻肺证

- 治则:化痰除湿

- 方药:二陈汤(《太平惠民和剂局方》)合三子养亲汤(《韩氏医通》)加减。常用药物包括半夏、陈皮、茯苓、桔梗、苏子。

3. 毒损肺络证

- 治则:清热解毒、化痰通络

- 方药:清热解毒汤(《温病条辨》)加减,药物包括黄芩、鱼腥草、蒲公英、丹参、赤芍、浙贝母、桔梗。

(五)兼证类治则与方药

血瘀证

- 治则:活血化痰

- 方药:血府逐瘀汤(《医林改错》)加减,药物包括当归、川芎、桃仁、红花、赤芍。

推荐意见 13:建议在临床实践中将雷公藤多苷片作为 CTD-ILD 的治疗药物,但由于其生殖毒性不

建议用于有生育需求的人群(1,B)。

雷公藤多苷片相关临床研究共 6 篇^[97-102],其中 CTD-ILD 4 篇^[97-100]、pSS-ILD 1 篇^[101]、RA-ILD 1 篇^[102]。研究以激素联合雷公藤多苷片作为治疗组,与激素组对比,结果显示联合雷公藤多苷片(20mg/次,一天三次)能够显著改善肺功能、降低 HRCT 评分及炎性因子水平。不良反应有白细胞减少、血小板减少、月经紊乱、血糖升高、胸闷、心悸等。由于雷公藤多苷片的生殖毒性,因此不建议用于有生育要求的人群。

推荐意见 14:CTD-ILD 中医证型多为复合证候,应结合主证、兼夹证候及患者的具体情况辨证施治,制定个体化中西医结合治疗方案(1A)。

CTD-ILD 的中医证素研究^[88]显示,70% 的患者均为 3 个以上的复合证素,以三证素(33.80%)和五证素(24.17%)组合形式最为多见,证型复杂。常有虚实夹杂,多见气阴两虚,兼夹瘀血、痰浊,内热等。不同 CTD-ILD 中医证型分布不同^[86-87, 89-92],临床应根据患者的主症、次症、舌象和脉象,通过辨证施治,结合不同 CTD 特点及相关检查结果,综合分析,制定个体化的中西医结合治疗方案。

推荐意见 15:中西药联合治疗应基于两者优势制定方案,以实现增效减毒的目标(BPS,专家意见)。

多项研究显示,联合激素与强免疫抑制药物(如 CTX)时,中药多采用扶正补益类方剂^[103-104],而在激素单药治疗时,中医则采取攻补兼施的方剂组合^[96, 103-105]。这些研究表明,在不同的西医治疗方案下中药组方的不同侧重。联合治疗时,需充分考虑中药在调节免疫、缓解症状方面的独特作用,同时发挥西药强效抑制免疫炎症的优势。在使用 CTX 等免疫抑制药物时,应避免使用过度攻伐的中药,以免损伤正气。在此类治疗方案中,推荐使用补气润肺类方剂,如举元煎(人参、黄芪、炙甘草),以增强患者免疫功能,减少药物副作用,并帮助更好地控制病情进展。这种中西结合的治疗模式,在保持西药治疗效果的同时,减轻副作用,提高了整体的治疗效果和患者的耐受性,具有增效减毒的协同作用。

推荐意见 16:目前有限研究表明中西医结合治疗优于单纯西医治疗,建议可以考虑中药尽早介入 CTD-ILD 的治疗方案(1,A)。

多项临床研究及荟萃分析表明,中西医结合治疗在改善肺功能、缓解症状、提升总有效率等方面优于单纯西医治疗^[96, 105]。研究显示,早期和活动期患者表现为痰热肺燥,毒损肺络,建议采用清热化痰,解毒通络的治疗方法;晚期患者多表现为气阴两虚证和血瘀为主,可选用滋阴补虚、活血化瘀的治疗策略。可以考虑尽早介入中药治疗,显著改善 CTD-ILD 患者的生活质量,延缓病情进展。

推荐意见 17: 目前有限研究表明活血化瘀法在 CTD-ILD 抗纤维化治疗中显示出一定疗效,建议酌情考虑联合应用以提高治疗效果和改善患者预后(1, B)。

检索的 7 篇研究中,6 篇涉及 RA-PF, 1 篇涉及 pSS-PF^[106-112]。结果表明,活血化瘀药物联合西药治疗比单独使用西药更能有效改善肺功能,延缓影像学进展。由于当前研究样本量较小、随访时间较短,证据质量较低,未来需大样本、长期随访的高质量随机对照试验进一步验证其疗效和安全性。活血化瘀法可作为 CTD-ILD 抗纤维化治疗的有效辅助手段,用于改善治疗效果并延缓病情进展。

推荐意见 18: 中药治疗 CTD-ILD 具有较好的安全性,但长期使用需定期监测血常规和肝肾功能,以便及时发现和处理潜在副作用(1, C)。

在检索的 92 篇研究中,中药联合西医治疗 CTD-ILD 总体安全性良好,未发生严重不良反应。然而,部分患者出现了轻度不良反应,如恶心、腹泻、白细胞减少、肝肾功能异常等^[96, 105]。长期治疗过程中需密切监测血常规和肝肾功能指标,并根据患者个体情况制定监测计划。此外,应完善中药不良反应报告系统,提高数据质量以支持中药的安全性评估。

推荐意见 19: 中药与西药联合使用时,应关注药物相互作用,避免降低疗效或增加不良反应(2, C)。

中药与西药通过 CYP450 酶系统或 P-糖蛋白代谢时,可能发生药物相互作用^[113]。例如,与 CYP3A4 底物(如他克莫司、托法替布、华法林)联合使用时,某些中药可能增加血药浓度,从而提升不良反应风险。建议联合使用中药和西药时,应检索药物之间的相互作用信息,并定期监测血药浓度,以确保安全性和疗效。

推荐意见 20: 建议 CTD-ILD 患者及早接受康复训练,包括呼吸和运动训练,以辅助改善肺功能和生活质量(1, C)。

研究表明,肺康复训练可显著改善 CTD-ILD 患者的肺功能、运动能力和生活质量^[28, 63, 114-120]。因此,建议患者尽早介入个体化的呼吸康复计划,如主动呼吸循环技术(ACBT 训练)、吸气肌训练、深呼吸训练等,并根据患者病情动态调整训练参数,在专业指导下安全实施,以确保最佳效果。

中医传统运动作为低至中等强度的运动形式,已被证明在 CTD-ILD 康复中具有重要作用。例如,导引、吐纳、八段锦、回春功等传统功法,可作为肺康复治疗的有效补充。一项随机对照试验研究证实,中医肺导引训练能够显著改善患者的 6MWD 和圣乔治呼吸问卷(Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)评分,并在 FVC 和第一秒用力呼气容积(FEV₁)方面的下降速度较对照组有所减缓,显示出较高的安全性和良好的可操作性^[117]。

此外,源自中国传统医学“回春功”的间肺康复操,在调节呼吸、增强肺功能、提高生活质量方面表现出积极效果^[118]。因此,在制定康复计划时,建议结合中医传统运动与现代呼吸康复技术,依据患者的临床表现和个体差异,制定科学的个体化康复方案,以优化治疗效果,延缓疾病进展并提高患者的生活质量。

推荐意见 21: 中医外治法(针灸、穴位贴敷等)可用于 CTD-ILD 的辅助治疗,以增强疗效并改善生活质量(1, D)。

一项随机对照研究^[121]纳入 112 例 CTD-ILD 患者,发现采用穴位贴敷配合消纤汤能提高结缔组织病合并肺间质纤维化临床疗效,在肺功能方面也有明显改善,提高患者生活质量,并未增加药物不良反应,安全性较好。徐慧卿^[122]采用针灸联合中西药物治疗也在特发性肺纤维化患者中显示出良好的疗效和安全性。尽管当前研究样本量较小、设计质量有限,但初步证据支持中医外治法作为 CTD-ILD 辅助治疗的潜力。未来需开展大样本、高质量研究验证其疗效和安全性。

六、结束语

作为国内首部聚焦 CTD-ILD 的中西医结合诊疗指南,本指南系统整合了现代医学最新循证证据

与中医药辨证论治的临床经验,制定了涵盖筛查、诊断、治疗与康复全过程的 21 条推荐意见。指南强调以胸部 HRCT 与肺功能检测为核心评估工具,倡导基于疾病类型、病理特征与进展风险的个体化诊疗策略,规范糖皮质激素、免疫抑制剂、抗纤维化药物及生物制剂的合理使用路径。在中医药部分,指南深入探讨了 CTD-ILD 的证候分型、治法规律与常用方药,明确提出中西医结合治疗在增效减毒方面的独特优势,体现了整体观念与个体辨治的有机融合。本指南旨在为临床医师提供科学、规范、可操作的诊疗依据,以提升 CTD-ILD 患者的生存质量与长期预后。未来将根据循证证据的更新和临床实践的进展,定期修订与完善本指南,持续推动本病领域的高质量发展。

指南起草负责人:刘维(天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科);吴锐(南昌大学第一附属医院风湿免疫科)

指南主要起草人:刘维(天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科);吴锐(南昌大学第一附属医院风湿免疫科);方霞(南昌大学第一附属医院风湿免疫科)

专家组成员名单(按姓氏拼音排序):曹炜(中国中医科学院望京医院风湿病科);杜娟丽(西安市第五医院/陕西省中西医结合医院风湿免疫科);范永升(浙江中医药大学附属第二医院风湿免疫科);方霞(南昌大学第一附属医院风湿免疫科);高明利(辽宁中医药大学附属医院风湿免疫科);郭刚(河北以岭医院中医风湿病科);黄传兵(安徽中医药大学第一附属医院风湿病科);何东仪(上海市光华中西医结合医院风湿免疫科);郝慧琴(山西中医药大学中西医结合风湿病科);姜萍(山东中医药大学附属医院风湿免疫科);雷玲(广西医科大学第一附属医院风湿免疫科);罗群(广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科);吕新亮(内蒙古自治区中医医院中医风湿病科);李松伟(河南中医药大学第一附属医院风湿病科);刘英(山东省中医院中医风湿科);刘维(天津中医药大学第一附属医院中医内科学);李兆福(云南中医药大学第一附属医院中医风湿病科);马武开(贵州中医药大学第二附属医院中西医结合风湿免疫科);荣晓凤(重庆医科大学附属第一医院中西医结合风湿科);涂胜豪(华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合风湿病科);谈文峰(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科);陶庆文(中日友好医院中医风湿病科);王北(首都医科大学附属北京中医医院风湿病科);王钢(甘肃中医药大学附属医院风湿骨病科);王新昌(浙江中医药大学附属第二医院风湿免疫科);王成武(长春中医药大学

附属医院风湿科);王建明(中日友好医院中医风湿科);吴锐(南昌大学第一附属医院风湿免疫科);吴沅嵘(天津中医药大学第一附属医院中医内科);肖长虹(南方医科大学中西医结合医院风湿病科);叶志中(深圳市福田区风湿病专科医院风湿免疫科);于静(辽宁中医药大学附属医院风湿免疫科);于慧敏(哈尔滨医科大学附属第二医院中医风湿科);张华东(中国中医科学院广安门医院风湿病科);赵钟文(福建中医药大学附属第二人民医院中医风湿科);曾惠琼(深圳市福田区风湿病专科医院);张俊莉(西安市第五医院中医风湿病科);照日格图(新疆维吾尔自治区中医医院风湿免疫科)

方法学专家:金雪娟(复旦大学附属中山医院流行病学室)

临床流行病学/循证医学专家:周小军(南昌大学医学院公共卫生学院)

外审专家组(按姓氏拼音排序):彭德昌(南昌大学第一附属医院医学影像科);陶金辉(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);王永福(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科);王玉光(首都医科大学附属北京中医医院呼吸与危重症医学科);熊振芳(南昌大学第一附属医院病理科);徐作军(北京协和医院呼吸与危重症医学科)

参考文献

- [1] MAHER T M. Interstitial lung disease: A review [J]. JAMA, 2024, 331(19):1655-1665.
- [2] CERRO C G, PARIMON T. Understanding interstitial lung diseases associated with connective tissue disease (CTD-ILD): Genetics, cellular pathophysiology, and biologic drivers [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):1-15.
- [3] 陶卫龙. 中医药治疗间质性肺炎概述[J]. 河南中医, 2014, 34(7):1421-1423.
- [4] 张昊, 靳端阳. 中西医结合治疗间质性肺炎的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(12):27-28.
- [5] 郭丽娅, 焦以庆, 李浩源, 等. 自身免疫特征的间质性肺炎 71 例患者中医证候特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12):5960-5963.
- [6] CHEN Y L, GUYATT G H, MUNN Z, et al. Clinical practice guidelines registry: Toward reducing duplication, improving collaboration, and increasing transparency [J]. Ann Intern Med, 2021, 174(5):705-707.
- [7] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [8] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4):250-253.
- [9] VERNOOIJ R W, 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):1-14.
- [10] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7(1):1-7.
- [11] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343:1-9.
- [12] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8):529-536.
- [13] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [EB/OL]. [2021-05-03]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [14] STORRER K M, MÜLLER C S, PESSOA M C A, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *J Bras Pneumol*, 2024, 50(1):1-11.
- [15] JOY G M, ARBIV O A, WONG C K, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(167):1-8.
- [16] MATHAI S C, DANOFF S K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. *BMJ*, 2016, 352:1-14.
- [17] FISCHER A, DU BOIS R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders [J]. *Lancet*, 2012, 380(9842):689-698.
- [18] KUWANA M, BANDO M, KAWAHITO Y, et al. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Evidence-based Japanese consensus statements [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2023, 17(1):71-80.
- [19] KAUR A, MATHAI S K, SCHWARTZ D A. Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4:1-8.
- [20] GYÓRFI A H, FILLA T, DICKEL N, et al. Performance of serum biomarkers reflective of different pathogenic processes in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(4):962-969.
- [21] WIJSENBEEK M, SUZUKI A, MAHER T M. Interstitial lung diseases [J]. *Lancet*, 2022, 400(10354):769-786.
- [22] YOO H, HINO T, HAN J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management [J]. *Eur J Radiol Open*, 2020, 8:1-11.
- [23] LEDERER C, STORMAN M, TARNOKI A D, et al. Imaging in the diagnosis and management of fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Breathe (Sheff)*, 2024, 20(1):1-17.
- [24] MOSCA M, BALDINI C, BOMBARDIERI S. Undifferentiated connective tissue diseases in 2004 [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(3 Suppl 33):S14-S18.
- [25] GEERTS S, WUYTS W, LANGHE E, et al. Connective tissue disease associated interstitial pneumonia: A challenge for both rheumatologists and pulmonologists [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2017, 34(4):326-335.
- [26] RADIĆ M, NOVAK S, BAREŠIĆ M, et al. Delphi-Based Consensus on Interstitial Lung Disease Screening in Patients with Connective Tissue Diseases (Croatian National-Based Study) [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12):1-12.
- [27] GIBSON C D, KUGLER M C, DESHWAL H, et al. Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease [J]. *Lung*, 2020, 198(4):597-608.
- [28] RAGHU G, MONTESI S B, SILVER R M, 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.
- [29] LEE A S, SCOFIELD R H, HAMMITT K M, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's [J]. *Chest*, 2021, 159(2):683-698.
- [30] CASSONE G, MANFREDI A, VACCHI C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):1-35.
- [31] KONDOH Y, MAKINO S, OGURA T, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(6):709-740.
- [32] NAMAS R, ELARABI M, FAYAD F, et al. Expert Opinion Guidance on the Detection of Early Connective Tissue Diseases in Interstitial Lung Disease [J]. *Open Access Rheumatol*, 2023, 15:93-102.
- [33] KOO S M, UH S T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: The pulmonologist's point of view [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(4):600-610.
- [34] RAJAN S K, COTTIN V, DHAR R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3):1-19.
- [35] DISTLER O, ASSASSI S, COTTIN V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(5):1-12.
- [36] SANGANI R A, LUI J K, GILLMEYER K R, et al. Clinical characteristics and outcomes in pulmonary manifestations of systemic sclerosis: Contribution from pulmonary hypertension and interstitial lung disease severity [J]. *Pulm Circ*, 2022, 12(4):1-10.
- [37] JOHNSON S R, BERNSTEIN E J, BOLSTER M B, 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 Rheu-

- matic Diseases [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76 (8) : 1182 – 1200.
- [38] KOO S M, KIM S Y, CHOI S M, et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases; Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2019, 82 (4) : 285 – 297.
- [39] HU ZW, GAO L, YU Q, et al. Use of 6-minute walk test for assessing severity of interstitial lung disease: an observational study [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2023, 40 (2) : e2023013.
- [40] ZHANG T, SHEN P, DUAN C Y, et al. KL-6 as an Immunological Biomarker Predicts the Severity, Progression, Acute Exacerbation, and Poor Outcomes of Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 1 – 11.
- [41] KAIEDA S, GONO T, MASUI K, et al. Evaluation of usefulness in surfactant protein D as a predictor of mortality in myositis-associated interstitial lung disease [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (6) : 1 – 10.
- [42] HE X, JI J Q, CHEN X X, et al. Serum ferritin as a significant biomarker for patients with idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2024, 64 : 1 – 6.
- [43] KOURANOS V, MIRANDA G, CORTE T J, et al. New treatment paradigms for connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24 (5) : 453 – 460.
- [44] NUCERA V, GERRATANA E, GIALLANZA M, et al. Efficacy of cyclophosphamide in treating connective tissue disease-related interstitial lung diseases [J]. *Drugs Context*, 2021, 10 : 1 – 9.
- [45] SHARP C, DODDS N, MAYERS L, et al. The role of biologics in treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *QJM*, 2015, 108 (9) : 683 – 688.
- [46] ZHAO Y C, GAO Y, PETNAK T, et al. Effect size of rituximab on pulmonary function in the treatment of connective-tissue disease-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1) : 1 – 14.
- [47] OTSUJI N, SUGIYAMA K, ARIFUKU H, et al. Effect of tocilizumab on interstitial lung disease (ILD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56 (Suppl 64) : 747.
- [48] KHANNA D, LIN C, FURST D E, 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.
- [49] ROOFEH D, LIN C, GOLDIN J, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (7) : 1301 – 1310.
- [50] TARDELLA M, DI CARLO M, CAROTTI M, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Short-term outcomes and predictors of progression [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (12) : 4861 – 4867.
- [51] FERNÁNDEZ-DÍAZ C, ATIENZA-MATEO B, CASTAÑEDA S, et al. Abatacept in monotherapy *vs* combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61 (1) : 299 – 308.
- [52] MENA-VÁZQUEZ N, ROJAS-GIMENEZ M, FUEGO-VARELA C, et al. Safety and Effectiveness of Abatacept in a Prospective Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (7) : 1 – 16.
- [53] TARDELLA M, DI CARLO M, CAROTTI M, et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30 (3) : 705 – 712.
- [54] HUO R X, GUO Q Y, HU J P, et al. Therapeutic Potential of Janus Kinase Inhibitors for the Management of Interstitial Lung Disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16 : 991 – 998.
- [55] BARBA T, FORT R, COTTIN V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18 (2) : 113 – 122.
- [56] LIAN L, LI M, LI Y C, et al. Combination therapy of tacrolimus, high doses of glucocorticosteroids, and cyclophosphamide against existing historical treatment for patients in severe conditions of interstitial lung diseases complicated with dermatomyositis: A retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (24) : 1 – 8.
- [57] FUJISAWA T, HOZUMI H, KAMIYA Y, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial [J]. *Respirology*, 2021, 26 (4) : 370 – 377.
- [58] LEE H, MYOUNG H, KIM S M. Review of two immunosuppressants: Tacrolimus and cyclosporine [J]. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2023, 49 (6) : 311 – 323.
- [59] CHAKKERA H A, KUDVA Y, KAPLAN B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101 (1) : 114 – 120.
- [60] MARIJIC P, SCHWARZKOPF L, MAIER W, et al. Effects of Influenza Vaccination in Patients with Interstitial Lung Diseases: An Epidemiological Claims Data Analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19 (9) : 1479 – 1488.
- [61] MOHR A, PLENTZ A, SIEROSLAWSKI A, et al. Use of Pneumococcal and influenza vaccine in patients with COPD, asthma bronchiale and interstitial lung diseases in south east Germany [J]. *Respir Med*, 2020, 174 : 1 – 6.
- [62] GREEN H, PAUL M, VIDAL L, et al. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled tri-

- als[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(9): 1052 - 1059.
- [63] HAMADA S, ICHIYASU H, INABA M, et al. Prognostic impact of pre-existing interstitial lung disease in non-HIV patients with Pneumocystis pneumonia[J]. ERJ Open Res, 2020, 6(2): 1 - 9.
- [64] UTSUNOMIYA M, DOBASHI H, ODANI T, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of Pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases; Results from a non-blinded, randomized controlled trial[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 1 - 10.
- [65] LONG W, CAI F, WANG X Y, et al. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients[J]. Infect Dis (Lond), 2020, 52(2): 80 - 86.
- [66] 邓国防, 王庆文, 陈秋奇, 等. 风湿性疾病患者合并结核分枝杆菌潜伏感染诊治的专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9): 869 - 879.
- [67] OLSON A, HARTMANN N, PATNAIK P, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey[J]. Adv Ther, 2021, 38(2): 854 - 867.
- [68] FLAHERTY K R, BROWN K K, WELLS A U, et al. Design of the PF-ILD trial: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. BMJ Open Respir Res, 2017, 4(1): 1 - 7.
- [69] NASSER M, LARRIEU S, SI-MOHAMED S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: A clinical cohort (the PROGRESS study) [J]. Eur Respir J, 2021, 57(2): 1 - 11.
- [70] WESTERINK L, NICOLAI J L J, POSTMA M J, et al. Cost-Effectiveness of Nintedanib for Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) [J]. Pharmacoecon Open, 2022, 6(5): 647 - 656.
- [71] DIXON G, HAGUE S, MULHOLLAND S, et al. Real-world experience of nintedanib for progressive fibrosing interstitial lung disease in the UK[J]. ERJ Open Res, 2024, 10(1): 1 - 10.
- [72] DISTLER O, HIGHLAND K B, GAHLEMANN M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease [J]. N Engl J Med, 2019, 380(26): 2518 - 2528.
- [73] FLAHERTY K R, WELLS A U, COTTIN V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases [J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1718 - 1727.
- [74] BOUTEL M, BOUTOU A, PITSIU G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD): A Real-World Single Center Experience[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(7): 1 - 13.
- [75] LAMB Y N. Nintedanib: A Review in Fibrotic Interstitial Lung Diseases[J]. Drugs, 2021, 81(5): 575 - 586.
- [76] AMATI F, STAINER A, POLELLI V, et al. Efficacy of Pirfenidone and Nintedanib in Interstitial Lung Diseases Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 1 - 18.
- [77] SOLOMON J J, DANOFF S K, WOODHEAD F A, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(1): 87 - 96.
- [78] CRESTANI B, HUGGINS J T, KAYE M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the open-label extension study, INPULSIS-ON[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(1): 60 - 68.
- [79] SEIBOLD J R, MAHER T M, HIGHLAND K B, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Data from the SENSISC trial[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(11): 1478 - 1484.
- [80] ALLANORE Y, VONK M C, DISTLER O, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Data from SENSISC-ON[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(12): 1722 - 1729.
- [81] LANCASTER L H, DE ANDRADE J A, ZIBRAK J D, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(146): 1 - 10.
- [82] 曹爱玲, 何海浪, 周贤梅. 类风湿关节炎相关肺间质病变中医证候分布规律及相关因素回顾性分析[J]. 中医药导报, 2019, 25(18): 93 - 96.
- [83] 彭秋伟, 姜泉, 夏聪敏, 等. 类风湿关节炎合并肺间质病变的中医证候规律研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(19): 2795 - 2799, 2805.
- [84] 张磊, 刘琦, 刘旻, 等. 回顾性分析类风湿性关节炎相关间质性肺病中医证型特征及疾病早发影响因素[J]. 天津中医药, 2017, 34(8): 518 - 521.
- [85] 李松伟, 李素云, 郭洪涛, 等. 类风湿性关节炎相关肺间质病变中医证候特征回顾性分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1077 - 1080.
- [86] 李松伟, 王济华, 杨科朋, 等. 类风湿关节炎肺间质病变患者的中医证候特征[J]. 中医杂志, 2015, 56(19): 1655 - 1658.
- [87] 郑殷望, 曲环汝, 戴薇薇, 等. 干燥综合征合并间质性肺炎的中医证型分布研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(3): 45 - 47.
- [88] 张文瑞, 杨爽. 基于文献分析结缔组织相关间质性肺病中医证型及证素分布规律[J]. 山西中医, 2021, 37(10): 48 - 50.
- [89] 袁慧琴, 陈正光, 李小圳, 等. 间质性肺病不同中医证型胸部 HRCT 评分差异及临床意义[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(2): 373 - 376.
- [90] 罗雪, 孙放, 张美怡, 等. 间质性肺病患者中医证型与呼吸困难程度及肺功能的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(4): 444 - 451.
- [91] 蔡冬洁, 胡少丹, 仕丽, 等. 间质性肺病中医证型与胸部高分辨率 CT 相关性研究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1462 - 1466.
- [92] 马莹, 冯海军. 间质性肺病中医证型与高分辨率 CT 分期及

- 评分、肺功能的相关性[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(2): 256-261.
- [93] 赵阳, 何海浪, 肖娜, 等. 不同分期肺间质纤维化中医证型与 CRP 及圣乔治评分相关分析[J]. 山西中医, 2020, 36(11): 47-49.
- [94] 赵仲雪, 吕晓东, 陈霞, 等. 肺间质纤维化中医证候学研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1448-1450.
- [95] 冯波, 陆定其, 胡文秀, 等. 中药复方治疗结缔组织病相关间质性肺病的用药规律[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(5): 619-625.
- [96] 彭艳茹, 闫世艳, 罗成, 等. 中医药联合西医治疗干燥综合征相关间质性肺疾病的临床疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(8): 980-984.
- [97] 林嘉鸿, 黎志锋, 罗绮雯, 等. 糖皮质激素联合雷公藤多苷治疗结缔组织病相关间质性肺疾病的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(2): 40-43.
- [98] 陈璇, 甘凤英, 居艳娟, 等. 雷公藤多苷治疗结缔组织病相关间质性肺病的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(29): 32-34.
- [99] 郝喜玲. 雷公藤多苷治疗结缔组织病相关间质性肺病的临床效果[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(4): 459-462.
- [100] 胡怀霞. 雷公藤多甙治疗结缔组织病相关肺间质病变的初步临床观察[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(19): 3247-3249.
- [101] 杨青兰, 马金秀, 庞玉, 等. 雷公藤多甙对原发性干燥综合征伴间质性肺病的初步临床观察[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(6): 499-502.
- [102] 李舒, 万磊, 刘健, 等. 雷公藤多苷片对类风湿关节炎合并间质性肺病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(9): 2896-2901.
- [103] 李红刚, 孔源, 向洪. 举元煎联合激素和环磷酰胺治疗结缔组织病相关间质性肺病的疗效[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(14): 1878-1881.
- [104] 潘继波, 张莉娜, 方丽华, 等. 升补宗气法联合甲泼尼龙、环磷酰胺片治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1436-1439.
- [105] 罗成, 吴聪, 张宁, 等. 中医药联合西医疗法治疗类风湿关节炎伴间质性肺疾病临床疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 744-749.
- [106] 秦晓娟, 奚娜. 活血通络汤治疗类风湿关节炎致肺间质纤维化的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 115-118.
- [107] 李锐, 叶冰玉, 刘佳钰, 等. 活血通络汤辨治类风湿关节炎合并肺间质纤维化临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(8): 1041-1043.
- [108] 相亚杰. 活血通络汤辨治类风湿关节炎合并肺间质纤维化临床研究[J]. 智慧健康, 2020, 6(4): 183-184.
- [109] 刘燊亿. 活血化痰汤治疗类风湿关节炎合并肺间质纤维化对患者肺功能的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(10): 141-143.
- [110] 陈晓云, 苏励, 顾军花, 等. 活血化痰汤治疗类风湿性关节炎并肺间质病变[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 629-631.
- [111] 张莹坤. 中西医结合治疗类风湿性关节炎并发肺间质纤维化 47 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(14): 111-113.
- [112] 耿玉青, 左振素. 左振素活血化痰汤治疗干燥综合征致肺间质纤维化的临床研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2018, 40(1): 49-52.
- [113] 张雯雯, 刘鑫, 温成铭, 等. 体外代谢体系中中药及其成分对肝脏 CYP450 代谢酶抑制作用的研究进展[J]. 药学报, 2022, 57(2): 303-312.
- [114] 崔丽华. 肺康复护理对间质性肺疾病稳定期患者生活质量的影响[J]. 中国医药指南, 2022, 20(2): 179-182.
- [115] 吴晓仙, 张鑫. 肺康复训练在间质性肺疾病稳定期治疗中的应用对患者肺功能的改善评价[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(7): 115-117.
- [116] 曹俊霞, 王蓉, 郭晓娟, 等. 新型康复器具联合呼吸肌训练在结缔组织相关性间质性肺病患者中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(17): 5-12.
- [117] 秦沙沙, 韩利娟, 朱红蕾, 等. 稳定期间质性肺病患者肺康复训练效果观察[J]. 社区医学杂志, 2020, 18(8): 603-607.
- [118] ZHOU M, ZHANG H L, LI F L, et al. Pulmonary Daoyin as a traditional Chinese medicine rehabilitation programme for patients with IPF: A randomized controlled trial[J]. Respirology, 2021, 26(4): 360-369.
- [119] 何倩文, 茅建春, 孙鼎, 等. 间肺康复操对干燥综合征合并间质性肺病患者中医疗效及肺功能的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(2): 23-26, 33.
- [120] ROCHESTER C L, ALISON J A, CARLIN B, et al. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(4): e7-e26.
- [121] 田新玮, 刘丽丹, 碧荣游, 等. 消痰汤联合穴位贴敷治疗结缔组织病合并肺间质纤维化临床研究[J]. 四川中医, 2019, 37(5): 90-93.
- [122] 徐慧卿. 针药并用治疗特发性肺纤维化疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(10): 641-642.

[收稿日期: 2025-04-20]