

专家论坛

系统性硬皮病的临床特点及血清学抗体*

复旦大学附属华山医院 杨雪 邹和建*, 上海 200040

关键词 系统性硬皮病; 罕见病; 临床特点; 血清学抗体

中图分类号 R593.25 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190201

系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)又称为系统性硬化症,是一组以皮肤增厚硬化为主要临床表现的谱系性疾病,常伴有内脏器官(包括胃肠道、肺脏、肾脏和心脏等)的结构功能异常,其病理特点存在明确的成纤维细胞增殖及胶原合成异常、免疫紊乱及微血管病变。目前为止发病原因及发病机制尚未完全明确。2018年5月,系统性硬化症正式纳入我国罕见病目录。

目前,主要依据皮损分布、内脏器官受累的临床情况及是否合并其它自身免疫性疾病,将SSc分为以下五种亚型:①弥漫性皮肤系统硬化症;②局限性皮肤系统硬化症[包括钙质沉着(Calcinosis, C)、雷诺现象(Raynaud's syndrome, R)、食道运动功能障碍(Esophageal dysmotility, E)、指端硬化(Sclerodactyly, S)、毛细血管扩张(Telangiectasis, T),CREST综合征];③无皮肤表现的系统性硬化;④重叠综合征;⑤未分化结缔组织病^[1]。

系统性硬皮病临床特点

SSc一般起病缓慢,发病年龄平均35~50岁,女性患者多见(女:男为4:1~6:1)^[2]。SSc临床表现多样,既有特异性组织和内脏受累的表现,也有慢性消耗性疾病的表现;起病前可有不规则发热、易于疲劳和体重下降等。

雷诺现象 雷诺现象是SSc最常见的首发临床症状。约95%的患者以雷诺现象为首发表现,常见为受寒后四肢末端呈现发作性苍白、发绀和潮红三相反应,偶可见于鼻尖和耳廓,其本质是因为指(趾)小动脉和微血管的痉挛和缺血。最常见的诱因有寒冷,振动或情绪激动等也可诱发,常伴局部的麻木、疼痛,遇暖后可缓解^[3]。

雷诺现象经常发作可导致局部营养性改变,如

指(趾)尖皮肤点状坏死、萎缩下陷、瘢痕及指端溃疡;指甲可出现因溃疡所致的凹陷性瘢痕。轻者出现指(趾)末端发凉、发绀、指腹变平;严重者可出现坏疽,末节指骨吸收、溶解、变短或截指等。指端缺血可导致严重的疼痛,破溃者常可合并感染;部分可合并骨髓炎^[4,5]。

甲褶毛细血管(nail fold capillary microscopy, NVC)检查可见甲褶血管床丢失、毛细血管明显减少并伴有毛细血管管袢扩张,严重者可见出血点,这些都是SSc特异性甲褶毛细血管改变,可作为雷诺现象患者未来发展至SSc的独立预测因素^[6]。可通过甲褶毛细血管镜对患者进行早期分层和管理。

皮肤表现 皮肤硬化是SSc标记性的临床特点。SSc的皮肤改变按累及范围分为局限型(皮肤)系统性硬化(limited cutaneous sclerosis, LcSSc),又称肢端型系统性硬化,以及弥漫型(皮肤)系统性硬化(diffused cutaneous sclerosis, DcSSc)。前者皮损局限于肘关节、膝关节及锁骨的远端,可有颜面、颈部受累,进展缓慢;后者除上述部位受累之外,常累及躯干^[7]。目前常用的皮肤硬化评估量表为改良的Rodnan皮肤评分(Modified Rodnan Skin Scores, MRSS)^[8]。

除外皮损范围,临床也常通过皮损的临床表现将SSc病程分为肿胀期、硬化期和萎缩期。①肿胀期:绝大多数患者早期可出现无明显诱因的非凹陷性、硬性的双手手指肿胀,水肿范围可达前臂,继而面部、颈部受累,患者自觉手指和面部皮肤发紧发胀,下肢首发相对少见。②硬化期:硬化期患者皮肤逐渐变厚变硬,皮肤逐渐出现发亮、变紧、变硬、皮革样改变、有蜡样光泽,不易捏起,皮纹不清或消失,汗毛减少。面部皮肤受累可表现为面部皱纹消失、鼻翼萎缩、鼻孔狭窄、鼻端变尖、口唇变薄、口周出现放射性沟纹、张口受限、舌系带变短、面部无表情,呈“假面具样”改变。受累皮肤可出现色素沉着和/或色素脱失为主要表现的皮肤异色症,形成黑白相间

*基金项目:国家自然科学基金(No:81871277,81671588)

*通信作者:邹和建, E-mail: hjzou@fudan.edu.cn

的“椒盐征”样皮肤改变。③萎缩期:皮肤萎缩变薄,甚至皮下组织及肌肉亦发生萎缩及硬化,紧贴于骨骼,形成“皮包骨样”改变。受累皮肤少汗、无汗伴毛发脱落,部分病例可出现受累皮肤的毛细血管扩张;指端及关节处形成点状凹陷性斑痕并易发生顽固性溃疡^[9]。这些皮肤损害是 SSc 最突出的临床表现,也是临床诊断 SSc 的主要依据。

毛细血管扩张是 SSc 的另一个常见且具有临床特点的皮肤表现,毛细血管扩张的部位常见于手掌、颜面部、上身及嘴唇,在晚期 SSc 中可见广泛的毛细血管丛状增生和扩张^[10]。此外,瘙痒也是 SSc 中另一个重要的皮肤表现,往往在早期弥漫性病变中最为突出,但病程中也可持续存在,也可发生在疾病晚期时的皮肤干燥。因瘙痒症状无明显的疾病特异性,很多患者常常会忽视,但瘙痒症状通常会严重影响患者的生活质量。

消化道表现 消化道受累是仅次于皮肤改变和雷诺现象的 SSc 的第三大主要表现。从口腔到直肠均可受累,其中以食管受累最为常见。

①口腔:张口受限,舌系带变短,牙周间隙增宽、牙龈萎缩、牙齿脱落、牙槽突骨萎缩;②食道:食道下端扩约肌功能受损导致的胃食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD);食管下 2/3 蠕动减弱可引起固体食物吞咽困难、吞咽痛,晚期可出现下段食管扩张和松弛;1/3 的 SSc 患者食管可发生 Barrett 化生,但进展为腺癌不常见;③胃:约 75% 的 SSc 患者可出现胃部受累,表现为胃部扩张、松弛,张力减低,排空延迟,出现饱腹感。胃窦静脉曲张(gastric antral vasculaturectasia, GAVE)形成“西瓜胃”,是引起 SSc 上消化道出血的原因之一;④胆道:部分原发性胆汁性肝硬化可与 SSc 重叠发生,主要见于病程较长的 LcSSc 患者;⑤小肠:常见于病程较长的 LcSSc 患者,可出现小肠麻痹性肠梗阻(假性肠梗阻)、肠憩室形成;部分出现吸收不良综合征,表现为体重下降、腹泻、贫血和营养不良,偶见肠壁囊样积气征及巨十二指肠;⑥大肠:大肠受累表现为扩张、无张力、慢性便秘和大便干结、肠梗阻、肠套叠、直肠脱垂和大便失禁等^[11]。

肺部表现 肺部受累是 SSc 最常见和最重要的内脏器官表现之一,也是最主要的致残和致死原因。2/3 以上的 SSc 患者有肺部受累,渐进性劳力性呼吸困难、活动耐受量受限和干咳是典型的临床表现,间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)和肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是最

常见的肺部并发症。

在 DeSSc 伴抗 Scl-70 阳性、抗 U3-RNP 或抗 Th/To 抗体阳性的患者,常提示有较为严重的 ILD, ILD 以非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)和普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)为主^[12,13],少数患者可见胸腔积液。诊断的金标准是病理,但目前临床中可通过高分辨率 CT(high resolution computed tomography, HRCT)进行初步鉴别。在 LcSSc 中,则 PAH 较为常见,部分合并肺血管血栓栓塞。肺部受累的程度可通过 HRCT、6 min 步行距离实验(6-minute walking test, 6MWT)、心脏彩超、右心导管、肺功能、肺一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)等综合评估^[14]。

肾脏表现 肾危象(scleroderma renal crisis, SRC)是既往 SSc 的主要死因之一。SRC 通常发生在早期 DeSSc 患者中,部分肾脏受累患者初期可无症状,但大部分患者感疲乏加重,出现气促、严重头痛、视力模糊、抽搐、神志不清等症状。严重肾脏病变表现为恶性高血压进行性肾衰竭为特征性临床表现。病程最初 2~3 年内快速进展的广泛皮肤增厚是 SRC 的危险因素,此外,抗 RNAP III 抗体阳性及短期内血压升高明显的患者进展为硬皮病 SRC 的风险也明显升高^[15]。慢性肾病可能不具有明确的临床意义,但可能与疾病的纤维化和血管病变特点相关;而间质性肾炎可能与药物等因素相关。

肌肉骨骼表现 SSc 相关的肌肉骨骼表现包括关节炎、肌腱炎和挛缩性关节病。由于皮肤增厚且与其下关节紧贴,致使关节挛缩和功能受限;由于腱鞘的炎症和纤维素性变,当腕、踝、膝等病变处主动或被动运动可感觉到皮革样摩擦感,在弥漫性皮肤病中,尤其是抗 RNA 聚合酶 III 阳性时,肌腱摩擦多见^[16];皮肤长期紧绷,指尖的指垫和骨性突起处易发生溃疡并继发感染;由于废用性萎缩肢体肌肉可出现隐匿性肌无力;长期慢性指(趾)缺血而导致指端吸收和肢端骨质溶解,常伴有骨质疏松。约 40% 病程较长的 LcSSc 患者出现皮下钙化,部分可自发性穿破皮肤并发感染^[17]。

心脏表现 SSc 的主要心脏病变为心包炎,伴或不伴有心包积液、心力衰竭和不同程度的传导阻滞或心律失常,收缩和舒张功能障碍。表现为气短、胸闷、心悸、水肿。临床检查可有室性奔马律、窦性心动过速、充血性心力衰竭,偶可闻及心包摩擦音。硬皮病相关的心脏受累可危及生命,但临床中往往

难以检测和评估^[18,19]。

皮下钙化 皮下钙化也是 SSc 一个比较有特点的临床表现,常发生于严重的 DcSSc 晚期患者。指端钙质沉着是 SSc 指端溃疡发生发展的重要辅助因素。一些小的钙化点可位于指尖和组织损伤的压力部位,如臀部、肘部等部位;部分可沉积于筋膜,形成弥漫性筋膜钙化,钙化点可进一步的合并或变大,严重者形成钙化性关节炎^[17]。皮下钙化需要与青少年发病的皮炎相鉴别。

其他临床表现 20%~30%的 SSc 患者伴有咽干和/或口干症状,部分病例可发生卡压性神经病变,如腕管综合征;SSc 中的颅神经病变常提示与 U1-RNP 抗体阳性相关,通常表现为三叉神经痛、面神经麻痹和舌咽神经痛,亦可发生亚临床型自主神经功能失调^[20]。中枢神经系统受累在 SSc 中较少见,常在重叠其它疾病如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、血管炎和干燥综合征时可能发生,当颅内血管受累时可出现复杂的偏头痛,静脉窦疾病可出现颅内高压和头痛。严重和显著的神经并发症还可能发生在 SRC 患者中,高血压和微血管疾病的结合可能解释了高血压脑病的倾向,可能与头痛、认知障碍和癫痫有关^[21]。

此外,在 SSc 中部分患者可出现性功能障碍,包括男性患者中普遍存在的勃起功能障碍及女性中常见的以会阴和阴道萎缩和纤维化导致的性交困难^[22]。因为涉及到患者隐私,在临床中较少被关注和评估。

系统性硬皮病血清学抗体

系统性硬化症是一种自身免疫性疾病,其特征之一是血清中存在不同的自身抗体,SSc 的血清学抗体具有一定的特异性,能够较好的将 SSc 与其它疾病区分开来。循环血清中的 ANA 阳性是 SSc 患者诊断和临床分组的基础及最佳的生物标志物,同时独特的 SSc 血清学抗体是临床实践中评估、诊断及预测疾病的重要工具。

目前临床中可检测抗着丝点抗体(anti-centromere antibody, ACA,包括 anti-CENP-A 和 anti-CENP-B)、抗拓扑异构酶 I 抗体(anti-topoisomerase I antibody, Scl-70)、抗 RNA 聚合酶 III(anti-RNA polymerase antibody,包括主要亚单位 RP11 和亚单位 RP155 的抗体)及抗纤维蛋白原抗体(anti-fibrillar antibody,又称为抗 U3-RNP 抗体)和抗 Th/To 等硬皮病的特异性抗体,此外还可检测硬皮病相关的抗 Ku

抗体、抗核仁组织区抗体(anti-nucleolus-organizing region antibody, anti-NOR90)、抗 PM-Scl100、抗 PM-Scl75、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和抗 RO52 抗体(anti-Ro52)等 13 种抗体。

ACA(抗 CENP-A 和抗 CENP-B)可见于 20%~40%的 SSc 患者,主要见于 LcSSc 患者,一般提示皮肤病变较轻^[23];也可见于长期的雷诺及手指肿胀的患者,同时在一些老年性原发性干燥综合征或原发性胆汁性肝硬化患者中也可检测到^[24]。严重的 ILD、心肌病或硬皮病-SRC 几乎很少在 ACA 阳性患者中发生,但有 10%~20%的患者在疾病后期可能出现 PAH^[25]。

抗 Scl-70 抗体是硬皮病的特异性抗体,可在 20%~30%的 SSc 患者中检测到,抗 Scl-70 抗体和其他硬皮病相关的自身抗体共存较为罕见(比例<1%)。2/3 的抗 Scl-70 抗体阳性的患者有 DcSSc,但皮肤增厚的进展慢于抗 RNAP III 抗体阳性的患者^[26]。70%以上的 Scl-70 抗体阳性患者病程中会出现 ILD,其中 1/4 的患者出现严重肺部病变,由于 ILD 是 SSc 患者死亡的主要原因,因此, Scl-70 抗体被认为是预后不良的标志^[27]。抗 Scl-70 抗体阳性的患者很少发展为 PAH,但 PAH 继发于 ILD 在疾病后期常可见到。与 Scl-70 抗体相关的其他重要器官包括心肌病和外周血管并发症,如指端溃疡和坏疽,特别是在疾病早期^[24]。

抗 RNAP III 抗体阳性的患者发病年龄偏大,男性比例更高。几乎所有有这种抗体阳性的患者都有 DcSSc,皮肤迅速进行性增厚,但部分患者未经治疗在疾病后期可出现增厚的皮肤自行变软^[28]。抗 RNAP III 阳性的患者发生 SRC 的风险最高,但较少发生严重的 ILD。在北欧和北美,大约 60%的 SRC 患者携带抗 RNAP III 抗体^[29,30]。在无明确皮肤硬化但合并急性肾衰竭的 SSc 患者中检测到抗 RNAP III 抗体,但这些患者最终都会出现迅速进展的皮肤增厚^[31,32]。抗 RNAP III 抗体的存在提醒医生及患者及时关注及预防 SRC 的风险,定期监测血压,以便早期发现这种并发症,并及时引入血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)在 SRC 中的预防和治疗,最近的队列中,抗 RNAP III 患者的生存率高于抗 TOPO I 患者,因为 SRC 比 ILD 更容易用 ACEI 治疗^[33]。一项使用大型数据库的病例对照研究发现,抗 RNAP III 抗体是胃窦血管扩张(西瓜胃)的危险因素之一^[34];此外,近年来的研究表明,抗 RNAP III 抗体阳

性的 SSc 患者硬皮病的发生与肿瘤的诊断有密切相关性^[35]。抗 RNAP III、ACA 和 Scl-70 阳性的 SSc 患者肿瘤患病率几乎相似,但肿瘤诊断时 SSc 疾病的持续中位数时间差异很大:抗 Scl-70 阳性、ACA 阳性和抗 RNAP III 阳性患者分别为 13.4 年、11.1 年和 1.2 年^[36]。

抗纤维蛋白原抗体(anti-fibrillar antibody)又称为抗 U3-RNP 抗体,可在 4%~10% 的 SSc 患者中发现,且在非洲裔美国人中最常见^[37]。2/3 的患者有 DeSSc,1/3 患者被归类为典型的 LeSSc。近 1/3 的患者病程中可出现非炎症性骨骼肌痉挛。有研究报道,在 SSc 早期(<2 年)的患者合并出现严重的胃肠道感染,包括伪梗阻和小肠吸收不良,与抗 U3-RNP 抗体有关^[38,39]。抗 U3-RNP 抗体阳性的患者中,出现包括ILD、PAH、心肌病和 SRC 等严重的器官受累的患者中很常见。在大型病例对照研究中,抗 U3-RNP 抗体被确定为 PAH 发展的一个独立危险因素^[40,41]。在抗 U3-RNP 抗体阳性的 DeSSc 的患者中,偶有 SRC 与 PAH 的合并发生^[42]。抗 U3-RNP 阳性患者的生存率与抗 Scl-70 抗体阳性的患者相当。

抗 Th/To 抗体在 SSc 患者中的阳性率为 2%~5%,多见于白种人,抗 Th/To 抗体几乎只出现在 LeSSc 患者中,与 ACA 阳性患者一样。抗 Th/To 抗体阳性的患者在出现如手指肿胀等其他症状前,雷诺现象的持续时间较短。严重的缺血性并发症并不常见,但这种抗体与发生在疾病早期的显著的ILD或 PAH 密切相关^[43,44]。此外,抗 Th/To 抗体阳性的患者也可出现因ILD继发的 PAH。与没有抗 Th/To 抗体的 LeSSc 患者相比,肺部并发症的频率和严重程度增加导致生存率下降^[45]。

抗 Ku 抗体在 SSc 患者中的患病率约为 2%。抗 Ku 抗体主要在重叠的 SSc 患者中检测到^[46]。大多数患者有典型的雷诺现象和硬皮病样皮肤改变,通常是 LeSSc。常伴有炎性肌病,也可有一些 SLE 的特征。部分 SLE 患者中偶尔也可检测到抗 Ku 抗体,但其他狼疮相关的自身抗体如抗 DNA 抗体始终呈阳性^[47]。抗 Ku 抗体阳性患者的发病年龄通常<40 岁,常伴有有关节炎的表现,但内脏器官受累较为罕见。抗 Ku 抗体与血管病变有关,如指端溃疡或毛细血管扩张^[48]。抗 Ku 抗体阳性的 SSc 患者一般预后良好,合并的肌炎通常较轻,对糖皮质激素治疗反应良好^[49]。

抗 NOR90 抗体存在于大约 6% 的 SSc 患者中,

抗 NOR90 抗体临床中多见于 LeSSc 患者,常伴有肺间质纤维化^[50];在 SLE、SS 和 RA 患者中也可以检测到^[51]。目前,抗 NOR90 抗体在临床中较为少见,属于 SSc 相关性抗体,特异性不强,且对随访无效,与疾病活动无关。

抗 PM-Scl 抗体通常会有亚急性肌炎的表现,也常合并雷诺现象和局限性硬皮病皮肤表现^[52],临床上常常被诊断为硬皮病-皮肌炎重叠,但部分患者也会出现皮肌炎样的皮疹。抗 PM-Scl 抗体阳性可在超过 25% 的合并肌炎的硬皮病患者中发现,但只在 2% 的硬皮病患者中发现。抗 PM-Scl 抗体阳性的患者一般预后较好,内脏器官受累少见。肌炎症状一般较轻且对糖皮质激素治疗反应良好^[53]。近期一个大型特发性炎症性肌病的横断面研究表明,9% 的患者有抗 PM-Scl 抗体阳性但没有硬皮病样皮肤表现^[54]。

PDGFR 主要由成纤维细胞活化后分泌,主要与 SSc 中皮肤增厚,僵硬等有关^[55]。抗 PDGFR 在实验中可减轻皮肤和心脏的纤维化^[56,57]。目前研究不多,属于 SSc 相关性抗体。

抗 Ro/SSA 抗体存在 15%~19% 的 SSc 患者中,也在 SLE 和干燥综合征患者中广泛存在。SSc 患者中抗 Ro52 抗体阳性多见,相反,抗 SSB 抗体在 SSc 中很少。抗 Ro/SSA 阳性的患者心脏 QT 间期延长的发生率偏高,且发生复杂室性心律失常的风险较高。抗 Ro52 抗体作为 SSc 的相关性抗体,与临床表型无关,与疾病活动无关^[58,59]。

除外目前可临床检测到的抗体,还有一些抗体也与 SSc 存在一定的相关性。DeSSc 或 LeSSc 患者中均可出现抗 U11/U12 RNP 抗体阳性,约 80% 抗 U11/U12 RNP 抗体阳性的患者中存在ILD,且常常是严重和快速进展的,有研究报道,与抗 U11/U12 RNP 阴性的ILD患者相比,抗 U11/U12 RNP 抗体阳性患者的死亡风险高出 2.25 倍^[27]。

抗 RuvBL1/2 抗体是一个较少见的特异性抗体,只出现在 1%~2% 的 SSc 患者中,抗 RuvBL1/2 抗体阳性的患者多为男性,且主要为 DeSSc 皮肤和肌炎的重叠表现。内脏器官受累一般较轻,但部分可出现明显的心肌受累^[60,61]。

抗 U1-RNP 抗体最初被描述为混合结缔组织病的血清学标志物^[62],但也可在 SSc、SLE、多肌炎/皮肌炎或原发性干燥综合征患者的血清中发现。抗 U1-RNP 抗体阳性的患者发病年龄相对较轻,一般 30 岁左右。患有这种抗体的 SSc 患者通常会伴有

炎症表现,如肌炎和关节炎。疾病早期可有雷诺现象和手指肿胀,但后期患者可发展为典型的SSc表现,大多数进展为LcSSc,约20%的人发展为DeSSc。抗U1-RNP抗体阳性的SSc患者预后良好,严重的并发症相对少见,但偶有合并PAH和ILD等严重的肺部并发症,且PAH是患者最常见的死亡原因^[63,64]。

由于这些自身抗体在SSc患者中能被特异性检测,并与一系列独特的疾病表现相关,具有很强的临床关联性,因此被广泛应用于常规临床实践中,用于诊断、分组以及预测未来的疾病表现、器官受累和预后,并帮助我们制定个体化的治疗策略;此外,SSc特异性抗体对于预测无硬皮病皮肤改变的雷诺现象患者的SSc未来发展也很有用,因为抗体的产生往往先于SSc症状的发生。但是,值得我们注意的是,自身抗体的临床相关性不是绝对的,同一种自身抗体也可出现在不同的诊断及亚组中。

结 语

总之,SSc是临床表现异质性较大的罕见病,全身组织器官均可受累,我们在充分认识SSc各类临床表现的基础上,结合循环SSc特异性自身抗体的应用,在临床实践中提高我们对疾病的认识和促进我们对疾病的管理,包括早期诊断、特定器官并发症及不同预后分组的管理,对SSc的诊断、疾病预后、风险评估及疾病管理切实提供有价值的信息。

参 考 文 献

- 1 硬皮病. 实用内科学[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社. 2630-2635.
- 2 Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37(4): 223-235.
- 3 Cutolo M, Smith V, Furst DE, et al. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(suppl 5): 45-48.
- 4 Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, et al. ESRM guidelines the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon[J]. *Vasa*, 2017, 46(6): 413-423.
- 5 Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon and digital ischaemia—pharmacologic approach and alternative treatment options[J]. *Vasa*, 2016, 45(3): 201-212.
- 6 Markusse IM, Meijs J, de Boer B, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(7): 1081-1088.
- 7 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1685-1699.
- 8 Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis [J]. *J Scleroderma Relat Disord*, 2017, 2(1): 11-18.
- 9 Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations [J]. *Clin Dermatol*, 2018, 36(4): 459-474.
- 10 Hurabiel C, Avouac J, Lepri G, et al. Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(7): 1021-1027.
- 11 Walecka I. Systemic sclerosis and the gastrointestinal tract [J]. *Prz Gastroenterol*, 2017, 12(3): 163-168.
- 12 Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(9): 1290-1296.
- 13 Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(12): 728-739.
- 14 Lopes AJ, Justo AC, Ferreira AS, et al. Systemic sclerosis: Association between physical function, handgrip strength and pulmonary function [J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2017, 21(4): 972-977.
- 15 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.
- 16 Valenzuela A, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(3): 344-349.
- 17 Baron M, Pope J, Robinson D, et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis—a longitudinal study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(12): 2148-2155.
- 18 Kruszc A, Kotyla P. Heart involvement in systemic sclerosis [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2016, 41(243): 156-159.
- 19 Ross L, Prior D, Proudman S, et al. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(5): 874-887.
- 20 Yagci I, Kenis-Coskun O, Ozsoy T, et al. Increased stiffness of median nerve in systemic sclerosis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 434.
- 21 Bougea A, Anagnostou E, Spandideas N, et al. An update of neurological manifestations of vasculitides and connective tissue diseases: a literature review [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13(4): 627-635.
- 22 Bruni C, Raja J, Denton CP, et al. The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(12): 1111-1115.
- 23 Perosa F, Prete M, Di Lernia G, et al. Anti-centromere protein A antibodies in systemic sclerosis: Significance and origin [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 102-109.
- 24 Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum anti-nuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(1): 75-83.
- 25 Joven BE, Escribano P, Andreu JL, et al. 2013 ACR/EULAR systemic sclerosis classification criteria in patients with associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(6): 870-876.
- 26 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(7): 104-109.
- 27 Kuwana M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: Utility in diagnosis and disease subsetting [J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(2): 56-63.
- 28 Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 1045-1052.
- 29 Callejas-Moraga EL, Guillén-Del-Castillo A, Marín-Sánchez AM, et al. Clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibody in a single centre in Spain [J]. *Clin Exp Rheu-*

- matol,2019,Epub ahead of print.
- 30 Penn H,Howie AJ,Kingdon EJ,et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes [J]. QJM,2007,100(8):485-494.
 - 31 Bhavsar SV,Carmona R. Anti-RNA polymerase III anti-bodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis in the absence of skin disease [J]. J Clin Rheumatol,2014,20(7):379-382.
 - 32 Takada D,Hoshino J,Kikuchi K,et al. Anti-RNA polymerase III antibody-associated scleroderma renal crisis in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis:A case report[J]. Mod Rheumatol,2018,28(2):369-372.
 - 33 Codullo V,Cavazzana I,Bonino C,et al. Serologic profile and mortality rates of scleroderma renal crisis in Italy[J]. J Rheumatol,2009,36(7):1464-1469.
 - 34 Ghrénassia E,Avouac J,Khanna D,et al. Prevalence,correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis;a EU-STAR case-control study[J]. J Rheumatol,2014,41(1):99-105.
 - 35 Monfort JB,Mathian A,Amoura Z,et al. Cancers associated with systemic sclerosis involving anti-RNA polymerase III antibodies [J]. Ann Dermatol Venereol,2018,145(1):33-36.
 - 36 Shah AA,Rosen A,Hummers L,et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies[J]. Arthritis Rheum,2010,62(9):2787-2795.
 - 37 Aggarwal R,Lucas M,Fertig N,et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheum,2009,60(4):1112-1118.
 - 38 Nishimagi E,Tochimoto A,Kawaguchi Y,et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement[J]. J Rheumatol,2007,34(10):2050-2055.
 - 39 Murata KY,Nakatani K,Yananeki M,et al. Anti-U3 ribonucleoprotein antibody-positive inflammatory myopathy: a case report [J]. J Med Case Rep,2016,10:169.
 - 40 Coghlan JG,Galiè N,Barberè 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.
 - 41 Steen V,Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement[J]. Arthritis Rheum 2003,48(2):516-522.
 - 42 Gündüz OH,Fertig N,Lucas M,et al. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension:a report of eleven cases[J]. Arthritis Rheum,2001,44(7):1663-1666.
 - 43 Mitri GM,Lucas M,Fertig N,et al. A comparison between anti-Th/To-and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement [J]. Arthritis Rheum,2003,48(1):203-209.
 - 44 Koenig M,Senécal JL,Mahler M. Seroconversion from Anti-Th/To to Anticentromere Antibodies in a Patient with Systemic Sclerosis[J]. J Rheumatol,2017,4(12):1938-1939.
 - 45 Markusse IM,Meijs J,de Boer B,et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis;complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies[J]. Rheumatology (Oxford),2017,56(7):1081-1088.
 - 46 Hoa S,Hudson M,Troyanov Y,et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects;clinical associations[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(35):e4713.
 - 47 Cavazzana I,Fredi M,Taraborelli M,et al. A subset of systemic sclerosis but not of systemic lupus erythematosus is defined by isolated anti-Ku autoantibodies[J]. Clin Exp Rheumatol,2013,31(2 Suppl 76):118-121.
 - 48 Yoshida T,Yoshida M,Mitsuyo K,et al. Dropped Head Syndrome and the Presence of Rimmed Vacuoles in a Muscle Biopsy in Scleroderma-polymyositis Overlap Syndrome Associated with Anti-Ku Antibody [J]. Intern Med,2018,57(6):887-891.
 - 49 Stochmal A,Czuwara J,Trojanowska M,et al. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis; an Update [J]. Clin Rev Allergy Immunol,2019,Epub ahead of print.
 - 50 Liaskos C,Marou E,Simopoulou T,et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis[J]. Autoimmunity,2017,50(7):414-421.
 - 51 Fujii T,Mimori T,Akizuki M. Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays [J]. Arthritis Rheum,1996,39(8):1313-1318.
 - 52 D'Aoust J,Hudson M,Tatibouet S,et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/ Scl antibodies in systemic sclerosis;a multicenter study of 763 patients [J]. Arthritis Rheumatol,2014,66(6):1608-1615.
 - 53 Wodkowski M,Hudson M,Proudman S,et al. Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects [J]. Autoimmunity,2015,48(8):542-551.
 - 54 Brouwer R,Hengstman GJ,Vree Egberts W,et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis [J]. Ann Rheum Dis,2001,60(2):116-123.
 - 55 Berger M,Steen VD. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma [J]. Autoimmun Rev,2017,16(10):1029-1035.
 - 56 Makino K,Makino T,Stawski L,et al. Blockade of PDGF Receptors by Crenolanib Has Therapeutic Effect in Patient Fibroblasts and in Preclinical Models of Systemic Sclerosis [J]. J Invest Dermatol,2017,137(8):1671-1681.
 - 57 Makino K,Makino T,Stawski L,et al. Blockade of PDGF Receptors by Crenolanib Has Therapeutic Effect in Patient Fibroblasts and in Preclinical Models of Systemic Sclerosis [J]. J Invest Dermatol,2017,137(8):1671-1681.
 - 58 Lazzarini PE,Acampa M,Guideri F,et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases[J]. Arthritis Rheum,2004,50(4):1248-1252.
 - 59 Lazzarini PE,Capeocchi PL,Acampa M,et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults;the role of antibody level and specificity[J]. Arthritis Care Res,2011,63(10):1463-1470.
 - 60 Pauling JD,Salazar G,Lu H,et al. Presence of anti-eukaryotic initiation factor-2B,anti-RuvBL1/2 and anti-synthetase antibodies in patients with anti-nuclear antibody negative systemic sclerosis [J]. Rheumatology (Oxford),2018,57(4):712-717.
 - 61 Kaji K,Fertig N,Medsger TA Jr,et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2;a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2014,66(4):575-584.
 - 62 Sharp GC,Irvin WS,Tan EM,et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) [J]. Am J Med,1972,52(2):148-159.
 - 63 Asano Y,Ihn H,Yamane K,et al. The prevalence and clinical significance of anti-U1 RNA antibodies in patients with systemic sclerosis [J]. J Invest Dermatol,2003,120(2):204-210.
 - 64 Rice LM,Mantero JC,Stratton EA,et al. Serum biomarker for diagnostic evaluation of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis[J]. Arthritis Res Ther,2018,16,20(1):185.

(2019-03-01 收稿)